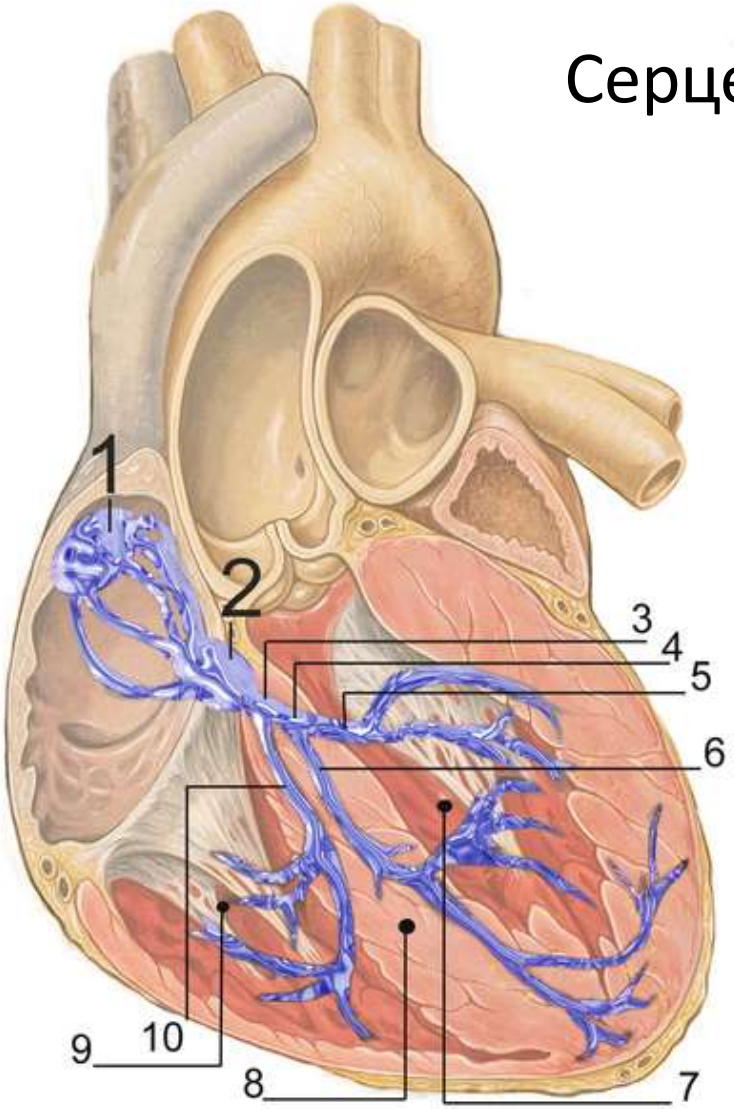
Тема: *Біофізика міокарда*

План

1. Структурні особливості серця теплокровних і типи міокардіальних клітин
2. Електричні властивості міокарда
3. Автоматизм роботи серця
4. Електрокардіограма
5. Механіка роботи міокарда
6. Енергетика серця

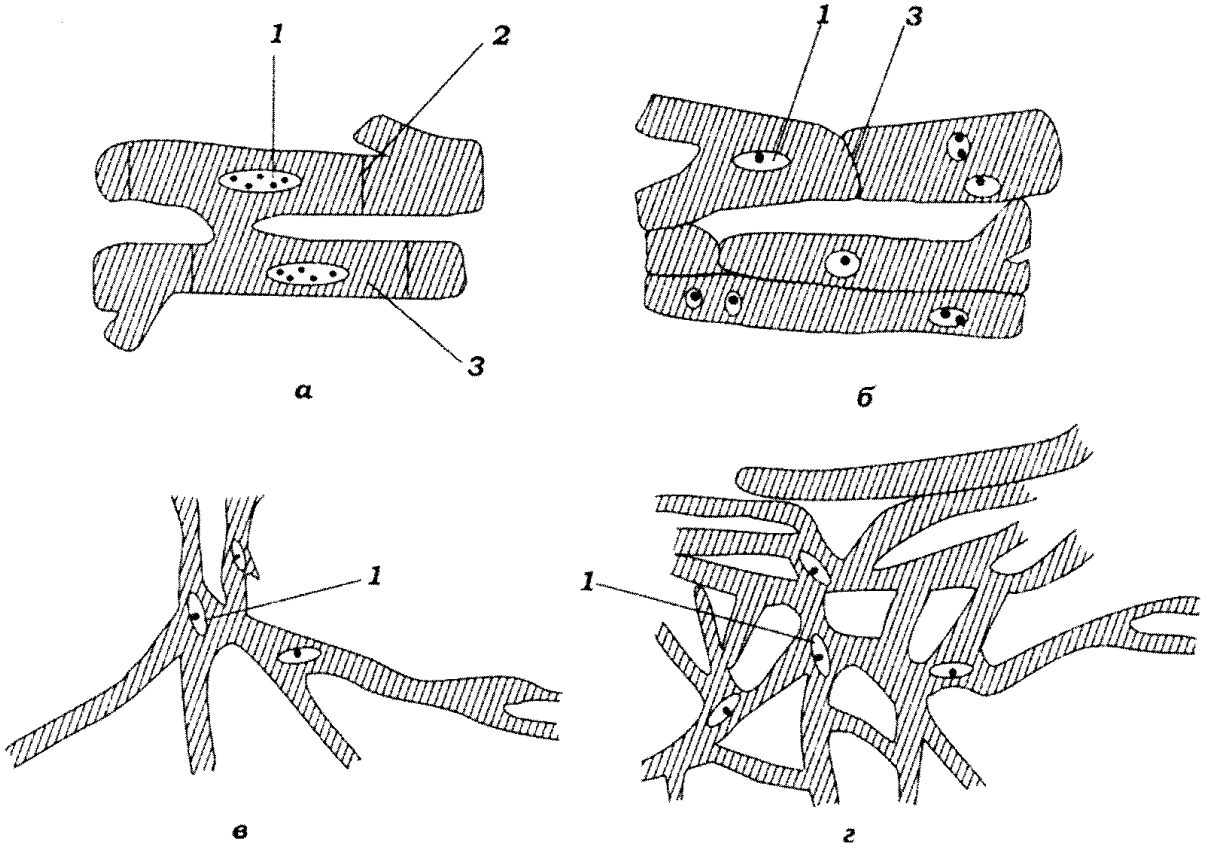
Серце і його провідна система



1 – синоатріальний вузол, 2 – атріовентрикулярний вузол, 3 – пучок Гіса, 4 – ліва ніжка пучка Гіса, 5 – задня гілка лівої ніжки пучка Гіса, 6 – передня гілка лівої ніжки пучка Гіса, 7 – лівий шлуночок, 8 – міжпередсердна перетинка, 9 – правий шлуночок, 10 – права ніжка пучка Гіса

(c) Вовк

Типи міокардіальних клітин



а – м’язові клітини робочого міокарда,
б – міоцити провідної системи (волокна Пуркіньє),
в - міоцити синусно-передсердного вузла,
г - міоцити передсердно-шлункового вузла.
1 – ядра, 2 – інтеркалярні диски, 3 – поперечна смугастість.

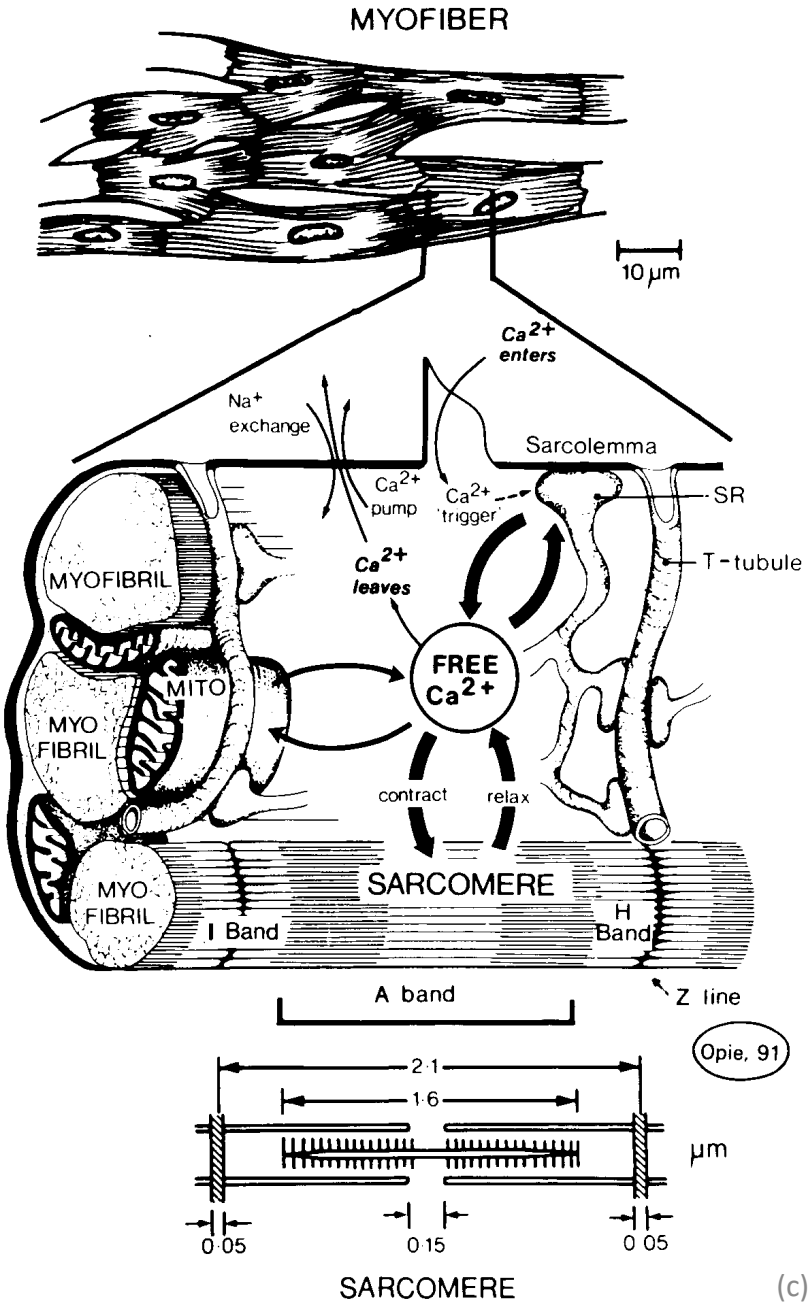
(c) Babsky

Мікроанатомія серцевих клітин

	Вентрикулярні міоцити	Атріальні міоцити	Клітини Пуркіньє
Форма	Продовгуваті і звужені	Еліпсовидні	Довгі і широкі
Довжина (мкм)	50-100	~ 20	150-200
Діаметр (мкм)	10-25	5-6	35-40
Т-трубочки	Багато	Зустрічаються рідко або відсутні	Відсутні
Вставні диски	Рельєфні прикінцеві контакти	Бокові чи прикінцеві контакти	Дуже рельєфні; насичені gap-контакти; швидкі прикінцеві контакти
Загальні характеристики	Багато мітохондрій і саркомерів; розгалужені; малий вміст міжклітинного колагену	Пучки атріальної тканини розділені широкими зонами колагену	Лише декілька саркомерів; блідий колір

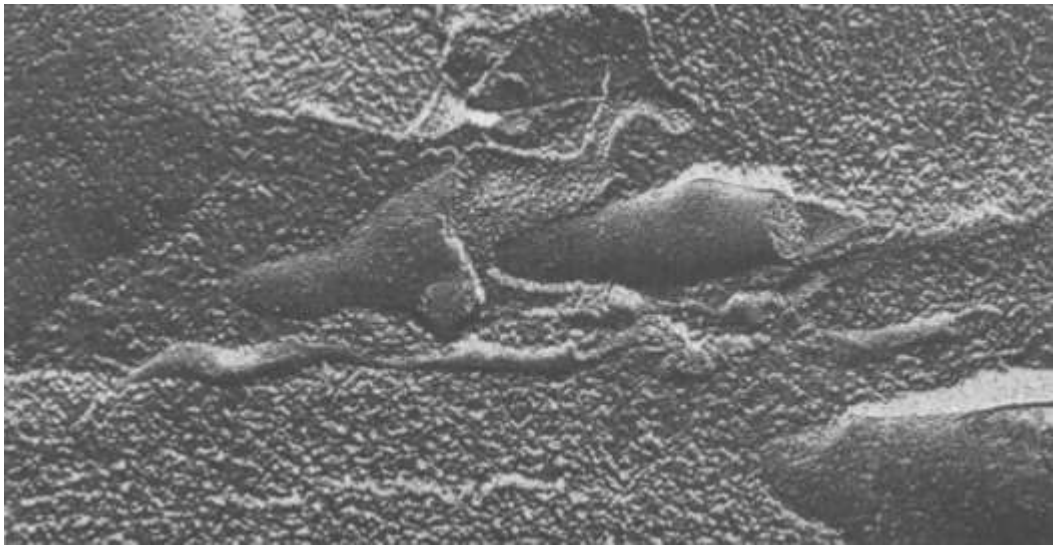
Legato, 1973; Opie, 1991

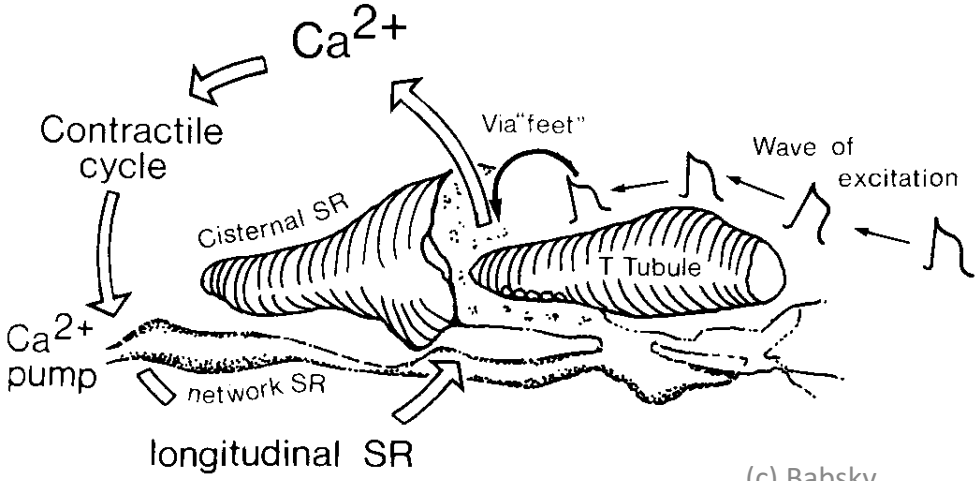
Будова скоротливого апарату в міокарді



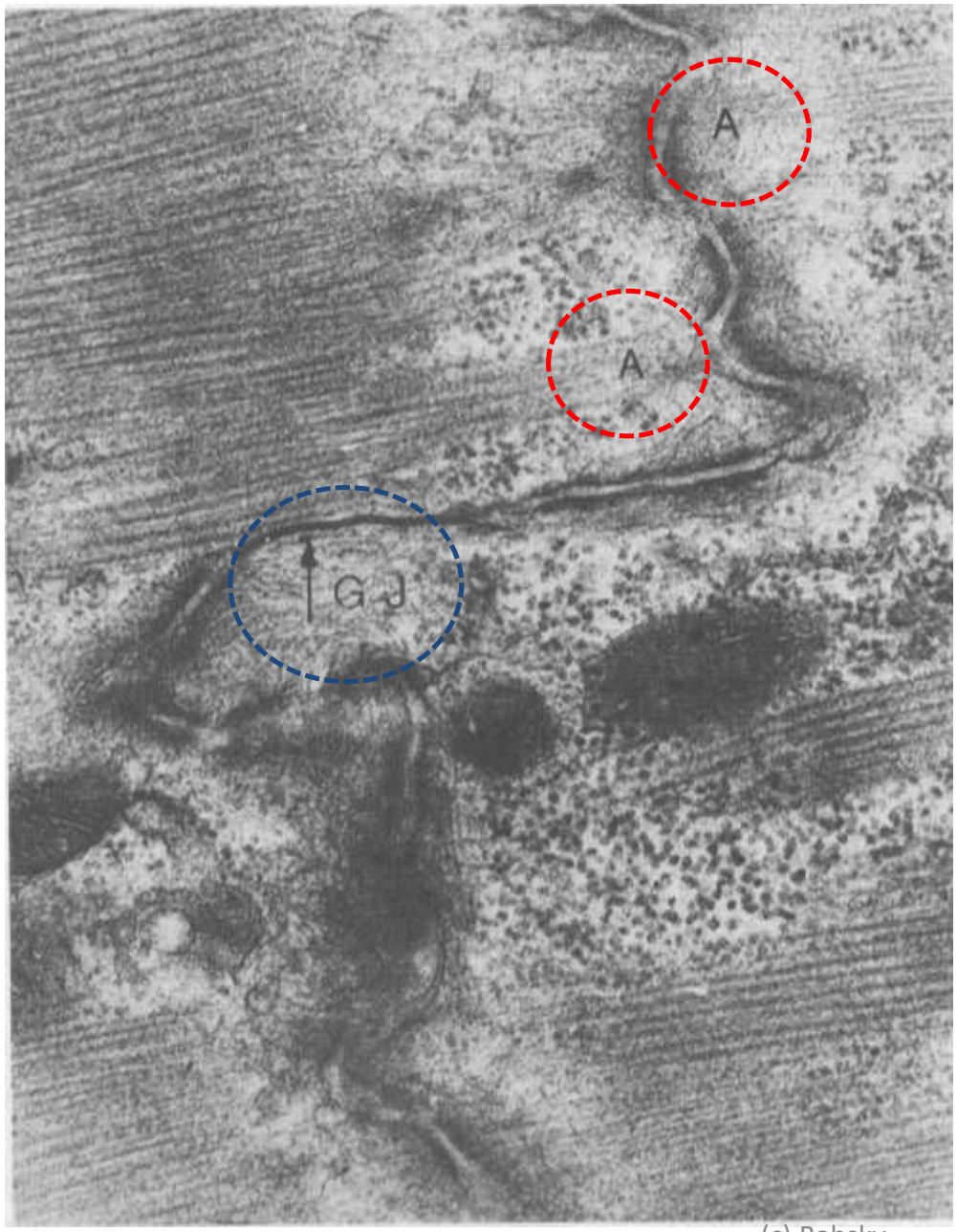
(Braunwald et al., 1976; Jewell, 1977; Opie, 1984)

Швидке вивільнення Ca^{2+} із саркоплазматичного ретикулуму (СР (SR))





- Т-трубочки оточені СР.
- Поглинання Ca^{2+}, яке зумовлює розслаблення скорочувальних білків, здійснюється тубулярною сіткою СР.
- Швидке вивільнення Ca^{2+} може спричинятись колапсом протонного градієнта утвореного Ca^{2+}-помпою.
- Хвиля деполяризації може безпосередньо вивільняти Ca^{2+} (Scales,1981).



Вставні диски між вентрикулярними міоцитами

Вставні диски (ВД) скріплюють актинові філаменти, структурно і функціонально з’єднують клітини між собою.

ВД – це комплекс контактуючих структур, які…

- з’єднують окремі кардіоміоцити в електричний синцитій
- відповідають за розвиток сили протягом скорочення
- утворені плазматичними мембранами сусідніх клітин з міжклітинною щілиною шириною 20 мкм
- підтримують швидке розповсюдження потенціал дії
- синхронізують скорочення міокарду.

А – актинові філаменти, GJ – gap junction.

X 43 000. (*J. Moravec, France*)

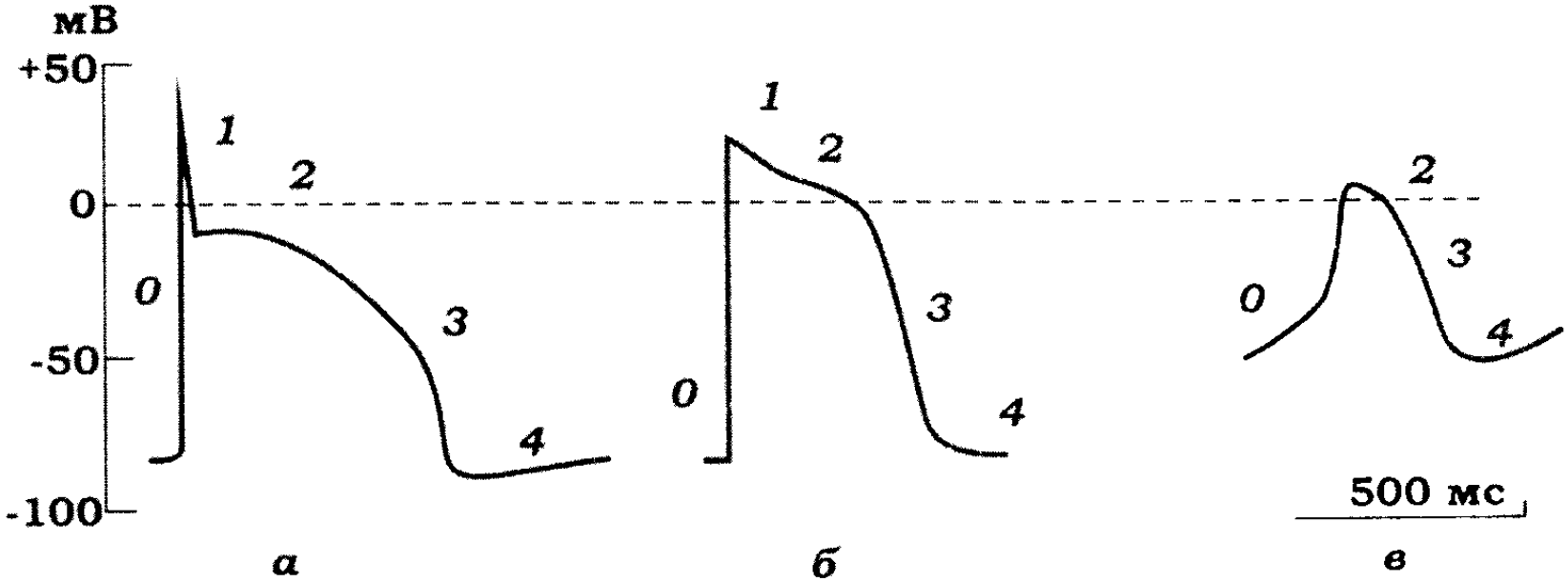
(c) Babsky

Мебранний потенціал спокою м’язових клітин серця

Об’єкт	Потенціал спокою, мВ	Автори
М’язові волокна серця собаки:		
a) передсердя	-85	Гофман, Саклінг, 1953
b) шлуночки	-80	Гофман, Саклінг, 1962
c) волокна Пуркін’є	-90	Дрепер, Вейдман, 1951
d) синоатрикулярний вузол	-50…-65	Гофман, Крейнфілд, 1962

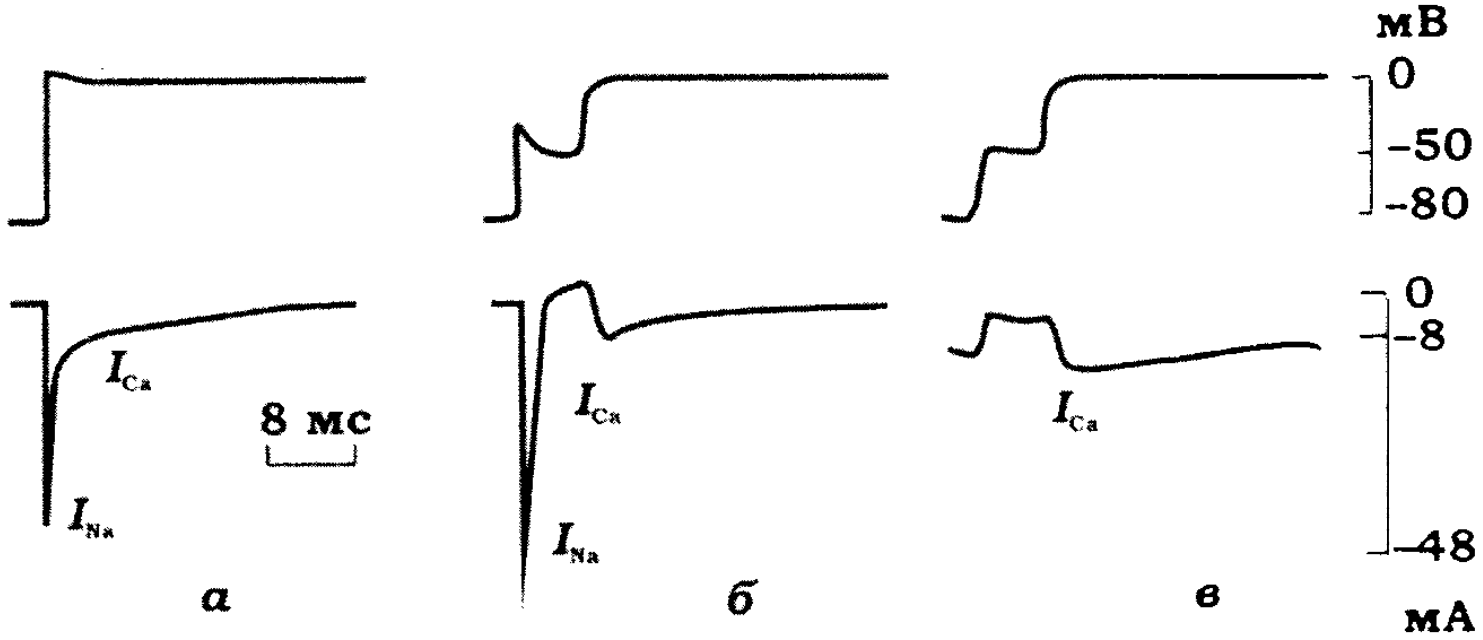
- Величина мембранного потенціалу спокою кардіоміоцитів стабільна і близька до калієвого рівноважного потенціалу (E_K).
- Потенціал спокою водіїв ритму спонтанно коливається і є набагато меншим за E_K через більшу вихідну натрієву провідністю мембрани цих клітин (Рк : PNa : PCa = 1 : 0,58 : 0,02).
- Нормальна ритмічна активність водіїв ритму є відносно слабко чутливою до змін зовнішньої концентрації K^+.

Величина й форма потенціалів дії клітин міокарда



а – швидкі потенціали дії міоцитів провідної системи (волокон Пуркіньє)
б – швидкі потенціали дії міоцитів шлуночків робочого міокарда
в – повільні потенціали дії синусно-передсердного вузла
Цифри позначають окремі фази потенціалів дії

Вхідні іонні струми в ізольованому кардіоміоциті шлуночка серця

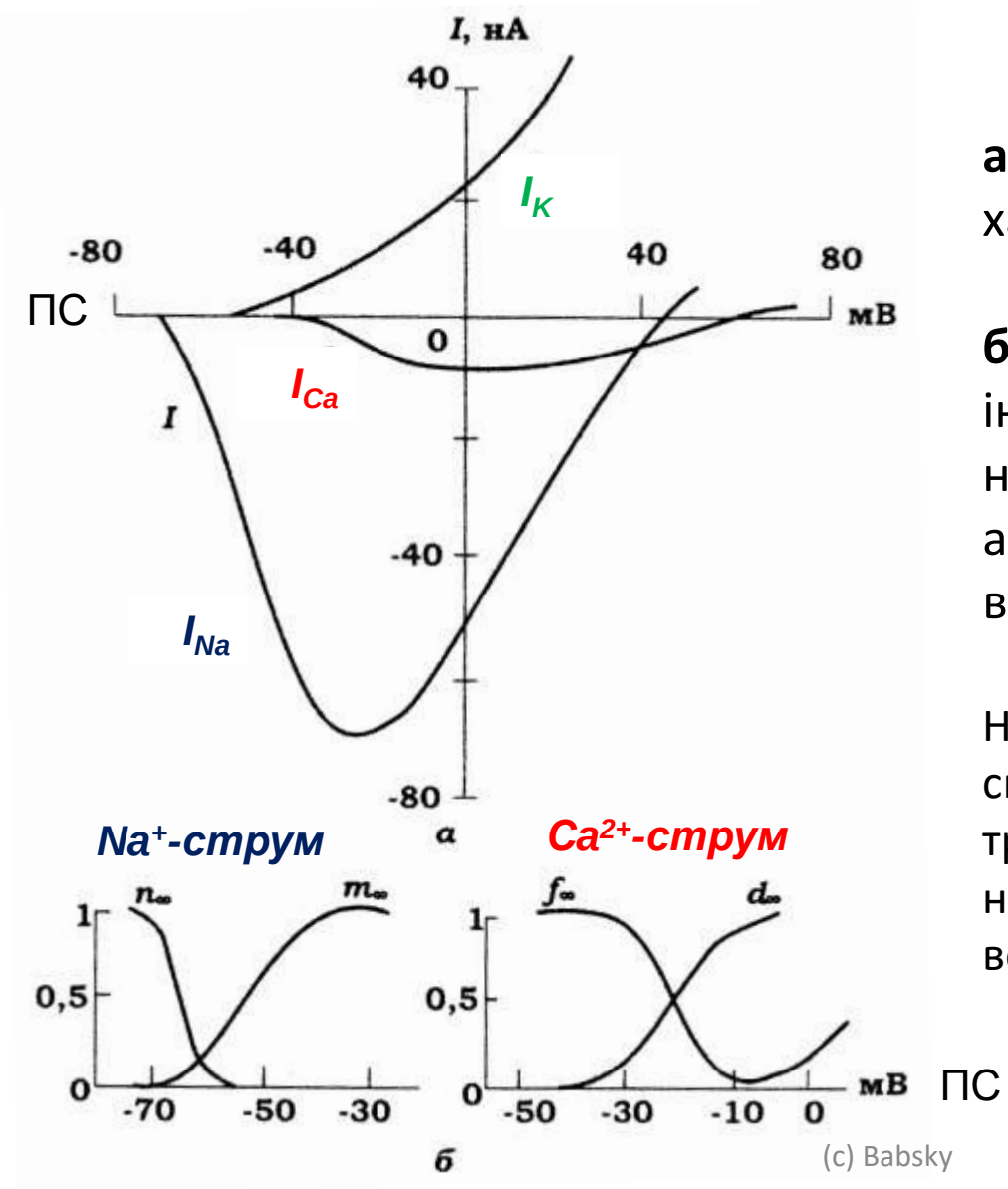


а – деполяризуюче зміщення потенціалу спокою (ПС) до 0 мВ; початковий швидкий I_{Na} струм, I_{Ca} повільний струм

б – деполяризуюче зміщення ПС до -50 мВ; початковий швидкий I_{Na} струм; зміщення ПС до 0 мВ викликає лише повільний I_{Ca}

в – швидкий I_{Na} заблокований тетродотоксином

Вольт-амперні (а) й активаційно-інактиваційні (б) характеристики іонних струмів клітин робочого міокарда



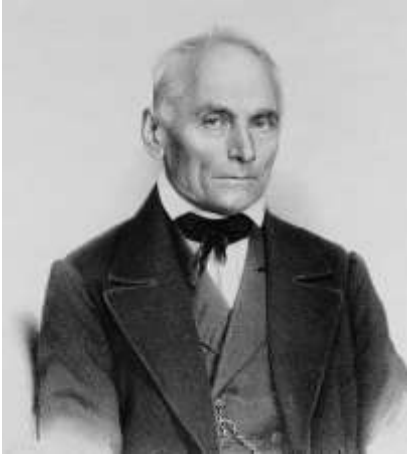
а – вольт-амперні характеристики для I_{Na}, I_{Ca}, I_K

б – стаціонарні активація (m_∞) й інактивація (n_∞) вхідного натрієвого струму, стаціонарні активація (d_∞) й інактивація (f_∞) вхідного кальцієвого струму.

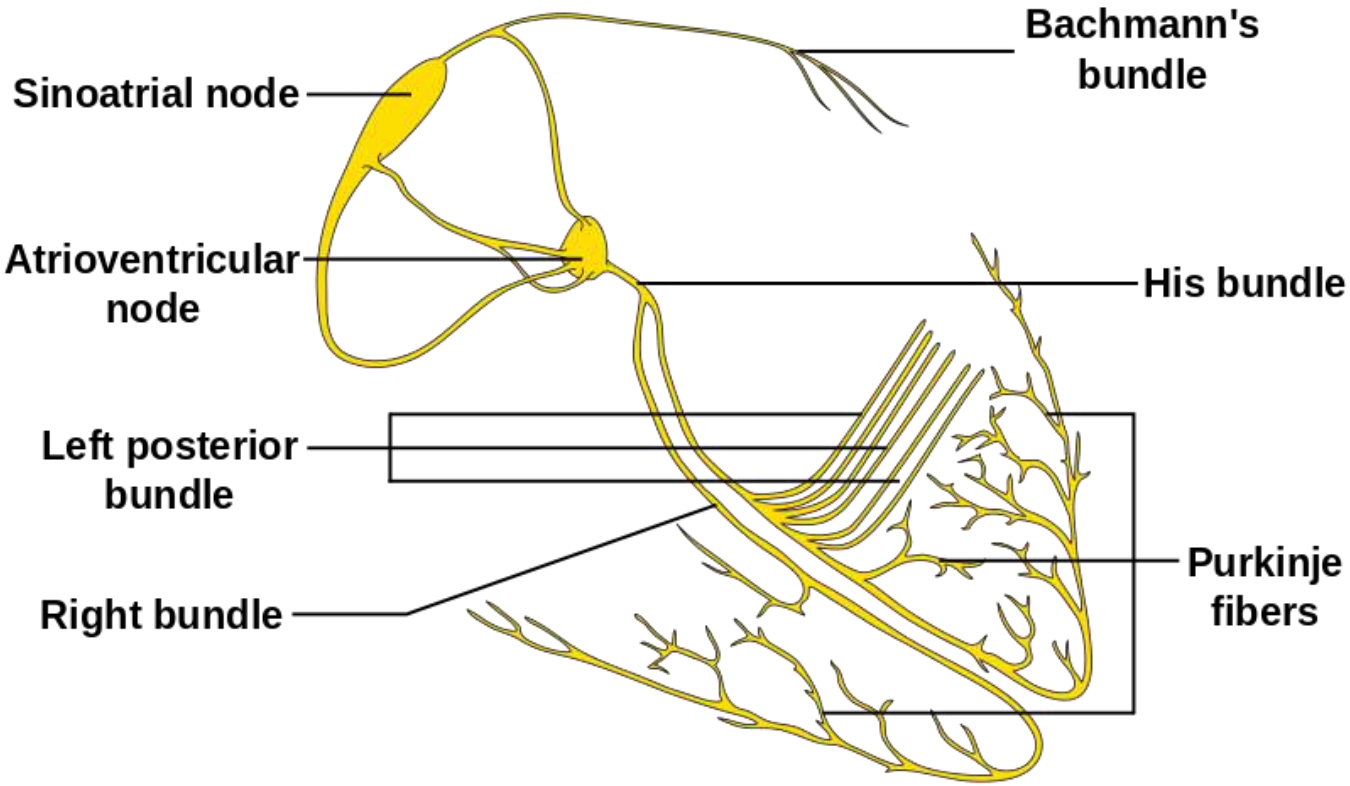
На осі абсцис – величини потенціалу спокою; на осі ординат – трансмембранні струми I_{Na}, I_{Ca}, I_K у наноамперах (а) та I_{Na}, I_{ca} у відносних величинах (б).

Провідна система серця

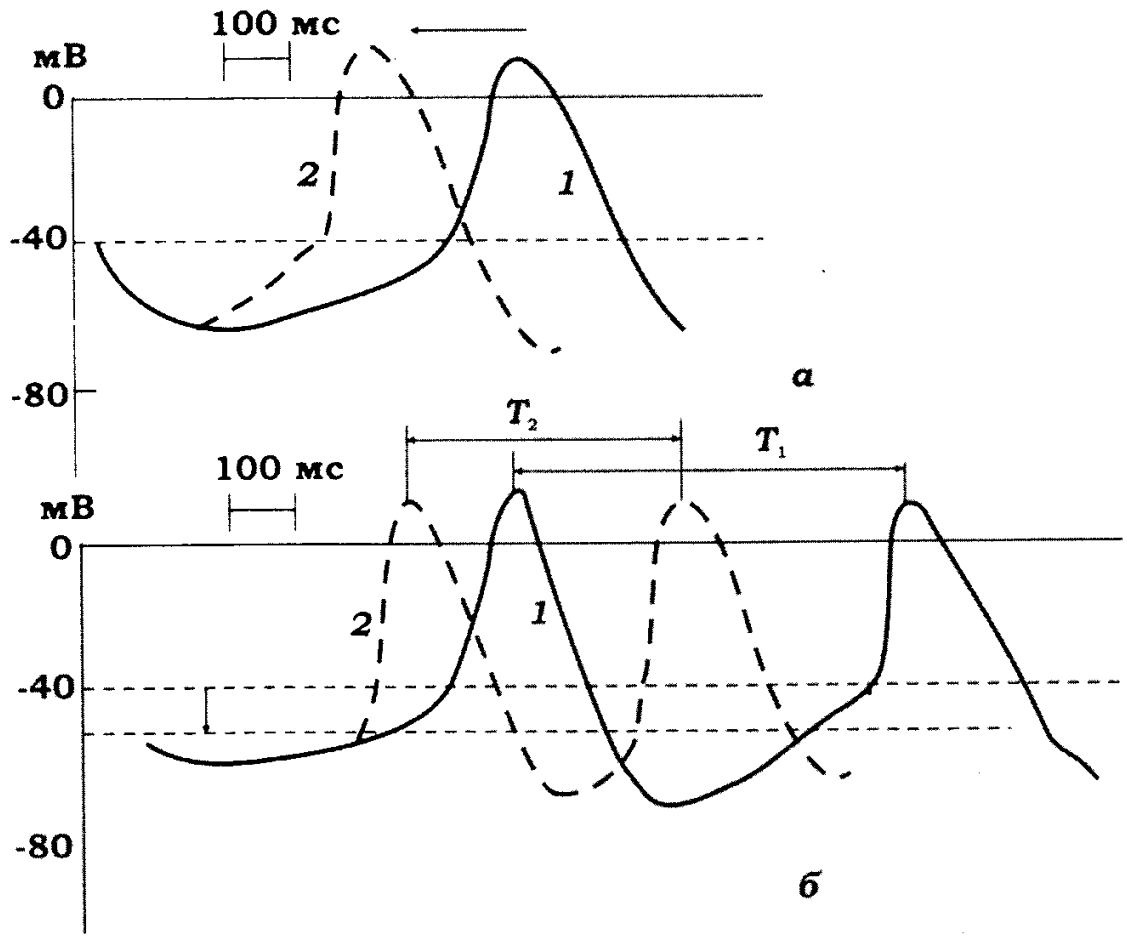
Вільгельм Гіс
(1864–1930)



Ян Є. Пуркіньє
(1787-1869)

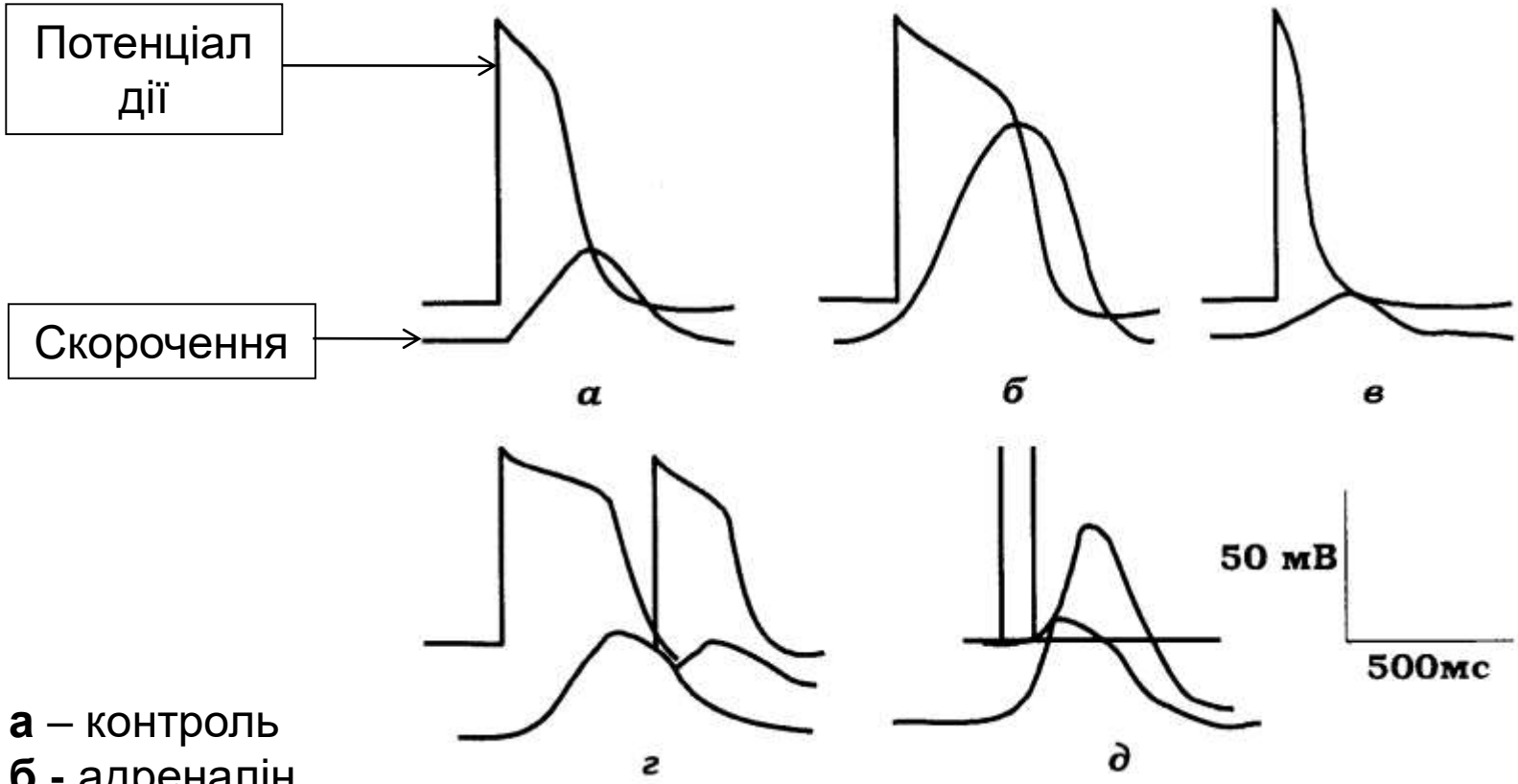


Зміна частоти збудження у водії ритму серця



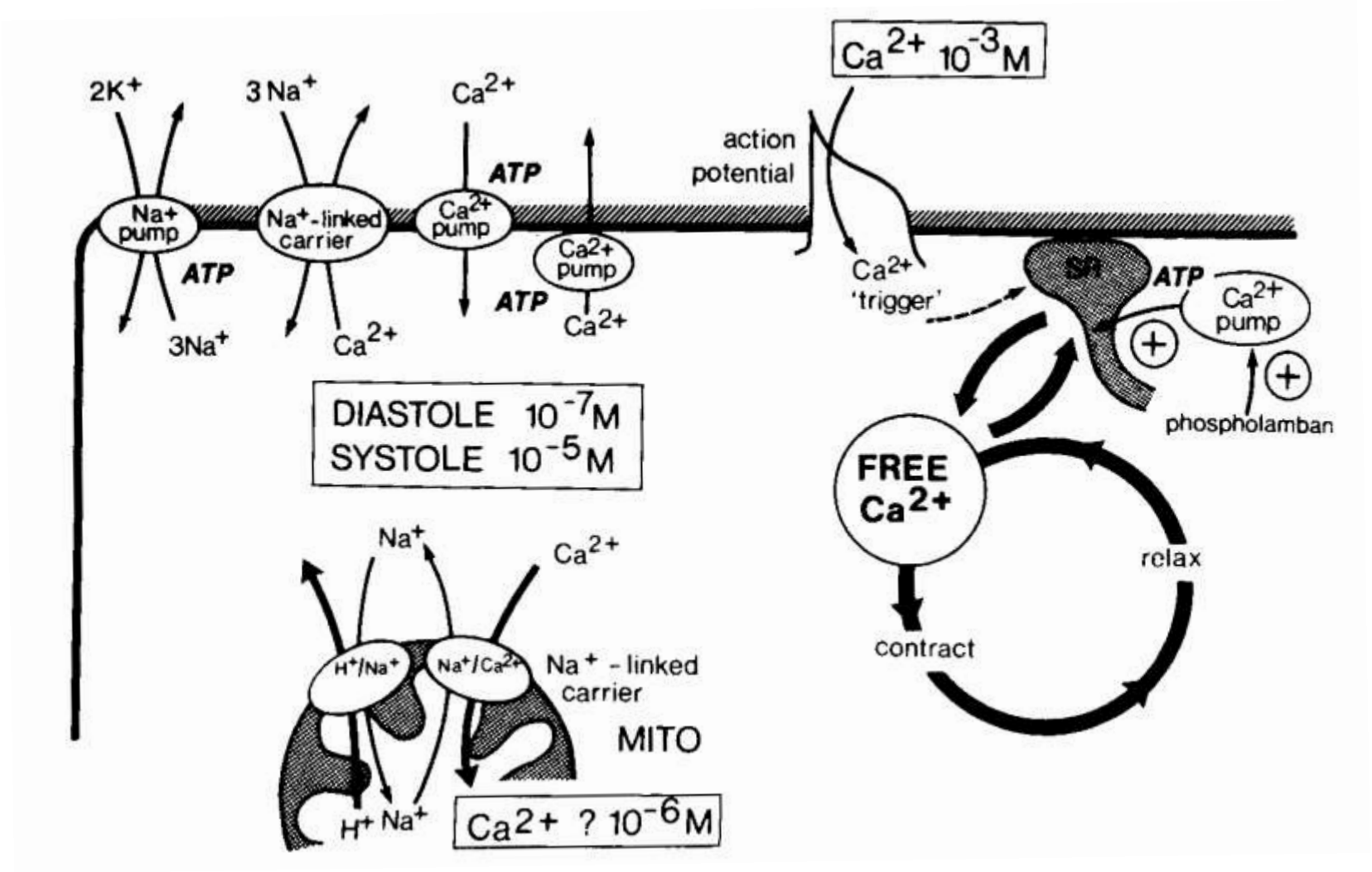
а – зміна частоти, яка спричиняється різною швидкістю зростання повільної діастолічної деполяризації: 1 – повільне і 2 – швидке зростання деполяризації
б – зміна частоти внаслідок зміни величини порога збудження (пунктир): 1 – вищий і 2 – нижчий поріг збудження. T_1 і T_2 – час між двома збудженнями за різних порогів

Залежність амплітуди фазного скорочення від тривалості плато потенціалу дії і від повторного збудження



а – контроль
б - адреналін
в – ацетилхолін
г – повторне збудження (міокард)
д – повторне збудження (скелетний м’яз)

Транспорт іонів Ca^{2+} у міокарді



SR - сакоплазматичний ретикулум
MITO - мітохондрія

Електрокардіографія

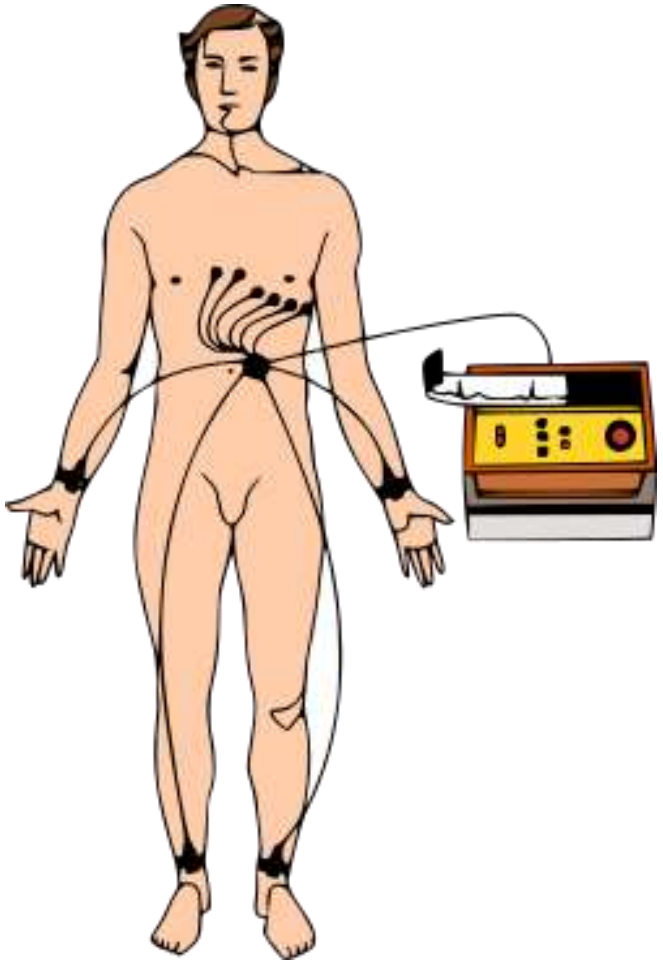


Схема підключення електродів у 12 відведеннях: три стандартних (I, II, III), три посилених однополюсних від кінцівок (aVR, aVL, aVF) і 6 грудних однополюсних (V1 – V6).

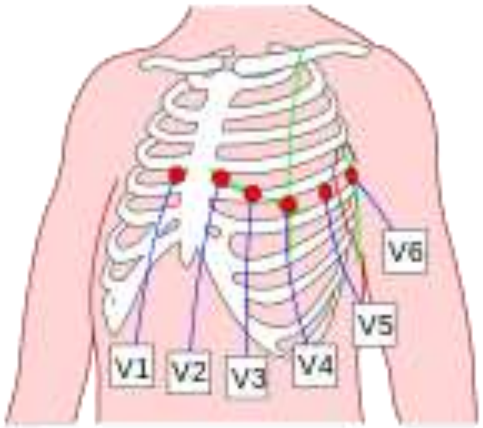
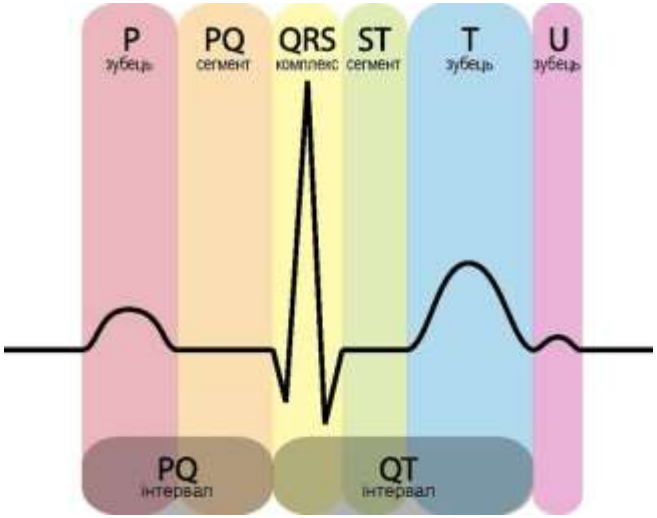
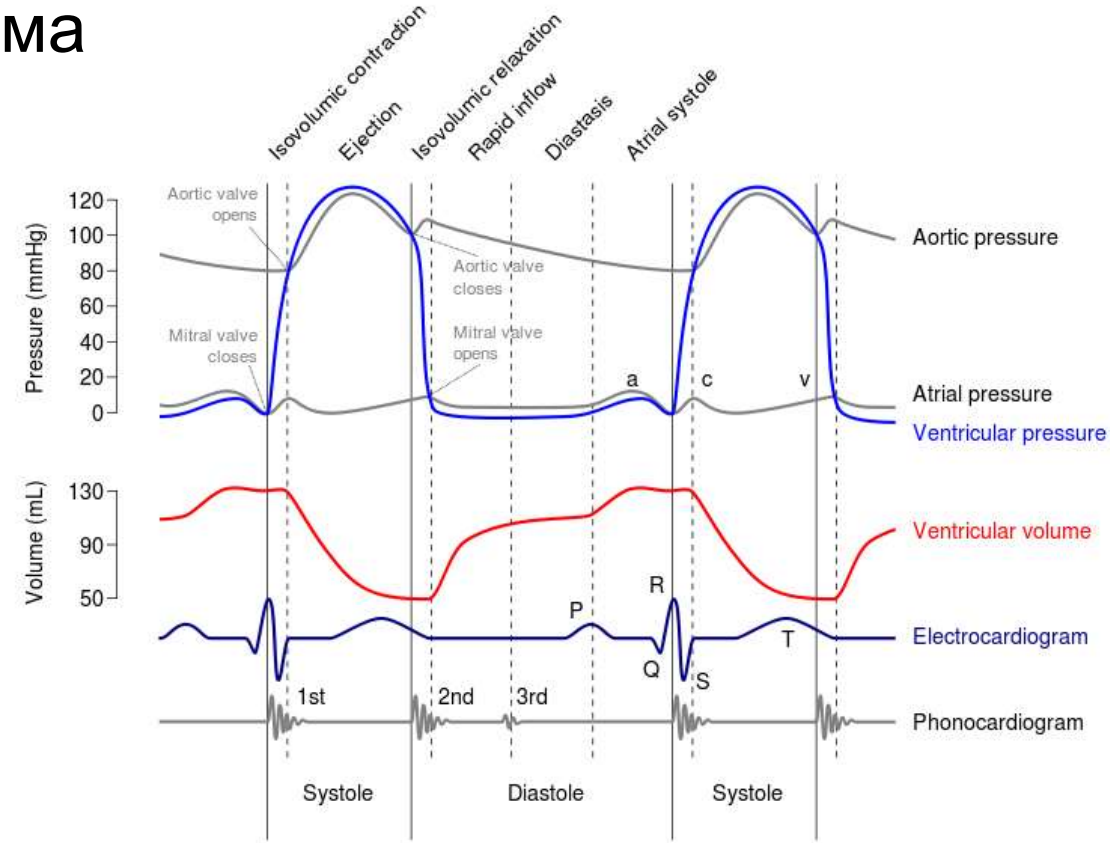


Схема розташування електродів V1 — V6

- Метод графічної реєстрації електричних явищ у серцевому м'язі під час його діяльності, з поверхні тіла.
- Запис коливань різниці потенціалів, які виникають у серці під час його збудження.

Електрокардіограма





- Зубець P – деполяризаціїя передсердь (макс 0,12 с)
- Інтервал P-Q — поширення деполяризації до атріовентрикулярного вузла
- Шлуночковий комплекс QRS (макс 0,10...0,12 с) відображає розповсюдження збудження тканиною шлуночків.
- Q — перше негативне відхилення від ізоелектричної лінії
- R — перше позитивне відхилення
- S — негативне відхилення після R зубця
- Зубець T — хвиля реполяризації шлуночків
- U хвиля є непостійним компонентом

Рівняння Хілла для опису зв’язку сила – швидкість у серцевому м’язі

$$(P + a)v = b\,(P_0 - P)$$

або

$$v = [b(P_0 - P)] / P + a$$

v - швидкість вкорочення,
b і a – константи сили і швидкості,
P – сила (навантаження),
P_0 – максимальне навантаження, що викликає максимальне ізометричне напруження

Залежність довжина – напруження (сила)

- Закон **Франка-Старлінга**: чим більше серце розтягнуто під час діастоли, тим сильніше воно скорочується під час систоли.
- Тобто сила м’язового скорочення залежить від початкової довжини кардіоміоцита.

1 – скелетний м’яз
2 – серцевий м’яз
L – довжина саркомера. Максимальне напруження *P* прийнято на одиницю

Робота серцевого м’яза за скорочення

$$W = W_i + W_e$$

де W - загальна робота м’яза
W_i – внутрішня робота м’яза
W_e – зовнішня робота м’яза

За ізометричного скорочення:

$$W_i = W_0$$

де W_0 – максимальна внутрішня робота, за якої навантаження м’яза $P = 0{,}5\ P_0$

К.К.Д. роботи серцевого м’яза (η)

$$\eta = W_e / W_e + Q$$

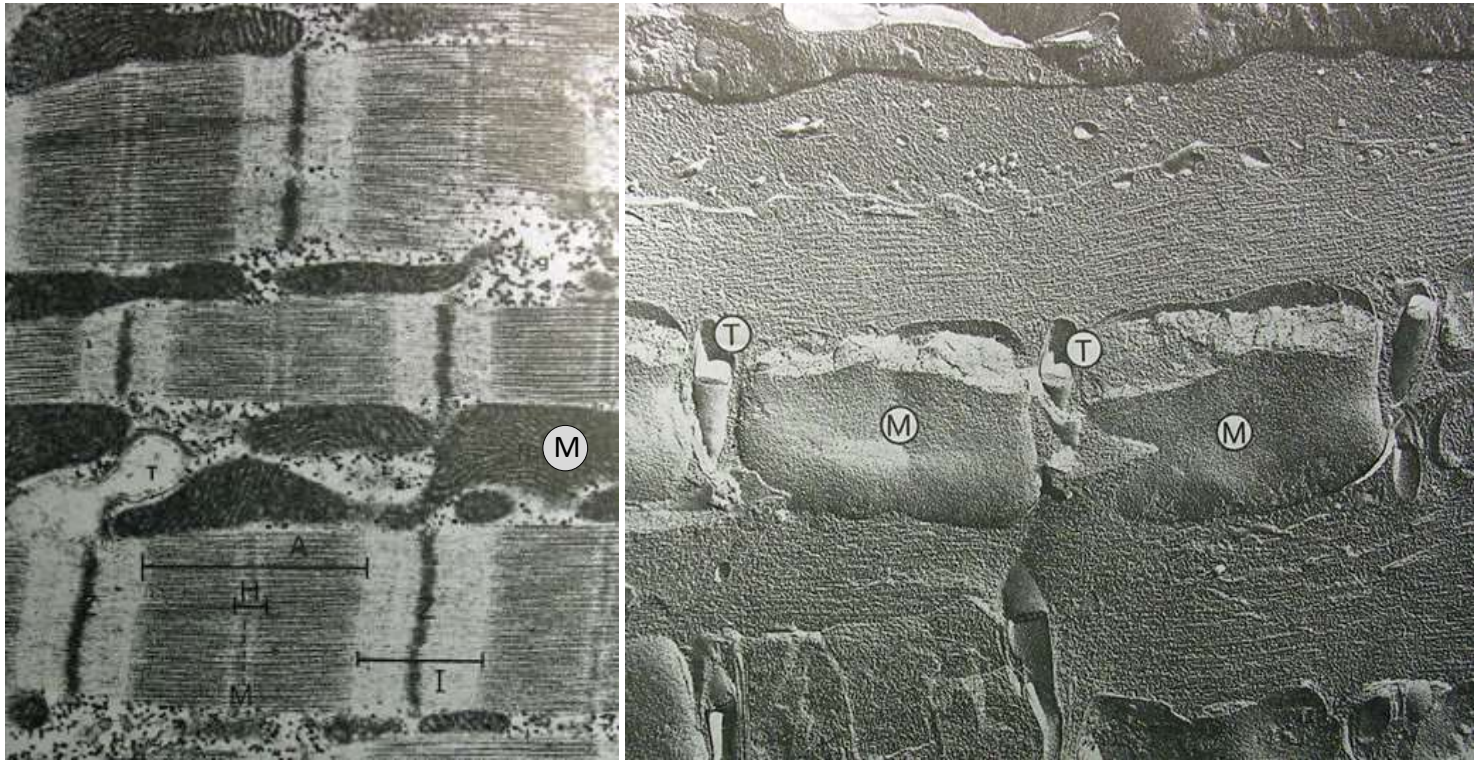
де W_e – зовнішня робота м’яза
Q – заг кількість теплоти

Для серцевого м’яза у спокої η *in vitro* = 10%
За фізичного навантаження міокарда η = 20 - 30%
Для скелетного м’яза η = 45%

Абсолютна сила скорочення серцевого м’яза є набагато меншою, ніж скелетного:

- у кравецькому м’язі жаби за L_0 і повного тетанусу - 0,018 кг/м^2,
- у міокарді кішки – 0,008-0,01 кг/м^2.

Мітохондрії серцевого м’яза



- Добре розвинута мітохондріальна сітка (М) навколо серцевих міофібрил і Т-тубул (Т). Електронна мікроскопія. х 32000. (*Moravec; Scales, 1981*)

Додаткова література

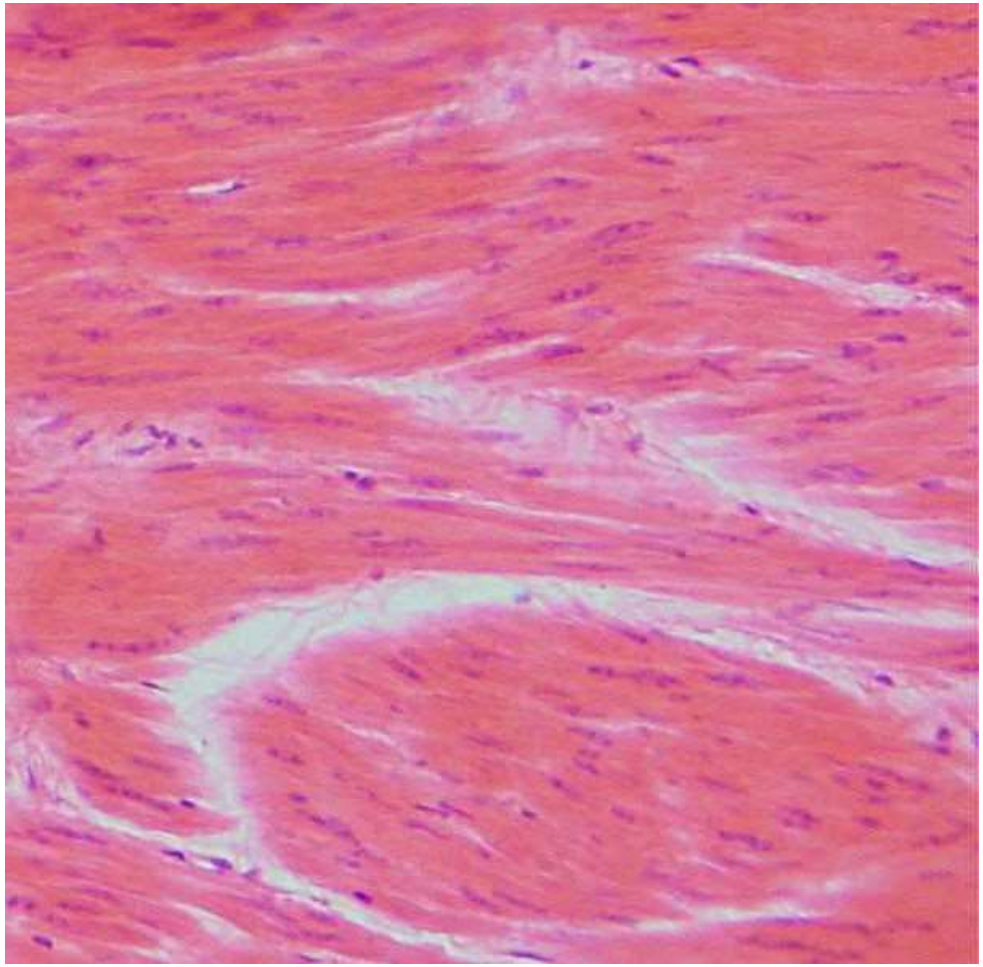
1. Opie L.H. The heart. Physiology and metabolism. 2nd ed. - NY: Raven Press, 1991. - 513 p.
2. Фізіологія людини і тварин (фізіологія нервової, м’язової і сенсорних систем): підручник: [для студ. вищ. навч. закл.] / М. Ю. Клевець, В. В. Манько, М. О. Гальків, та ін. – Львів: ЛНУ імені Івана Франка, 2011. – 304 с.
3. Людина. / Навч. посібник з анатомії та фізіології. — Львів: 2002. — 240 с.
4. Косицкий Г. И., Червова И. А. Сердце как саморегулирующаяся система. — М.: 1968.
5. Удельнов М. Г. Физиология сердца. — М.: 1975.
6. Меерсон Ф. З. Адаптация сердца к большой нагрузке и сердечная недостаточность. — М.: 1975.

Тема. *Біофізика гладеньких м’язів*

План

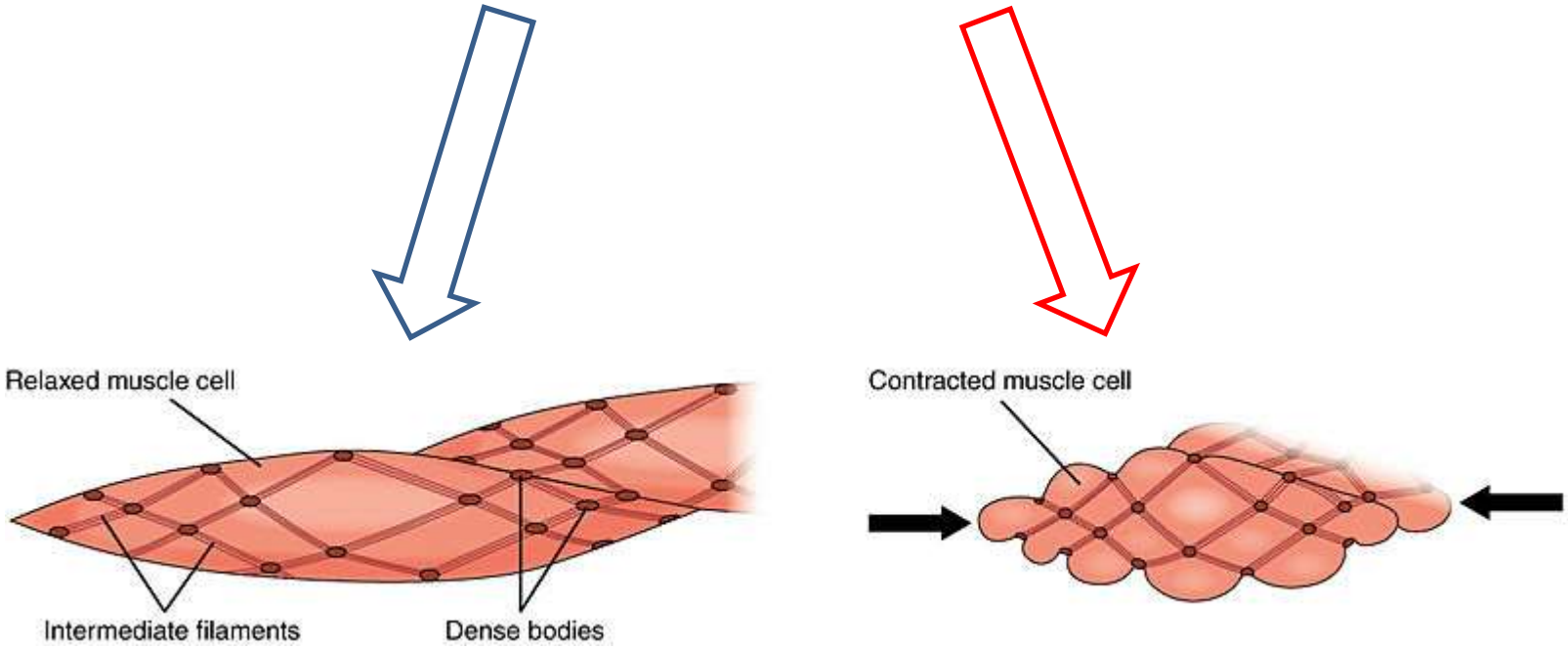
1. Будова клітин гладеньких м’язів
2. Потенціал спокою
3. Потенціал дії
4. Активація скорочення у гладеньких м’язах
5. Зв’язок між збудженням і скороченням
6. Механіка скорочення
7. Регуляція скорочення - розслаблення

Гістологічний зріз гладеньких м’язів



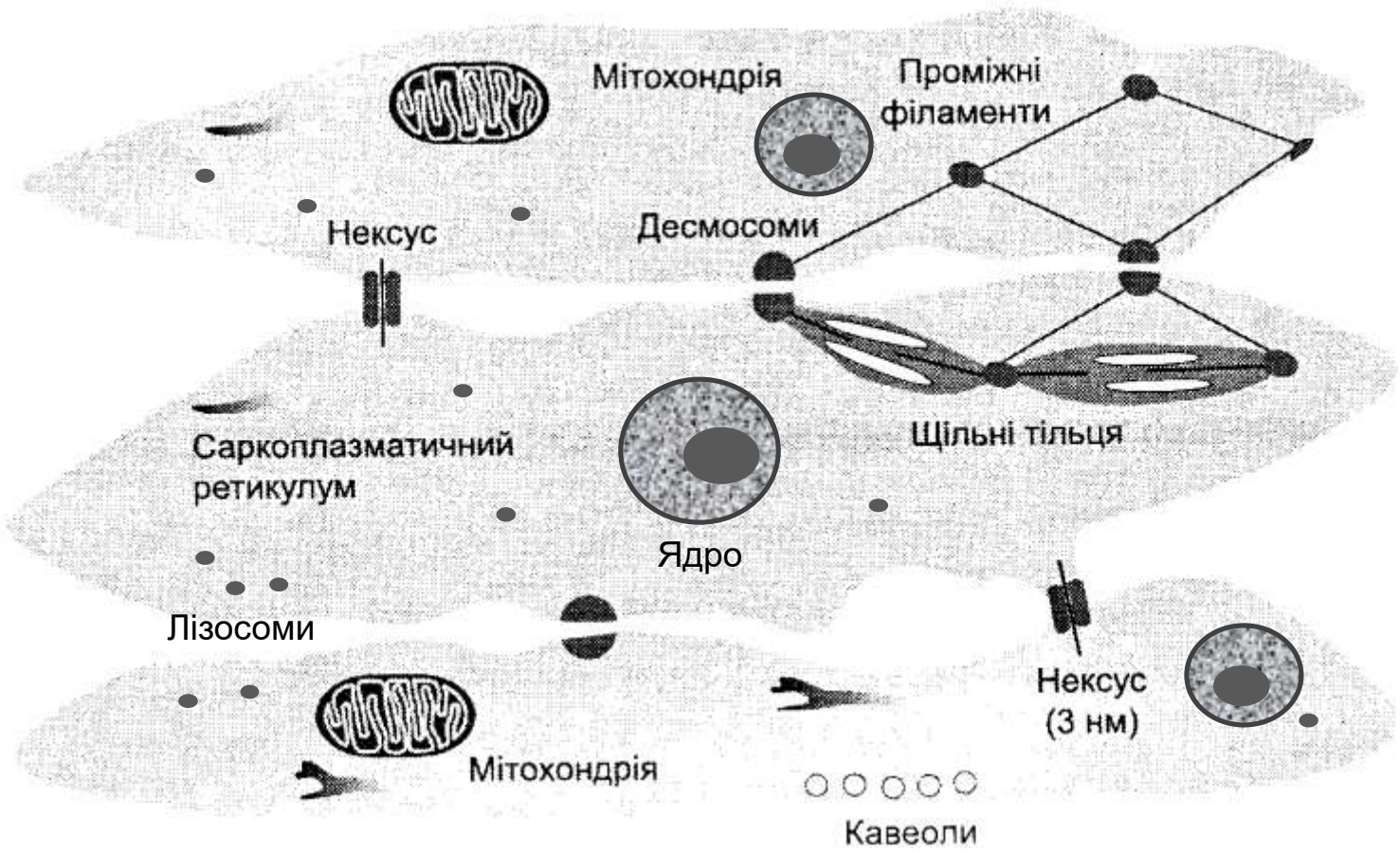
Фарбування гематоксилін – еозином

Клітини гладеньких м’язів у розслабленому і скороченому стані



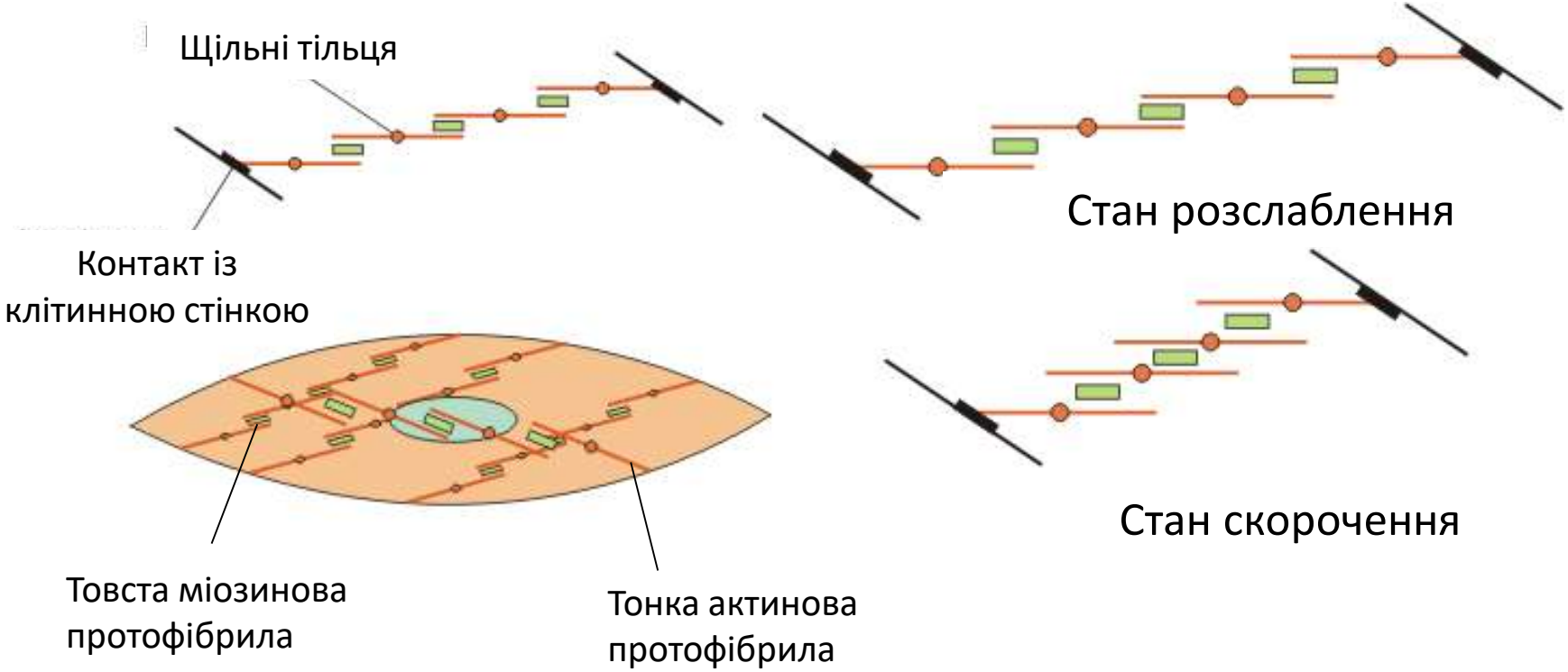
Щільні тільця (dense bodies) і сполучні філаменти (intermediate filaments) утворюють сітку у саркоплазмі, сприяючи скороченню м’язових волокон

Три типи з’єднань у гладеньких м’язах



1. **Десмосоми** беруть участь у механічному сполученні клітин
2. **Відростки** відіграють роль у передаванні механічної взаємодії між клітинами
3. **Нексуси** утворюють високопровідні контакти, що забезпечують поширення збудження, обмін метаболітами та *електричний синцитій*

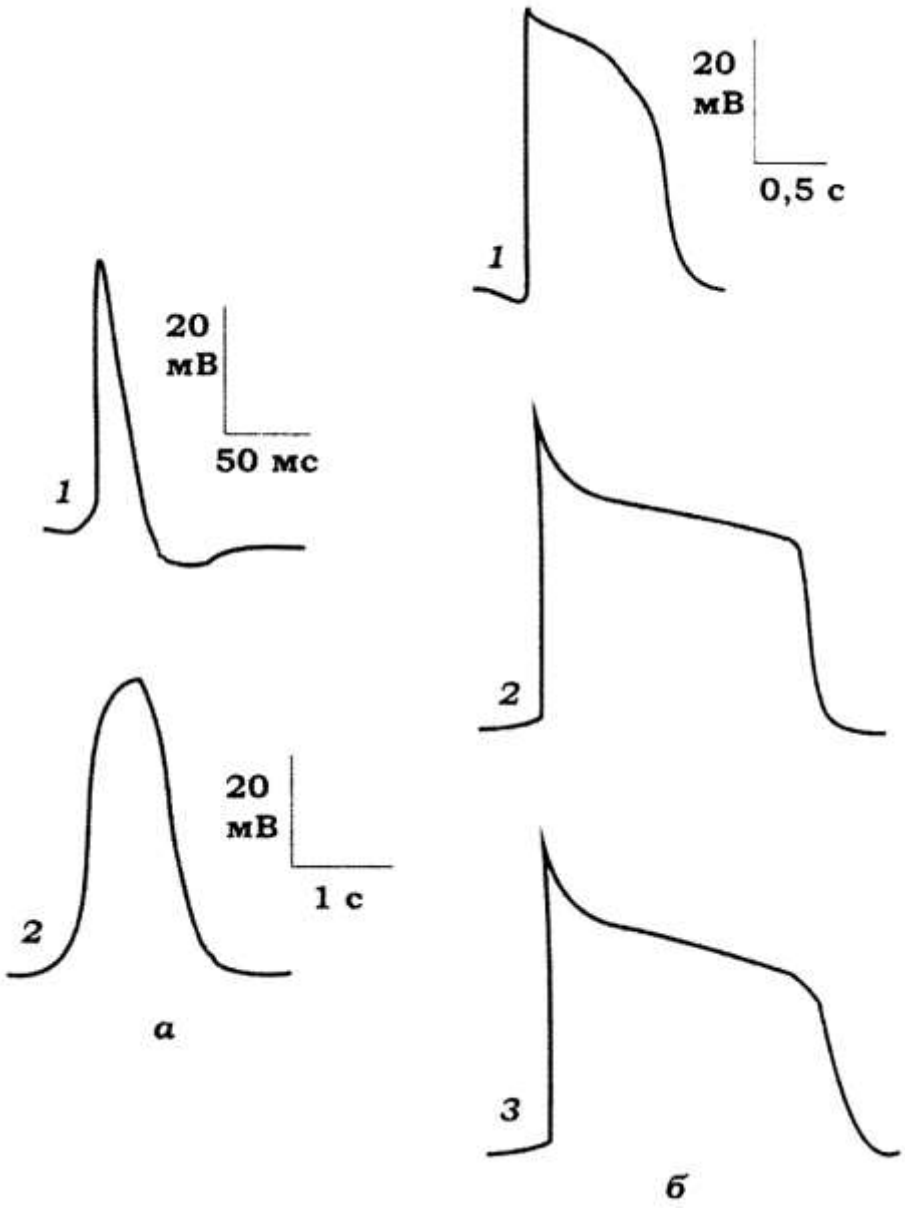
Актин – міозинові філаменти гладеньких м’язів



Мебранний потенціал спокою деяких м’язових клітин

Об’єкт	Потенціал спокою, мВ	Автори
Скелетні м’язи жаби	-82…-99	Ходжкін, Настук, 1950
М’язові волокна серця собаки:		
a) передсердя	-85	Гофман, Саклінг, 1953
b) шлуночки	-80	Гофман, Саклінг, 1962
c) волокна Пуркін’є	-90	Дрепер, Вейдман, 1951
d) синоатрикулярний вузол	-50…-65	Гофман, Крейнфілд, 1962
Гладенькі м’язи шлунка саламандри	-30…-70	Гревен, 1953
Гладенькі м’язи сфінктера зіниці	-60	Бюльбрінг, Хуттон, 1954
Мотонейрони спинного мозку	-60…-80	Брок та ін., 1952

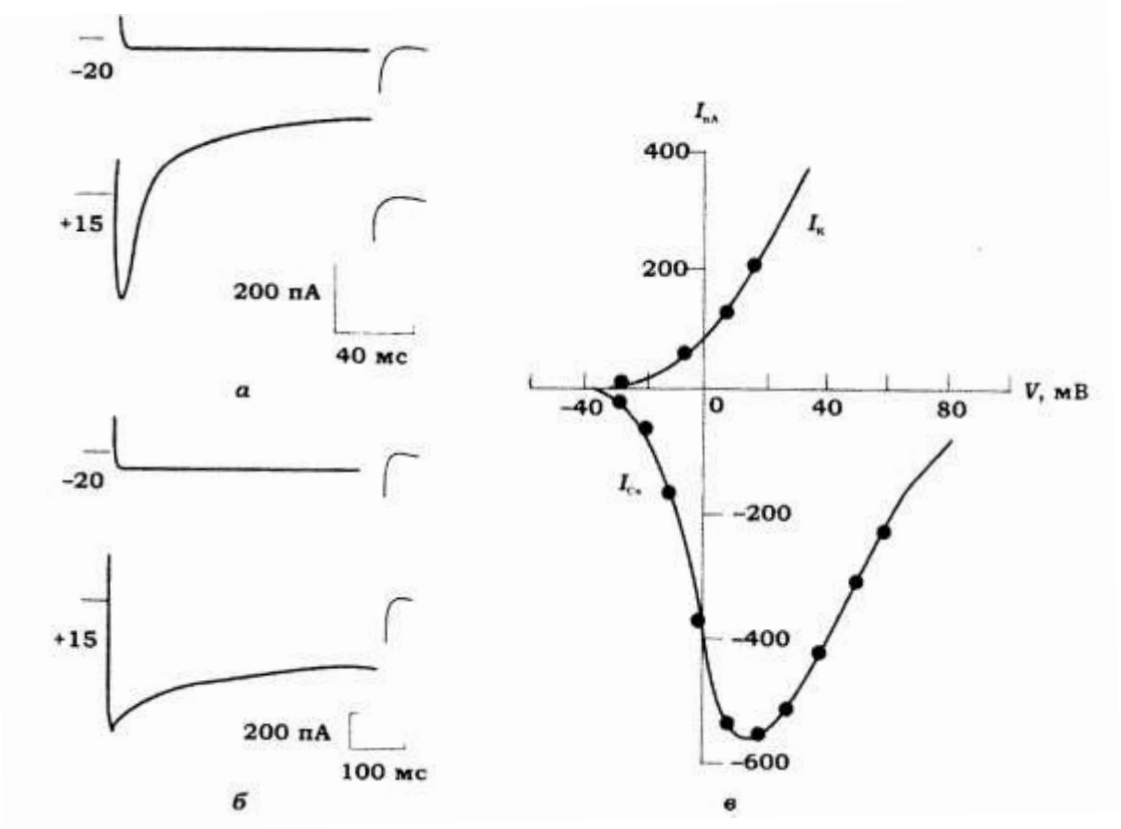
Потенціал дії гладеньких м’язів



а – клітини кишок
б – клітини сечоводу

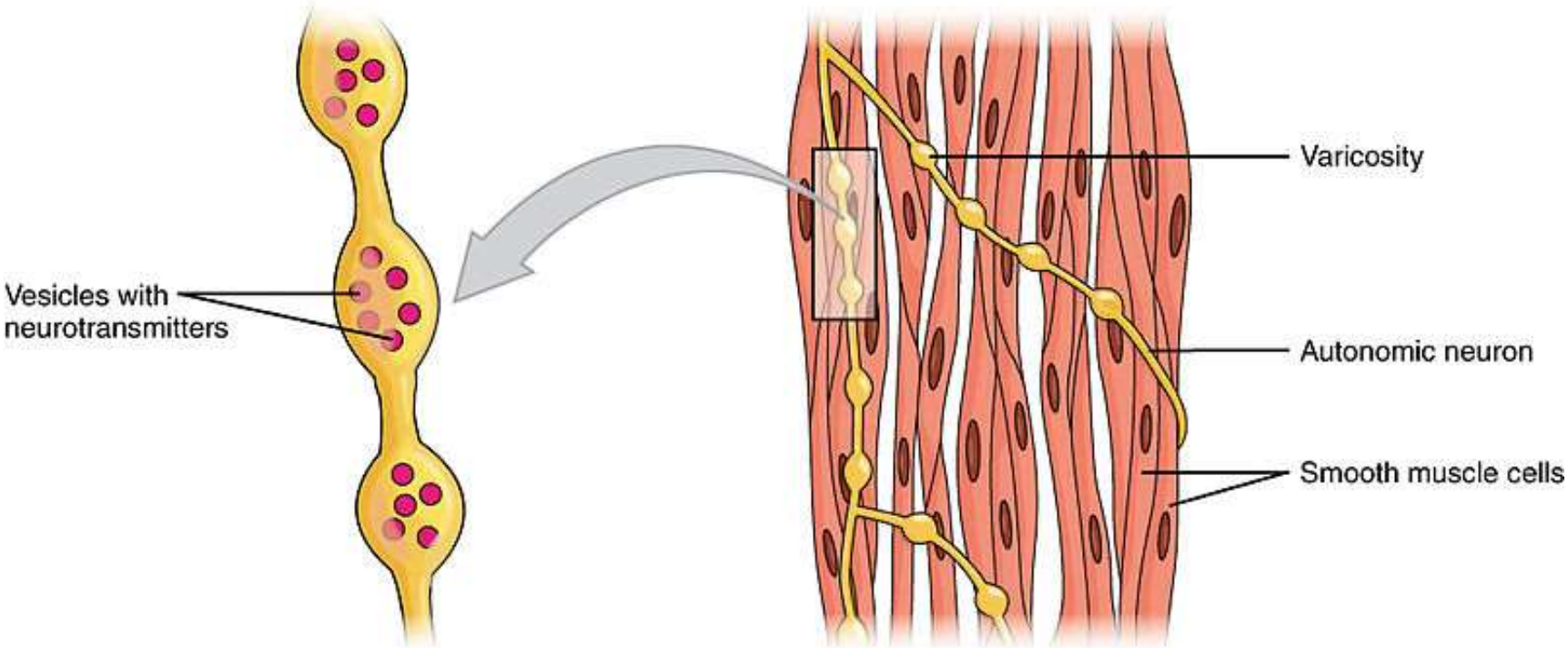
а,1 *і* **б,1** – нормальний розчин
а,2 *і* **б,2** – ТЕА (5 ммоль/л)
б, 3 – гістамін (10^{-6} моль/л)

Трансмембранні іонні струми ізольованої гладенькомʼязової клітини мурчака



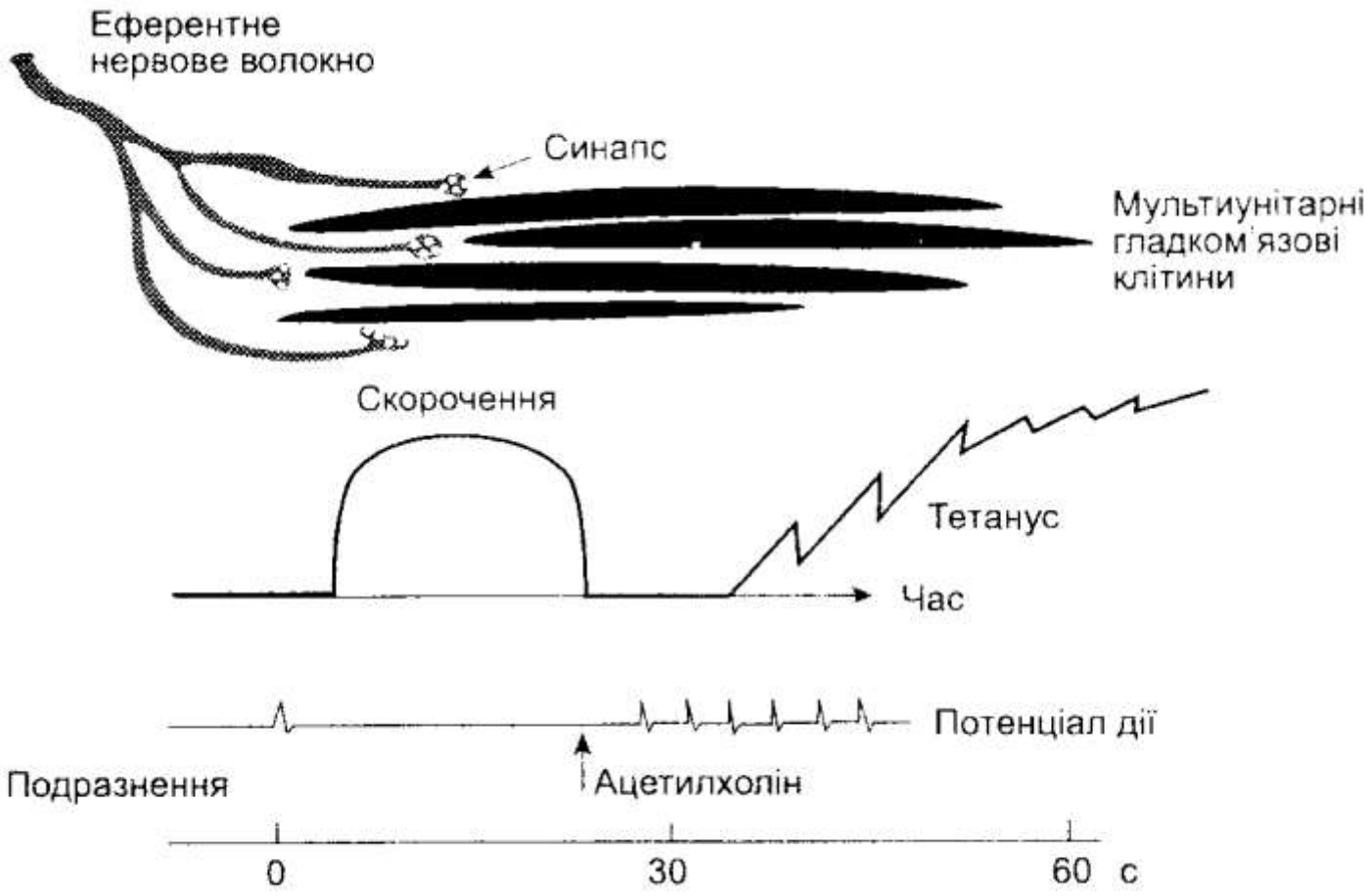
а – початковий вхідний кальцієвий і наступний вихідний калієвий струми
б – вхідний кальцієвий струм (K^+ замінений на Cs^+ і ТЕА всередині й зовні)
в – вольт-амперна характеристика для вхідного I_{Ca} та вихідного I_K струмів
Цифри (а і б) - величина і знак мембранного потенціалу (МП), до якої він зміщувався прямокутним імпульсом електричного струму від підтримуваного МП -60 мВ.

Моторна одиниця гладеньких м’язів



Низка аксоно-подібних вузликів (varicosities чи “boutons”) автономної нервової системи утворюють моторні одиниці у гладеньких м’язах

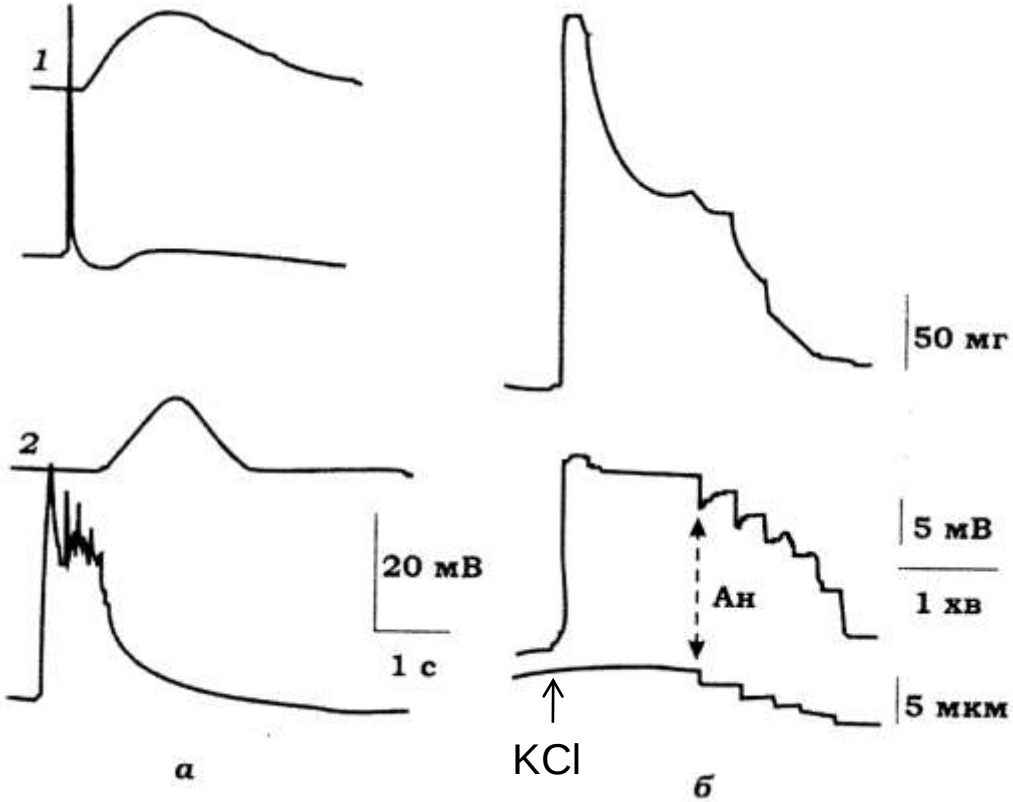
Типи скорочень мультиунітарних гладком’язових клітин



Зв’язок між збудженням і скороченням у гладеньких м’язах

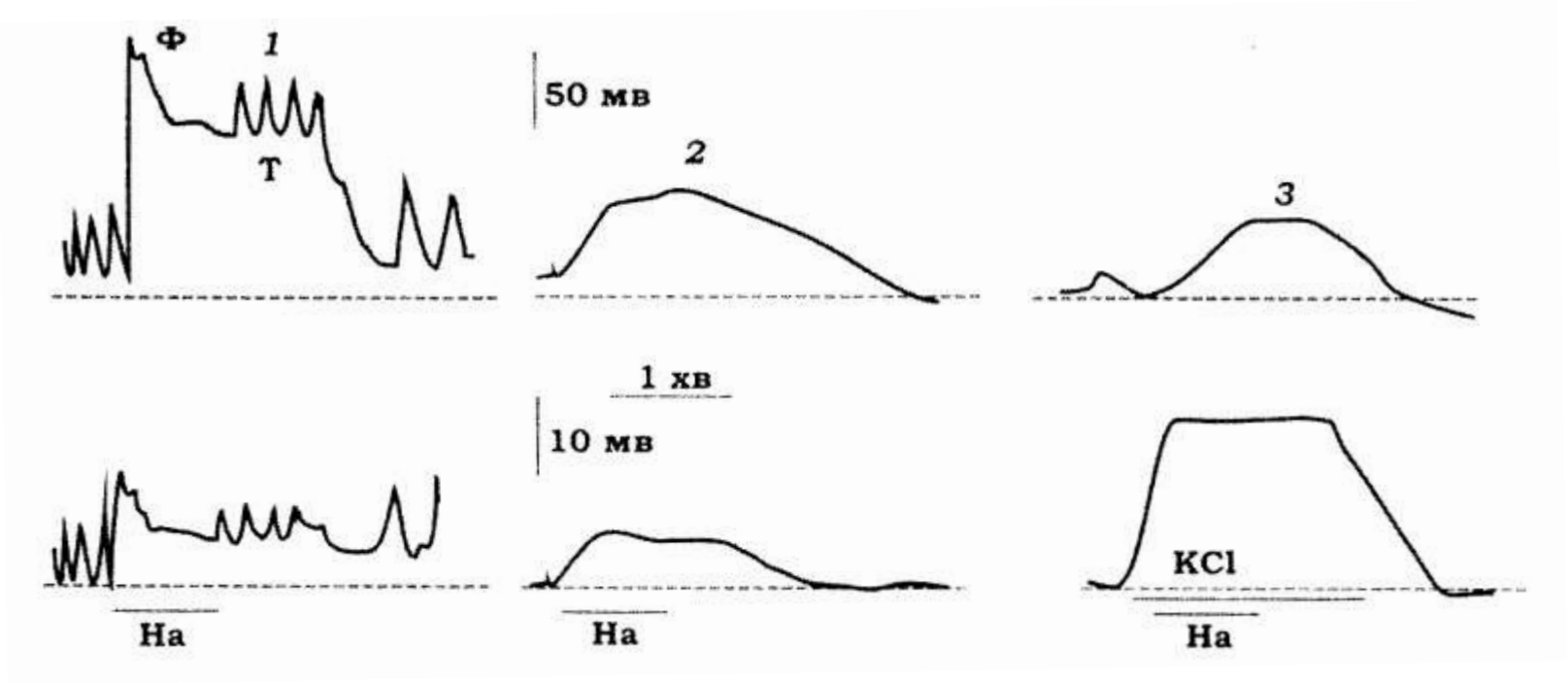
Кишка

Сечовід



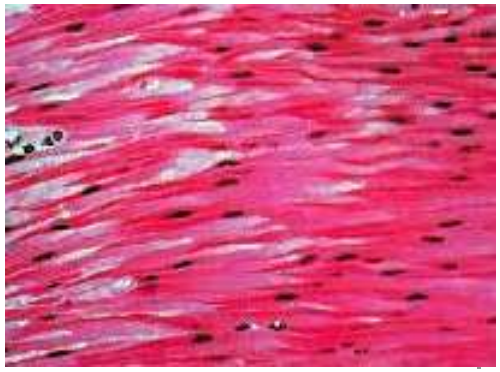
а – потенціал дії і скорочення м’язових клітин кишки і сечоводу
б – гіперкалієвий розчин Кребса (100 ммоль/л KCl) викликає значну й стійку деполяризацію клітин кишки, яка супроводжується фазно-тонічним скороченням. Роль Ca^{2+}. Анелектротонічна ступінчаста реполяризація (Ан) клітин викликає зменшення тонічного скорочення.

Дії норадреналіну та верапамілу на електричну й скоротливу активність м’язових клітин ворітної вени

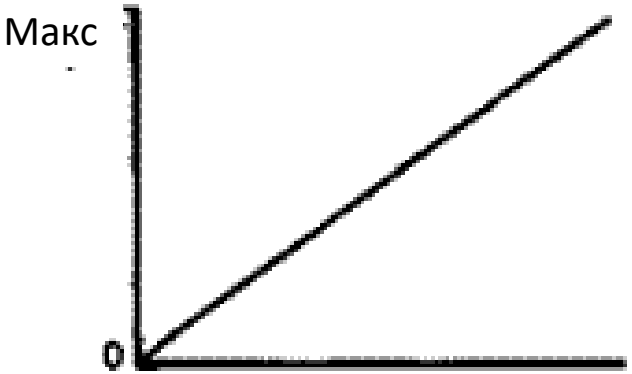


1 – Норадреналін (На)
2 – На + верапаміл (10^{-5} моль/л, 15 хв)
3 – На + верапаміл + КСl (100 ммоль/л)
Переривчаста лінія – початкова величина мембранного потенціалу й скорочення.
Ф і Т – фазний і тонічний компоненти норадреналінового скорочення

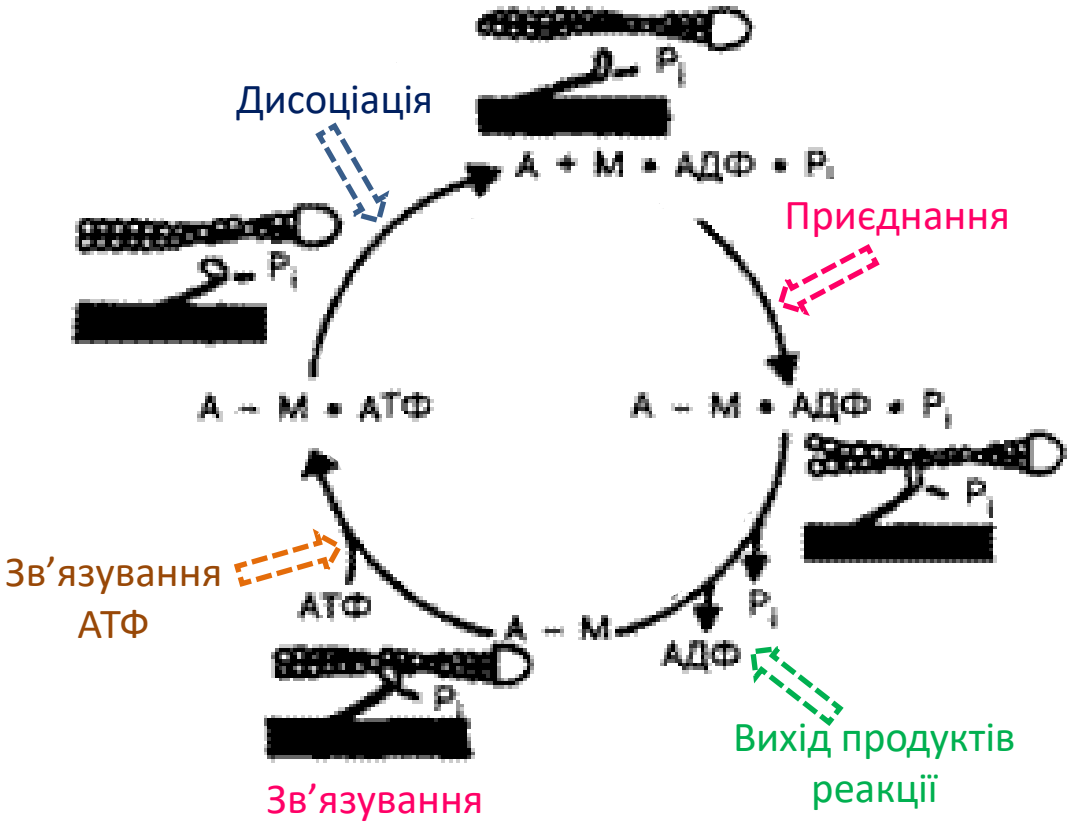
Механізми скорочення гладеньких м’язів



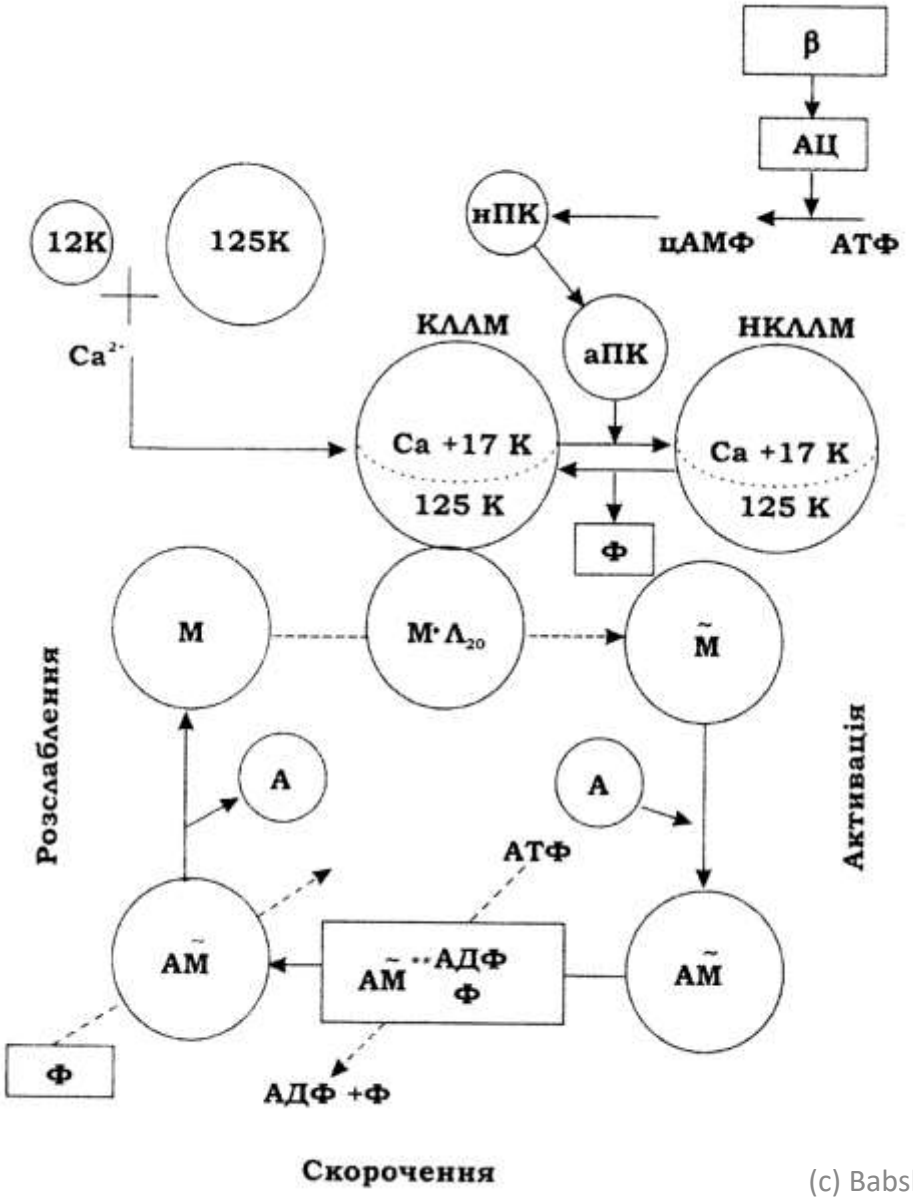
АТФ-азна активність гладкого м’язу міозин + актин



% фосфорильованих поперечних містків



Міозинзалежна регуляція скорочення – розслаблення гладеньких м’язів



β – адренорецептор
АЦ – аденілатциклаза
нПК і **аПК** – неактивна й активна форма протеїнкінази
Ф – фосфат
КЛЛМ і **нКЛЛМ** – активна і неактивна форми кінази легких ланцюгів міозину
17К – кальмодулін
125К – каталітична субодиниця КЛЛМ
А – актин
М – міозин
$Л_{20}$ – легкий ланцюг міозину
~ - фосфорильований міозин
M^{**} АДФ Ф – інтермедіатна конформація міозину, збагачена енергією

Література

1. Костюк П. Г. та ін. Біофізика: підручник: [для студ. біол. спец. вищ. навч. закл.] – К.: Київський університет, 2008. – С. 347-424.
2. Скок В. И., Шуба М. Ф. Нервно-мышечная физиология. – К.: Вища школа, 1986. – 223 с.
3. Зима В.Л. Белковые моторы: структура и генерация механической силы // Укр. бихим. журн. – 1988. - Т.70.
4. Шуба М.Ф. И др. Механизмы возбуждения и сокращения гладких мышц мозговых сосудов. – К.: Наук. думка, 1991.
5. Шуба М.Ф., Кочемасова Н.Г. Физиология сосудистых гладких мышц мозговых сосудов. – К.: Наук. думка, 1998.
6. Schwart S.M. et al. The vascular smooth muscle cell: molecular and biological responses to the extracellular matrix. Publisher: Academic Press, 1995.
7. Костерін С.О., Бабіч Л.Г., Шликов С.Г. та ін. Біохімічні властивості та регуляція Ca^{2+}-транспортувальних систем мембранних структур гладеньком’язевих клітин. – К.: Наук. думка, 2017.