

# Глава 1

## Морфофункциональная организация сердца

Организм человека и животных представляет собой сложную систему, состоящую из нескольких более простых систем, согласованно взаимодействующих между собой. Каждая из них сформировалась в процессе эволюции для выполнения определенной задачи. В частности, система кровообращения служит для постоянного снабжения клеток питательными веществами и газами, для обмена продуктами жизнедеятельности, а также для переноса тепла. Система опирается на те же основные законы физики и химии, что и все остальные проявления бытия на Земле. Устройство системы кровообращения в общих чертах одинаково у человека и высших млекопитающих, имеющиеся различия обусловлены в основном разницей в размерах и массе тела. Центральным звеном в этой системе является сердце — оно генерирует давление, благодаря которому кровь постоянно течет из области высокого давления (артерий) в область низкого давления (вены).

Сердце обладает удивительной работоспособностью, за сутки оно совершает около 100 000 сокращений, за год — примерно 40 млн и, следовательно, за период жизни 80 лет — более 3 млрд сокращений! При этом сердце является уникальным органом, оно обладает собственным автоматизмом и не требует обязательного стимула со стороны нервной системы или внешних источников. Будучи генератором давления, сердце перекачивает из области низкого давления в венах в область высокого давления в артериях примерно 7500 л крови за сутки, а за год — 3 млн л, или 3000 тонн! Ни один технический насос не способен безотказно работать так долго.

В процессе эволюции структура и функция сердца усложнились и совершенствовались, пройдя сложный путь — от сокращений части сосудистой трубки у низших организмов до возникновения отдельных камер

и двух кругов кровообращения у млекопитающих и человека. Сердце — сложный орган, в течение длительного времени работающий автономно с высокой степенью надежности. Давление в желудочках сердца меняется в широком диапазоне благодаря согласованному и синхронному сокращению и расслаблению кардиомиоцитов. Синхронизация сокращения обеспечивается благодаря одновременному проведению возбуждения по специализированным волокнам проводящей системы.

Деятельность сердца как насоса должна быть:

- автоматической, т. е. способной осуществляться даже при изоляции органа;
- ритмичной, обеспечивающей чередование фаз наполнения и изгнания;
- способной к регулированию в широком диапазоне, что необходимо при усиленной нагрузке на организм;
- устойчивой и надежной, обеспечивающей работу в течение десятков лет;
- обеспечивающей однонаправленность потока и непрерывность притока к сердцу.

Фактически три первых требования обеспечиваются благодаря особой организации кардиомиоцитов, а последние два — благодаря структурной организации мышечной ткани и органа в целом. Так реализуется один из законов эволюции, согласно которому структура всегда приспособляется для выполнения определенной функции.

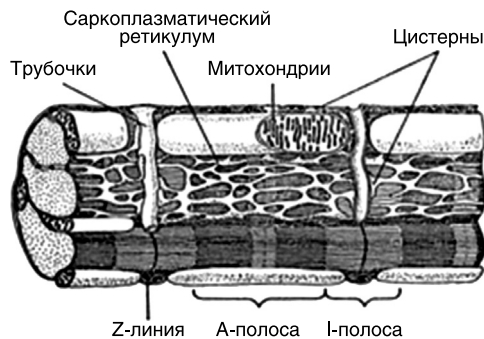
Сердце как насос состоит из двух частей, разделенных межжелудочковой и межпредсердной перегородками. Каждая из частей накачивает кровь в свой круг кровообращения. Каждый желудочек сформирован продольными и циркулярными волокнами, часть последних охватывает оба желудочка. Сердечная мышца близка по строению к скелетной, но имеет некоторые функциональные особенности, присущие гладким мышцам.

## **Структура кардиомиоцитов**

Клетки миокарда имеют как общие для всех структуры, так и специальные, необходимые для выполнения определенных задач. Общим для всех является наличие в клетках четырех специализированных систем — системы ионного транспорта, системы энергообеспечения, сократительного аппарата и генетического аппарата. Эти системы тесно интегрированы между собой, что позволяет им согласованно реагировать на внешние импульсы.

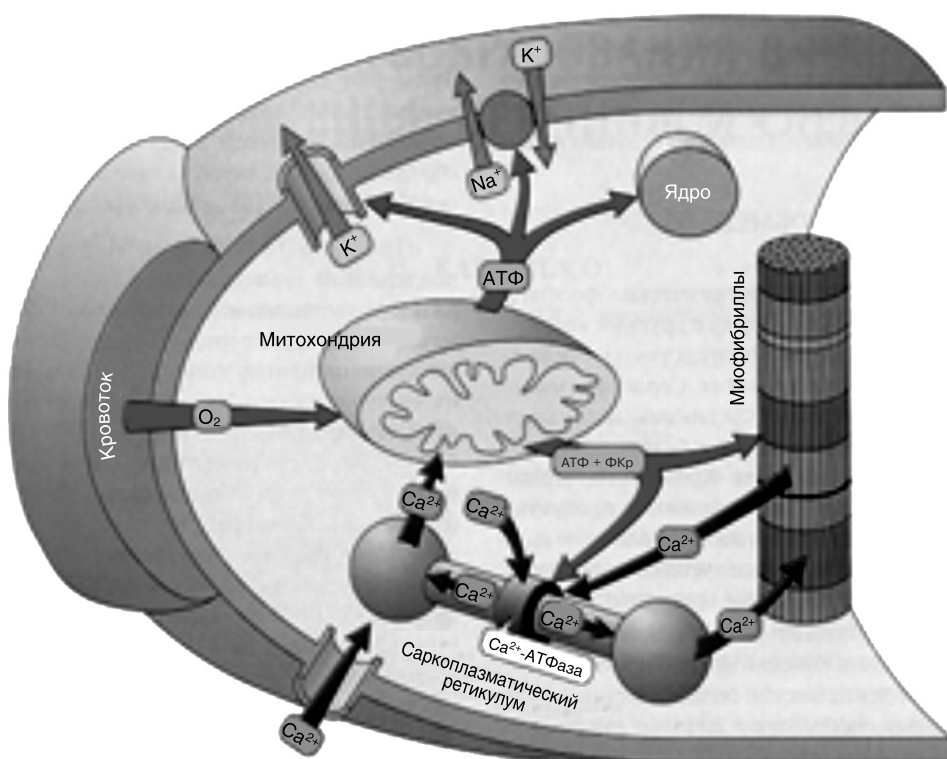
Кардиомиоциты имеют форму, близкую к цилиндрической; их длина составляет 60—80 мкм, диаметр — 15—20 мкм. Они объединяются в связанные между собой миокардиальные волокна.

Основными органеллами кардиомиоцита являются миофибриллы (сократительный аппарат), митохондрии («энергетические станции клетки»), саркоплазматический ретикулум, содержащий катионы  $\text{Ca}^{2+}$  — триггеры сокращения. На схеме участка кардиомиоцита (рис. 1.1) показано расположение этих компонентов. Миофибриллы занимают 40—50% площади клетки; их длина примерно соответствует длине клеток. Продольные и поперечные каналы саркоплазматического ретикулума оплетают каждую миофибриллу (что делает диффузионный путь  $\text{Ca}^{2+}$  очень коротким — около 1 мкм) и сообщаются между собой. Общая площадь поперечной тубулярной системы в кардиомиоцитах в полтора раза больше, чем сарколеммальная поверхность кардиомиоцита. Это обеспечивает синхронность сокращения миофибрилл в клетке.



**Рисунок 1.1.** Схема участка кардиомиоцита, показывающая взаимное расположение саркомеров в миофибриллах (внизу), митохондрий и саркоплазматического ретикулума.

Система ионного транспорта обеспечивает автоматизм и регуляцию сокращения кардиомиоцитов. Она представлена сарколеммой и саркоплазматическим ретикулумом — специализированной внутриклеточной структурой для депонирования  $\text{Ca}^{2+}$  в саркоплазме (рис. 1.2). Система энергообеспечения состоит главным образом из митохондрий, в которых происходит окислительное фосфорилирование с образованием АТФ. Другим компонентом системы является гликоген — депо молекул глюкозы, распад которой в процессе гликолиза также дает АТФ, хотя вклад гликолиза в общий синтез АТФ незначителен (около 7%). Сократительный аппарат сформирован миофибриллами, расположенными по всей длине клетки, их сокращение приводит к укорочению кардиомиоцита. Генетический аппарат локализован в ядре и обеспечивает постоянное обновление всех белков в клетке.



**Рисунок 1.2.** Схема основных компонентов миокардиальной клетки. Стрелками показано направление движения молекул или ионов. ФКр — фосфокреатин.

### Система ионного транспорта

Система ионного транспорта поддерживает градиент различных ионов между вне- и внутриклеточной средой. Основным компонентом системы является сарколемма — очень тонкая (9 нм) клеточная оболочка, состоящая из фосфолипидов и белков, соотношение которых варьирует в разных типах клеток. Сарколемма миокарда образует глубокие инвагинации внутрь клеток, так называемые Т-тубулы, пронизывающие всю толщину клетки. Это обеспечивает глубоким участкам клетки постоянный контакт с внеклеточной средой. Сарколемма не пропускает электролиты, но они перемещаются через встроенные в нее белковые молекулы, служащие каналами для отдельных ионов. В покое в клетках большинство каналов закрыты, но благодаря работе Na<sup>+</sup>,K<sup>+</sup>-АТФазы, выводящей Na<sup>+</sup> из клетки в обмен на внешний K<sup>+</sup>, в клетках поддерживается высокое содержание ионов K<sup>+</sup>, в то время как во внешней среде преобладает Na<sup>+</sup>. Поскольку примерно половина ионов K<sup>+</sup> связывается с отрицательными группами большого числа

внутриклеточных белков, в клетках всегда есть определенный дефицит катионов по сравнению с анионами, и поэтому внутренняя поверхность сарколеммы заряжена отрицательно по отношению к внешней ее стороне. Это создает трансмембранный градиент для внешних катионов, имеющих во внеклеточной среде —  $\text{Na}^+$  и  $\text{Ca}^{2+}$ . Особенно высок трансмембранный градиент для  $\text{Ca}^{2+}$ , его свободная концентрация внутри клетки примерно в 20 000 раз меньше, чем снаружи, что важно для тонкой регуляции силы сокращения миофибрилл.

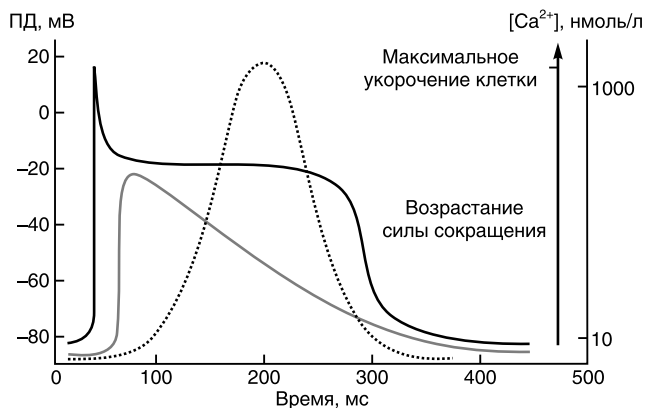
Другой важной частью системы ионного транспорта является саркоплазматический ретикулум. Это специализированная структура для контроля уровня  $\text{Ca}^{2+}$  в цитоплазме. Благодаря работе  $\text{Ca}^{2+}$ -АТФазы ионы  $\text{Ca}^{2+}$  транспортируются из цитоплазмы внутрь ретикулума несмотря на высокую концентрацию  $\text{Ca}^{2+}$  в нем (около 2—3 ммоль/л). Выход  $\text{Ca}^{2+}$  из саркоплазматического ретикулума происходит через так называемый воротный белок — рианодиновый рецептор, названный так из-за высокого сродства к рианодину. Выход может быть как спонтанным вследствие превышения запаса  $\text{Ca}^{2+}$  в саркоплазматическом ретикулуме, так и индуцированным при входе в клетку внешнего  $\text{Ca}^{2+}$ .

Третий важный компонент системы — сарколеммальная  $\text{Na}^+, \text{K}^+$ -АТФаза, выполняющая функцию ионного насоса. Она переносит ионы  $\text{Na}^+$  наружу, а  $\text{K}^+$  внутрь. Поскольку оба переноса происходят против концентрационного градиента, используется энергия АТФ. Именно благодаря работе этого фермента в клетке поддерживается высокая концентрация  $\text{K}^+$ . Стимулом для активации  $\text{Na}^+, \text{K}^+$ -АТФазы при невозбужденной мембране является повышение концентрации  $\text{Na}^+$  в цитоплазме.

Четвертым компонентом системы является  $\text{Na}^+, \text{Ca}^{2+}$ -обменник. Он может транспортировать эти катионы через сарколемму в обоих направлениях, используя при этом их концентрационные градиенты. Стимулом для работы этого насоса также является повышение концентрации  $\text{Ca}^{2+}$  или  $\text{Na}^+$  в цитоплазме. Повышение концентрации  $\text{Ca}^{2+}$  в цитоплазме при нормальном градиенте  $\text{Na}^+$  стимулирует вход двух ионов  $\text{Na}^+$  в обмен на вывод одного иона  $\text{Ca}^{2+}$ , так что этот обмен не влияет на трансмембранный потенциал, однако при значительном накоплении  $\text{Ca}^{2+}$  в цитоплазме возможен обмен на три иона  $\text{Na}^+$ . При обратной ситуации — повышении в цитоплазме концентрации  $\text{Na}^+$  — происходит вход в цитоплазму  $\text{Ca}^{2+}$  с выводом  $\text{Na}^+$ . Именно такая ситуация складывается при блокаде  $\text{Na}^+, \text{K}^+$ -АТФазы сердечными гликозидами. Задержка  $\text{Na}^+$  в цитоплазме увеличивает вход  $\text{Ca}^{2+}$  в клетки и силу сокращений, но может вызывать перегрузку саркоплазматического ретикулума, что чревато возникновением аритмий. Расчеты показывают, что примерно две трети всего саркоплазматического  $\text{Ca}^{2+}$  (70%) удаля-

ется в ретикулум, лишь около 2% в митохондриях, и остальная часть наружу [1]. Преимущественное удаление  $\text{Ca}^{2+}$  в ретикулум вполне обосновано необходимостью поддерживать необходимые запасы  $\text{Ca}^{2+}$  для следующих сокращений.

Открытие ионных каналов происходит при электрическом или механическом раздражении сарколеммы, при этом ионы  $\text{Na}^+$  и  $\text{Ca}^{2+}$  входят в клетки, а ионы  $\text{K}^+$  выходят из нее в соответствии с концентрационным градиентом — формируется потенциал действия (рис. 1.3). Вход  $\text{Na}^+$  происходит очень быстро, за доли миллисекунды, и отрицательный заряд внутренней поверхности мембраны нейтрализуется. Это фаза деполяризации потенциала действия. Она завершается самоблокировкой натриевого канала. Следующая фаза — фаза плато — формируется входом  $\text{Ca}^{2+}$  через медленные кальциевые каналы и выходом  $\text{Ca}^{2+}$  из саркоплазматического ретикулума в цитоплазму, а завершается выходом  $\text{K}^+$  (фаза реполяризации). Длительность фазы плато варьирует в разных клетках сердца: она больше всего в клетках проводящей системы, что обеспечивает их рефрактерность в течение длительного периода. Это важно для предотвращения аритмических возбуждений, а также для завершения процесса расслабления.



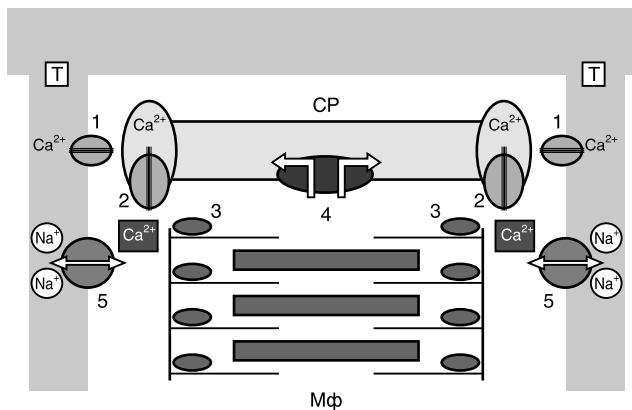
**Рисунок 1.3.** Соотношение потенциала действия (черная кривая), содержания  $\text{Ca}^{2+}$  в саркоплазме (серая кривая) и сокращения (пунктирная кривая) при возбуждении и сокращении кардиомиоцита [2]. ПД — потенциал действия.

Из рис. 1.3 видно, что концентрация свободного  $\text{Ca}^{2+}$  в саркоплазме, находящаяся на уровне около 10 нмоль/л, быстро возрастает в начале фазы плато, а затем постепенно снижается в результате поглощения  $\text{Ca}^{2+}$  саркоплазматическим ретикулумом. Именно ионы  $\text{Ca}^{2+}$  благодаря наличию в составе сократительного аппарата высокочувствительных к кальцию белков запускают процесс сокращения, а их удаление в сар-

коплазматический ретикулум способствует расслаблению миофибрилл. Сокращение миофибрилл представляет собой механический процесс, поэтому развивается гораздо медленнее, и пик сокращения соответствует моменту, когда уровень  $\text{Ca}^{2+}$  в саркоплазме снижается приблизительно вдвое.

### Кальциевый цикл

Сокращение и расслабление кардиомиоцитов регулируется движением ионов  $\text{Ca}^{2+}$ . В этом процессе участвуют по меньшей мере пять чувствительных к  $\text{Ca}^{2+}$  белков (рис. 1.4). Возбуждение сарколеммы, отражаемое развитием потенциала действия, активирует потенциал-зависимые  $\text{Ca}^{2+}$  каналы сарколеммы, и  $\text{Ca}^{2+}$  входит в клетки по концентрационному градиенту. Его количество явно недостаточно для активации всех миофибрилл, но небольшая фракция, попадающая в узкое пространство между сарколеммой и саркоплазматическим ретикулумом, активирует протеинкиназу А, фосфорилирующую так называемый рианодинновый рецептор — белок, закрывающий ионам  $\text{Ca}^{2+}$  выход из саркоплазматического ретикулума, где они находятся в высокой концентрации. В результате свободный  $\text{Ca}^{2+}$ , не связанный с кальсеквестрином, выходит из саркоплазматического ретикулума в цитоплазму. Его дальнейшая судьба зависит от близости кальций-связывающих белков миофибрилл, митохондрий и ретикулума. В миофибриллах  $\text{Ca}^{2+}$  связывается с тропонином С, что запускает каскад изменений в конфигурации белков, приводящих к укорочению миофибрилл. Процесс связывания  $\text{Ca}^{2+}$  с тропонином С усиливается при увеличенной длине саркомеров,



**Рисунок 1.4.** Структуры, участвующие в транспорте  $\text{Ca}^{2+}$ . Показана часть кардиомиоцита, ограниченная поперечными Т-тубулами, сообщающимися с внеклеточным пространством. Мф — миофибриллы; СР — саркоплазматический ретикулум; Т — Т-тубулы; 1 — потенциал-зависимый  $\text{Ca}^{2+}$  канал; 2 — рианодинновый рецептор; 3 — тропонин С; 4 —  $\text{Ca}^{2+}$ -АТФаза саркоплазматического ретикулума; 5 —  $\text{Na}^+$ ,  $\text{Ca}^{2+}$ -обменник.