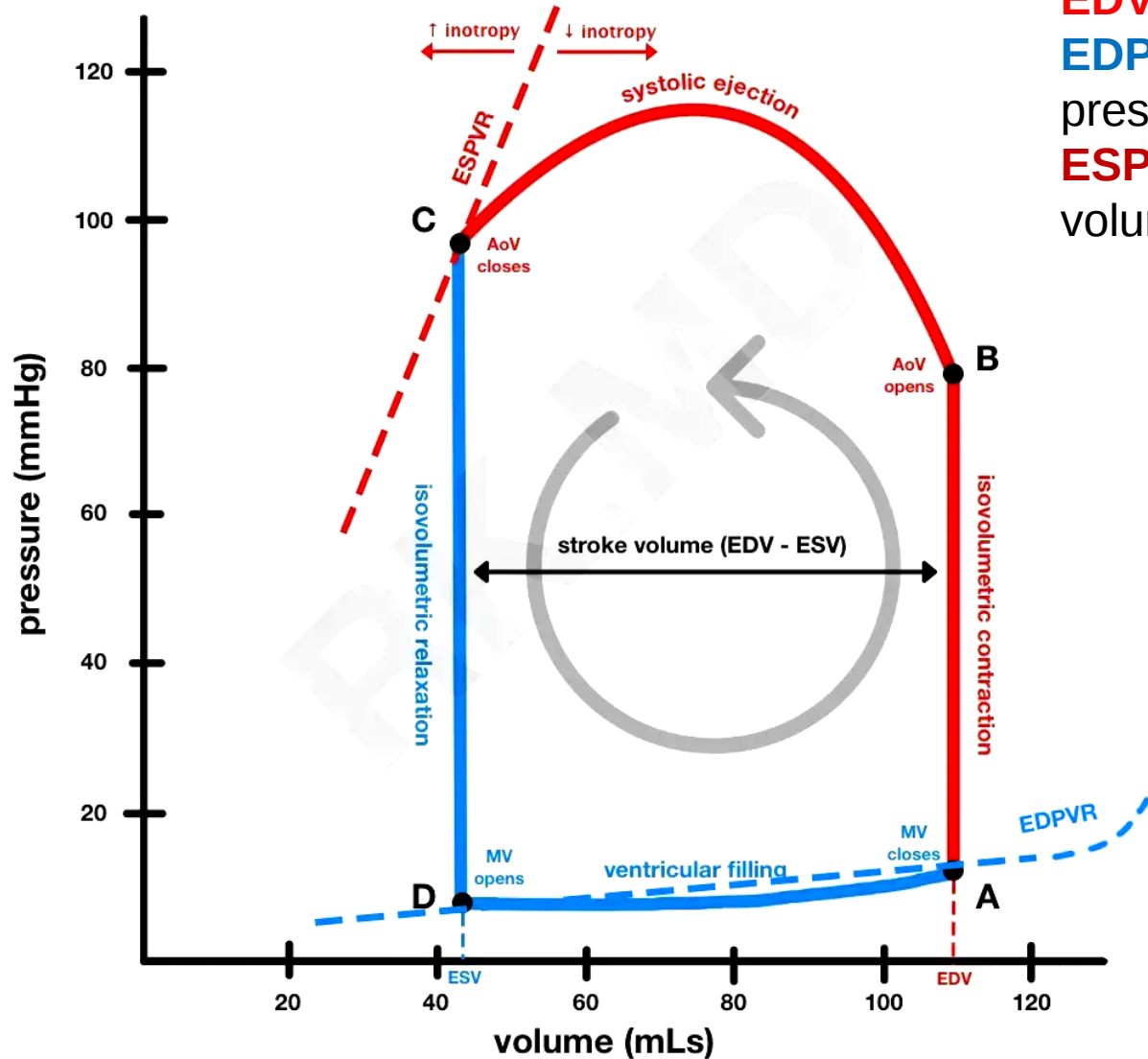


Механизмы регуляции деятельности сердца.

Механизмы регуляции сердечной деятельности

- **Внутрисердечные**
- **Внесердечные**
 - **Нервные** с участием автономной нервной системы (рефлекторно).
 - **Гуморальные**

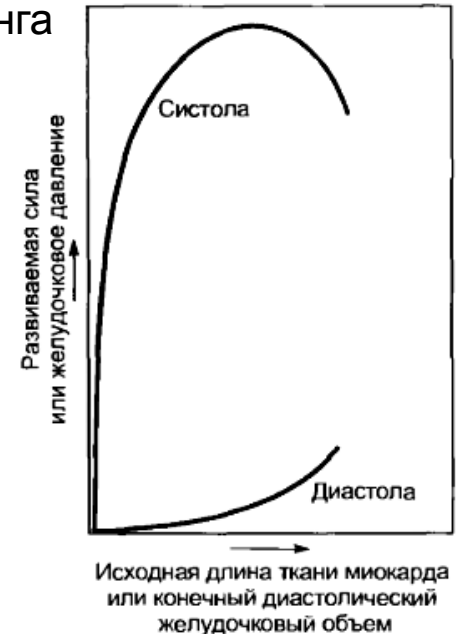
P-V LOOP



ESV - end-systolic volume
EDV - end-diastolic volume
EDPVR - end-diastolic pressure-volume relationship
ESPVR - end-systolic pressure-volume relationship

Местные – внутрисердечные

Соотношение Франка-
Старлинга



1. Внутриклеточная регуляция

- Гетерометрический тип -

закон Франка-Старлинга (сердца) - сила сокращения в систолу зависит от степени растяжения миокарда в диастолу.

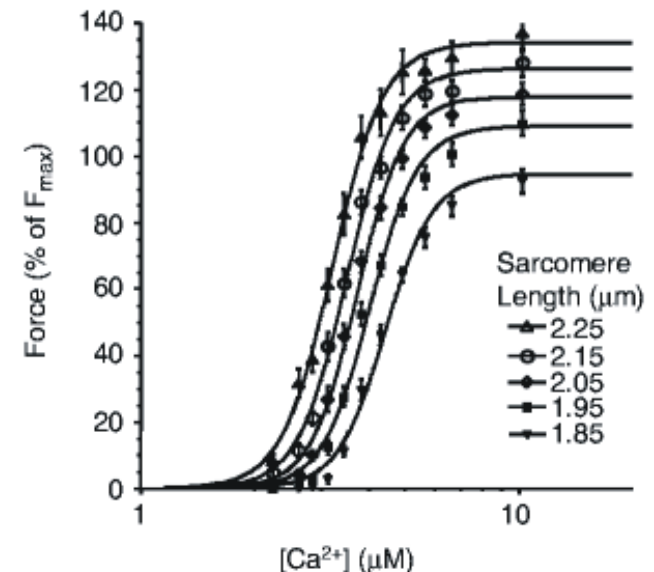
2.0 - 2.4 μm - длина саркомера мышечного волокна обеспечивающая максимальную силу сокращения – максимальное количество образующихся комплексов “актин – миозин”.

Диастолическое давление наполнения в норме 0-7 мм рт.ст., а средняя длина саркомера равна 2.2 μm . Максимальная возможная длина 2.6 μm .

Первый предложенный механизм – когда кардиомиоцит растягивается, должно происходить уменьшение площади поперечного сечения волокна. Поскольку количество миофиламентов постоянно, расстояние между ними должно уменьшаться.

Такая близость приводит к **увеличению вероятности образования поперечных мостиков**.

Следовательно, увеличение силы сокращения может происходить без повышения уровня ионов Ca^{2+} .

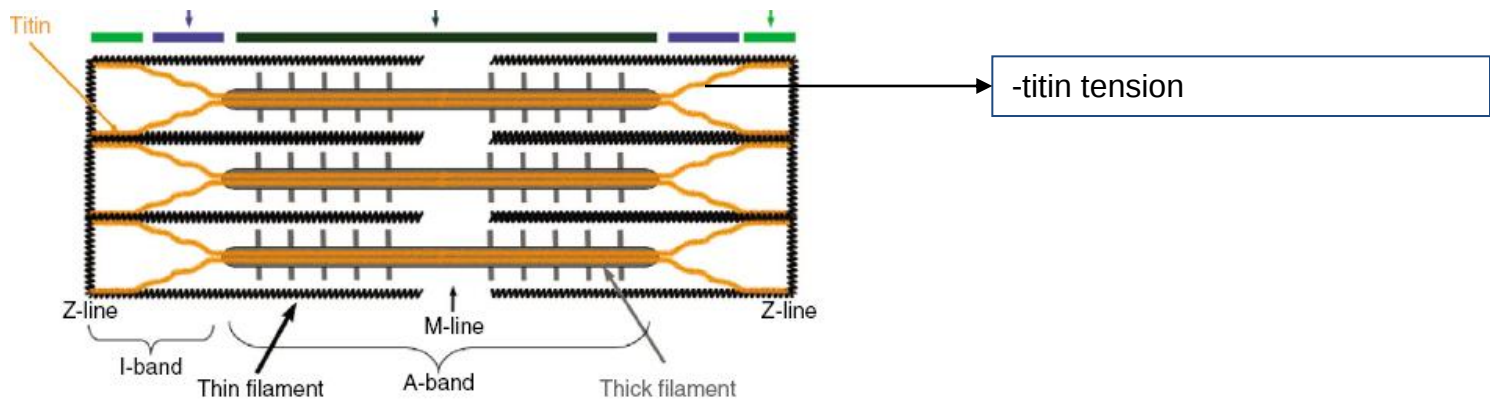
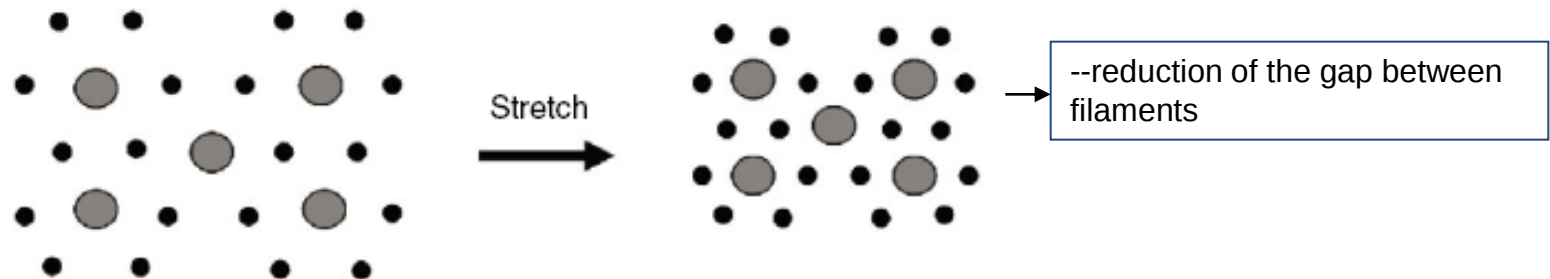
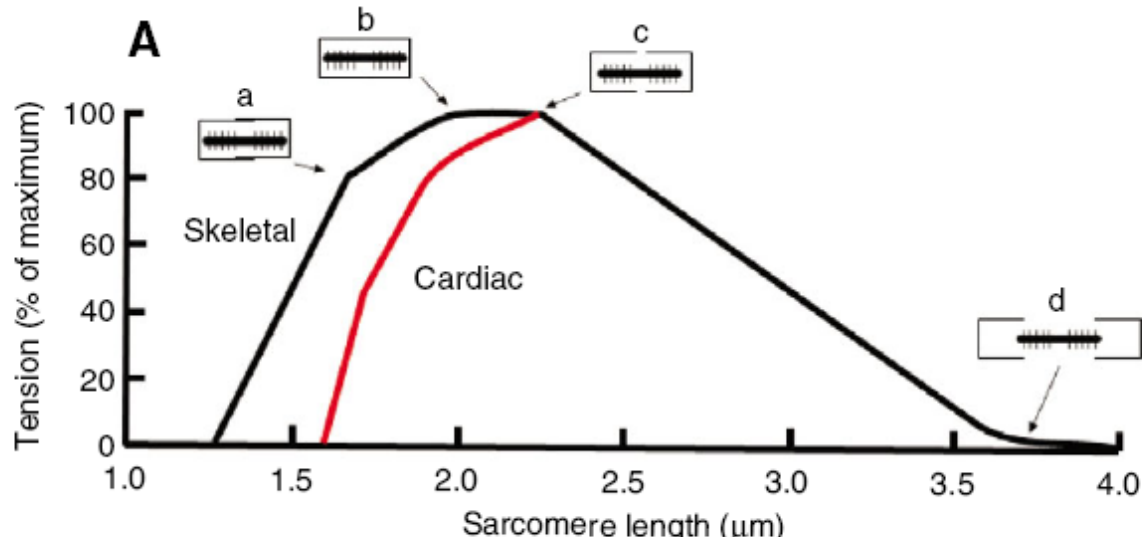


Второй предложенный механизм заключается в **изменении степени перекрытия толстых и тонких нитей при растяжении саркомера**. Этот механизм может быть актуален для малой длины саркомера, но дальнейшее его удлинение за пределы оптимальной зоны перекрытия, должно уменьшать количество поперечных мостиков. Следовательно, этот механизм не может объяснить феномен F-S при больших значениях длины саркомера.

Третий предложенный механизм заключается в том, что при удлинении саркомеров **изменяется чувствительность сократительного аппарата к Ca^{2+}** . Экспериментальные данные свидетельствуют о том, что образование поперечных мостиков способствует активации соседних миозиновых головок и взаимодействию актиновых и миозиновых филаментов. Повышенная чувствительность к ионам Ca^{2+} способствует образованию поперечных мостиков и увеличению силы сокращения. Кроме того, предполагается, что **тутин** может модулировать – изменять либо чувствительность к ионам Ca^{2+} , либо межфиламентное расстояние, способствуя F-S механизму.

Введение в магистральные вены всего 1-2% от общей массы циркулирующей крови уже достаточно для проявления феномена F-S. Тогда как рефлекторные механизмы, срабатывают при увеличении объема циркулирующей крови на 5-10%.

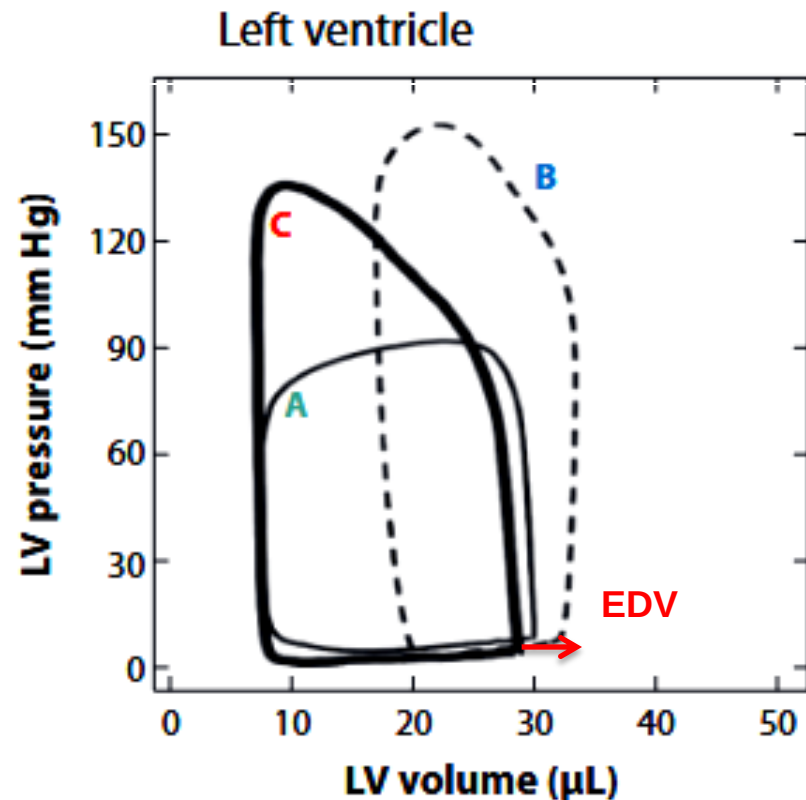
Frank Starling relation



- Гомеометрический тип

эффект Анрепа - зависимость силы сокращения от давления в аорте без изменения величины притока крови к сердцу и степени растяжения миокарда в диастолу.

Это адаптивная реакция увеличения сократимости левого желудочка после острого повышения постнагрузки.



TAC - transverse aortic constriction

— A Control

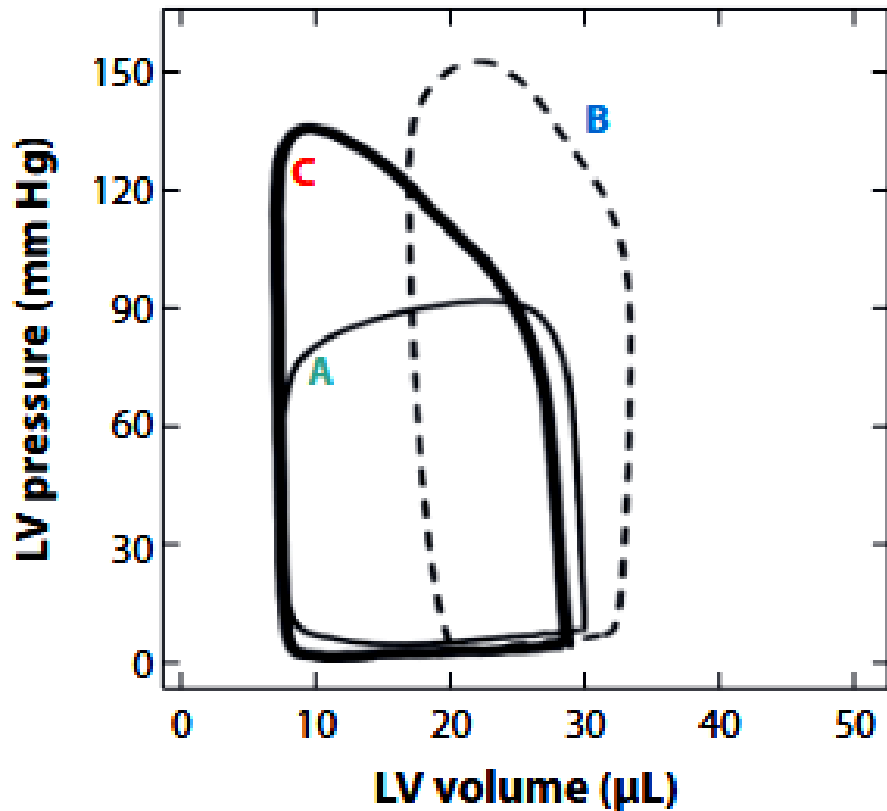
- - - B TAC 1 min

Увеличивается конечный диастолический объем (EDV), который задействует механизм F-S увеличивающий силу сокращения.

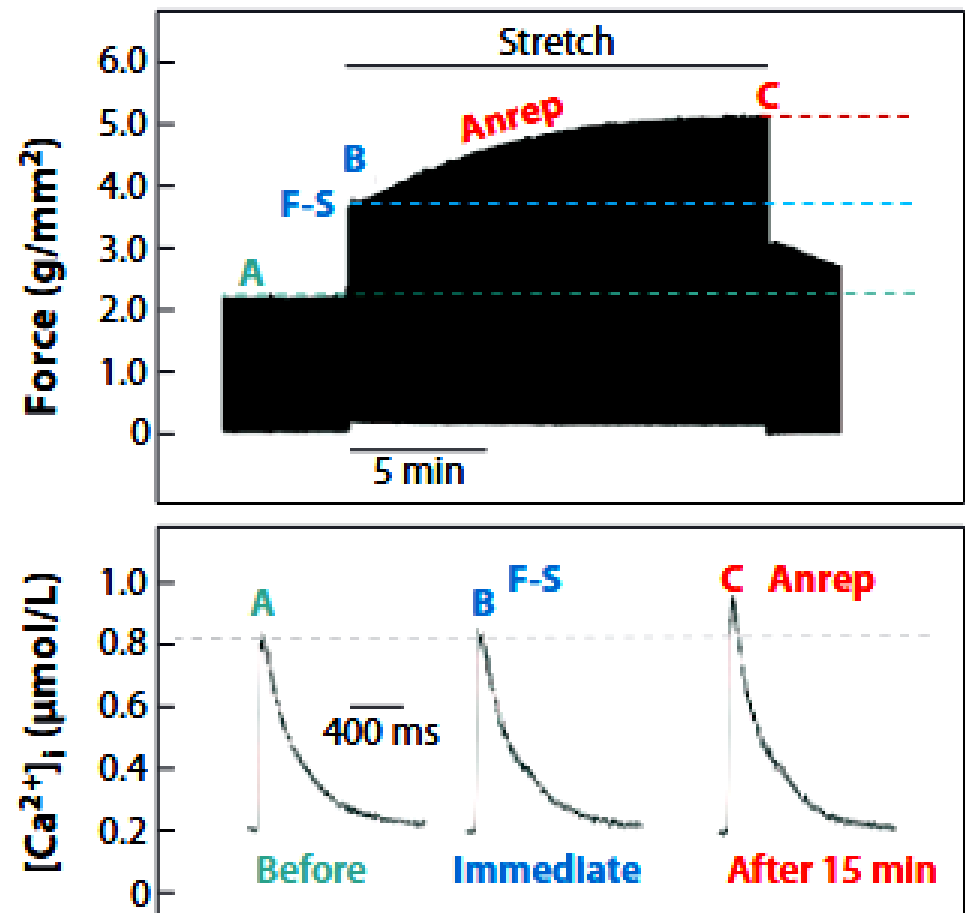
— C TAC 30 min

EDV возвращается к норме и высокая сократимость определяется эффектом Анрепа

Left ventricle



Papillary muscle

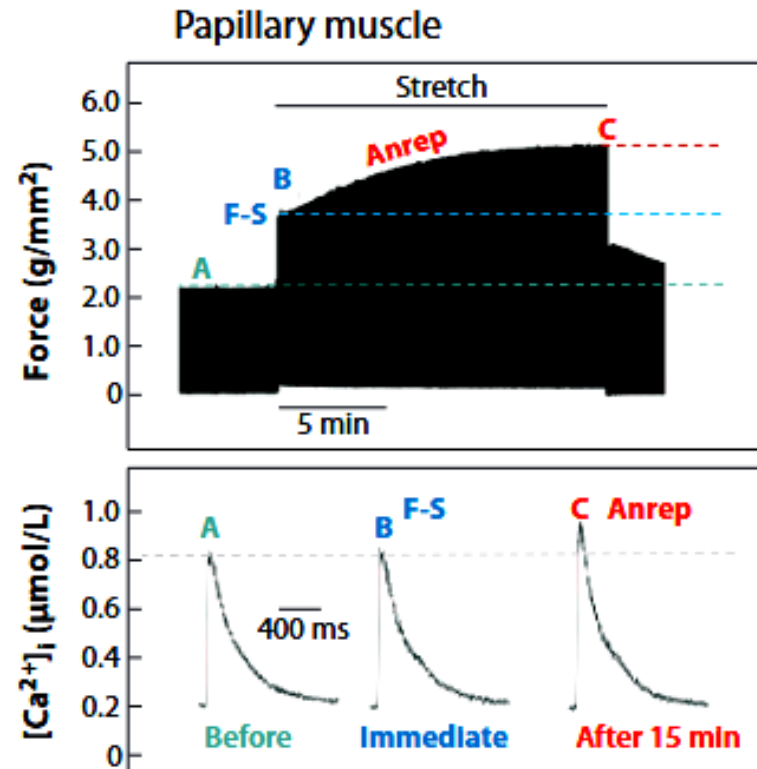


- A Control
- - - B TAC 1 min
- C TAC 30 min

- связан с улучшением кровотока и его перераспределением из эпикарда в эндокард.

Увеличение силы сокращений обусловлено повышением чувствительности ТnC к ионам Ca^{2+} . При растяжении сердечной мышцы происходит быстрое увеличение развиваемой силы, известное как механизм Франка-Старлинга.

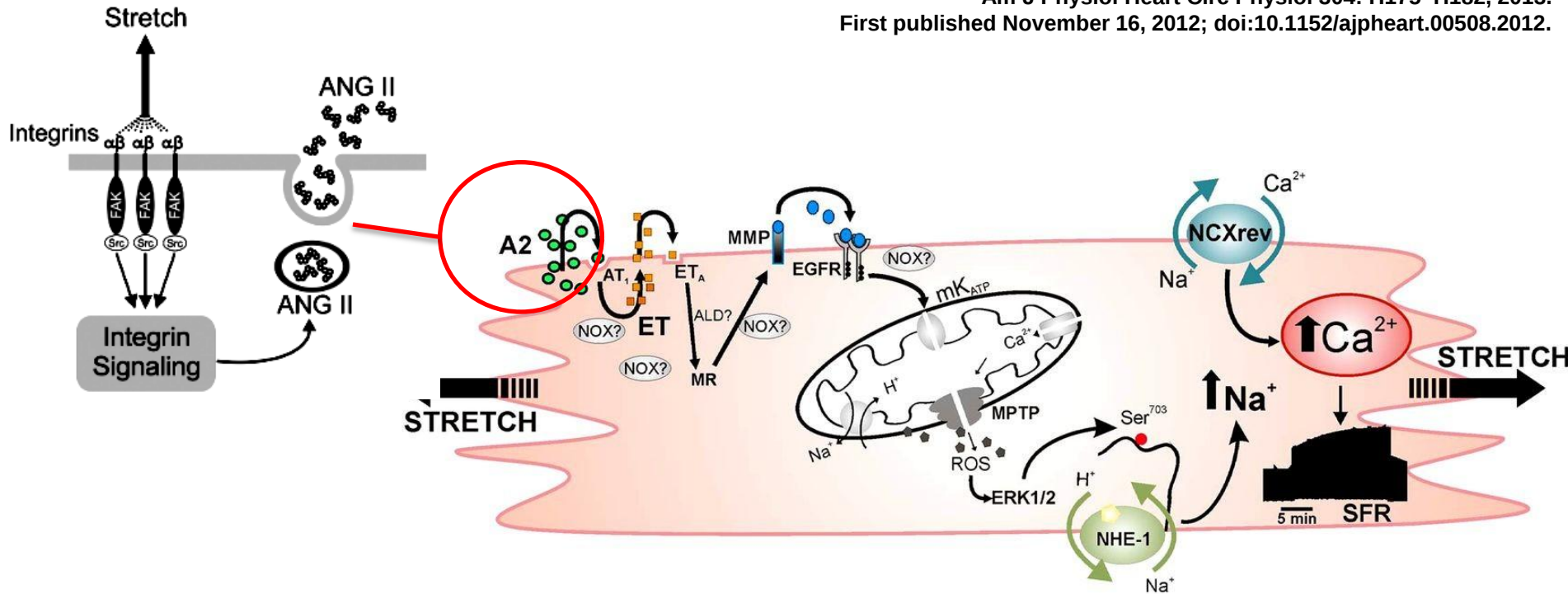
После первоначальной быстрой реакции на растяжение происходит медленное (постепенное) увеличение развиваемой силы, называемое реакцией медленного кровотока, в течение 10-15 мин. из-за **увеличения амплитуды транзистента ионов Ca^{2+}** (усиление притока Ca^{2+} через сарколемму через NCX работающий в обратном направлении).

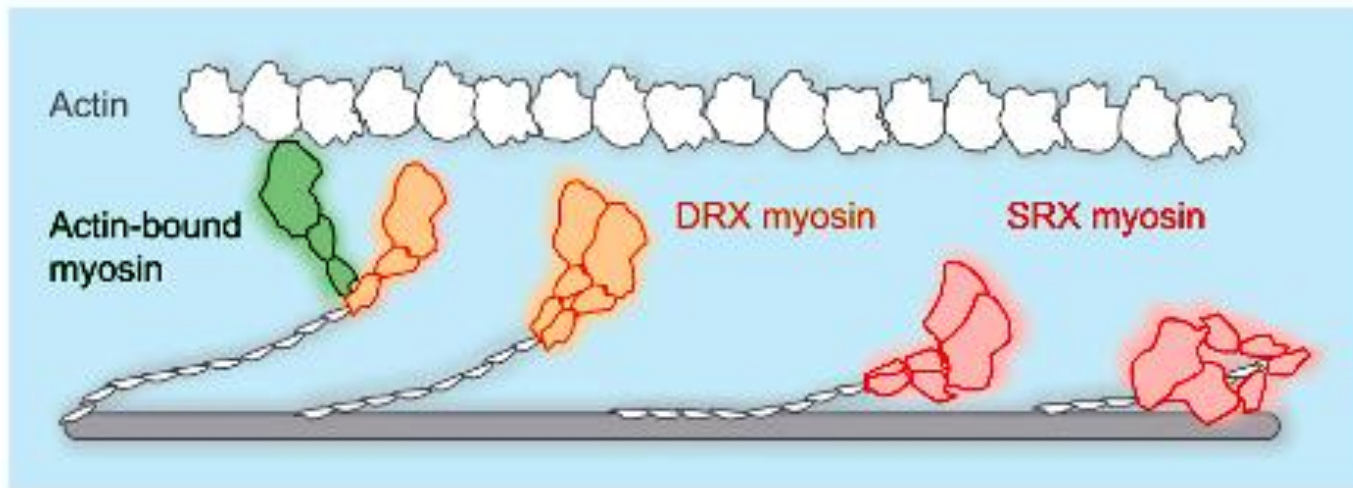


Аутокринные/паракринные механизмы эффекта Анрепа.

Цепочка событий, вызванных растяжением миокарда, включает:

- 1) выброс ангиотензина II (A2),
- 2) выброс эндотелина (ET),
- 3) активацию минералкортикоидного рецептора (MR),
- 4) трансактивацию рецептора эпидермального фактора роста (EGFR),
- 5) повышенное образование митохондриальных АФК (ROS),
- 6) активация редокс-чувствительных киназ, изменяющих работу Na^+/H^+ -обменника миокарда (NHE1),
- 7) увеличение внутриклеточной концентрации ионов Na^+ и
- 8) увеличение амплитуды Ca^{2+} транзientа посредством работы $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$ -обменника.





Концепция трех функциональных состояний миозина. (i) связанное состояние - миозин-актин и два состояния (ii, iii) без взаимодействия сократительных белков и разной вероятностью образования поперечных мостиков.

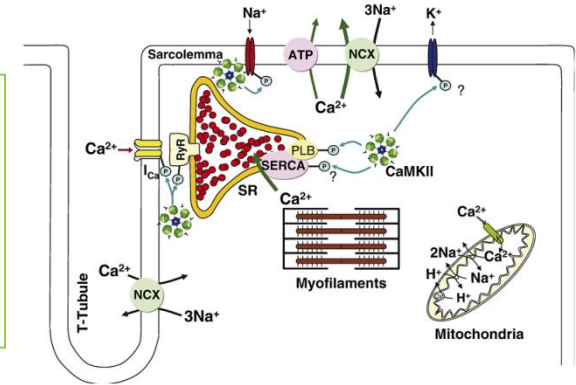
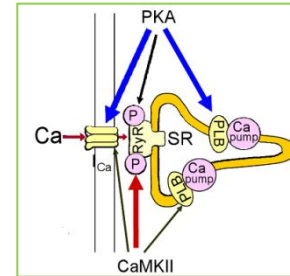
- (i) **сверх - расслабленное состояние - super-relaxed (SRX) state.** В этом энергосберегающем состоянии, миозин не участвует в цикле образования поперечных мостиков не взаимодействуя с актином. Считается, что примерно 55% головок миозина остаются в SRX состоянии, фактически удерживаемые в резерве.
- (ii) **состояние неупорядочного расслабления - disordered-relaxed (DRX) state.** Каждое из этих состояний характеризуется своей скоростью гидролиза АТФ.

В первом состоянии, когда миозин связан с актином, происходит быстрый гидролиз АТФ (<1с). Второе и третье состояние с низкой скоростью гидролиза АТФ:

- (ii) DRX состояние (с примерно в 100 раз меньшей активностью АТФ-азы (<30 с), и
- (iii) SRX состояние с еще большим, более чем 5-кратным снижением АТФ-азной активности по сравнению с состоянием DRX (>100 с).

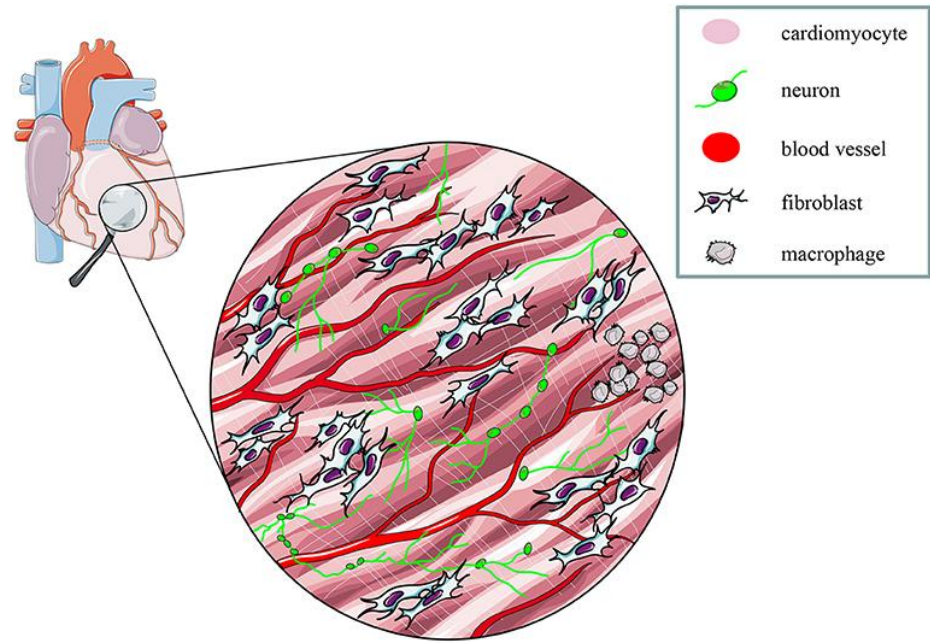
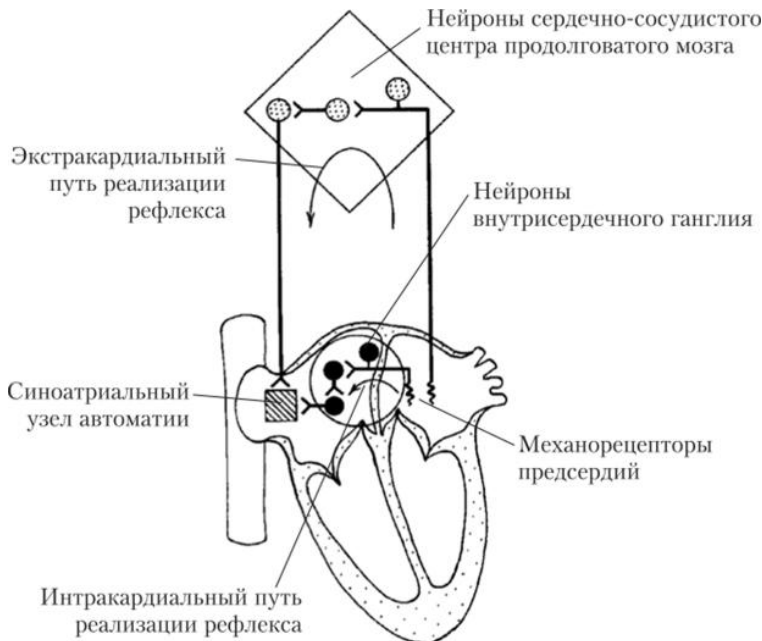
- Гомеометрический тип

эффект Боудича – (ритмоинотропный эффект). Увеличение силы сокращений миокарда при увеличении ЧСС. Увеличение остаточного кальция и активация Са-кальмодулин зависимых протеин киназ.



2. Межклеточные взаимодействия.

3. Внутрисердечные рефлексорные дуги. Афферентные, вставочные и эфферентные нейроны.



Внесердечные механизмы регуляции

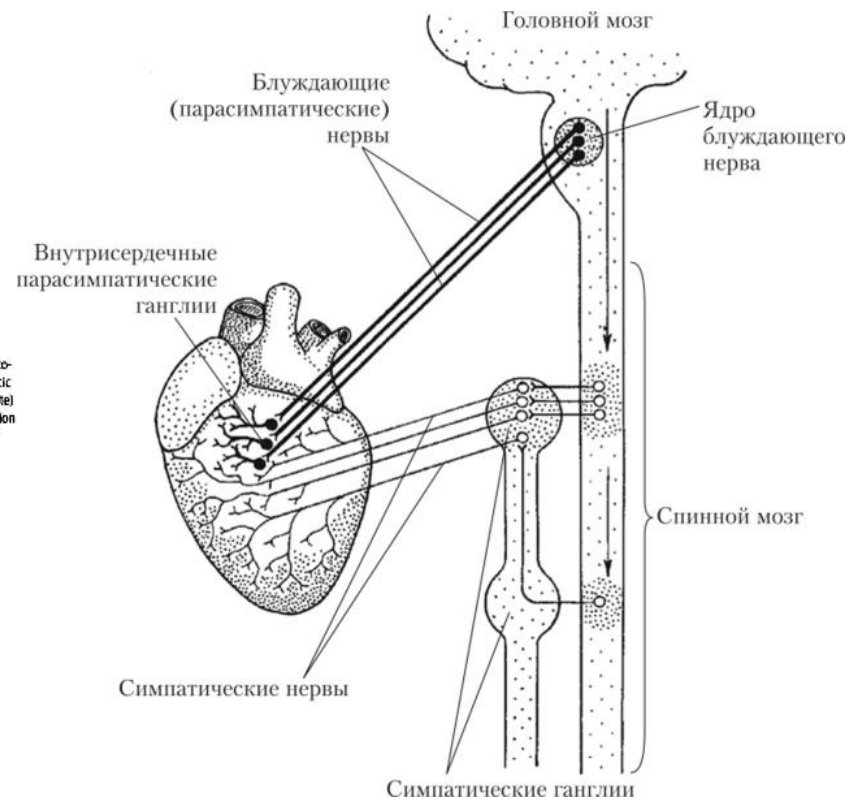
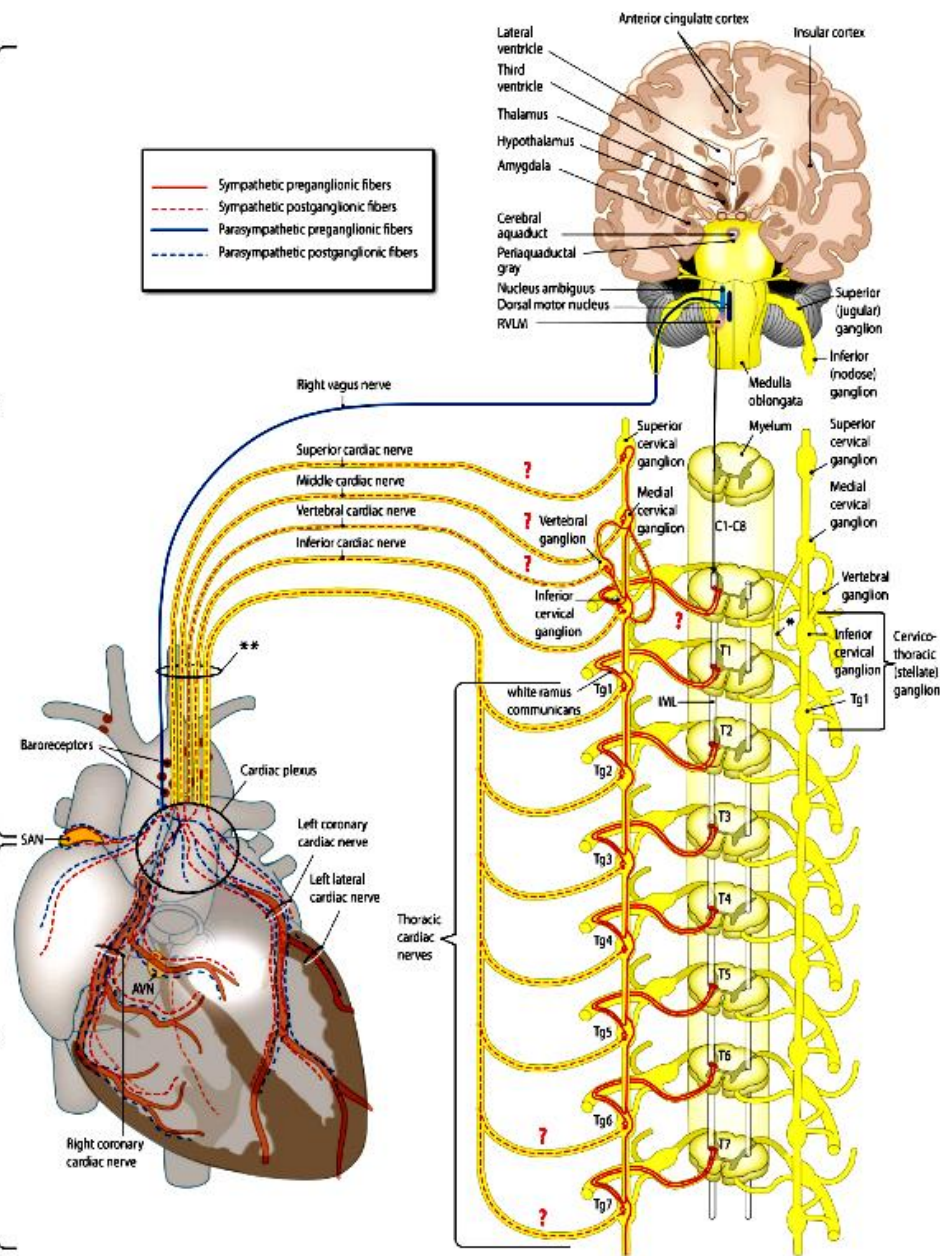
Нервная - 3 типа регуляторных эффектов на сердце

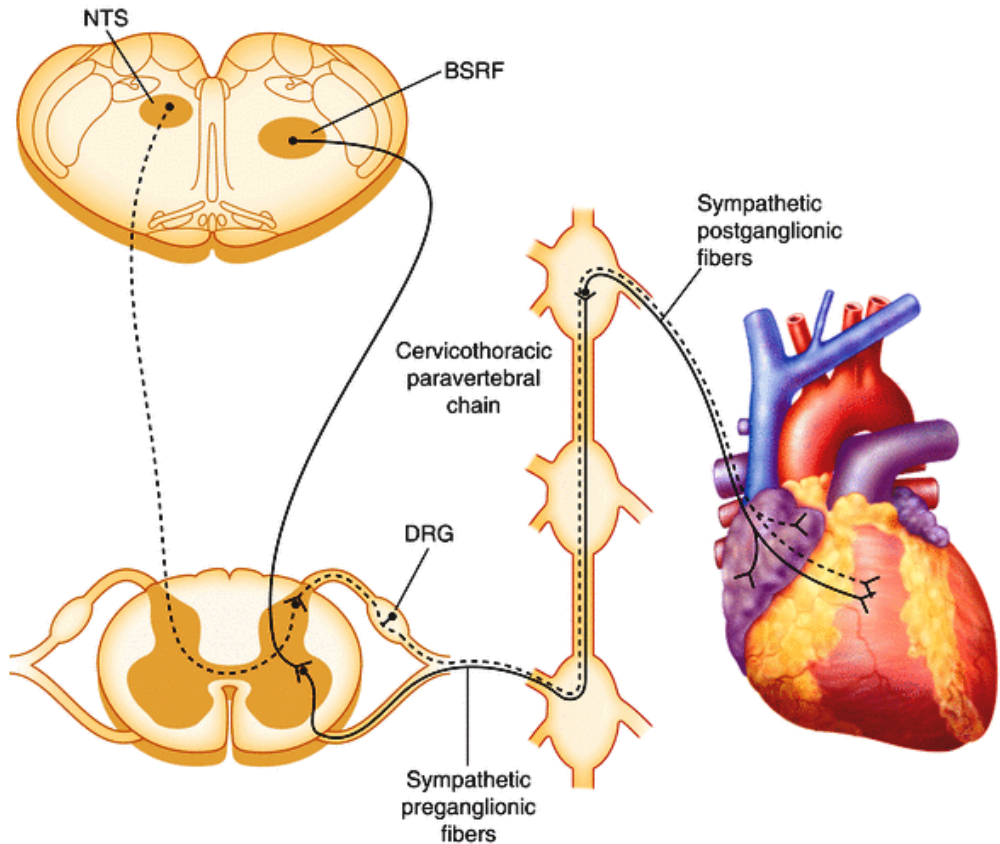
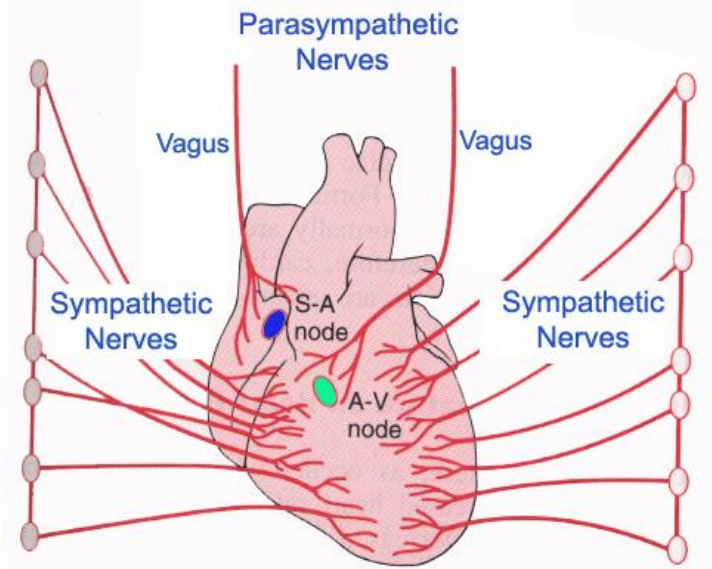
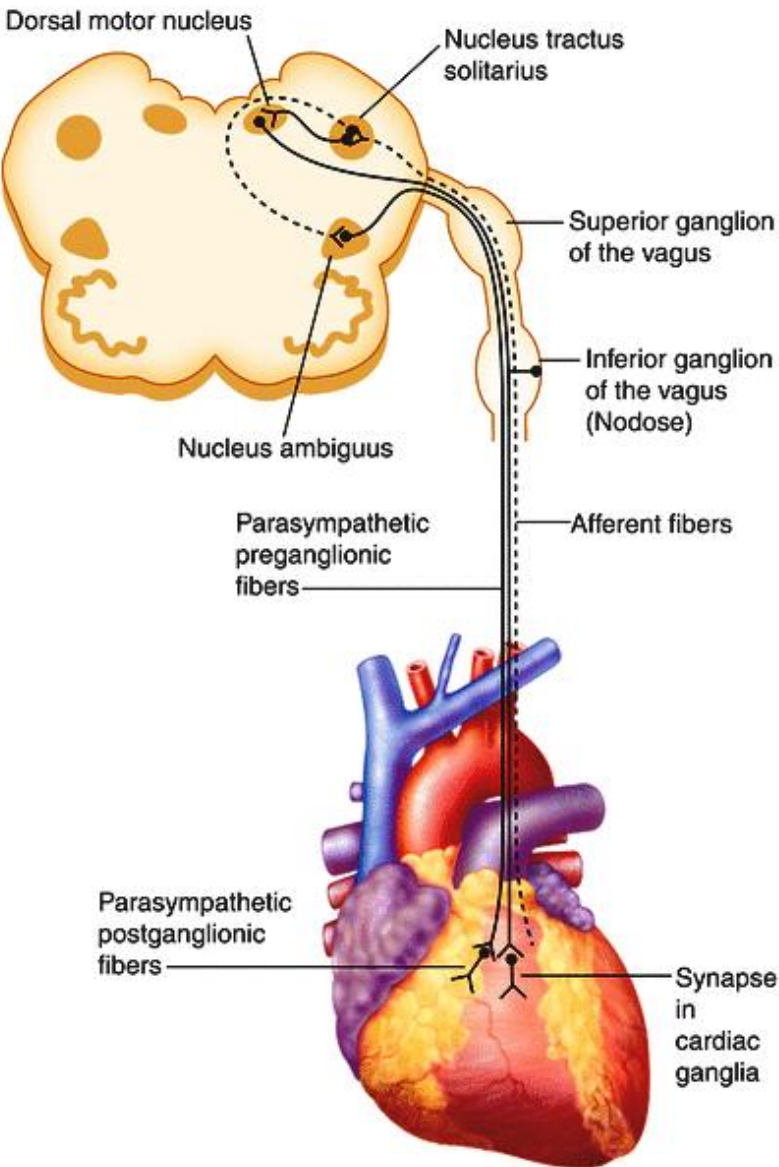
- 1. ХРОНОТРОПНЫЙ ЭФФЕКТ - влияние на частоту сокращений.
- 2. ИНОТРОПНЫЙ ЭФФЕКТ - влияние на силу и скорость сокращений (изменение сократимости).
- 3. ДРОМОТРОПНЫЙ ЭФФЕКТ - влияние на скорость проведения возбуждения в сердце (изменение АВ-задержки).
- СИМПАТИКА – сердечные нервы:
- положительные, особенно 1,2,3
- ПАРАСИМПАТИКА – блуждающий нерв: отрицательные, особенно 1

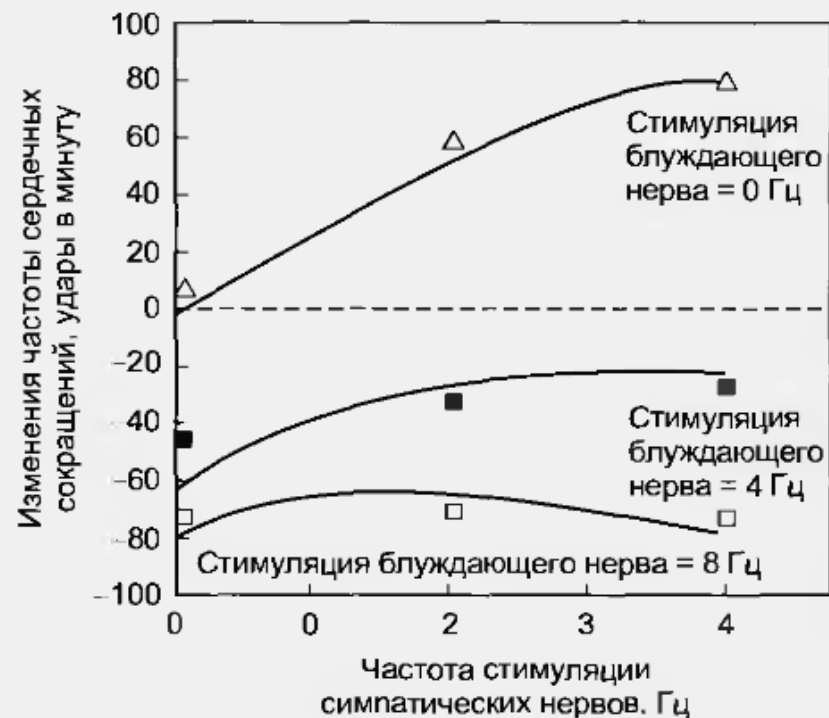
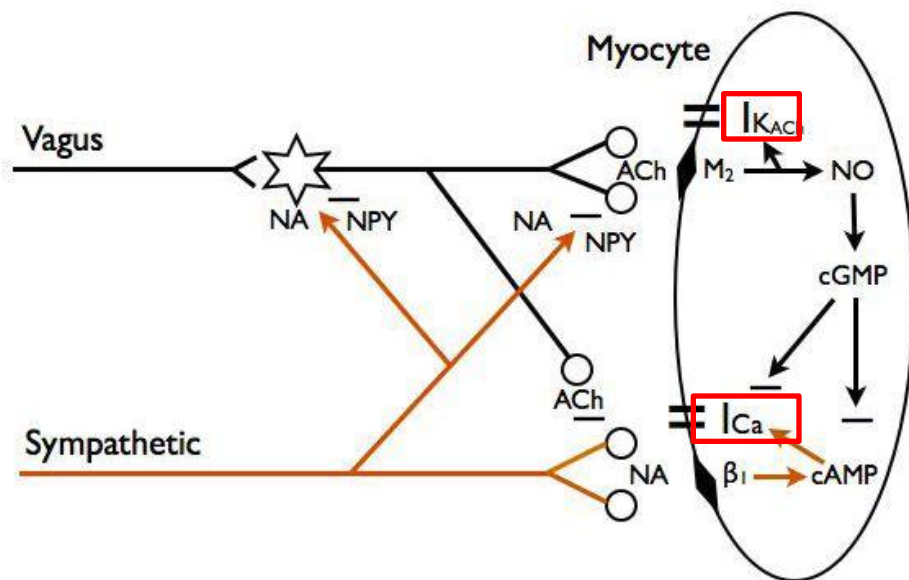


Extrinsic cardiac nervous system

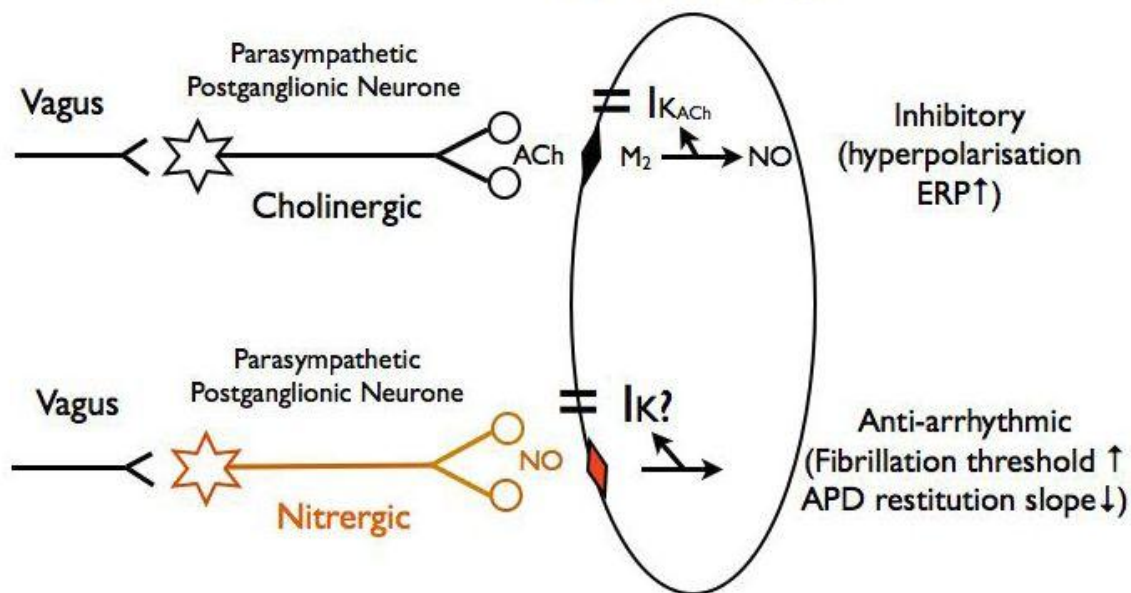
Intrinsic cardiac nervous system







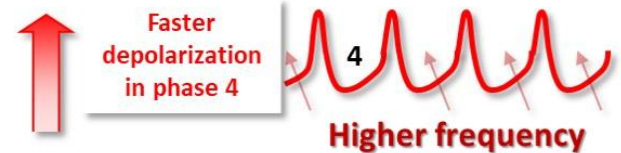
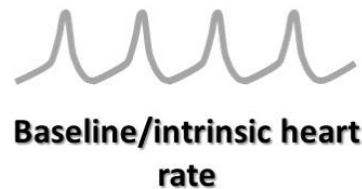
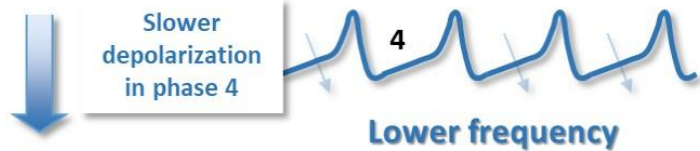
Ventricular Myocyte



Effects of sympathetic and parasympathetic innervation and selected drugs on the SA and AV nodes

Sympathetic innervation
Adrenergic receptors

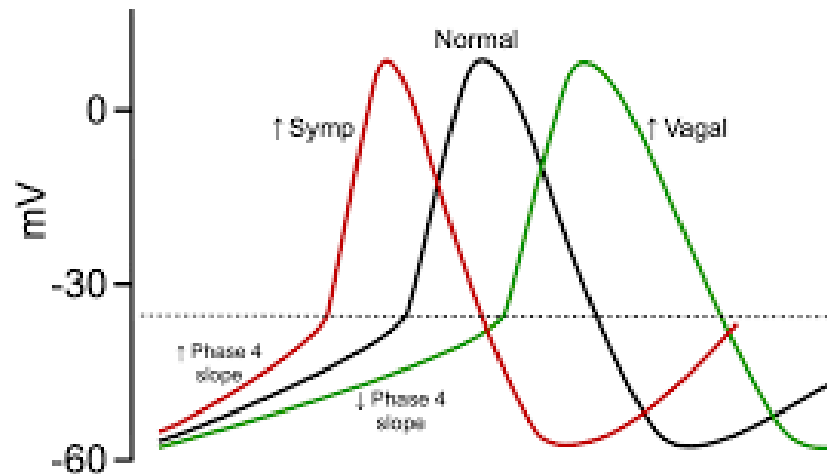
Vagal (parasympathetic) innervation
Muscarinic receptors



Vagal nerve
Beta blockers
Calcium channel antagonists
Adenosine
 I_{to} antagonists (ivabradine)

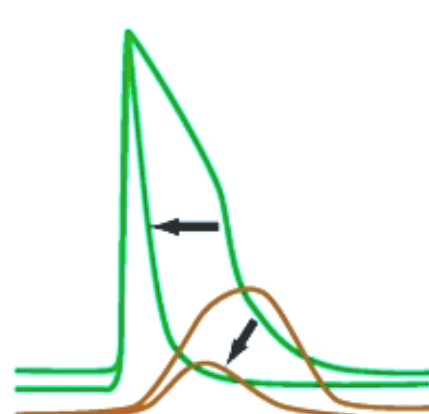
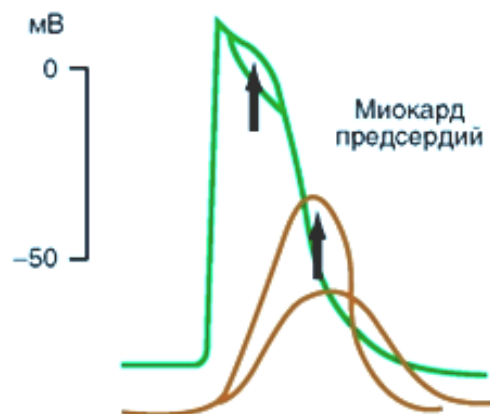
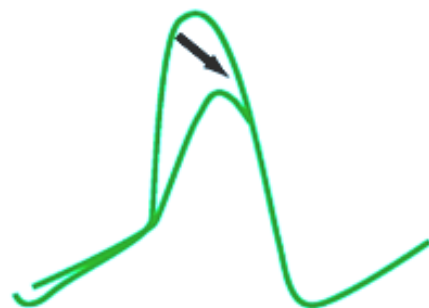
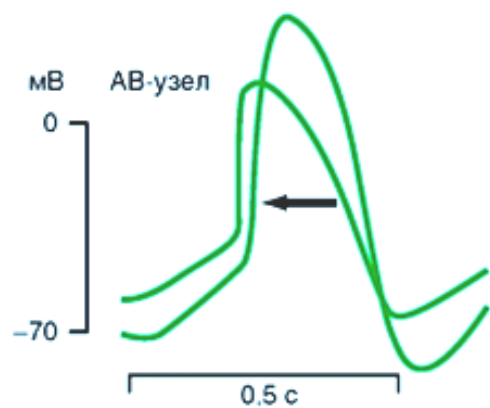
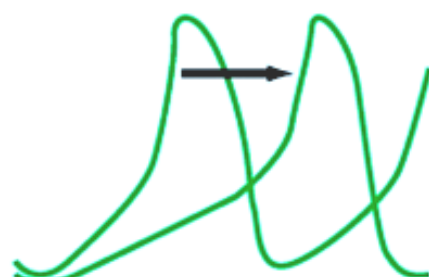
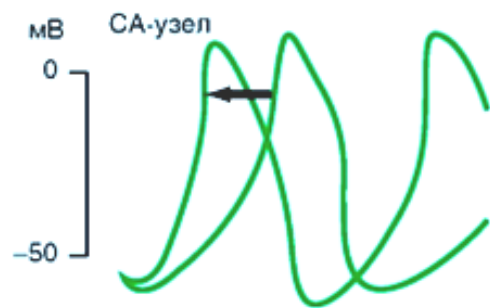
Atropine
Adrenaline
Theophylline

© M. J. B. Jones

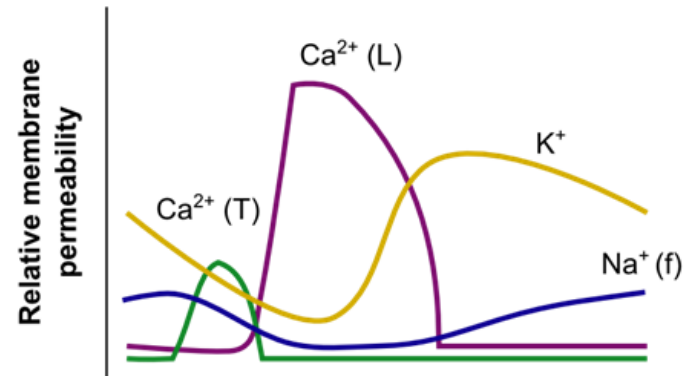
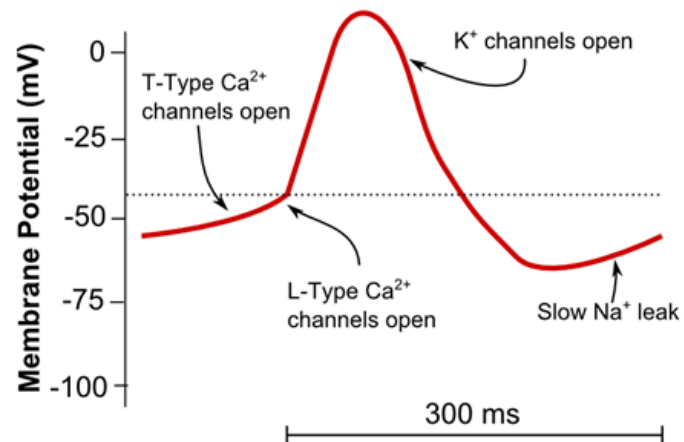


Симпатическая
стимуляция

Парасимпатическая
стимуляция

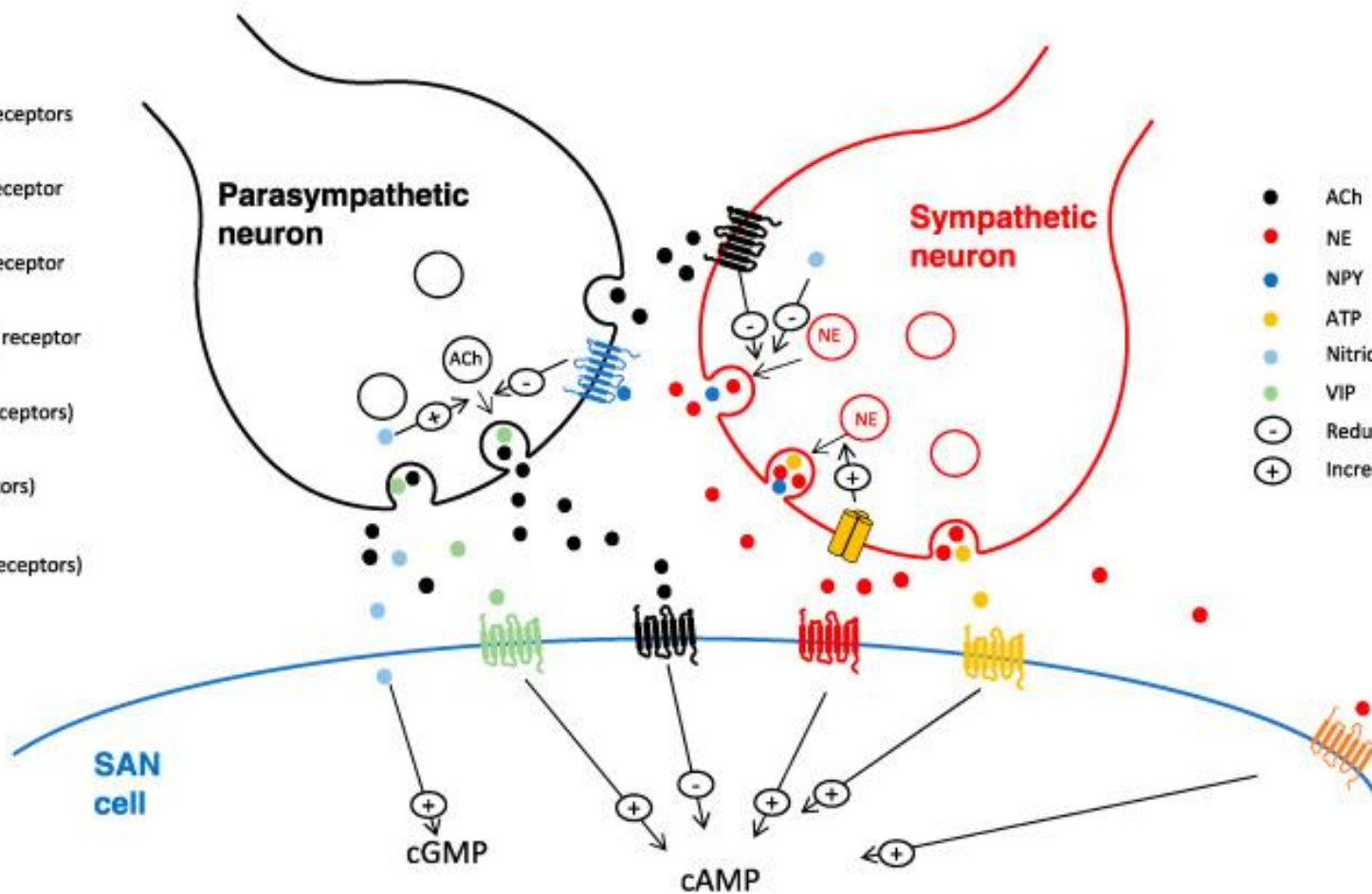


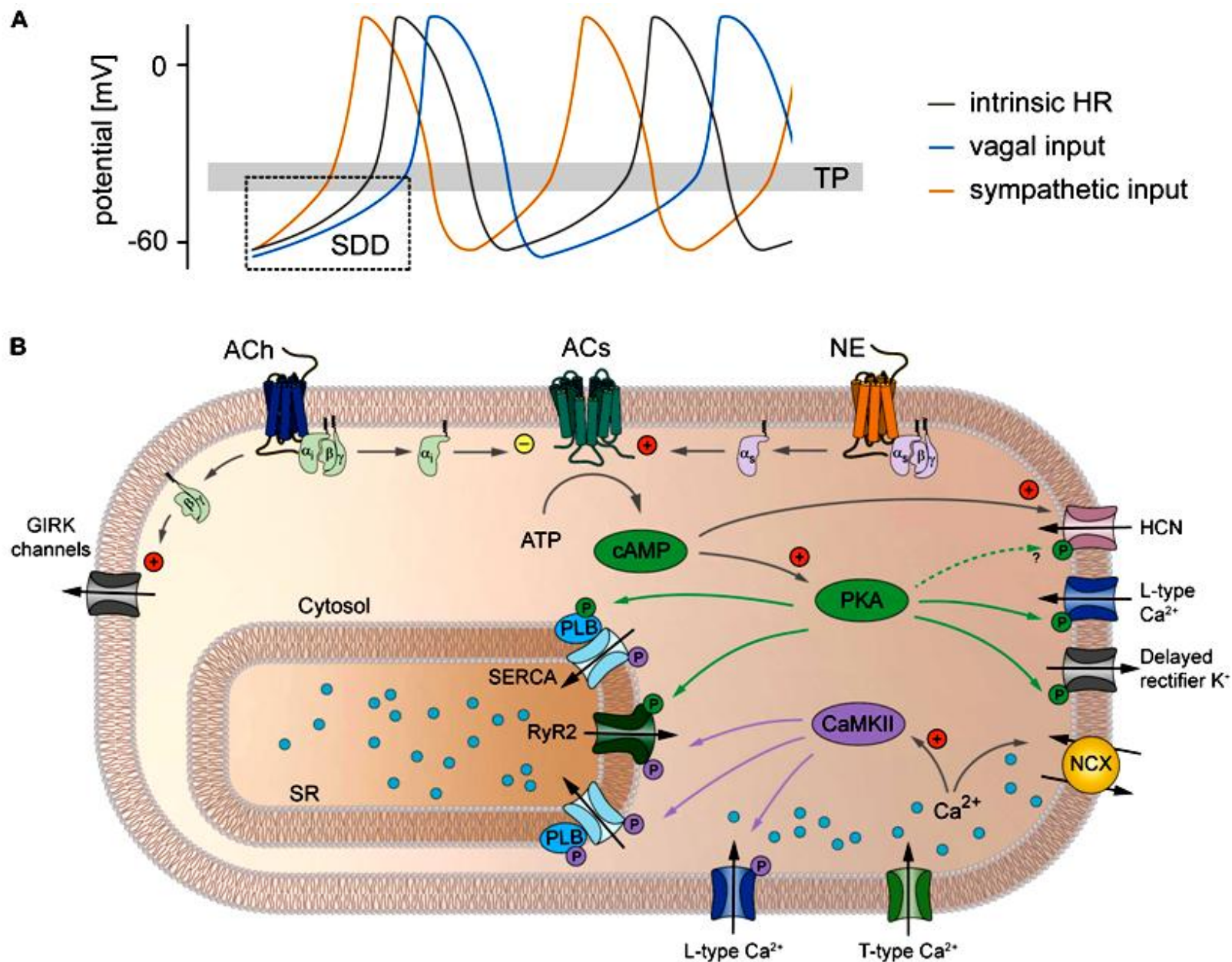
Pacemaker AP



-  M2 Muscarinic receptors
-  β1-Adrenergic receptor
-  β2-Adrenergic receptor
-  Neuropeptide Y₂ receptor
-  A₂ (purinergic) receptors
-  VPAC (VIP receptors)
-  P2X (purinergic receptors)

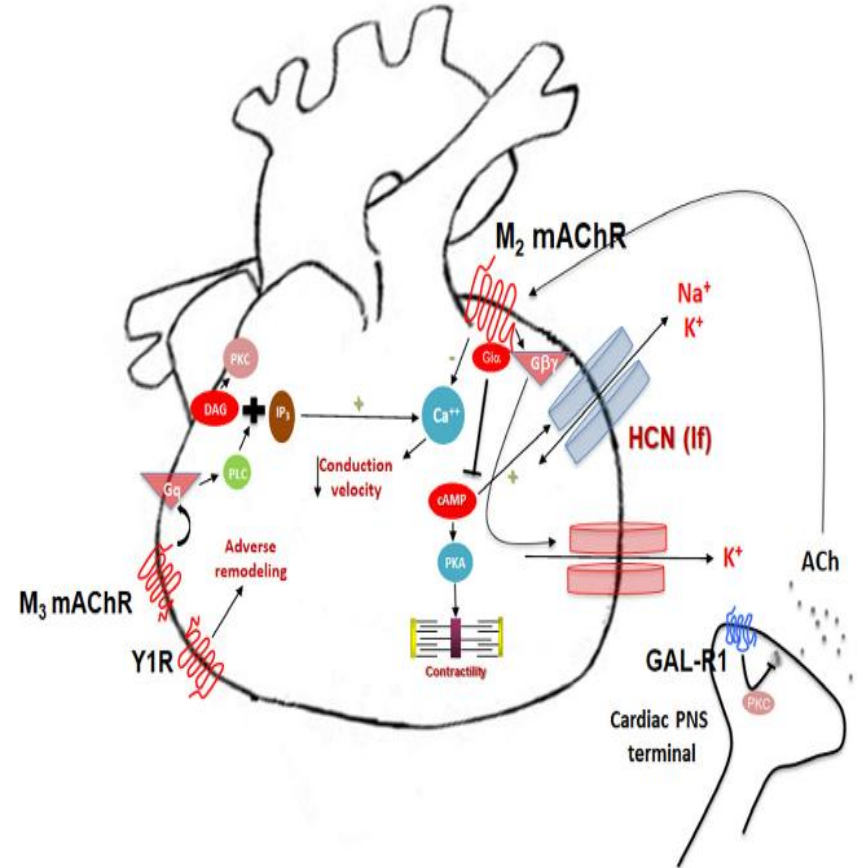
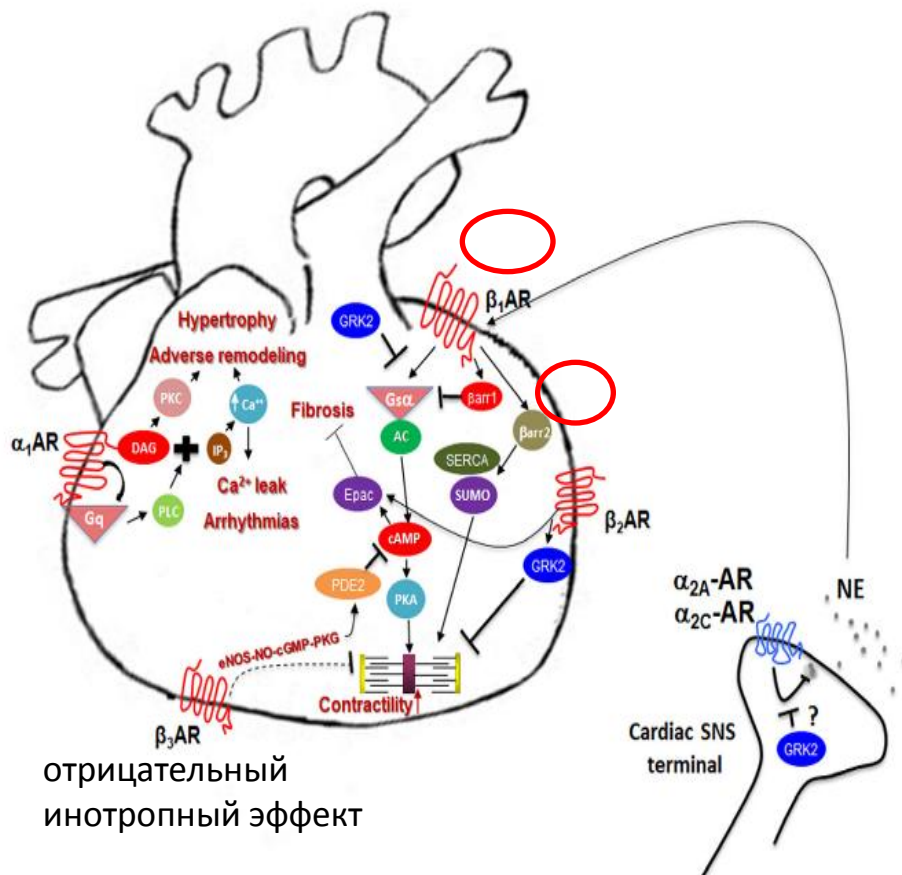
-  ACh
-  NE
-  NPY
-  ATP
-  Nitric oxide
-  VIP
-  Reduce
-  Increase



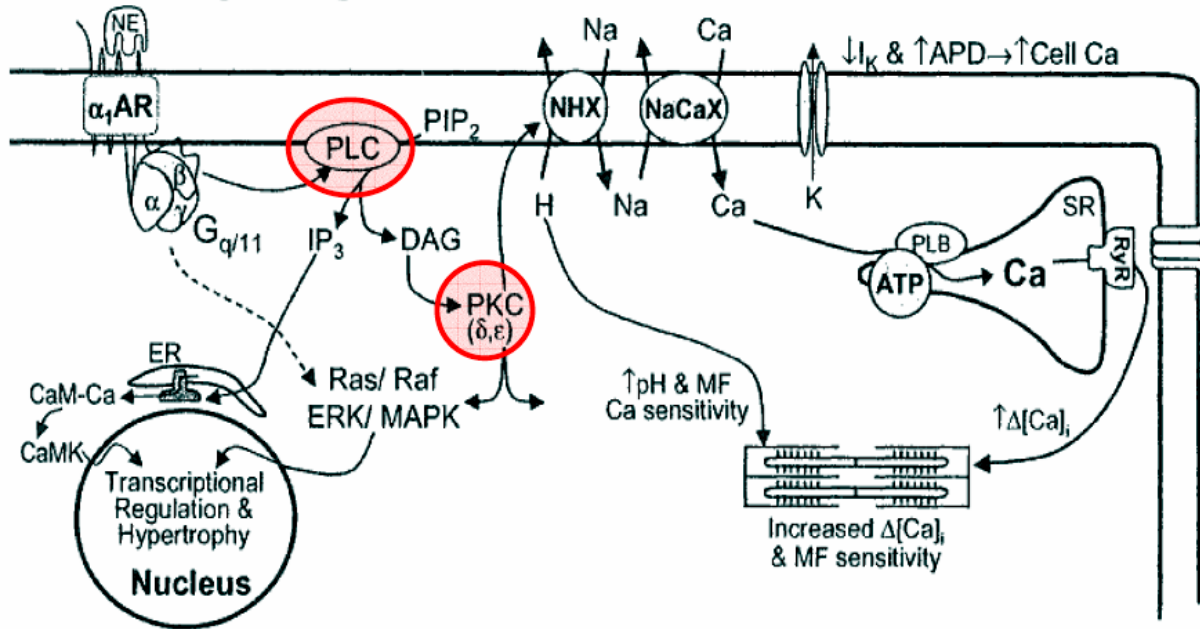


NE, Epi $\rightarrow$ β_1 – 75–80% of the total
 AR density

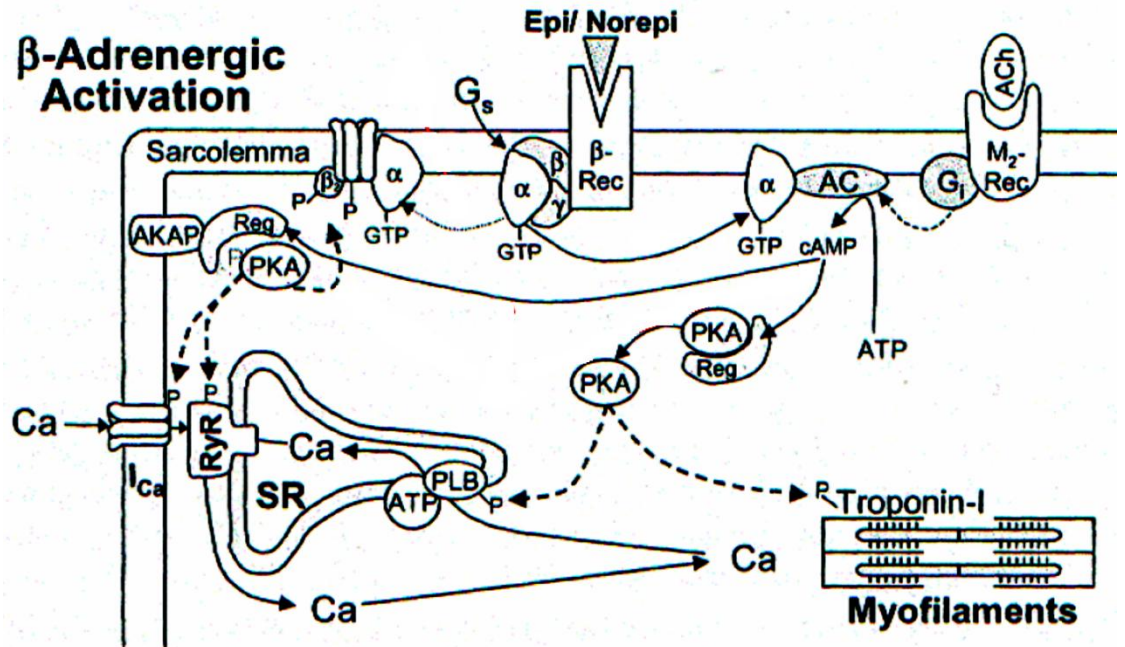
Epi $\rightarrow$ β_2 – 15–18%

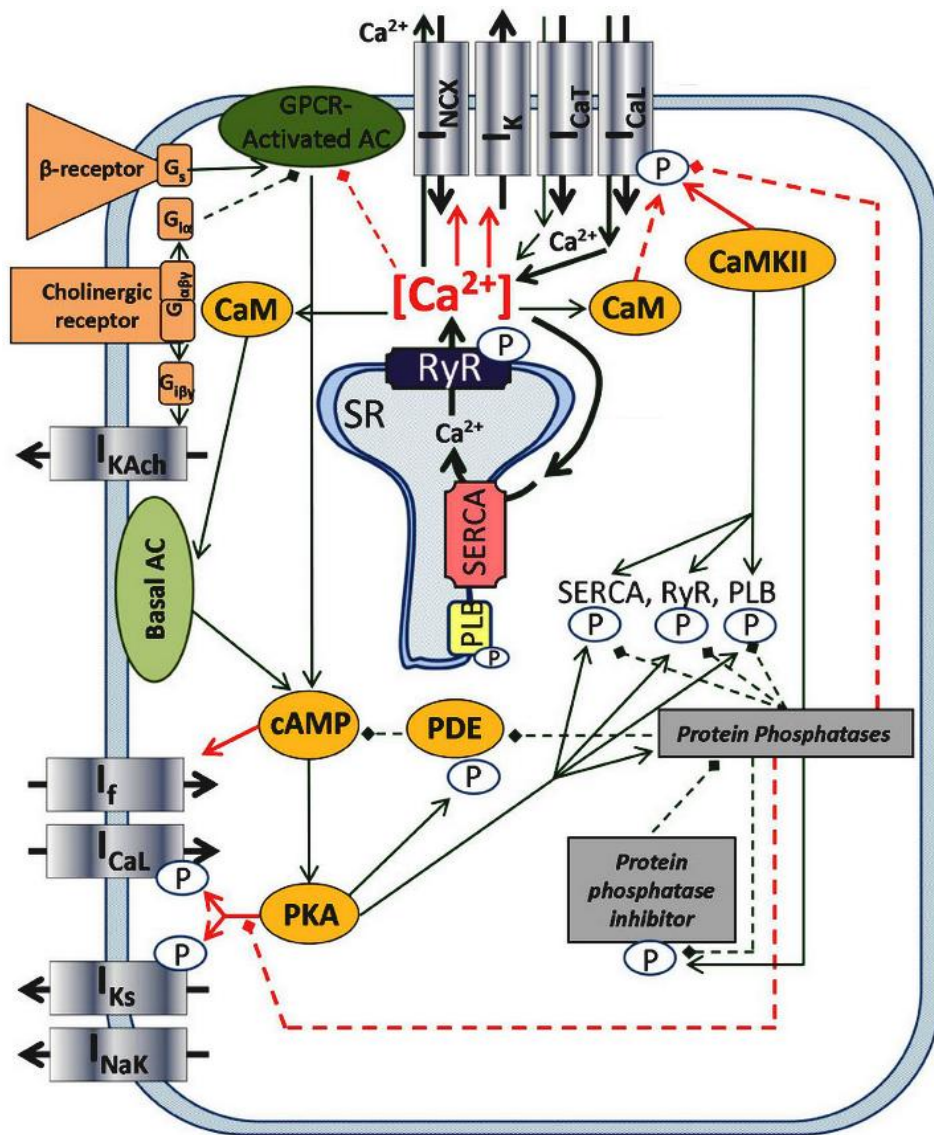


α -Adrenergic Regulation

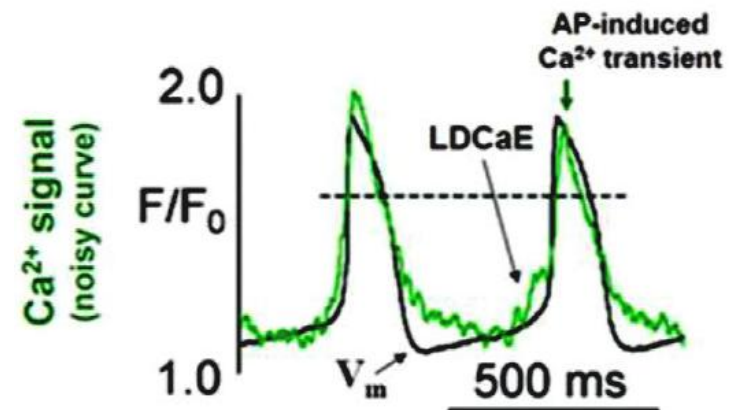


M2 -Ach Activation

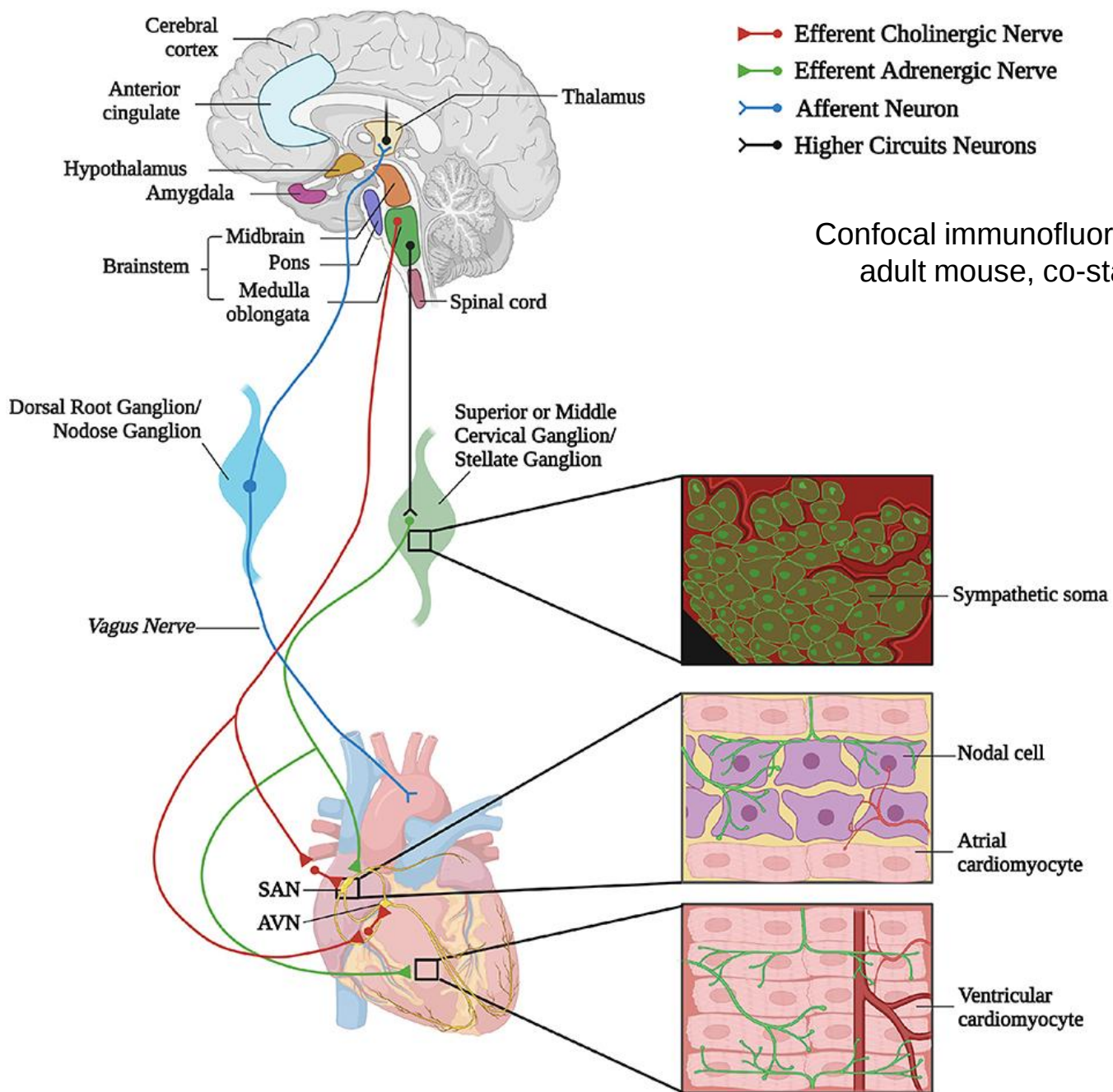




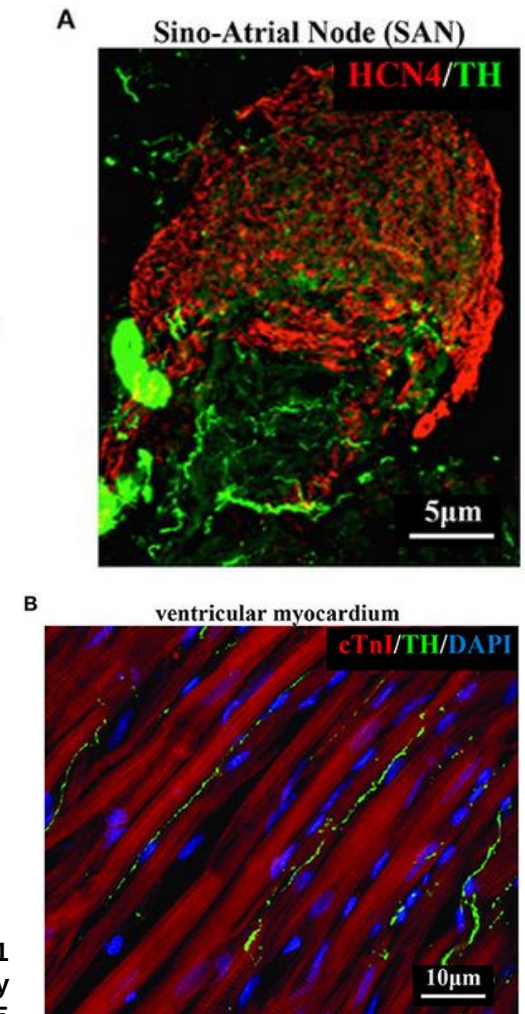
SA узел



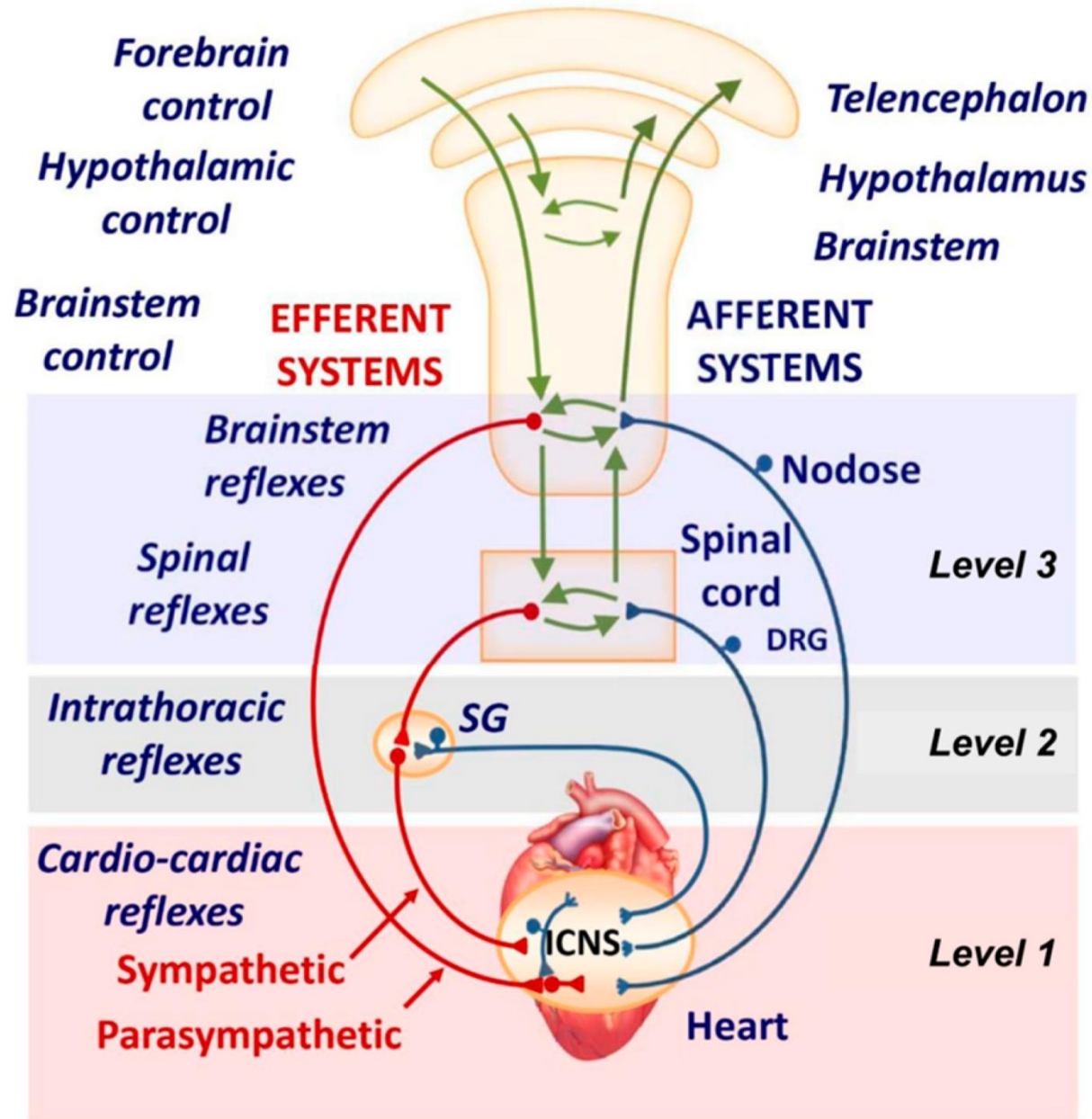
Late Diastolic Ca^{2+} Elevation (LDCaE)



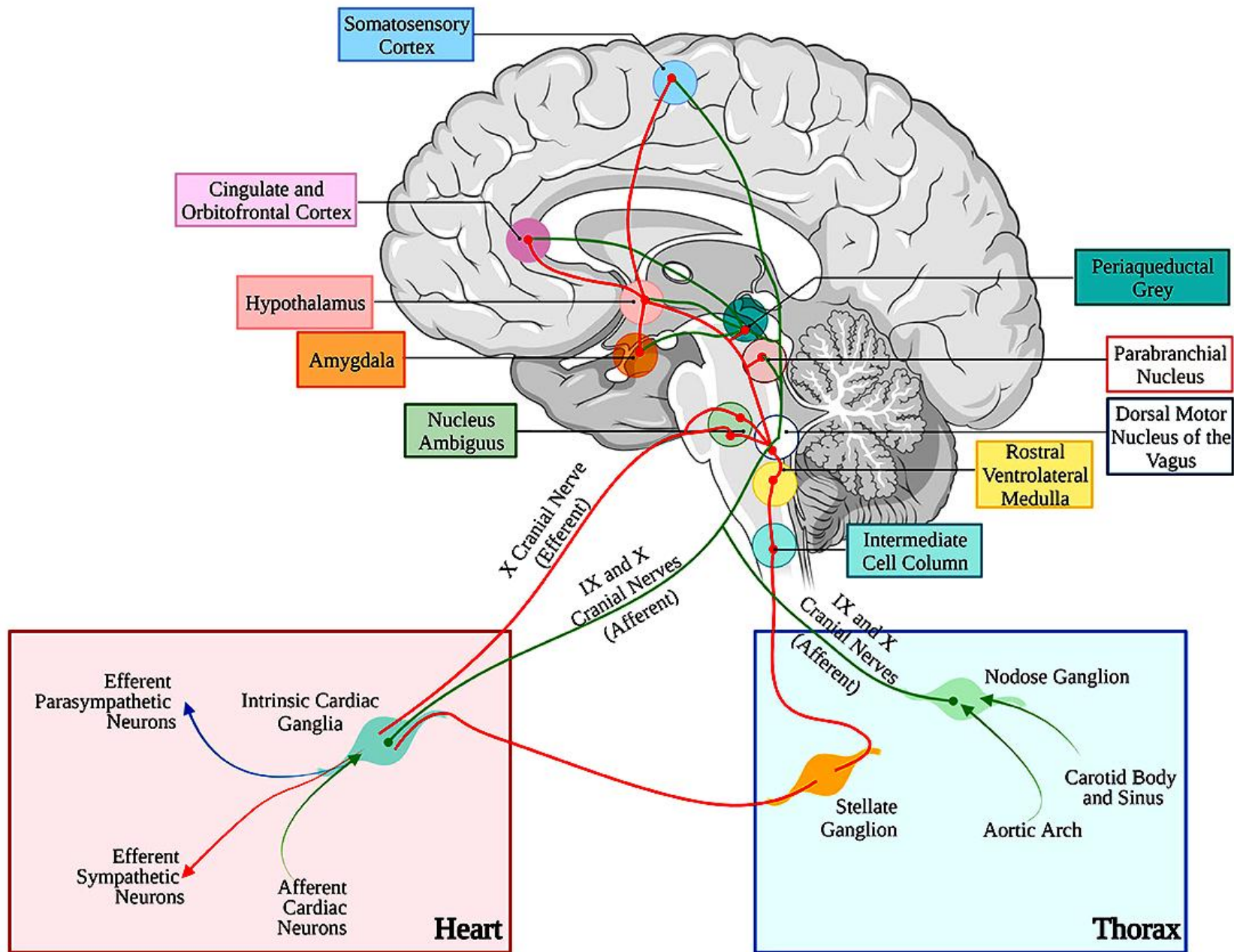
Confocal immunofluorescence of the SAN of a normal adult mouse, co-stained with antibodies to tyrosine hydroxylase (TH) and HCN4.



NEURAL CONTROL OF THE HEART



Рефлекторная регуляция (экстракардиальная)



Рефлекторная регуляция (экстракардиальная)

- **Рефлексы сердечно-сосудистой системы**

- барорецепторные рефлексы. *Барорецепторы* - располагаются в дуге аорты, в каротидном синусе и приносящих сосудах и чувствительны к давлению крови.

- хеморецепторные рефлексы. *Хеморецепторы*, чувствительны к изменениям P_{O_2} и pH крови.

- **Внесосудистые рефлексы**

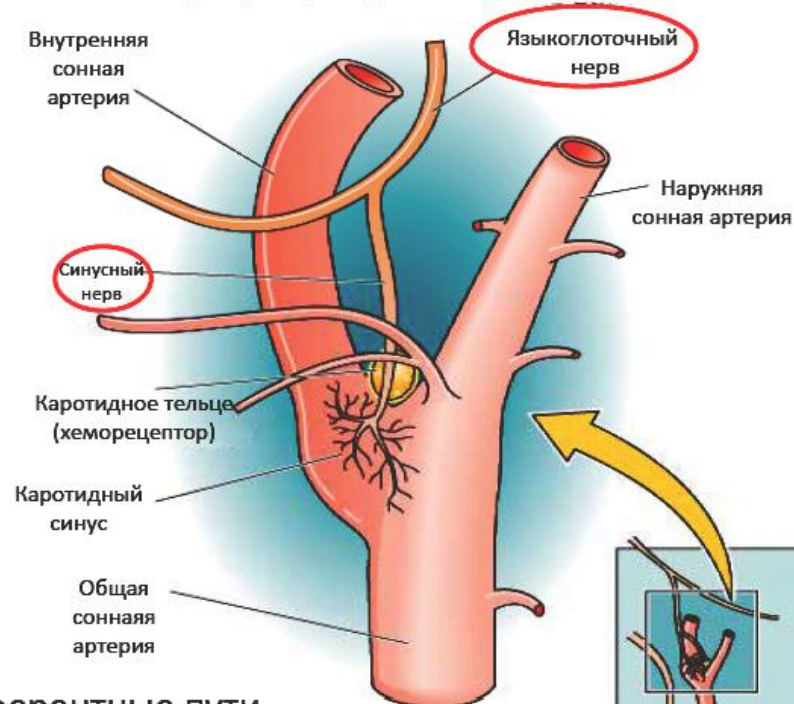
- рефлекс Ашнера

- рефлекс Гольца

Рефлексы с участием барорецепторов

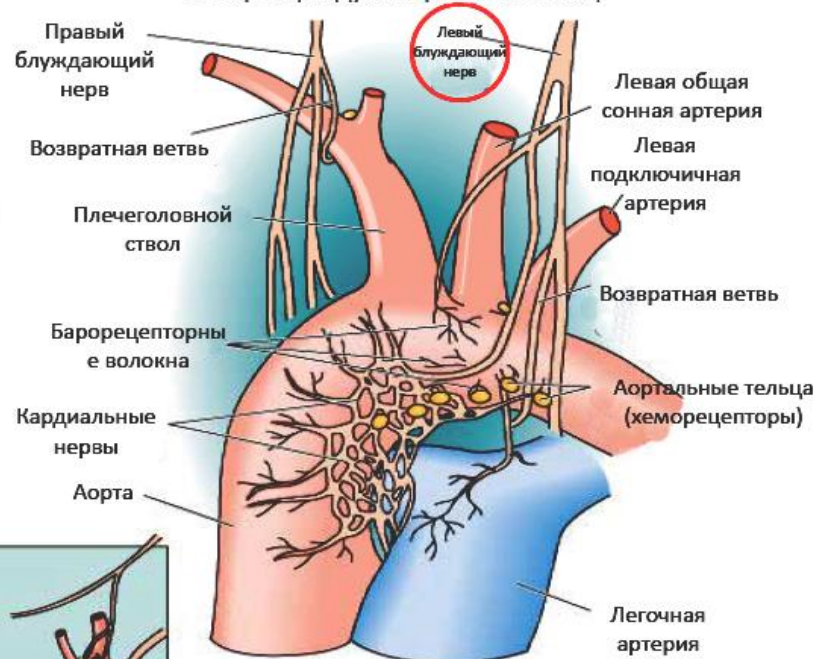
Афферентные пути

Иннервация каротидного синуса и тельца



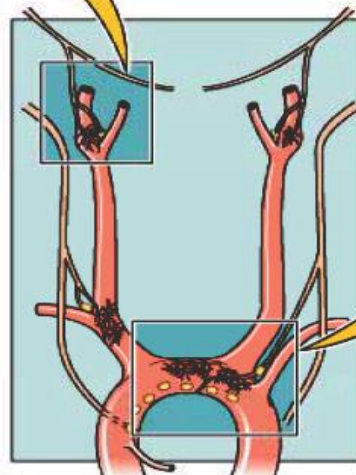
Афферентные пути
каротидно-синусоидаального рефлекса

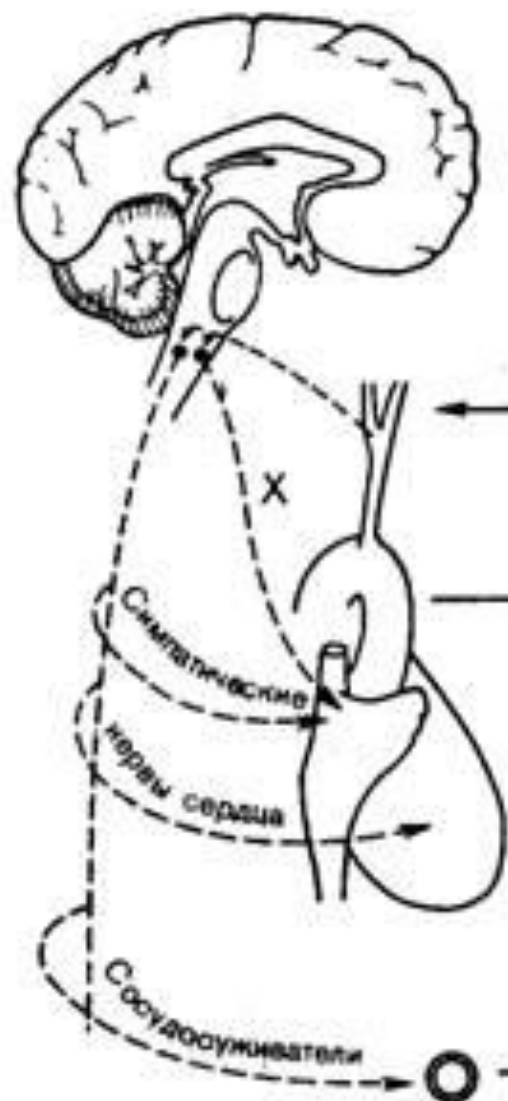
Иннервация дуги аорты и её тельца



Афферентные пути рефлекса
дуги аорты

- Понижающая давление ветвь блуждающего нерва
- Верхние гортанные нервы
- Узелковый ганглий блуждающего нерва





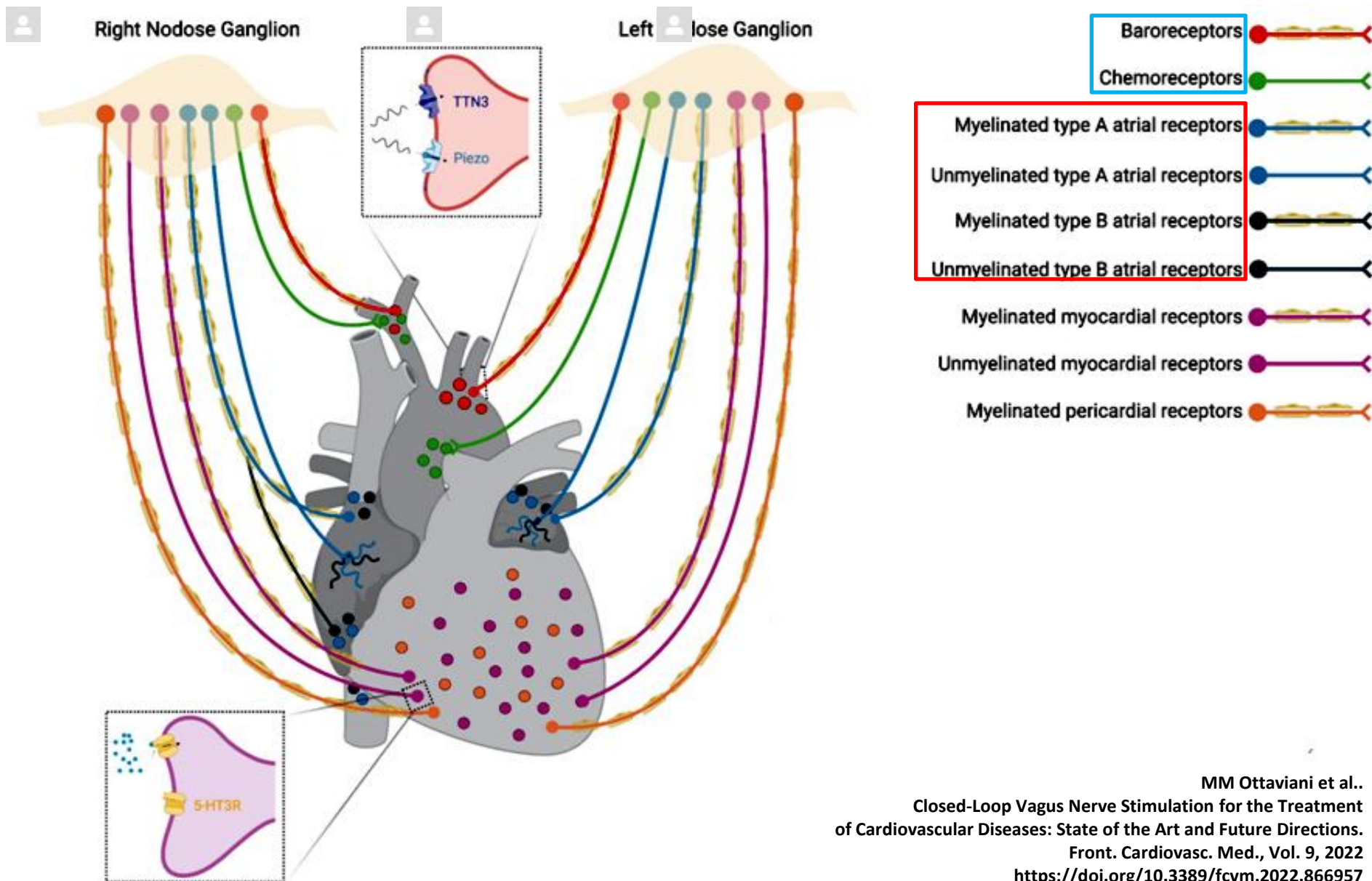
Кардио-васкулярные рефлексы (рецепторы растяжения и напряжения на кардиомиоцитах - А и В типа и ГМК сосудов)

Рефлекторная дуга начинается от механорецепторов предсердий – ***А-рецепторов, реагирующих на активное напряжение***, и ***В-рецепторов, реагирующих на пассивное растяжение предсердий***. От этих рецепторов начинаются афферентные пути, которые представлены миелинизированными волокнами, идущими в составе блуждающего нерва в сосудо-двигательный центр продолговатого мозга.

■ При
раздражении
рецепторов
В-типа
(предсердий)
↓ЧСС

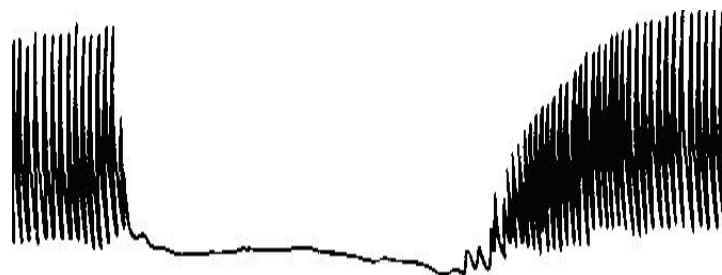
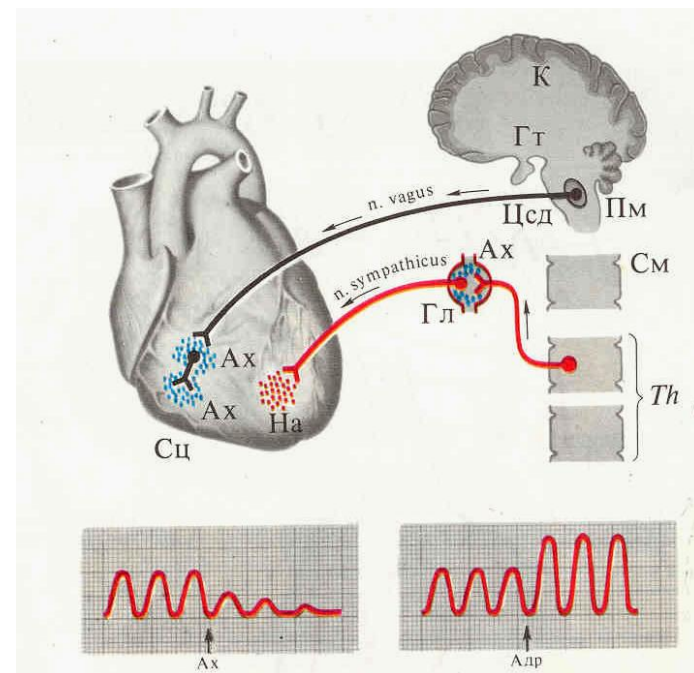
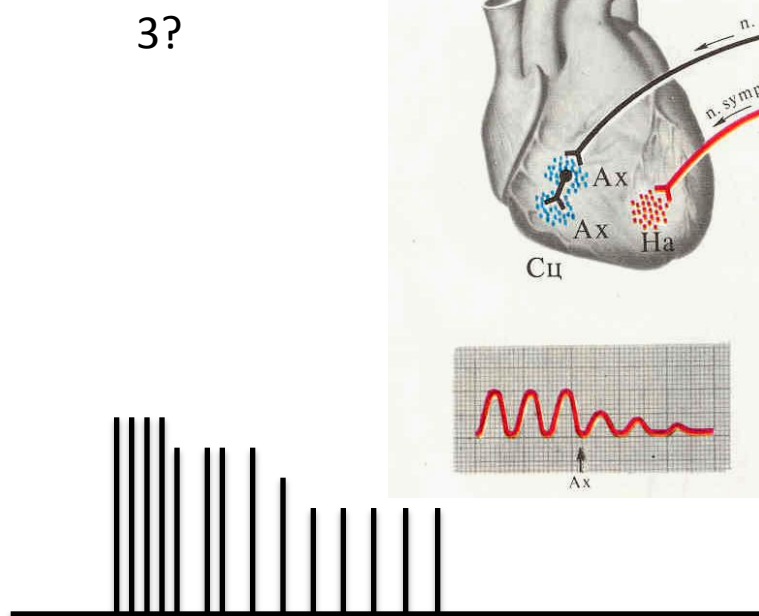
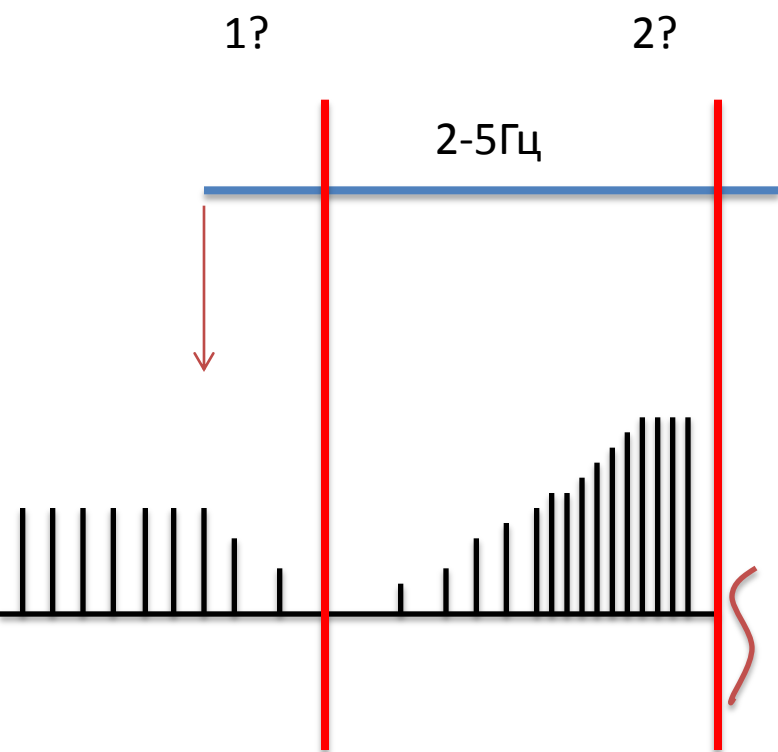
■ При
раздражении
А –типа
(предсердий и
полых вен) →
↑ЧСС
Рефлекс
Бейнбриджа

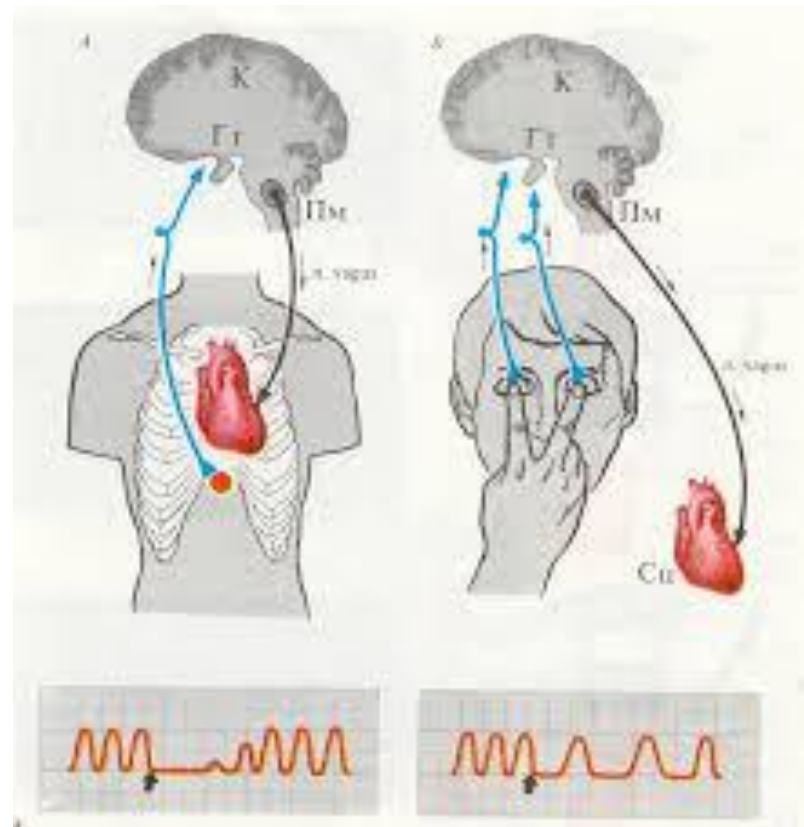
Схематическое изображение афферентов от сердца и сосудов, проходящих в составе блуждающего нерва.



Гуморальная регуляция

- Катехоламины: **адреналин**, норадреналин через β -адренорецептор - положительные эффекты.
- Адренокортикостероиды (кортизол) – усиление эффекта катехоламинов.
- Гормоны щитовидной железы - положительные эффекты (хронотропный эффект).
- Инсулин - положительные эффекты (инотропный эффект).
- Глюкогон - положительные эффекты (инотропный и хронотропный эффект).
- Ангиотензин - положительный инотропный эффект.
- Электролиты: K^+ , Ca^{++} , Na^+





Внесосудистые рефлексy

рефлекс Ашнера

рефлекс Гольца