

Лекция 2.

Аритмии сердца и механизмы действия антиаритмических веществ (Сицилианский Гамбит)

Розенштраух Л.В.

Институт экспериментальной кардиологии

РКНПК МЗ РФ

Москва.

2001 г.

Основные механизмы тахикардий.	(3)
Способы изучения аритмий.....	(4 - 5)
Аритмии сердца. А.Циркуляция возбуждения (Re-entry).....	(6 – 26)
Картирование для изучения хронотопографии возбуждения.....	(27-30)
Аритмии сердца. Б. Эктопическая активность.....	(31 –47)
Сицилианский Гамбит – новый подход к анализу аритмий и антиаритмиков.....	(48 – 65)
Генетические аспекты аритмий сердца.....	(66 – 70)
Новый антиаритмический препарат Нибентан.....	(71 – 76)
Спонтанное развитие тахикардий – нейрогенные тахикардии..	(77 –92)
Спонтанное развитие тахикардий – аритмии, вызванные растяжением миокарда.....	(93 – 113)
Потенциалы предсердных клеток и потенциалы фибробластов....	(114 - 119)
Рекомендованная литература.....	(120)

Основные механизмы тахиаритмий:

А. Циркуляция возбуждения или re-entry:

- а. Макро re-entry
- б. Микро re-entry.

Б. Эктопическая активность:

- а. Триггерная активность
 - 1) Ранние постдеполяризации
 - 2) Поздние постдеполяризации.

б. Аномальная автоматия.

Способы изучения аритмий сердца:

1. Клинические электрофизиологические исследования-ЭКГ и ЭФИ.

2. Трансгенные животные.

3. Исследования на экспериментальных моделях:

Фармакологически вызванные аритмии: аконитин, дельфинин, вератридин, хлористый кальций, и т.д.

Аритмии вокруг искусственно-вызванных препятствий.

Аритмии, связанные с асептическим воспалением (стерильный перикардит).

Аритмии, связанные с ремоделированием миокарда электростимуляцией, перегрузкой давлением, генетическими методами и т.п.

Аритмии, связанные с окклюзией коронарной артерии.

Нейрогенные аритмии и т.п.

4. Теоретические исследования:

Математические модели – Винер и Розенблют, Моу, Балаховский, Кринский, Розенштраух, Винфри, Халифе, Перцов и др.

Химическая модель – реакция Белоусова-Жебатинского.

Методы анализа:

Картирование на сердце in situ, in vitro.

Отведение электрограмм:

Трансмуральные отведения*,

Эндо- и эпикардальное картирование*.

Оптическое картирование.

Клинические значимые электрофизиологические нарушения у трансгенных мышей.

Клинический синдром

Генный продукт

Семейная гипертрофическая кардиомиопатия.

Тяжелые цепи миозина, белки саркомеров.

Семейная дилатационная кардиомиопатия

Тропомодулин, мышечный LIM белок.

Мышечная дистрофия Dushenn's.

Дистрофин.

Миотоническая мышечная дистрофия

Протеинкиназа миотонической дистрофии (DMPK).

Наследственный синдром долгого QT

KVLQT1, MERG, подтип каналов K+

Мутации коннексинов щелевых контактов

Коннексин 40 и 43



РКНПК



Москва

Аритмии сердца. А – циркуляция возбуждения (Re-entry)

7. Условия развития циркуляции возбуждения.
8. Концептуальная схема механизма re-entry и возбудимого мостика – excitable gap.
9. Типы циркуляции возбуждения (re-entry) в предсердиях.
10. Распространение возбуждения при мерцании-трепетании по Т. Льюису.
11. Теоретически рассчитанная и экспериментально полученная траектория возбуждения при мерцании-трепетании.
12. Анатомические пути циркуляции возбуждения в предсердиях человека.
13. Механизм раннего возбуждения желудочков и развитие макроциркуляции.
14. Схема шести избранных макроциркуляций в сочетании с предвозбуждением.
- 15,16,17 – первая компьютерная модель аритмий Г.Мюу.
18. Многоволновое re-entry.
19. «Ведущий цикл».
20. Анизотропное re-entry.
21. Спиральные волны в химической модели re-entry.
22. Плотность ионных токов и распределение субъединиц каналов при хронической фибрилляции предсердий.
23. Re-entry в зоне инфаркта.
24. Разобщение желудочковых клеток в зависимости от концентрации LPS.
25. Блок проведения между парой кардиомиоцитов при действии LPS.
26. Разобщение клеток в А-В узле при 0.5 мМ/л K^+

Условия развития циркуляции возбуждения (Re-entry):

1. При фиксированной длине пути, например, вокруг препятствия, Re-entry возможно, если размеры этого пути позволяют уместиться длине волны (L), определяемой как произведение рефрактерности* - R, на скорость проведения - V

$$L (\text{см}) = R (\text{сек}) / V (\text{см/сек}) = \text{см}$$

2. Циркуляция возбуждения возможна, если размеры ткани позволяют уместиться в ее пределах длине волны (L), т.е. ткань должна достигать критической массы.

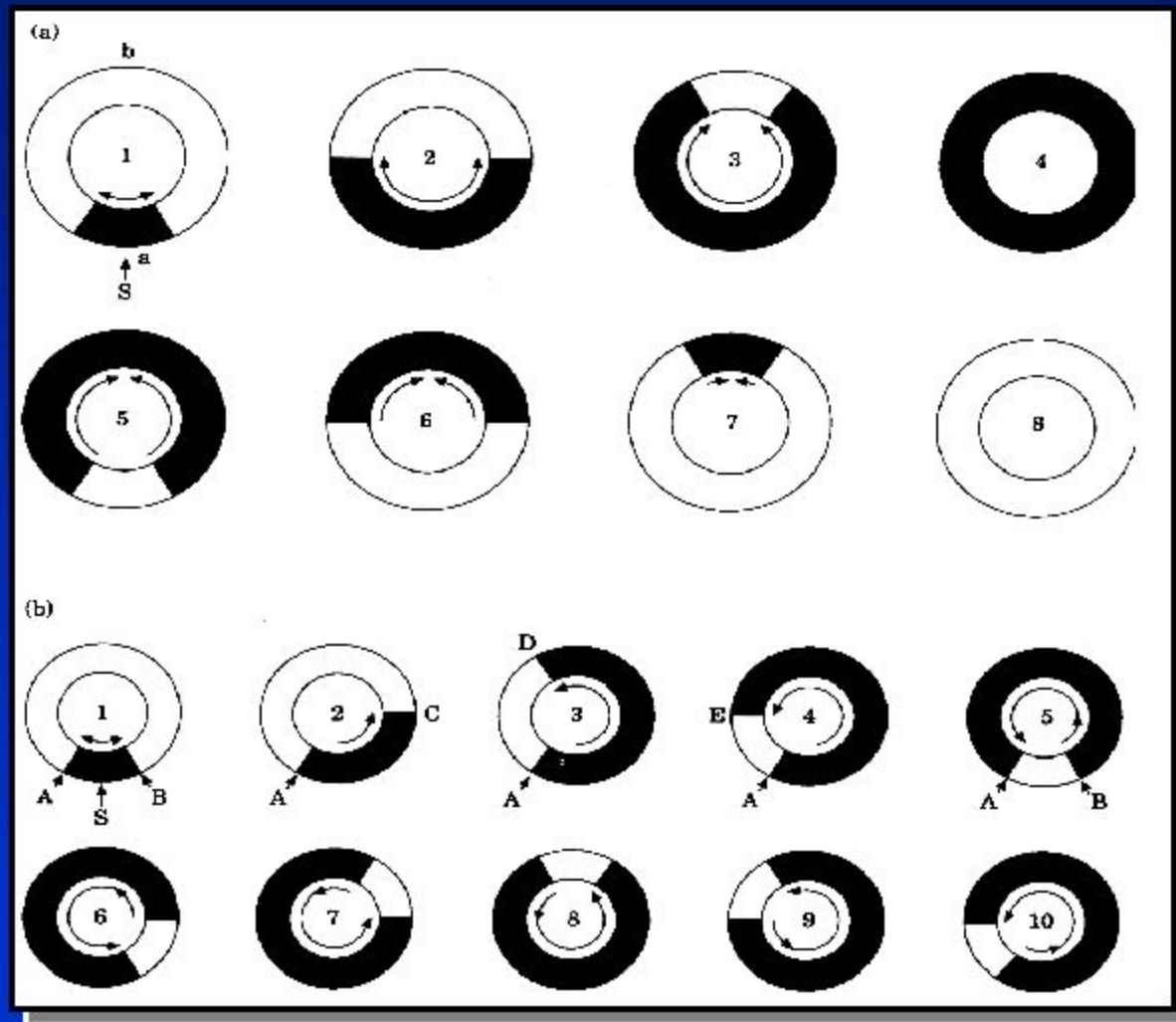
3. Начало любого вида циркуляции возбуждения возможно лишь при наличии однонаправленного блока проведения.

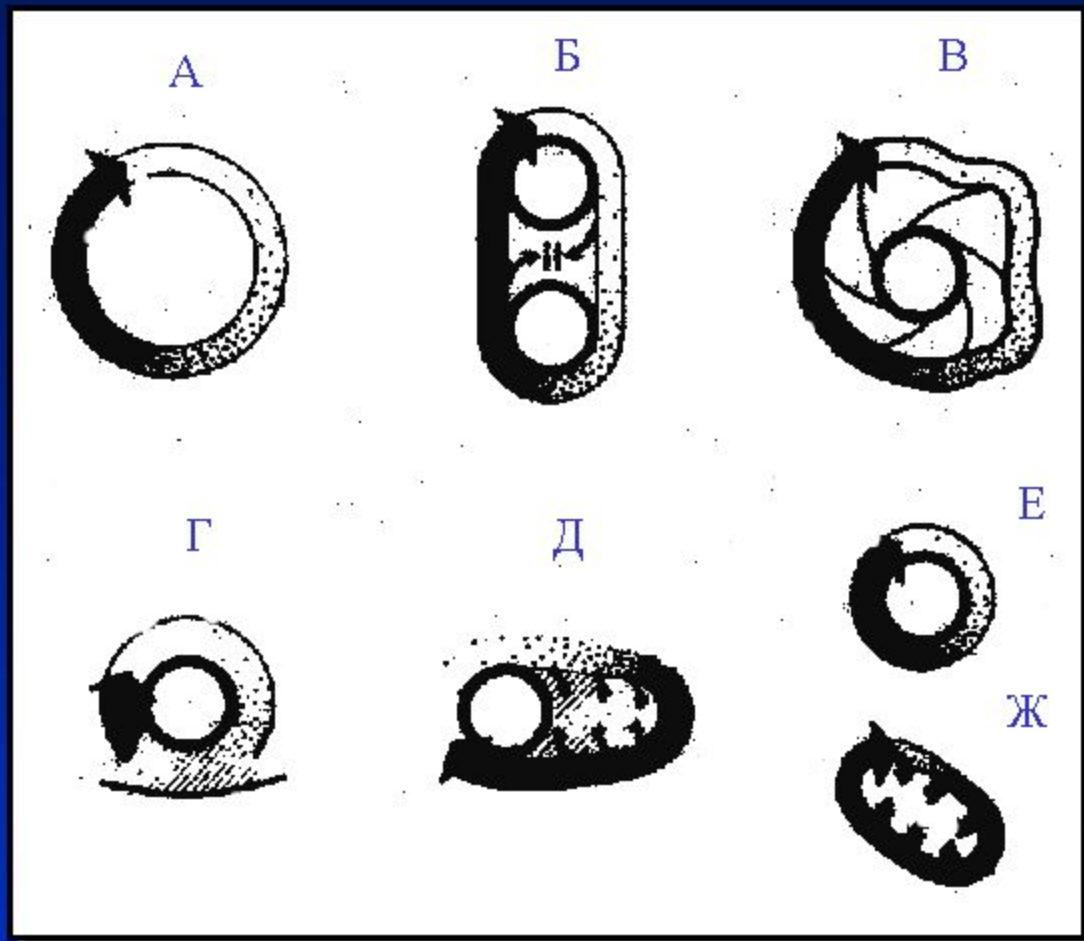
4. Одновременное выполнение перечисленных выше условий обеспечивает развитие циркуляции возбуждения.

*рефрактерность не всегда обязательно строго совпадает с длительностью потенциала действия



Концептуальная схема механизма Re-entry и возбудимого мостика – excitable gap.





Типы циркуляции импульсов (Re-entry) в предсердиях.

Черная стрелка – фронт волны возбуждения, затем следует абсолютная рефрактерность; участок, покрытый точками – относительная рефрактерность.

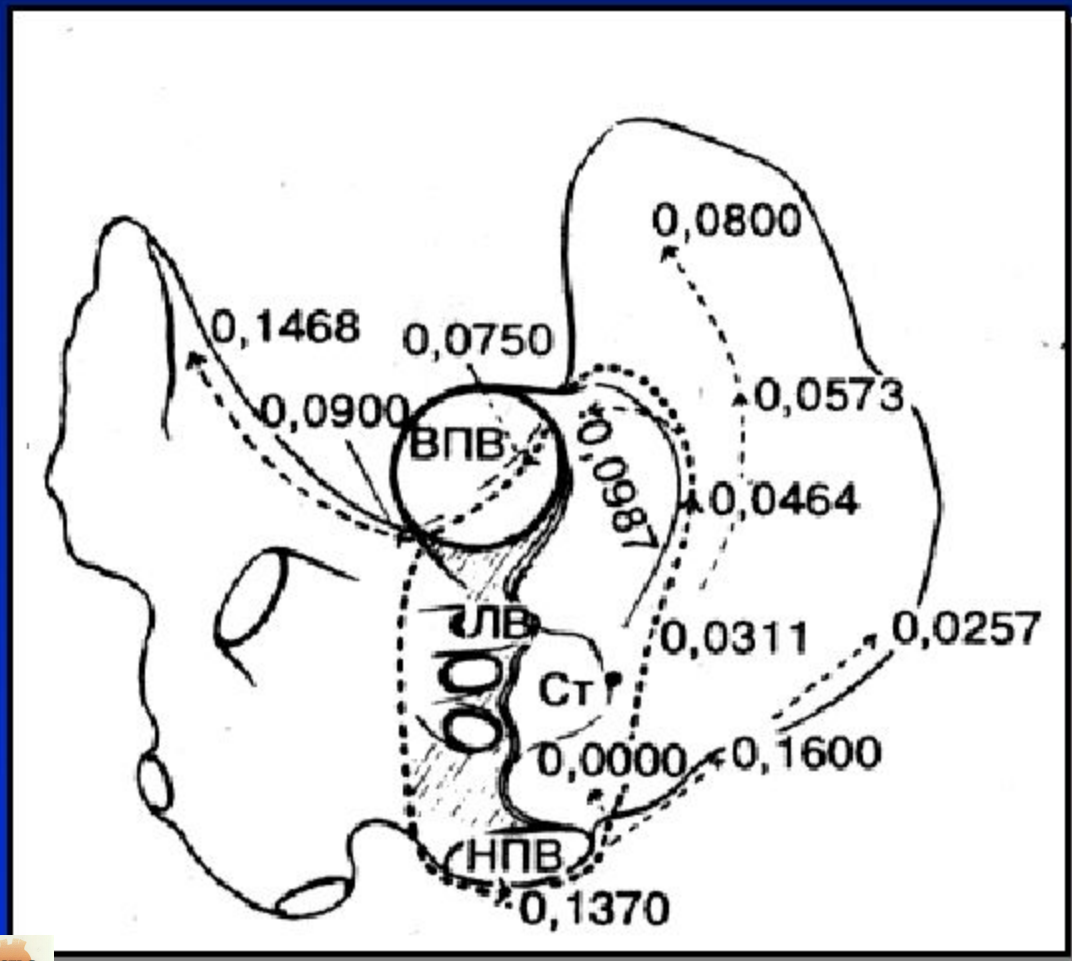
А – круговое движение вокруг анатомического препятствия (по Mines , 1913).

Б – циркуляция возбуждения вокруг отверстия двух (или более) вен (по Lewis, 1925).

В – циркуляция по петле,

образованной предсердными пучками, обеспечивающими более высокую скорость проведения, чем ткани предсердия внутри петли (по Мое, 1980). **Г** и **Д** – типы циркуляции, основанные на сочетании анатомического препятствия и прилегающей области поврежденного миокарда с угнетенной проводимостью (заштрихованная область). **Е** – циркуляция возбуждения вокруг небольшого препятствия возможна благодаря изменениям рефрактерного периода и скорости проведения (по Allesì, 1977). **Ж** – круговое движение без участия анатомического препятствия (по Allesì, 1985). Здесь импульс циркулирует вокруг функциональной арки проведения; частота аритмии в этом случае выше, чем при всех других типах циркуляции, а размеры замкнутого пути наименьшие.

Распространение возбуждения в предсердии собаки во время трепетания, вызванного электростимуляцией межвенной области (Ст). (Th.Lewis et.al. Heart, 1920, 7, 191- 245).



Время локальной активации выражено в долях секунды, пунктирные линии и стрелки указывают движение волны возбуждения.

ВПВ – верхняя полая вена;
НПВ – нижняя полая вена;
ЛВ – легочные вены.

Возможные анатомические замкнутые пути в предсердиях человека вокруг отверстий вен: верхняя полая вена (ВПВ), нижняя полая вена (НПВ), левые и правые легочные вены и длина пути циркуляции возбуждения:

1. Замкнутый путь вокруг отверстий всех предсердных вен	26 см
2. Вокруг ВПВ,НПВ и правых легочных вен	23 см
3. Вокруг НПВ и правых легочных вен	20 см
4. Вокруг ВПВ и правых легочных вен	18 см
5. Вокруг ВПВ и НПВ	18 см
6. Вокруг левых и правых легочных вен	17 см
7. Вокруг ВПВ и верхней правой легочной вены	16 см
8. Вокруг НПВ и нижней правой легочной вены	16 см
9. Вокруг правых легочных вен	12 см
10.Вокруг левых легочных вен	12 см
11.Вокруг отверстия трехстворчатого клапана	12 см
12.Вокруг отверстия митрального клапана	12 см
13.Вокруг ВПВ	9 см
14.Вокруг нижней полой вены	9 см
15.Вокруг одной из легочных вен	3 – 6 см

Механизм раннего возбуждения желудочков и развитие макроциркуляции возбуждения, предсказанные Mines и опубликованные Wolferth and Wood в 1933г.

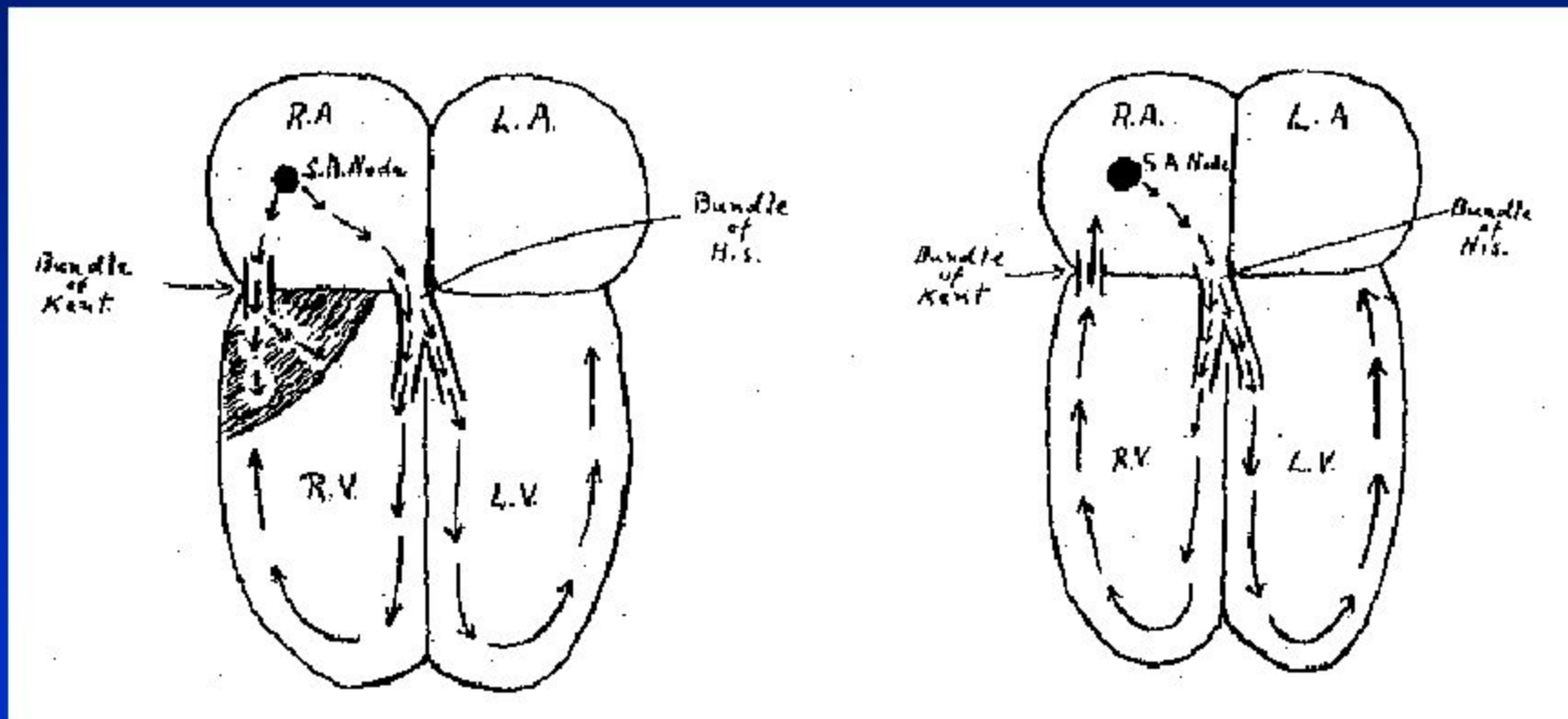
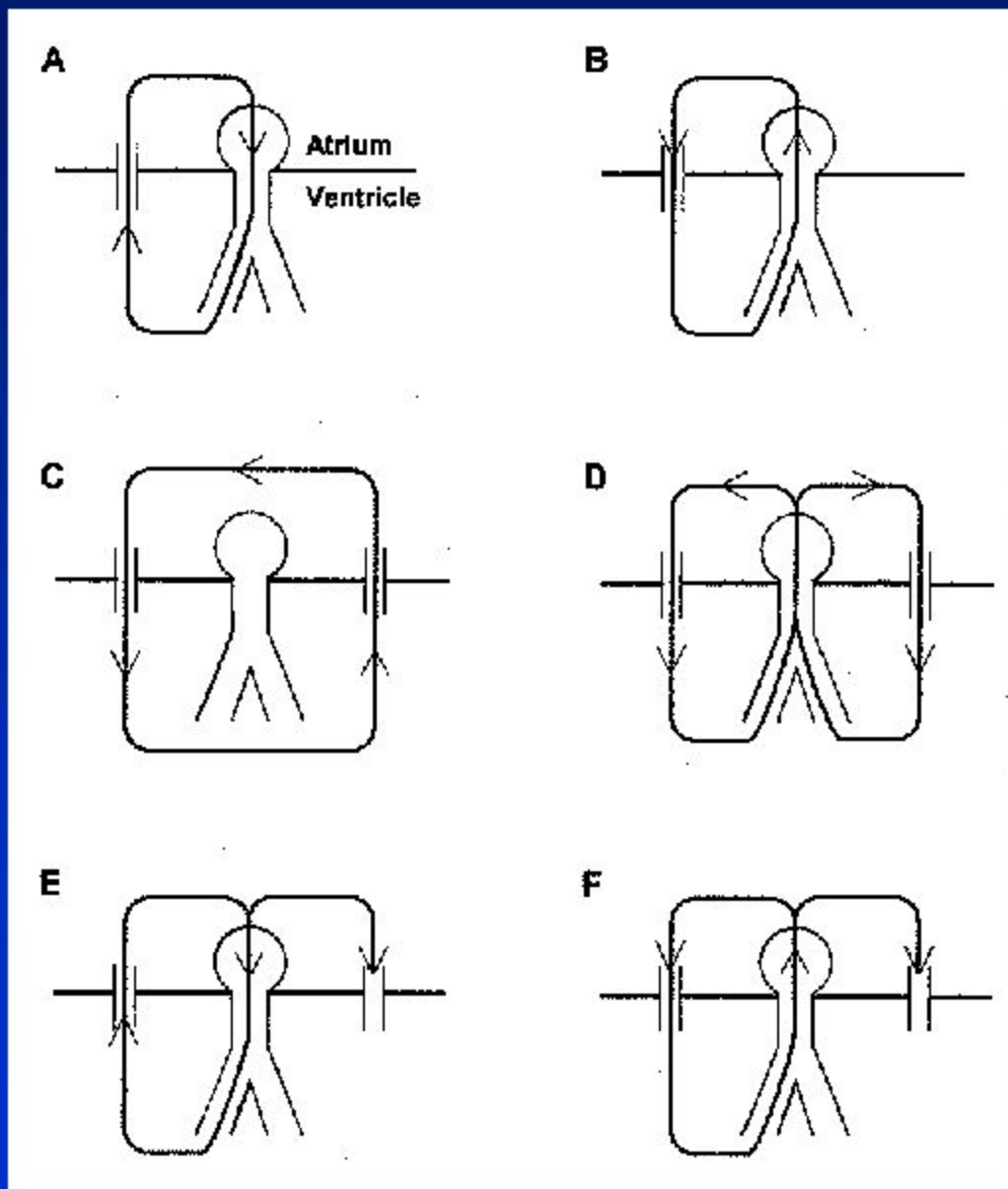
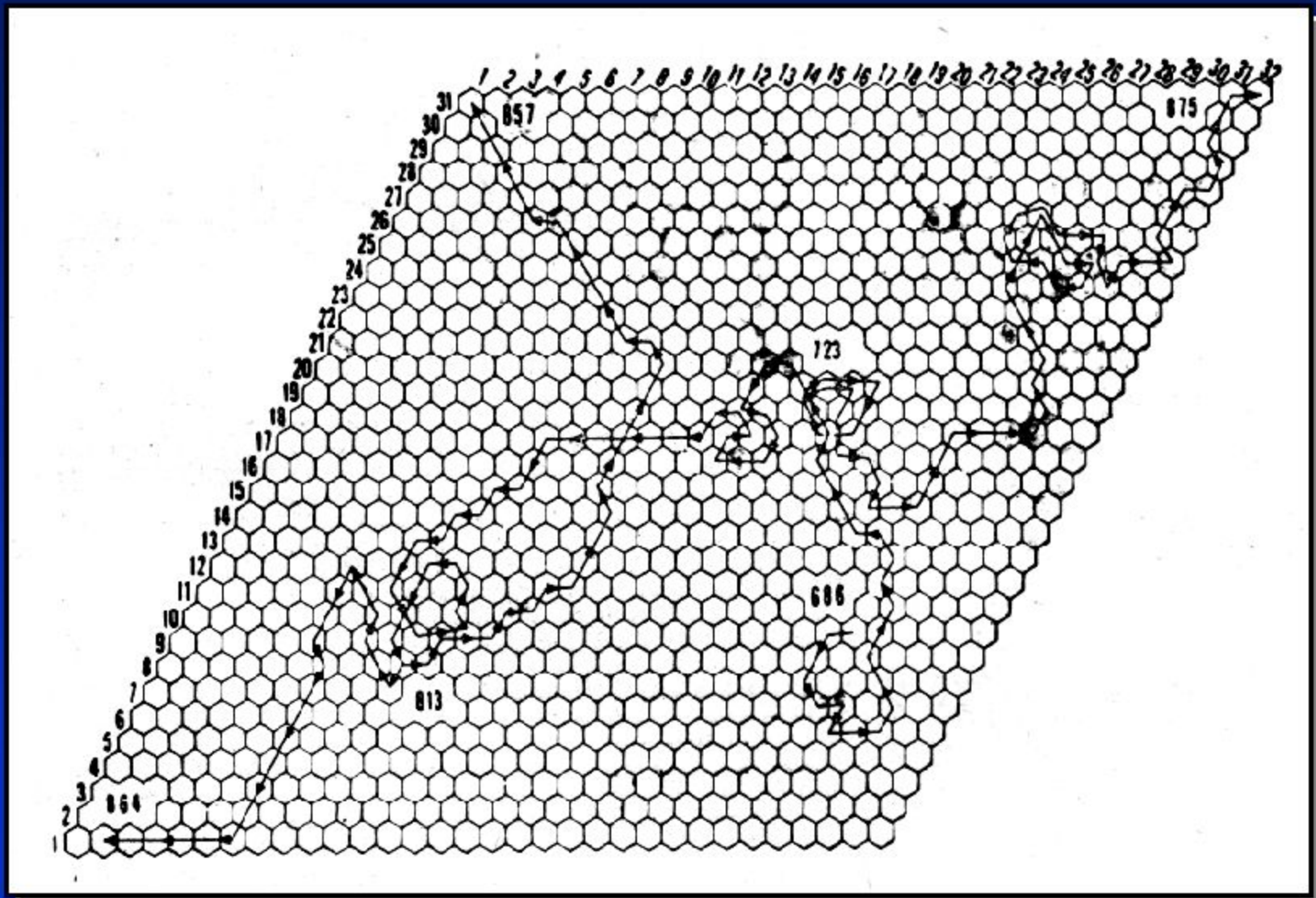


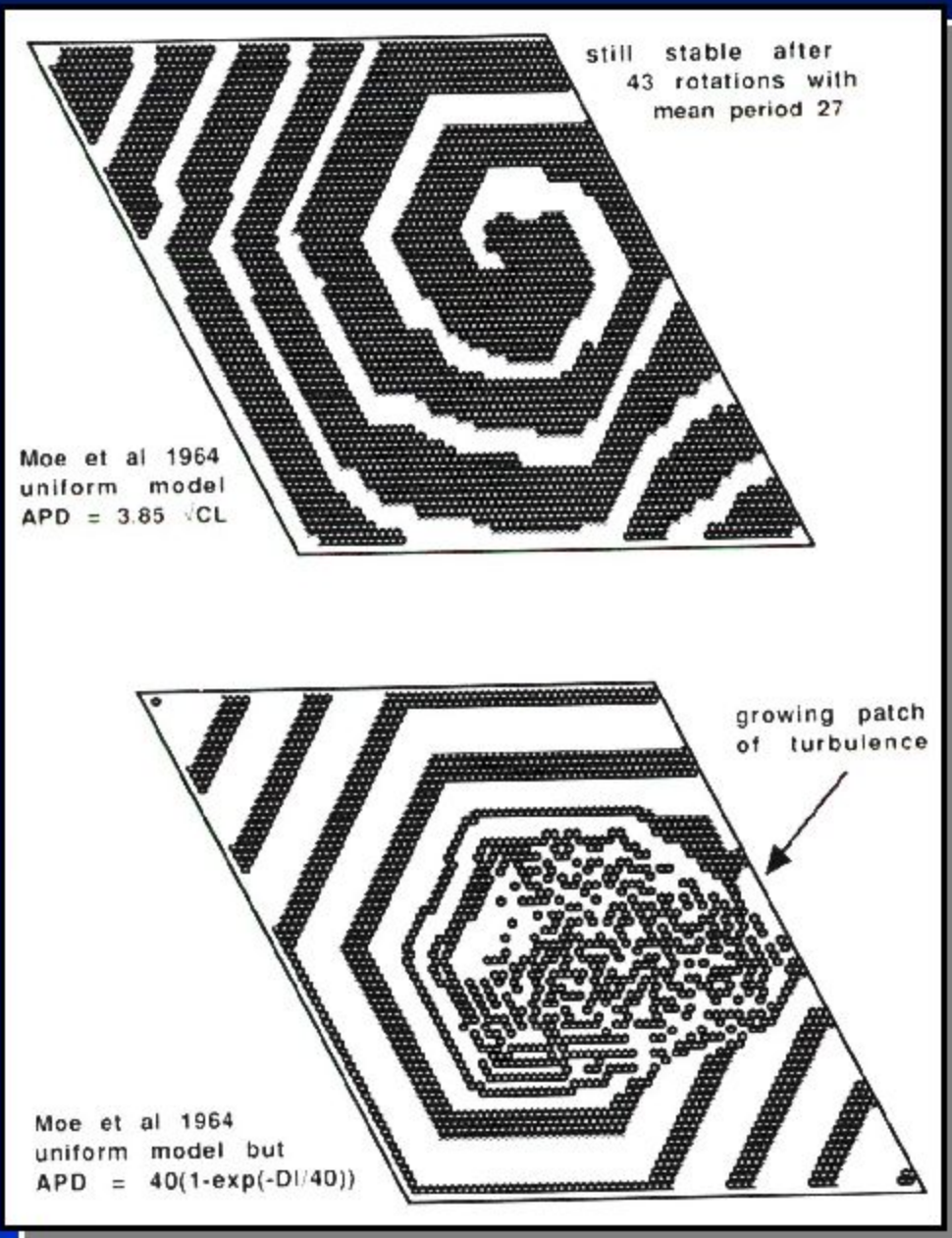
Схема избранных шести вариантов макро-циркуляции возбуждений, которые могут сопровождаться явлением предвозбуждения желудочков.



Траектория движения импульсов к трем периферийным элементам в компьютерной модели Г.Моу.



Компьютерная модель Моу.

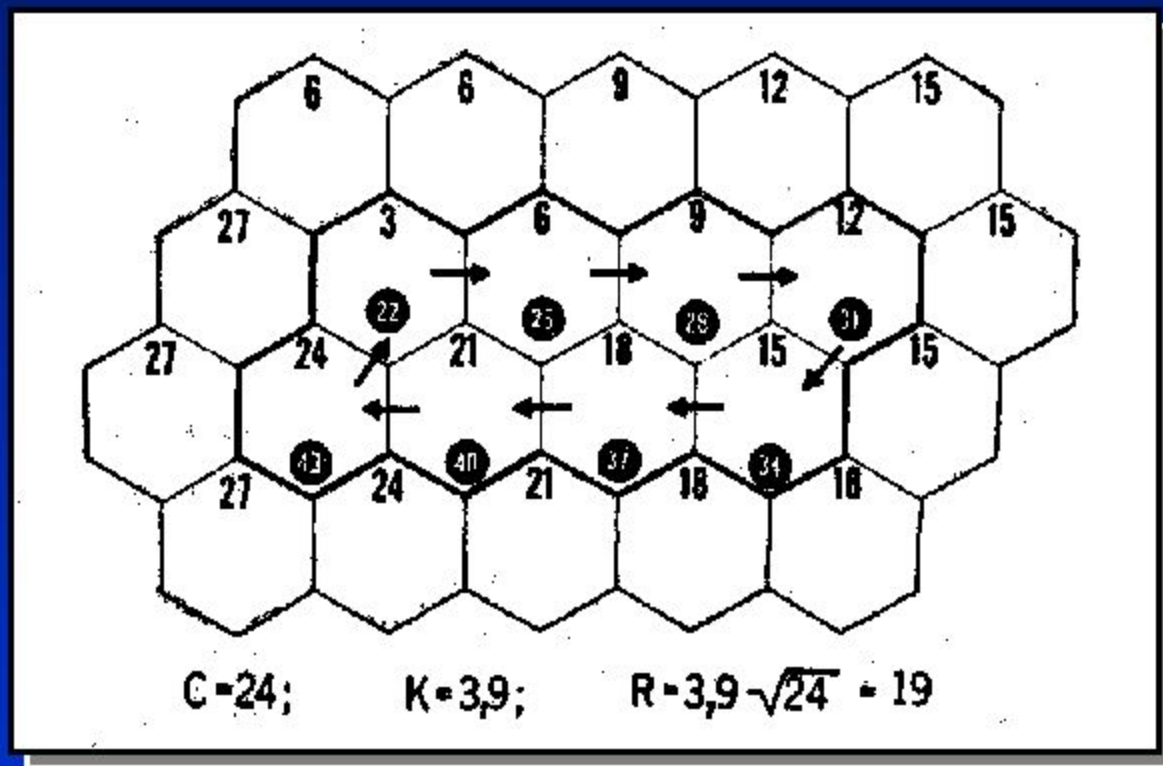


Оба рисунка воспроизводят матрицу возбудимой среды 70×70 гексагональных элементов, связанных друг с другом; каждый элемент обладает одинаковыми св-вами возбудимости.

В верхней части – спиральная волна, вращающаяся стабильно, как описано Мое в 1964г.

В нижней части – появление нескольких волн в центральной области, которые, при специальном анализе, выявляют турбулентность .

Схематическое изображение фиксированного контура циркуляции возбуждения без фиксированного препятствия (вариант micro-reentry) (модель Мой).



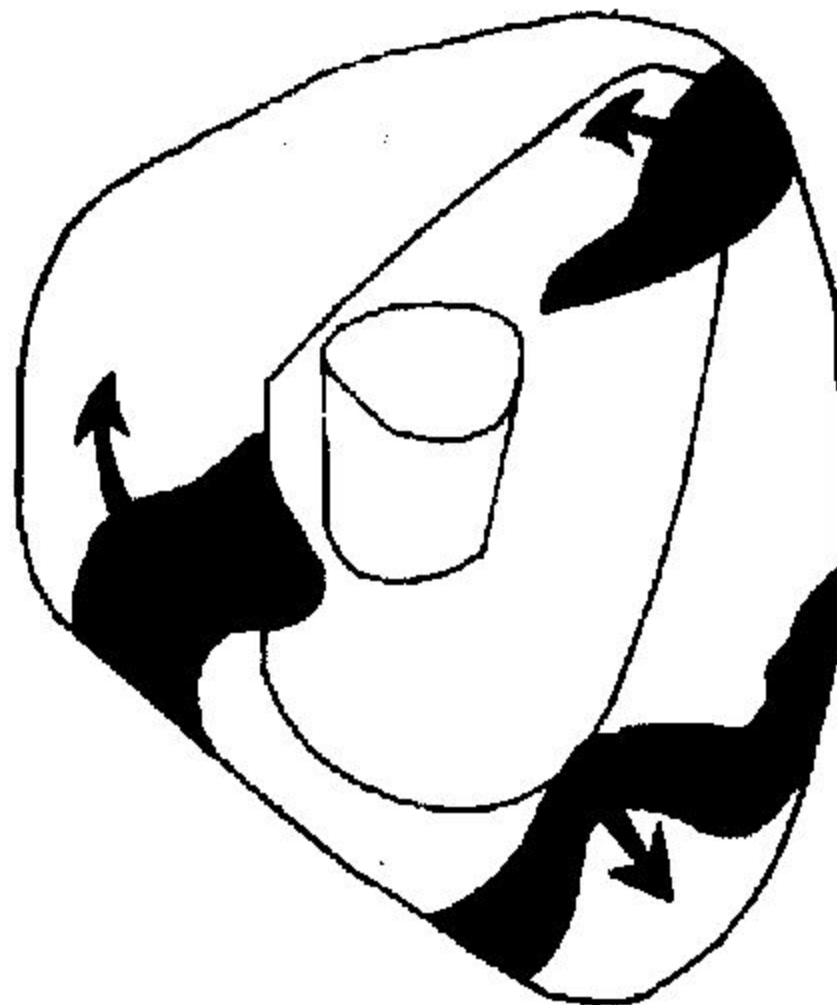
Для контура с длиной волны в 8 условных единиц (элементы соединены стрелками) продолжительность цикла равна 24 временным шагам, а время возбуждения каждого элемента постоянно и равно 3 временным шагам. Верхнее число на каждом элементе означает время его возбуждения, нижнее – время восстановления.

Первая прямая демонстрация многоволнового Re-entry при фибрилляции предсердий

Левое предсердие

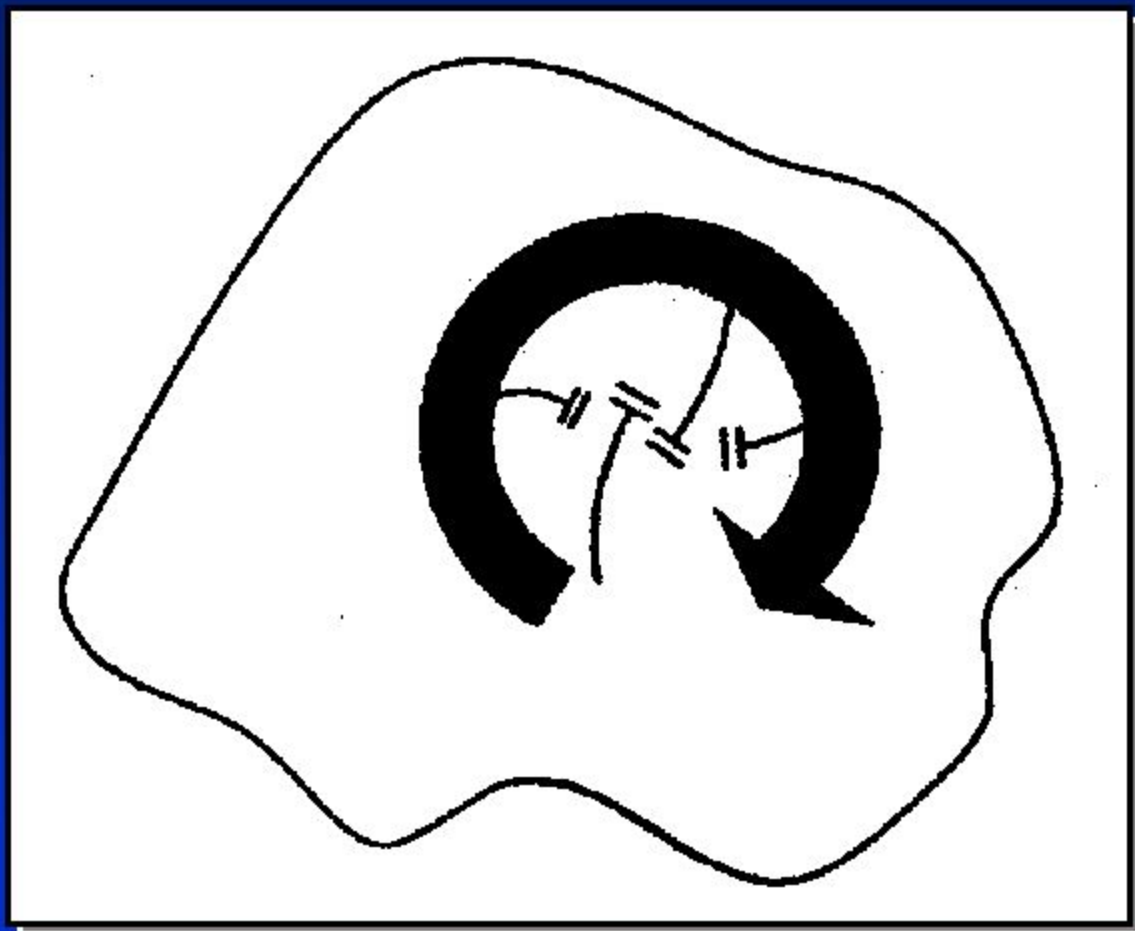


Правое предсердие



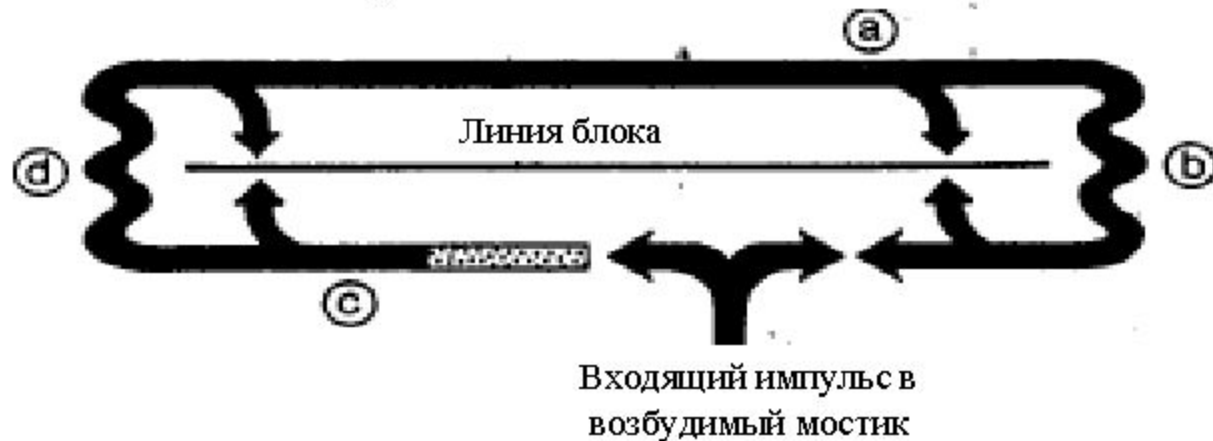
Траектория движения волны, при так называемом «функциональном» re-entry (leading circle re-entry).

Данные получены при микроэлектродных отведениях от изолированного предсердия кролика после его стимуляции. Волна не может пройти в центральную часть препарата



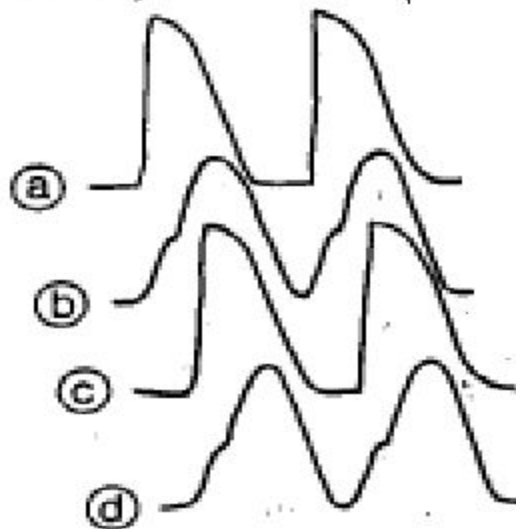
из-за электротонического влияния на нее потенциала из окружающей ткани. Поэтому фронт волны движется вокруг функционально невозбудимой области.

Анизотропное RE-ENTRY



Цикл 1

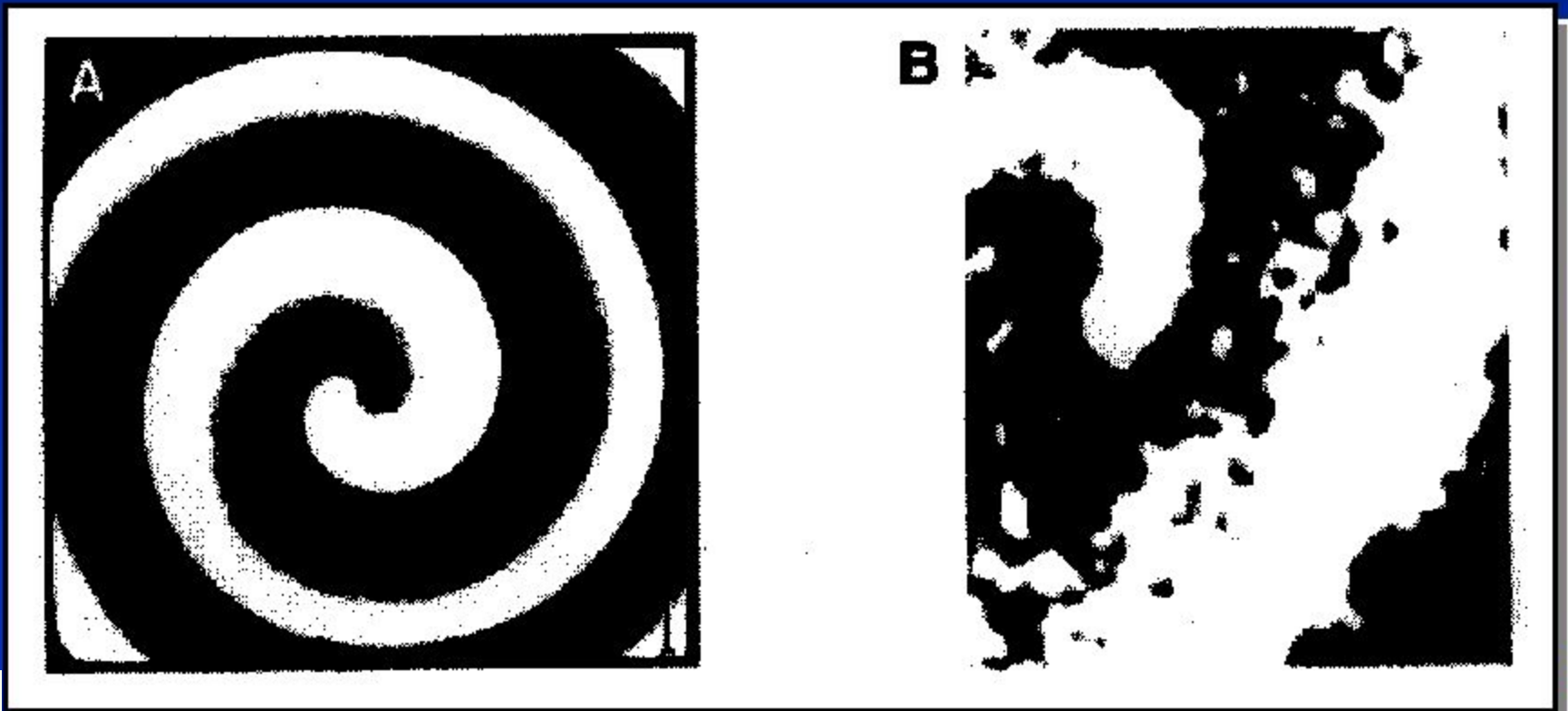
Цикл 2



Спиральные волны.

А – спиральные волны, возникающие при реакции Белоусова-Жебатинского;

В – спиральные волны на эндокардиальной поверхности изолированного правого предсердия собаки.



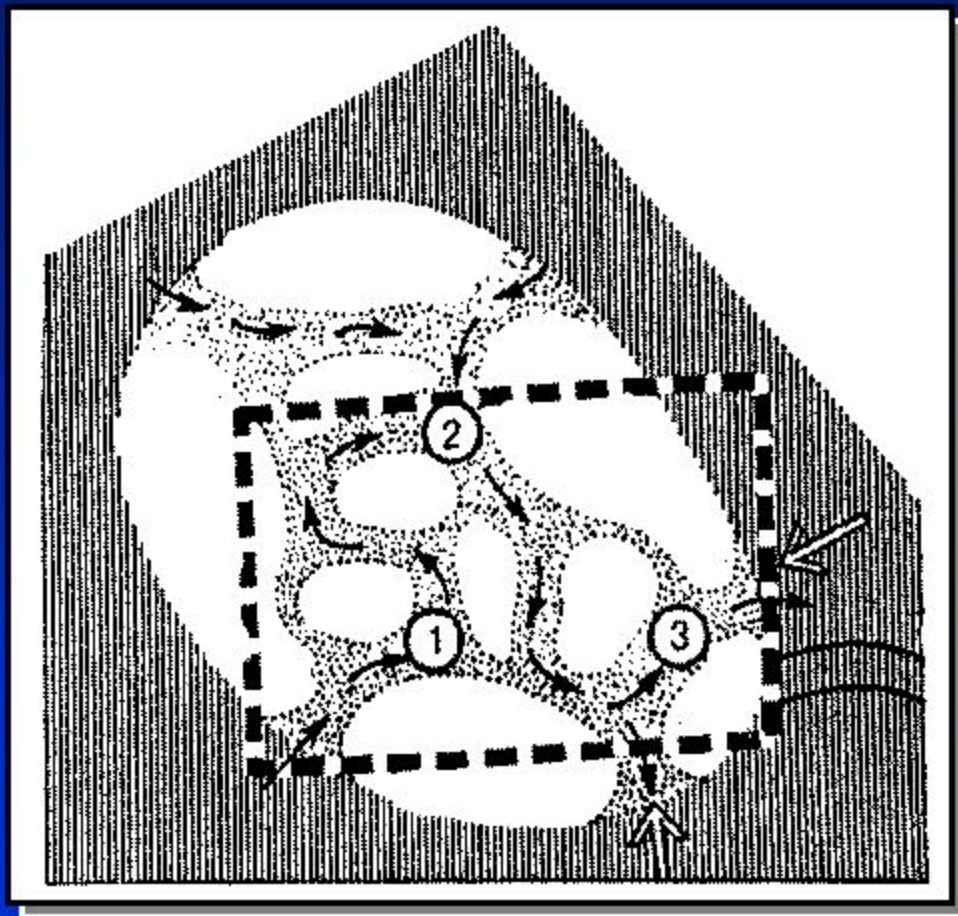
Плотность ионных токов и распределение субъединиц

ионных каналов при хронической фибрилляции предсердий.

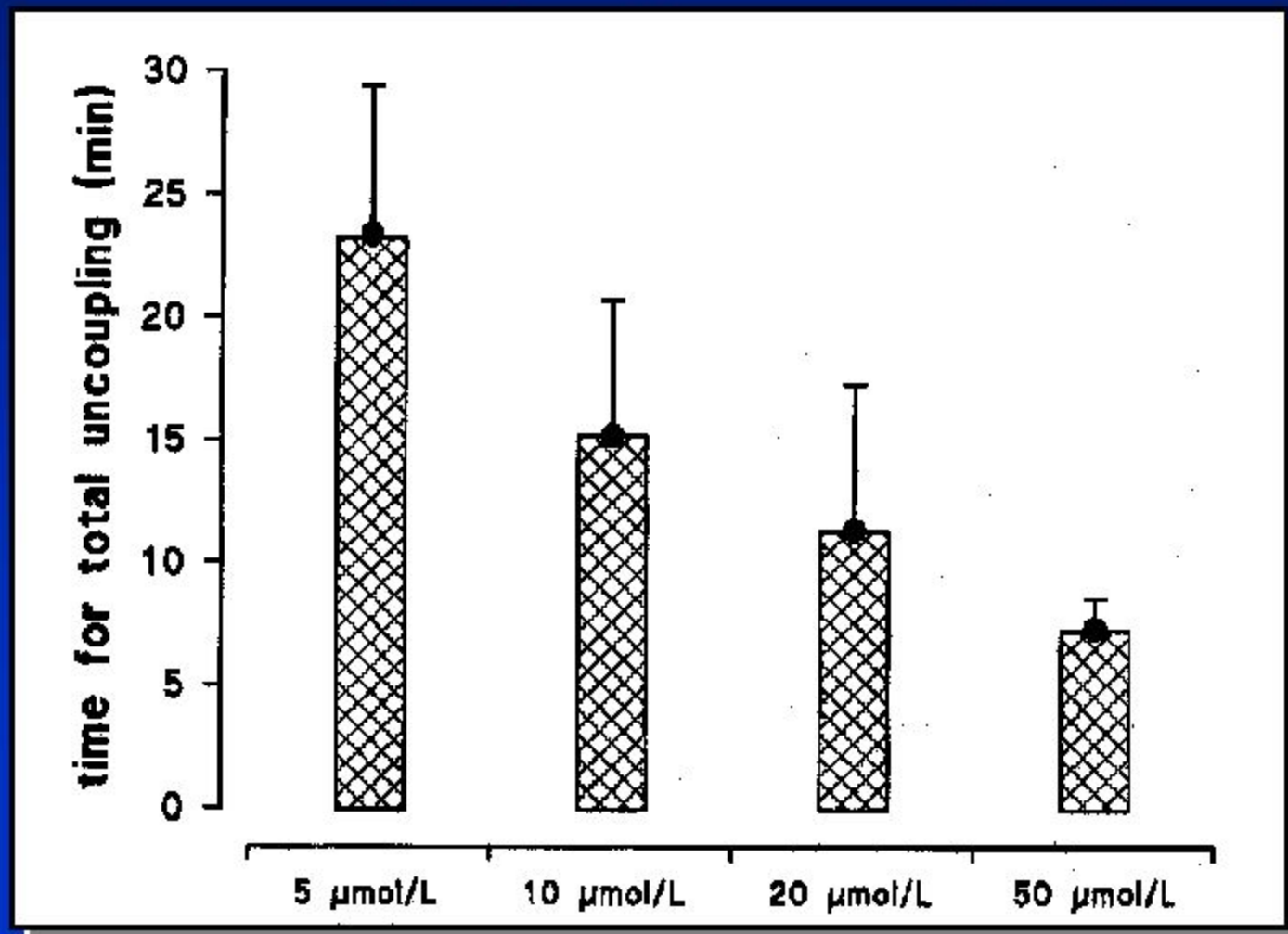
Токи Изменение токов при АФ Клон. Изменение при АФ

$I_{Ca(L)}$	Уменьшение 60-70%	α_{1c} $\alpha 1g?$ (T-type) $\alpha 1h?$ (T-type)	α_{1c} mRNA уменьшено на 60%
I_{Na}	Не известно, Уменьшение V_{max}	hH1	Не известно
I_{K1}	Нет изменений	HIRK HIR	Не известно
I_{to}	Уменьшение 60%	Kv4.3	Нет изменений белка
I_{Kur}	Уменьшение ~50%	Kv1.5	уменьшение ~50% (белка)
I_{Kr}	Не известно	HERG	нет изменений белка
I_{Ks}	Не известно	min-K/KvLQT1	Не известно
I_{kach}	Не известно	GIRC1+CIR	Не известно
	Уменьш. при недост.		
I_f	Не известно		
I_{NS}	Не известно	Не известно	
$I_{Na/Ca}$	Не известно	NCX	

Схематическое представление нарушения проведения в зоне инфаркта (желудочек), приводящее к re-entry.



Зависимость времени полного разобщения желудочковых клеток от концентрации лизофосфатидилохолина (LPC).



LPC concentration

P. Daleau,

JMCC, V.31(7)
1999

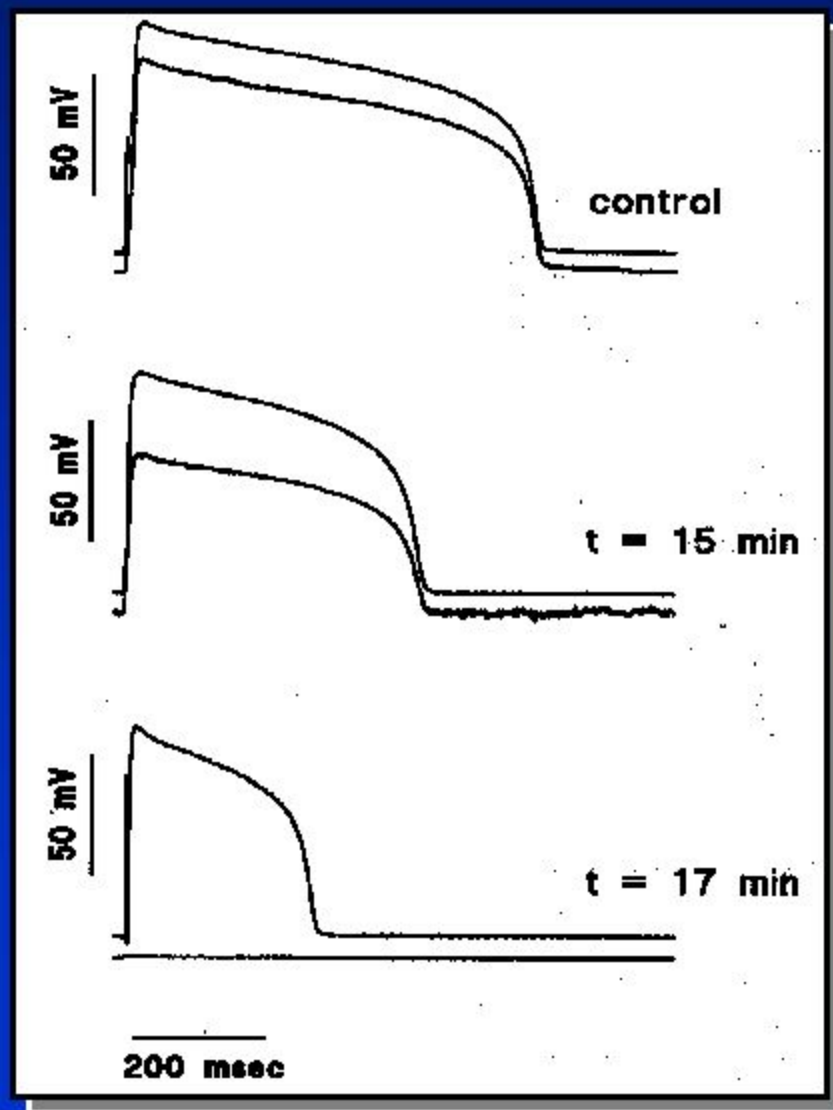
РКН-ГК



Москва



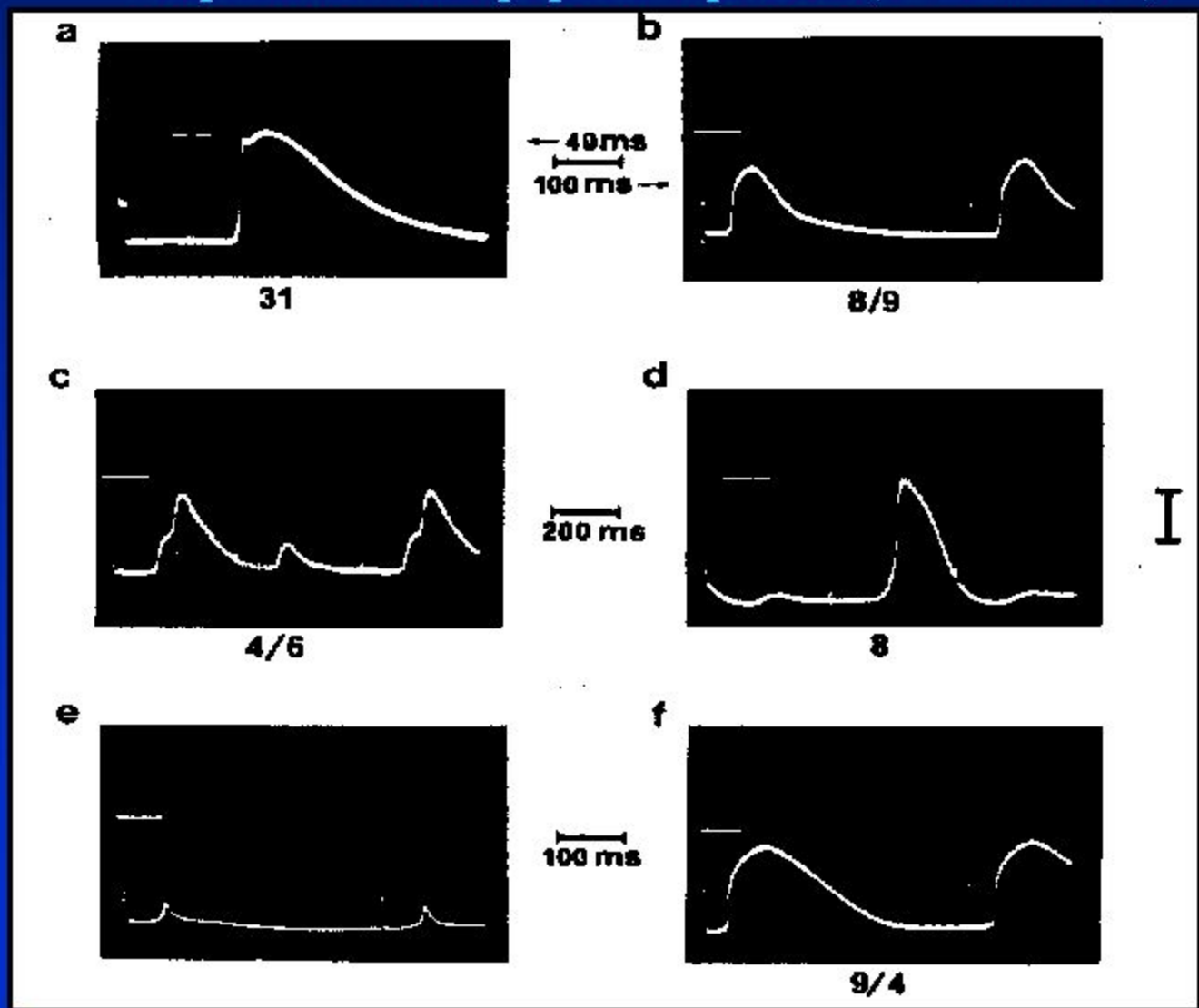
Возникновение блока проведения в изолированной паре желудочковых кардиомиоцитов под влиянием лизофосфотидилхолина (7 мкМ/л)



P. Daleau,

JMCC, V.31(7)
1999.

Развитие невозбудимости в волокне АВ-узла (E) через 10 минут действия 0.5 Мм/л K^+ и восстановление потенциала действия после 10 минут перфузии нормальным р-ром Кребса (5 Мм/л K^+)



Ruiz-Ceretti and
Ponce Zumino,
Canad J Physiol,
V.64(5), 1986

Методы картирования для изучения хронотопографии возбуждения при нормальном ритме и аритмиях сердца:

28. – Схема оптического картирования.

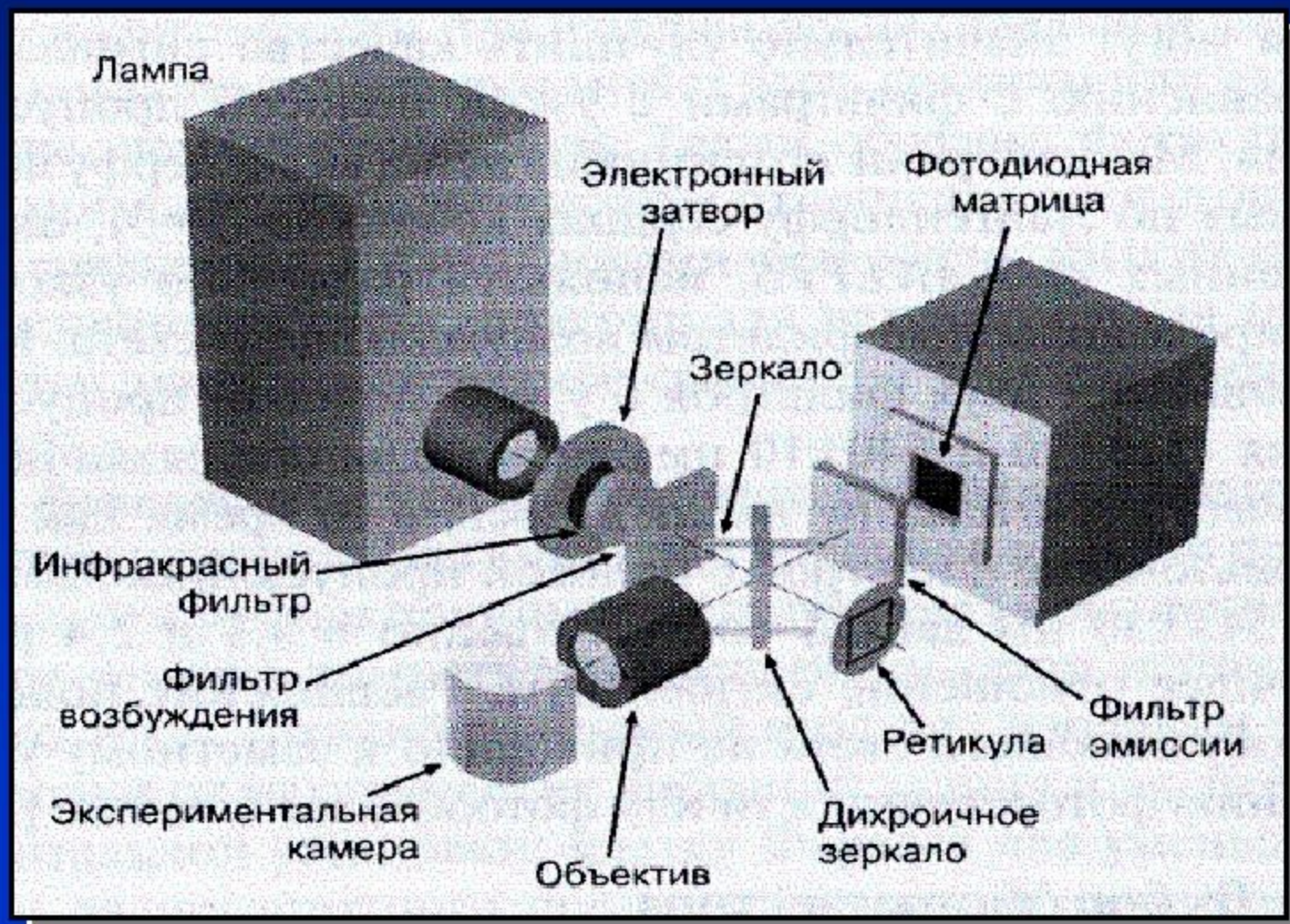
29. - Потенциалы действия, полученные при электрической дефибрилляции.

30. – Типы электродов, используемые для электрического картирования.

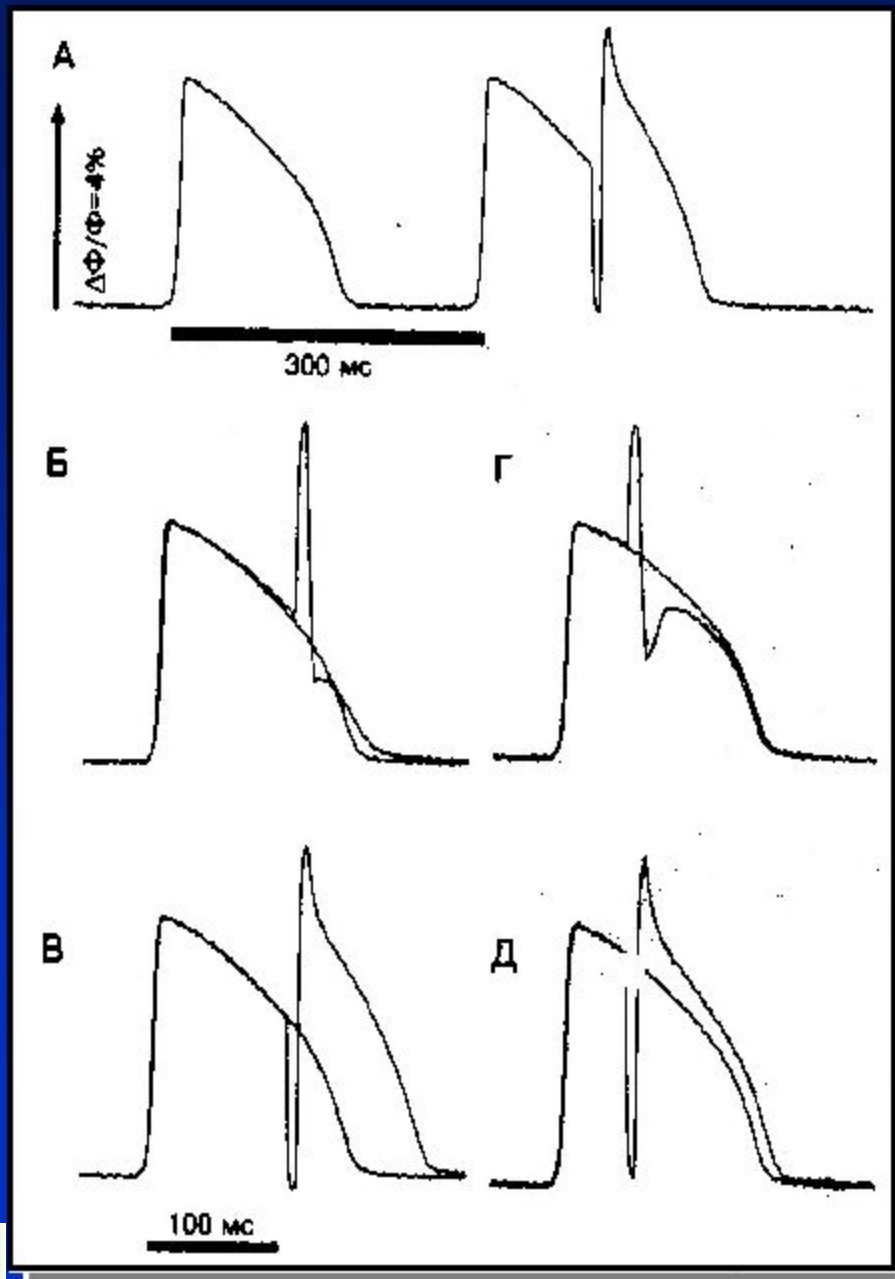
Принципиальная схема установки для оптического картирования.

Центральное место системы занимает фотодиодная матрица, состоящая из 256 преобразователей ток-напряжение. Матрица улавливает излучение флуоресцентного красителя, сигналы которого пропорциональны мембранному потенциалу.

Подробнее детали метода в цитируемой работе.



Запись оптических сигналов потенциалов действия во время дефибрилляционных шоков.

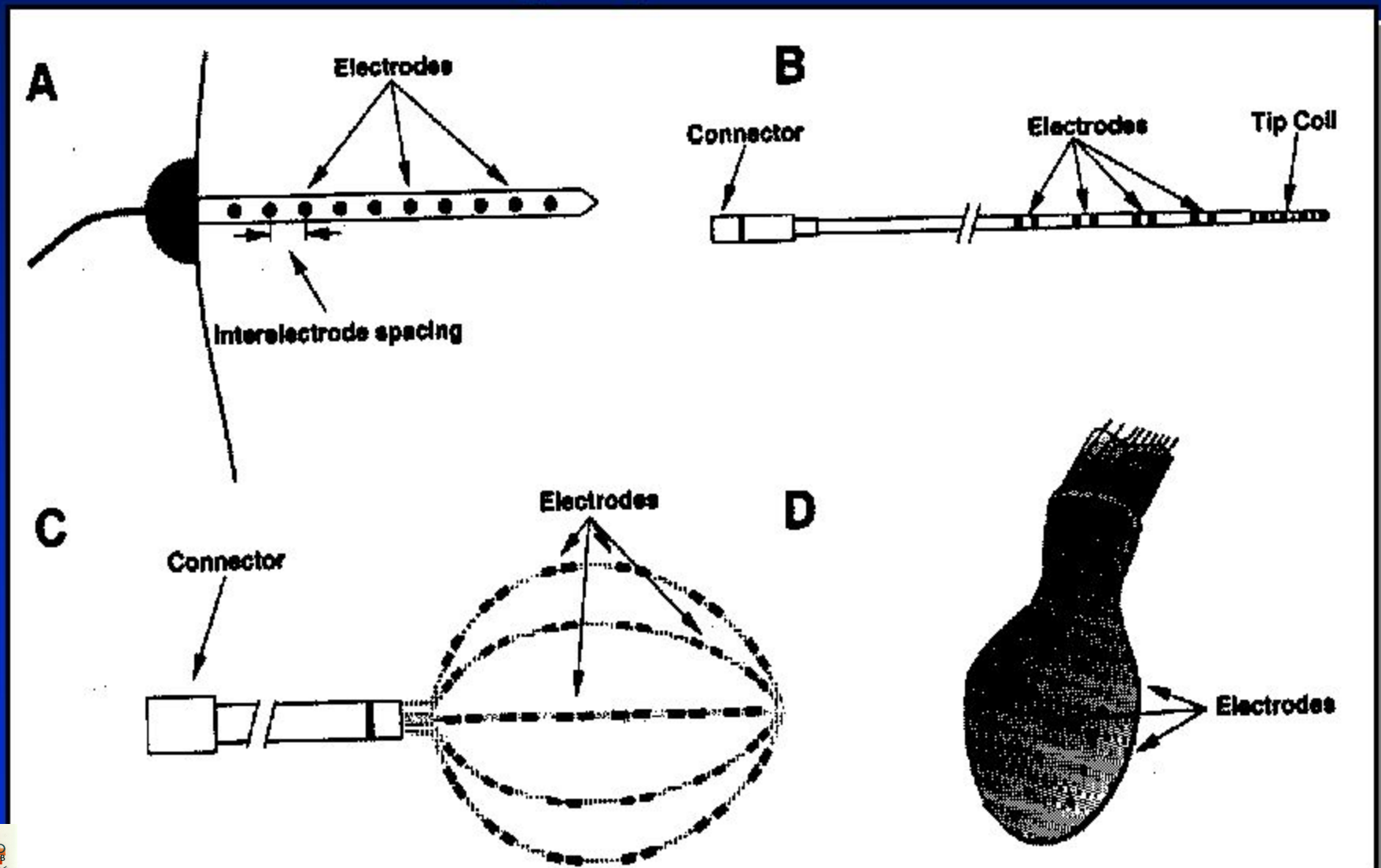


Шоковые импульсы были приложены в фазу потенциала действия (ПД) во время базовой стимуляции (300 мс) верхушки правого желудочка кролика. А - нормальный ПД и следующий за ним ПД во время подачи шокового импульса. Б-Д – наложенные друг на друга ПД. Шоковые импульсы нанесены через 100 мс (Б,В) и через 50 мс (Г,Д) от переднего фронта ПД.

Параметры шоковых импульсов: -150/+100 В (Б,Г) и +150/-100 В (В,Д). Сигналы представлены после усреднения и фильтрации.

Более подробно см. оригинал работы.

Различные типы электродов, которые используются для картирования.



Аритмии сердца: Б – эктопическая активности.

32. Типы эктопической активности.
33. Ранние постдеполяризации.
34. Эктопический фокус, вызванный аконитином.
35. Аконитин и натриевый ток.
36. Осцилляции тока, вызванные аконитином.
37. Тетродотоксин блокирует вызванные аконитином осцилляции тока.
38. Аконитин уменьшает кальциевый ток.
39. Аконитин не влияет на суммарный калиевый ток.
40. Аритмии, вызванные сердечными гликозидами.
41. Задержанные постдеполяризации, вызванные оубаином.
42. Задержанные постдеполяризации, вызванные ацетилхолином.
43. Эктопическая активность при колебаниях внутриклеточной концентрации кальция (моделирование)
44. Спонтанное повышение активности кальция, вызывающее задержанную постдеполяризацию.
45. Схема развития поздних постдеполяризаций.
46. Характеристики подтипов аномальной автоматии.
47. Реакция различного типа аритмий на вегетативные нервы, быструю стимуляцию и другие воздействия.

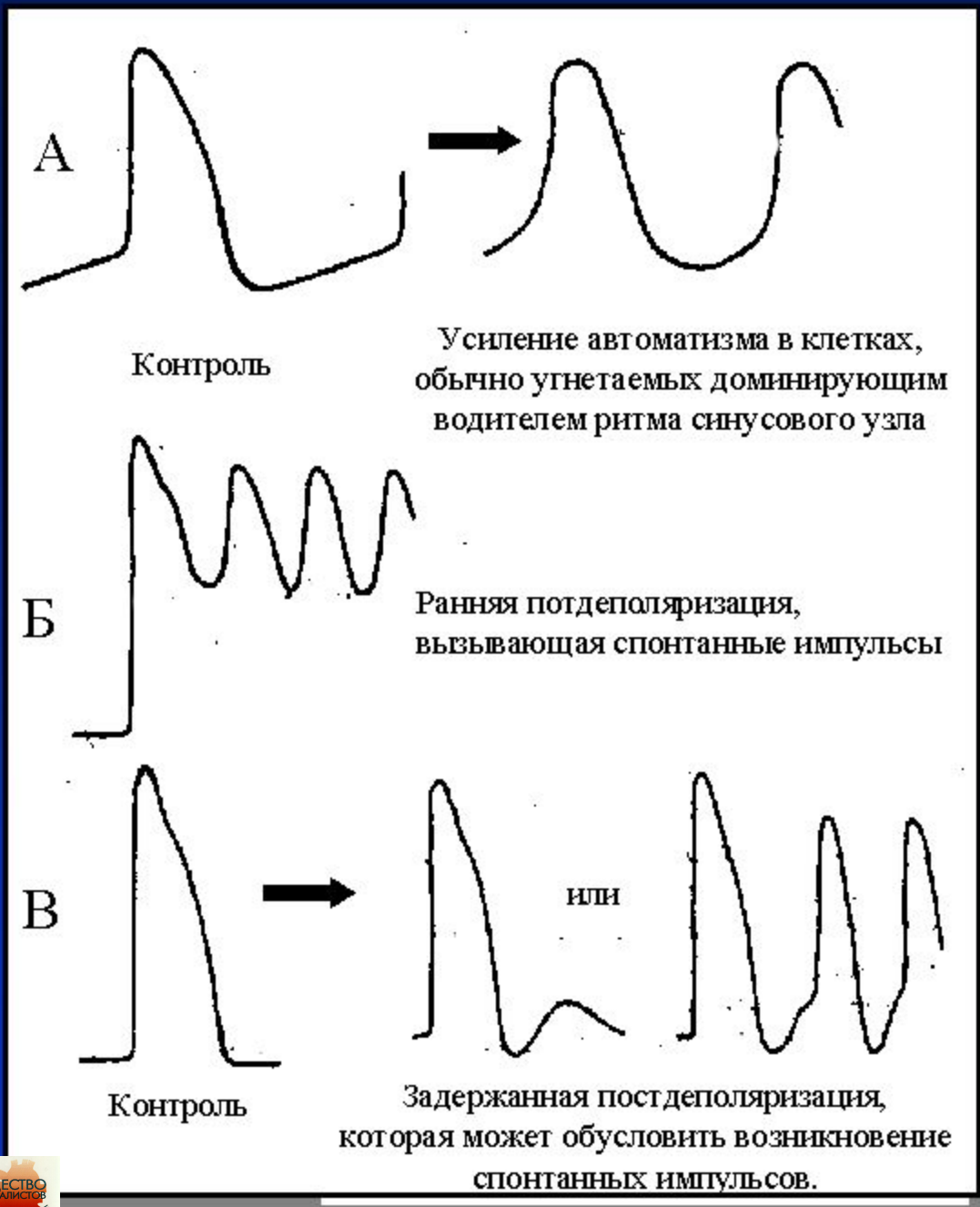
Типы эктопической активности:

А. Аномальная автоматия.

Триггерная активность

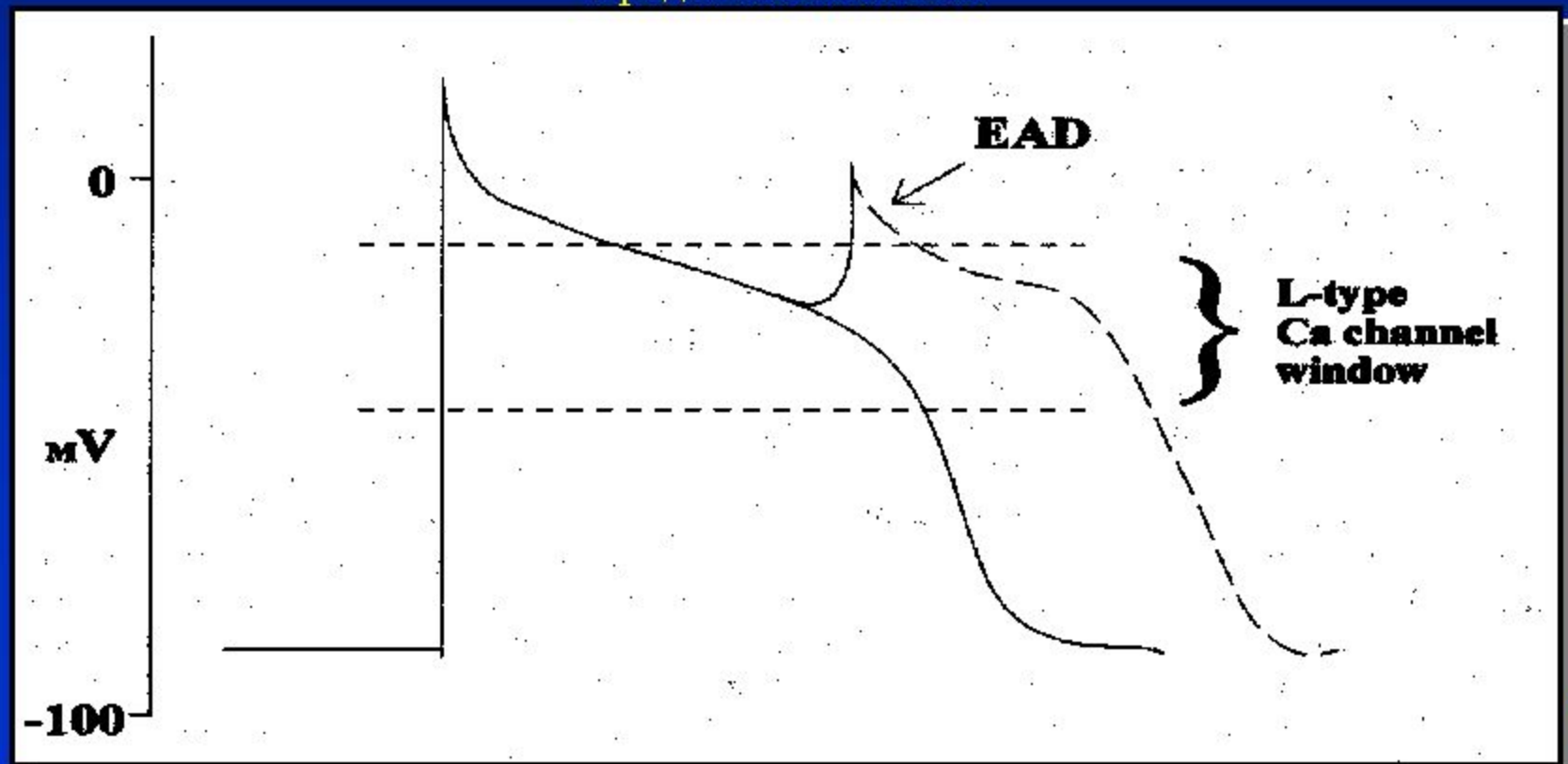
Б. Ранние постдеполяризации

В. Поздние постдеполяризации.



Ранние постдеполяризации (EAD).

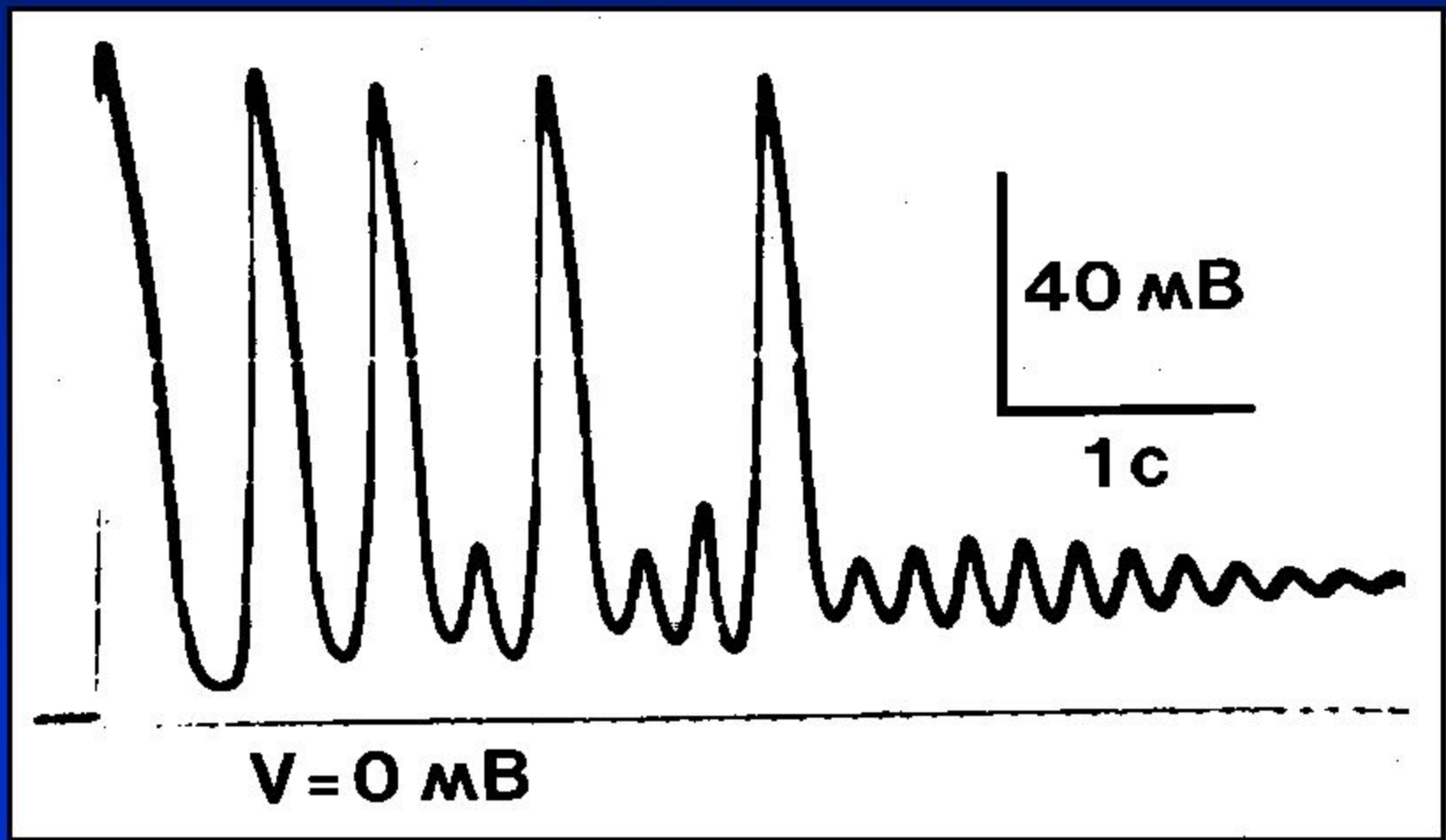
Пунктирной линией показан диапазон потенциала, при котором может происходить активация Ca^{++} каналов и, если каналы были инактивированы во время потенциала действия, они могут быть реактивированы. Обозначенное прерывистой линией второе возбуждение является EAD, которое возникает, если фаза плато продолжается достаточно долго и находится на соответствующем уровне потенциала, при котором происходит восстановление и реактивация L-типа Ca каналов. EAD могут быть предотвращены изменением уровня плато или его продолжительности.



Влияние аконитина (50 мкг/мл, 2 мин.) на мембранный потенциал предсердия лягушки.

Запись сделана в условиях метода «двойной сахарозной щели».

Видно развитие экстрвозбуджений и осцилляций потенциала. Аконитин вызывает триггерную активность по типу ранних постдеполяризаций, которая в данном случае возникает в конечной фазе 3 реполяризации потенциала действия.



Влияние аконитина (50 мкг/мл, 5 мин на натриевый ток.

(эти и другие данные с аконитином получены в условиях двойной сахарозной щели)

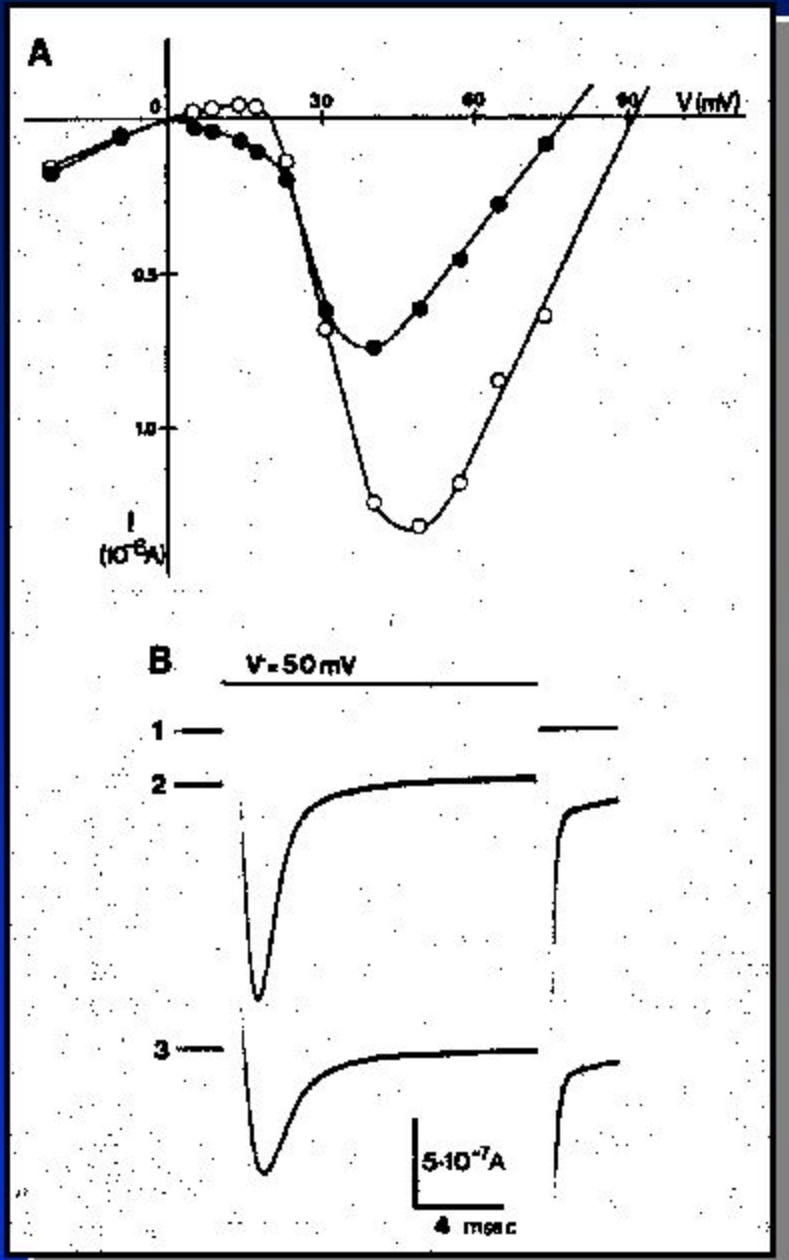
А – вольт-амперные

кривые в норме (светлые кружки) и при действии аконитина (темные кружки).

В – записи токов при деполяризующих ступеньках потенциала 50 мВ- 1, кривые 2 – ток в норме и 3 – при действии аконитина.

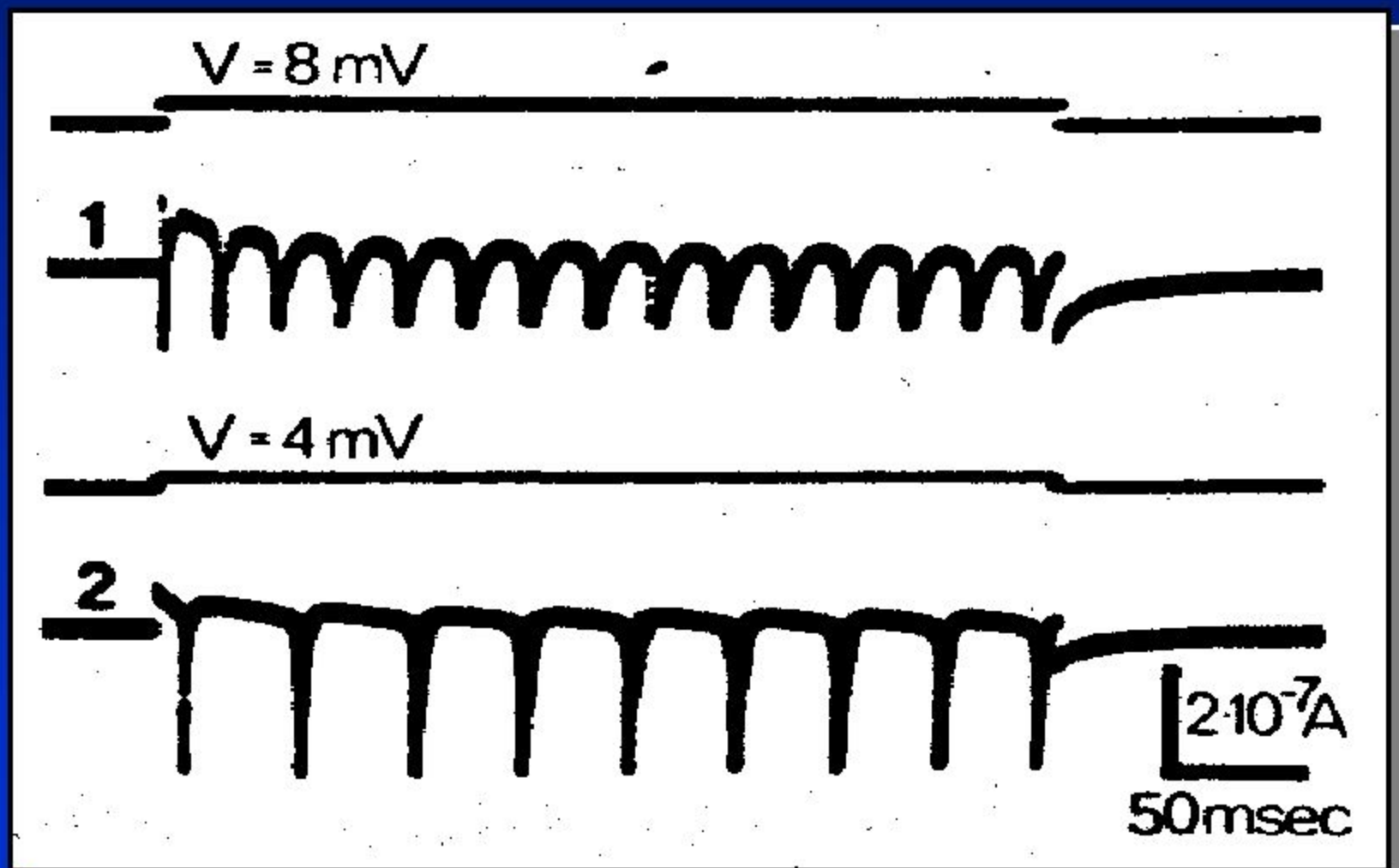
На А - на вольт-амперной кривой по оси потенциала в районе между 0 и 20 мВ (относительные величины потенциала) в контроле ток имеет выходящее направление – вверх от оси потенциала, а при действии аконитина – вниз по отношению к потенциалу. Последнее означает, что при всех значениях потенциала при действии аконитина натриевый ток имеет входящее направление, т.е. часть натриевых каналов модифицирована.

Соответственно максимальная величина натриевого тока уменьшена (см. на А и В).

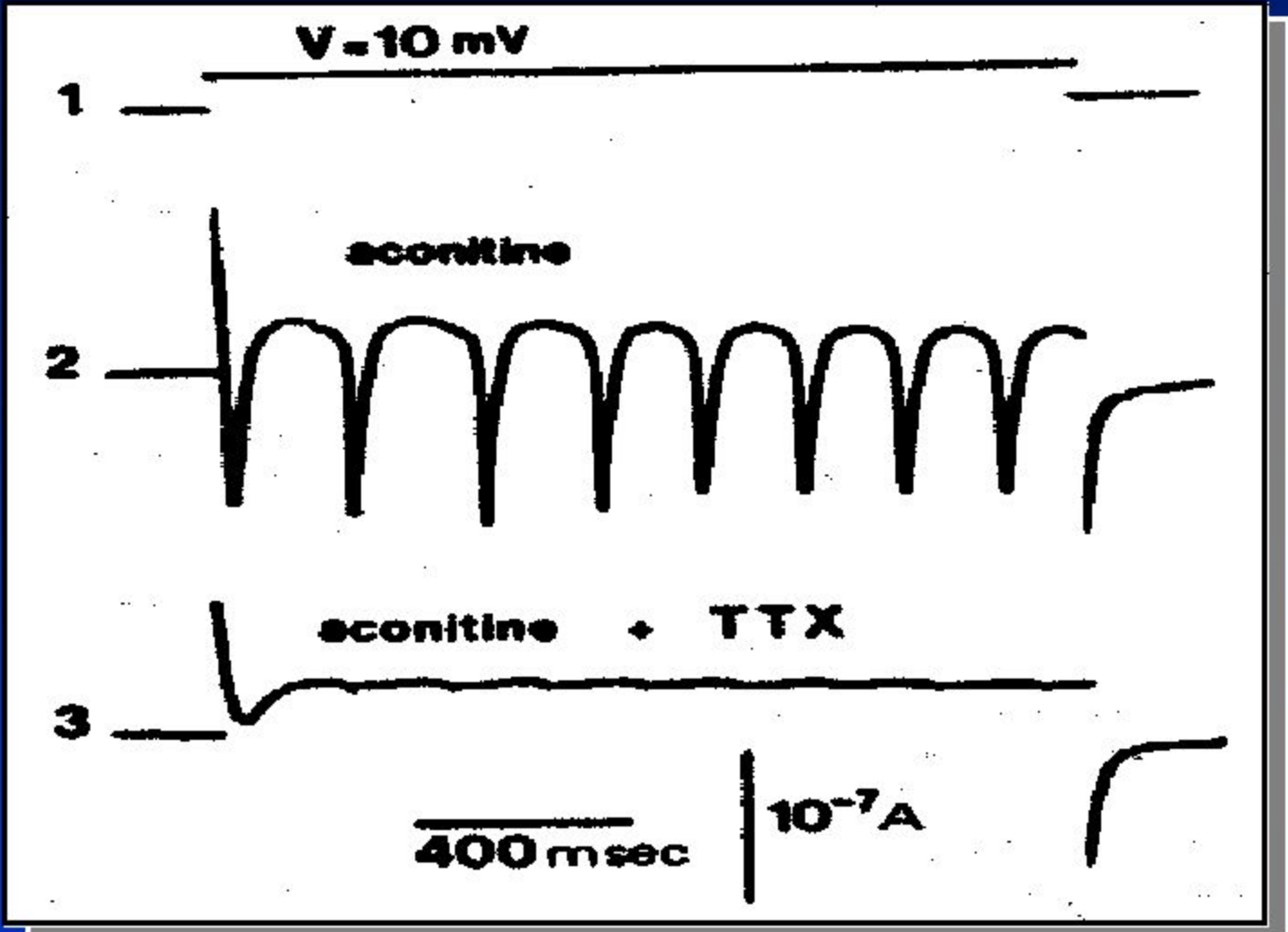


Осцилляции тока, вызванные аконитином, при фиксации потенциала

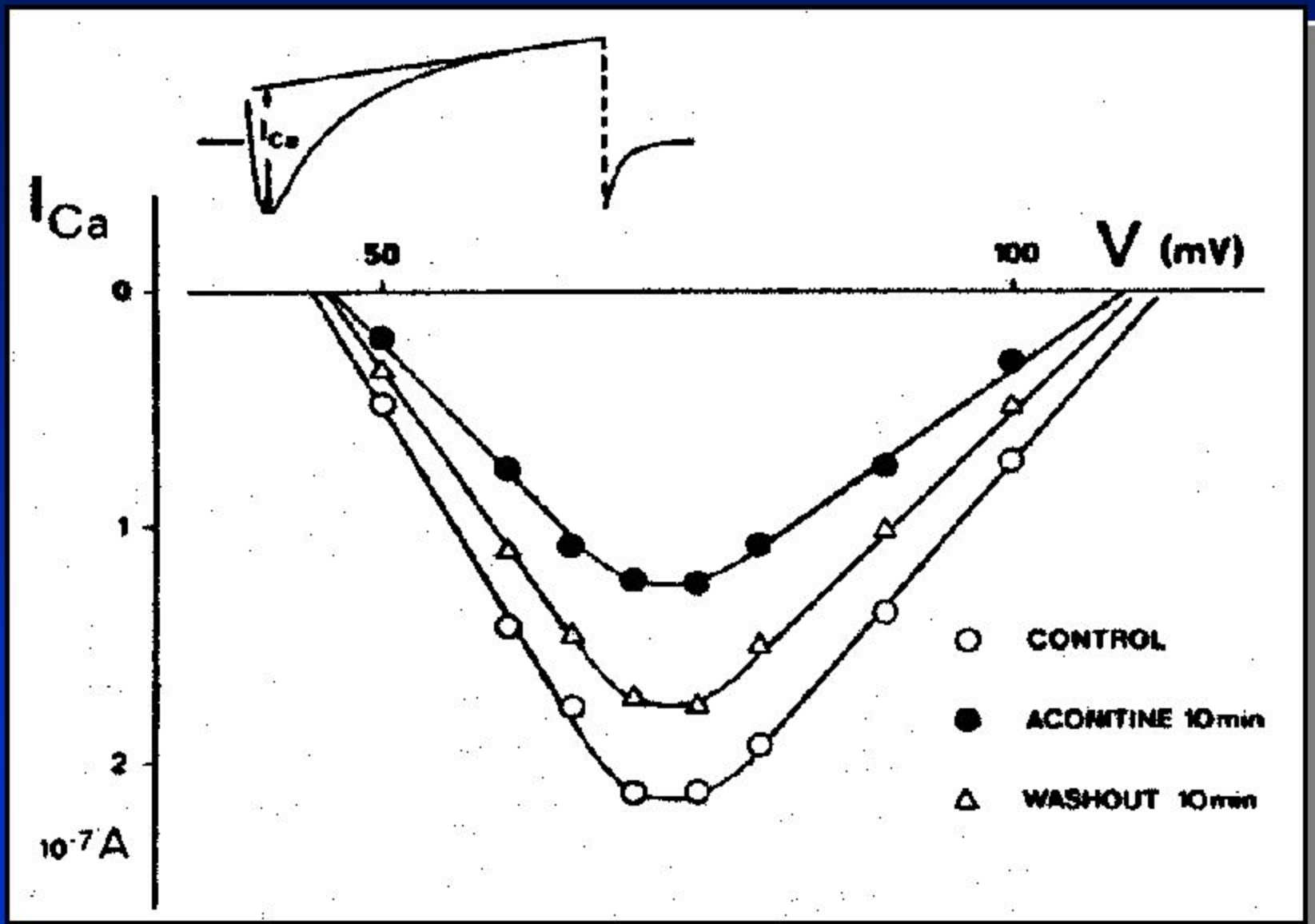
Частота осцилляций тока увеличивается с увеличением амплитуды фиксированного потенциала (сравни кривые 1 и 2).



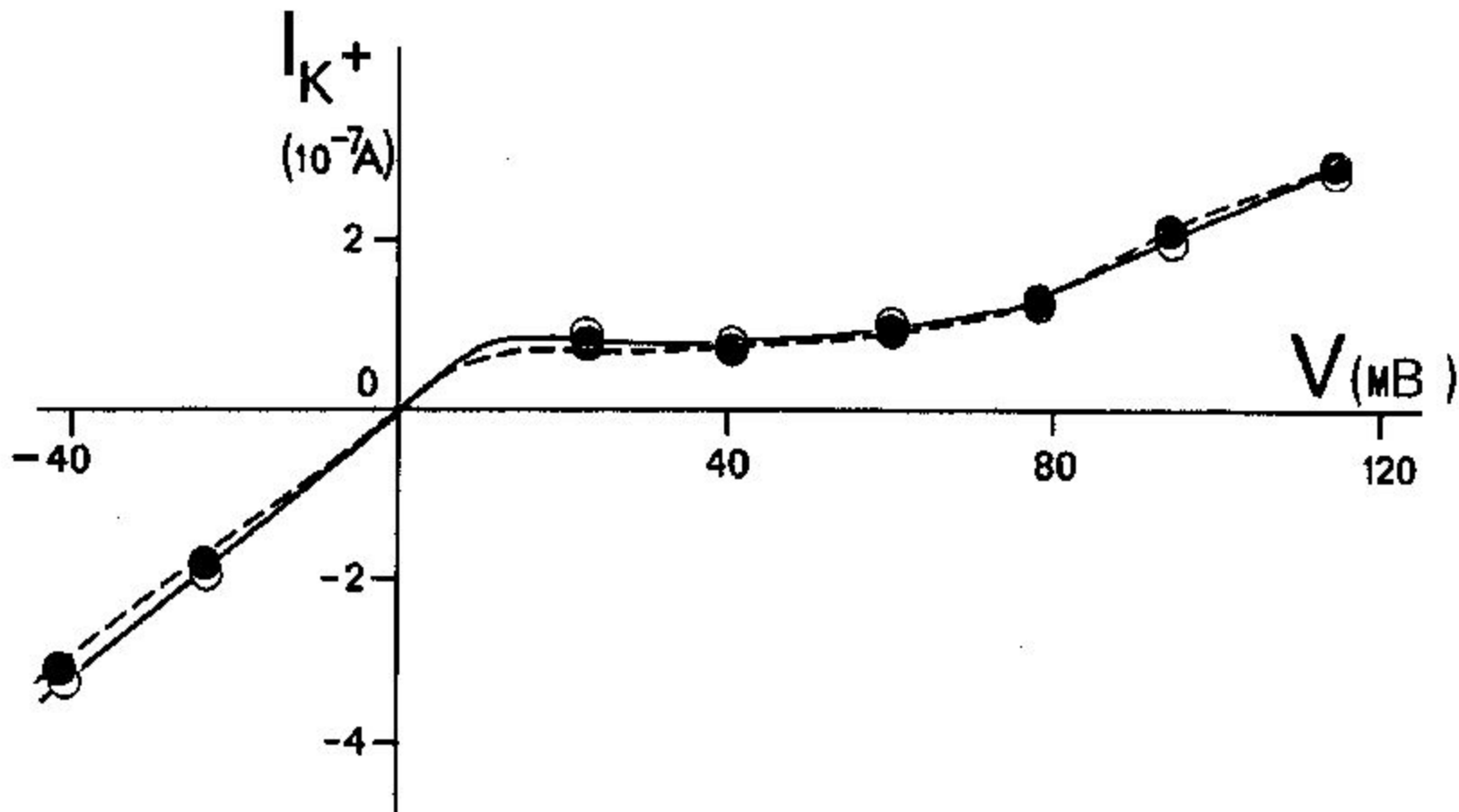
Осцилляции тока, вызванные аконитином, блокируются специфическим блокатором натриевых каналов – тетродотоксином.



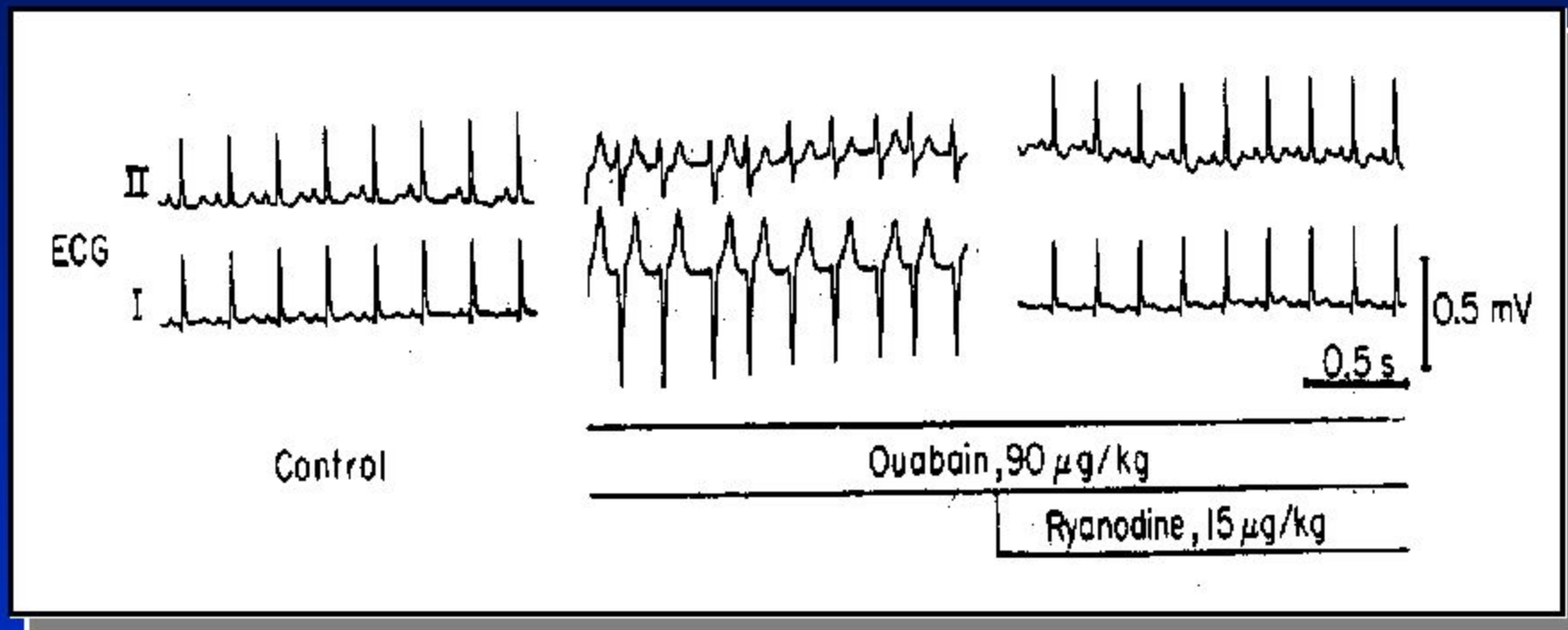
Аконитин (100 мкг/кг) уменьшает кальциевый ток.



Аконитин не влияет на суммарный выходящий калиевый ток

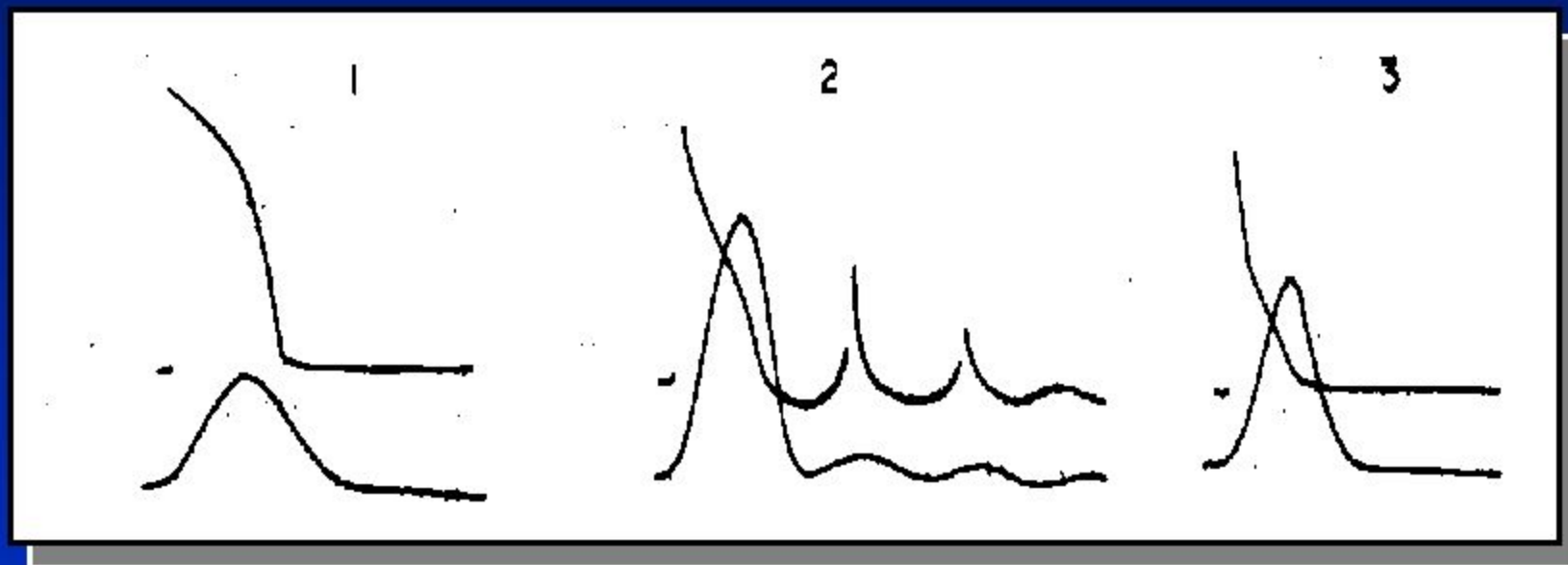


Желудочковые аритмии, вызванные интоксикацией сердечными гликозидами (опыты на морской свинке).



На рис. слева – контроль, в центре – аритмии, справа –прекращение аритмий после внутривенного введения рианодина (рианодин - блокатор рианодиновых рецепторов саркоплазматического ретикулума; действие рианодина приводит к прекращению осцилляций внутриклеточного кальция и прекращению аритмий).

Задержанные постдеполяризации, вызванные оубаином в изолированной папиллярной мышце морской свинки.

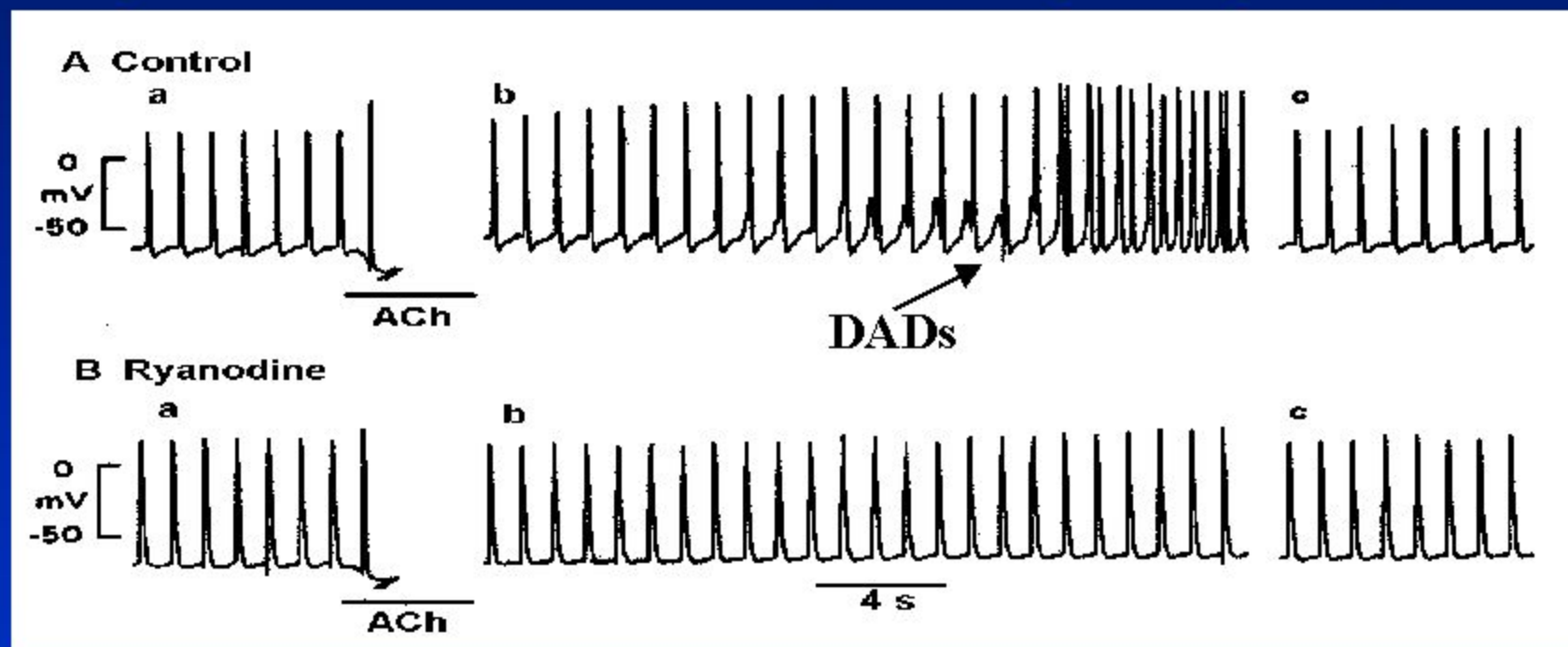


1 – контроль(потенциал действия и сокращение мышцы).

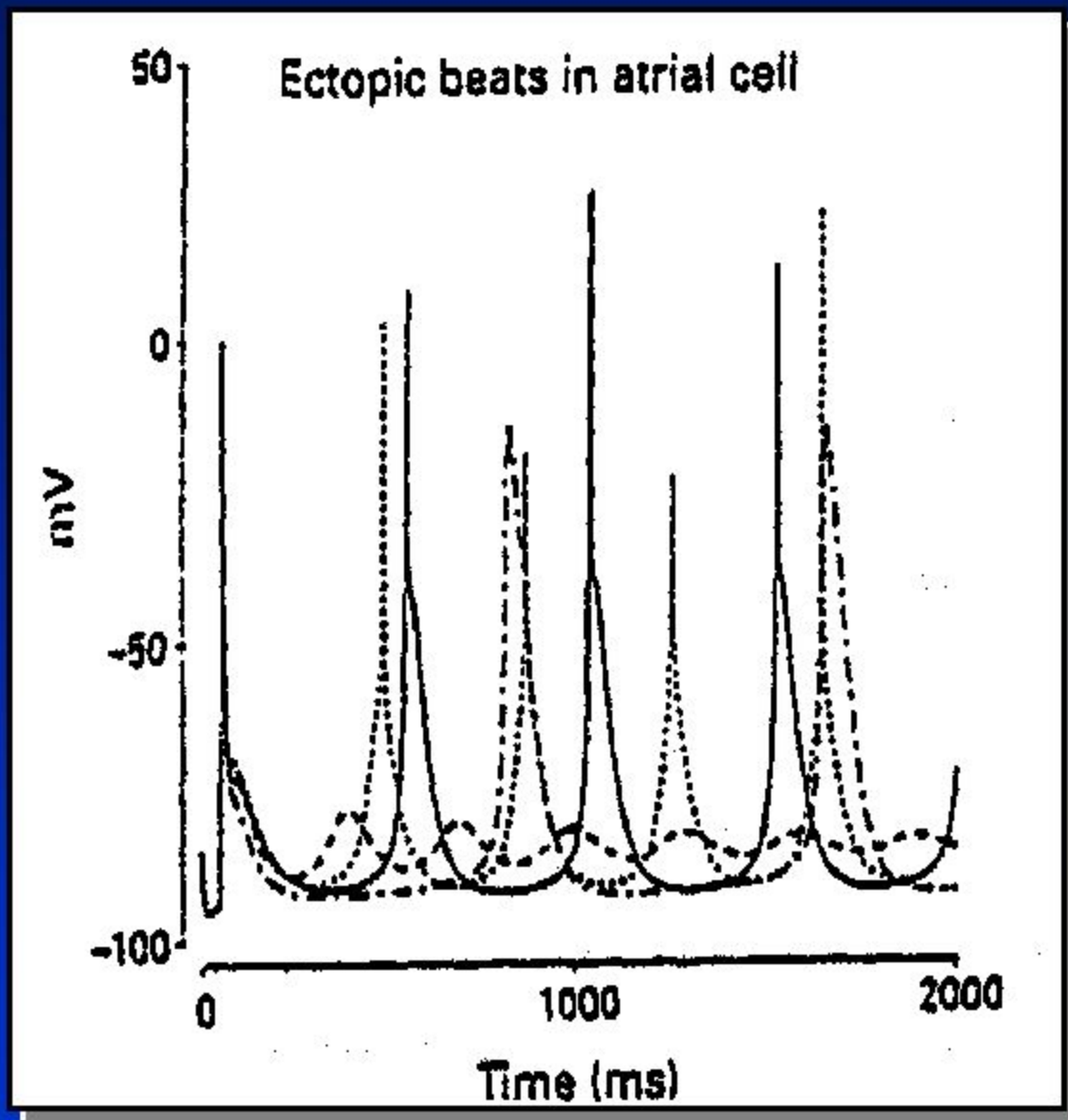
2 – задержанные постдеполяризации и осцилляции

сокращения при действии оубаина. 3 – блокирование постдеполяризаций
потенциала и осцилляций сокращения при действии рианодина.

В изолированной и стимулируемой (1 Гц) предсердной клетке кошки ацетилхолин (АЦХ, 1 мкМ) вызывает задержанные постдеполяризации (DADs) (верхняя регистрация), рианодин предотвращает появление DADs (нижняя регистрация).



(Y.G. Wang et al., Circulation. 96: 1275-1281. 1997)



Эктопические
возбуждения,
связанные
с внутриклеточными
осцилляциями
кальция.

Спонтанное повышение активности кальция, вызывавшее задержанную постдеполяризацию (DAD) в изолированном кардиомиоците предсердия человека.

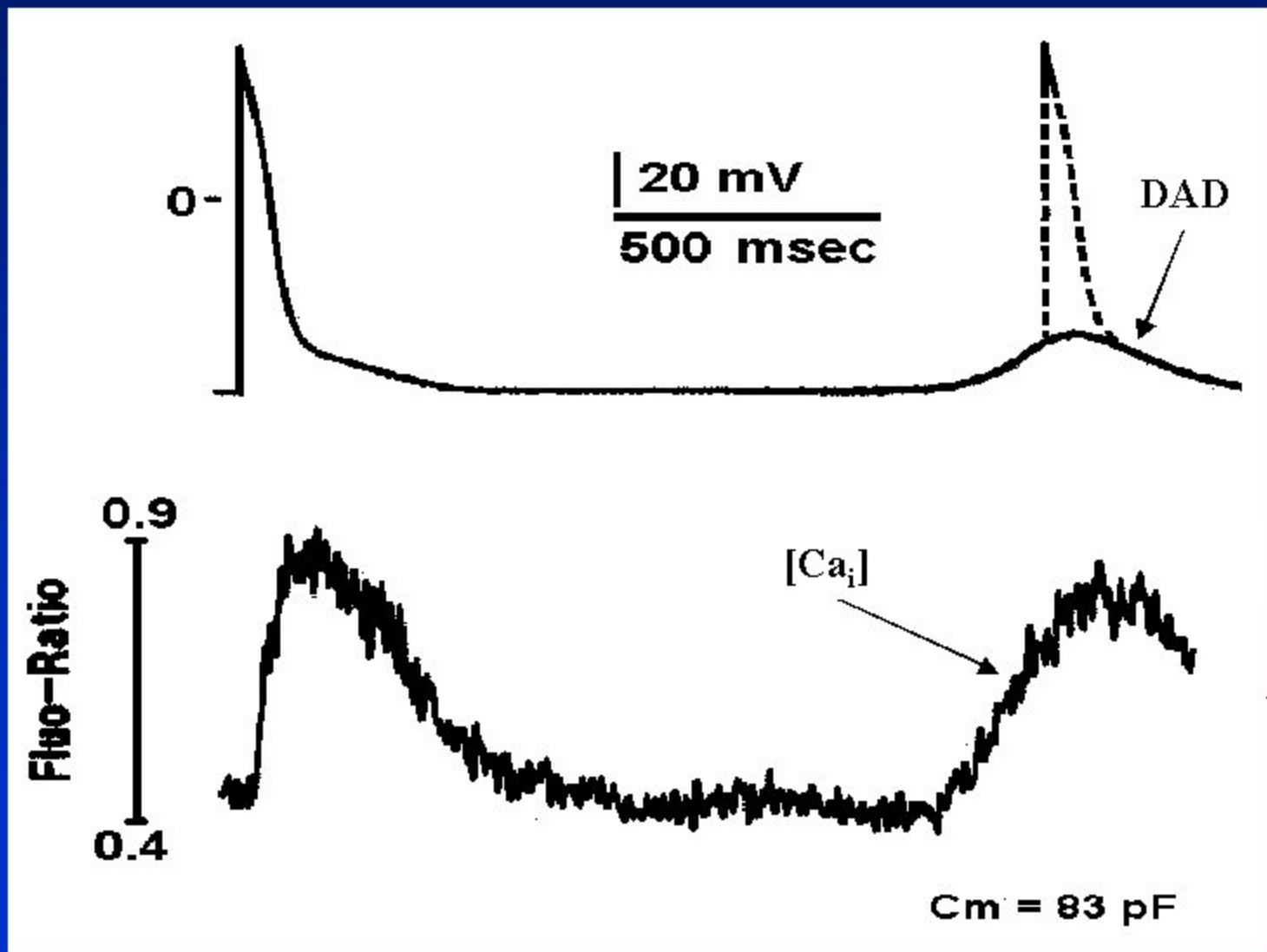


Схема развития задержанных постдеполяризаций (DAD) при стимуляции адренорецепторов и действии гликозидов.



Характеристики подтипов аномальной автоматии

	<u>Потенциал покоя</u>	<u>Ритм</u>	<u>Overdrive Suppression</u>	<u>Вещества</u>	
				<u>Лидокаин</u>	<u>Верапамил</u>
Высокий	> -70 мВ	медленный	++	++	-
Промежу- точный	-61 до -70 мВ	промежу- точный	- / +	- / +	- / +
Низкий	< -60 мВ	быстрый	-	-	++



Обозначения: (-), нет ответа; (-/+), варьирующий ответ; (++) , эффективная реакция



Типы аритмий, вегетативные маневры и другие воздействия.

	Re-entry	Автоматия	сАМФ
тригг.акт.			
Ктх-амины	Ускор./нет	Ускорение	Ускорение
Быстр.стим.	Ускор./нет	Нет эффекта	Ускорение
Бетта-блок.	Нет эффекта, редко прекращ.	Прекращение	Прекращение
Вагус	Нет эффекта	Транзит. угнет.	Прекращение
Са-блок	Нет эффекта	Нет эффекта	Прекращение
Аденозин	Нет эффекта	Транзит. угнет.	Прекращение



Сицилианский Гамбит.

49. Сицилианский Гамбит-введение.
50. Классификация антиаритмиков В.Вильямса.
51. Недостатки классификации В.Вильямса (ч.1).
52. Недостатки классификации В.Вильямса (ч.2).
53. Элементы классификации Гамбита.
54. Положения Гамбита об уязвимых параметрах.
55. Циркуляция возбуждения – Re-entry.
56. Механизмы циркуляции и пути ее прекращения.
57. Ортодромная тахикардия и пути ее прекращения.
58. Аритмии триггерной природы.
59. Torsade de Pointes.
60. Уязвимые параметры при Торсаде.
61. Вещества, вызывающие Торсаде.
62. Механизмы аритмий при гипертрофии.
63. Заключительная схема Сицилианского Гамбита.
64. Фармакологические данные для оценки действия антиаритмиков.
65. Взаимодействие натриевого канала с антиаритмиками.
66. Блокирование кальциевого канала антиаритмиками.
67. Распределение Т-типа кальциевых каналов в сердечно-сосудистой системе.
68. Рефрактерность и инактивация натриевых каналов.
69. Механизм действия антиаритмиков: от комплекса QRS до одиночных каналов.



РКНПК



Москва

Сицилианский Гамбит – новый подход к анализу механизмов аритмий сердца в связи с механизмом действия антиаритмических препаратов.

Работа проводилась группой Европейских и Американских Кардиологов –клиницистов и кардиологов-экспериментаторов: PJ Schwartz, MJ Janse, MR Rosen, JT Bigger, JG Breithardt, A.M.Brown, AJ Camm, Ed.Carmeliet, HA Fozzard, BF Hoffman, R.Lazzara, A.Mugelli, RJ Myerburg, DM Roden, H.C.Strauss, RL Woosley, A.Zaza, WF Cambell, AL Waldo.

Цели данной работы:

- критический анализ классификации антиаритмиков по В.Вильямсу;**
- постулирование единых мишеней для нервов, гормонов и препаратов;**
- формулирование понятия об уязвимом параметре.**

Оптимальное антиаритмическое действие – правильный выбор уязвимого параметра и соответствующего препарата.



РКНПК



Мос.кха

Недостатки классификации В. Вильямса (слайд 1):

1. Классификация является гибридной: класс I и IV - это блокаторы ионных каналов; класс II – блокаторы рецепторов; III – комбинированное действие на процессы реполяризации потенциала действия. Кроме того, влияние, характерное для одного класса веществ может быть вызвано разными механизмами; например, удлинение ПД может быть следствием блокирования одного или нескольких калиевых каналов или модификацией активности натриевых и кальциевых каналов.

2. Классификация предусматривает антитахикардическое действие в результате блокирования каналов и токов. В то же время классификация не предусматривает, что активация определенных каналов или рецепторов может привести к антиаритмическому действию.

3. Классификация не является полной и не включает α -адреноблокаторов, холинергических агонистов, дигиталиса и аденозина. Не учитывается потенциальная роль агентов, модулирующих функцию проводимости по щелевым контактам, возможное влияние на насосы и ионообменные механизмы.

Недостатки классификации В.Вильямса (слайд 2) :

4. Классификация базируется на данных, полученных на здоровых тканях и не учитывает различия в реакциях каналов, рецепторов и насосов в пораженном миокарде.

5. Классификация не учитывает того, что антиаритмические в-ва могут оказывать свое влияние различным образом: замедляя тахикардию, прекращая тахикардию или предотвращая ее возникновение.

6. Классификация сильно упрощает проблему механизмов антиаритмического воздействия и тем самым создает ошибочное впечатление о том, что мы знаем об этой проблеме больше, чем мы знаем на самом деле.

(Цитируется по оригиналу Сициланского Гамбита – Circulation, v.84, N 4, p.1831-1851, 1991.)

Элементы классификационной системы Сицилианского Гамбита – единые мишени для нервов, гормонов и препаратов.

Нервы

Гормоны

} —————> **Мишени** <————— **Фарм. Средства**

- А. Каналы**
- Б. Насосы**
- В. Рецепторы**
- Г. Другие**



Механизмы аритмий

- А. Клеточные**
- Б. Экспериментальные животные**
- В. Клиника**

М.Р.Розен «Антиаритмические вещества: обучение врачей и фармакологов», Кардиология, №6, с19-27, 1996.
(Версия Сицилианского Гамбита на русском языке)

Положение Гамбита об уязвимых параметрах:

I. Для каждого аритмогенного механизма специфическое изменение одного или нескольких электрофизиологических свойств может быть достаточным для прекращения аритмий или их предотвращения.

II. Среди нескольких возможных эффективных изменений в электрофизиологических свойствах обычно влияние на один параметр бывает наиболее эффективным и с наименьшими побочными действиями.

Это и есть уязвимый параметр.

Циркуляция возбуждения (*Re-entry*)

При *Re-entry* между фронтом волны возбуждения и хвостом рефрактерности может быть длинный и короткий возбудимый мостик (зазор) и поэтому

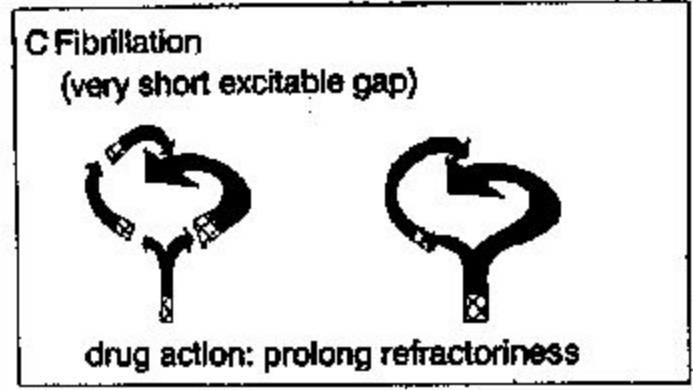
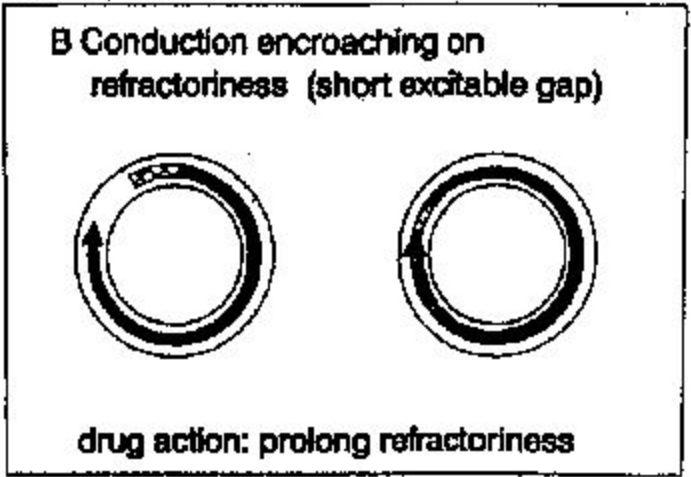
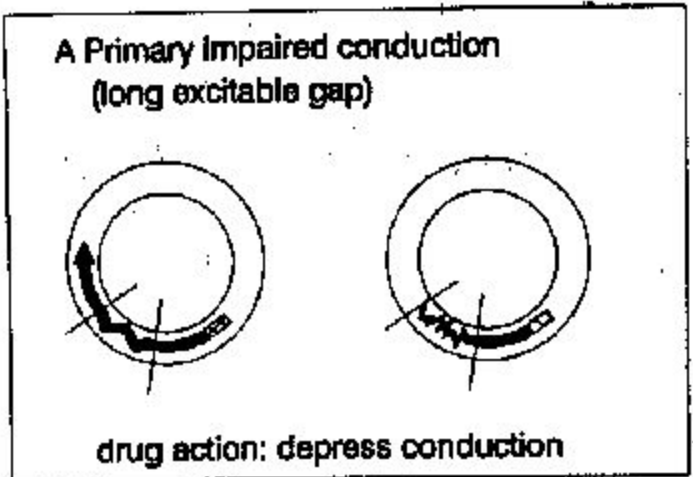
существует два уязвимых параметра для предотвращения и подавления *Re-entry*:

при длинном возбудимом мостике уязвимый параметр-
проведение, которое должно угнетаться;

при коротком возбудимом мостике уязвимый параметр-
рефрактерность должна увеличиваться

Механизмы циркуляции возбуждения и пути ее прекращения.

При большом возбудимом мостике угнетение проведения может прекратить циркуляцию (А), при коротком (В) и очень коротком (С) возбудимом мостике увеличение рефрактерности может прекратить аритмию.



Diagrams Illustrating reentry

■ Absolute refractory period
▨ Relative refractory period

Ортодромная тахикардия с синдромом WPW.

Механизм аритмии

Уязвимый параметр

I. Терапевтический выбор

Мишени

Вещества

Re-entry с длинным возбудимым мостиком

Проведение и возбудимость (угнетение)

Влияние на А-В проведение

I_{Ca-L}

Блокаторы кальциевых каналов

Механизм аритмии

Уязвимый параметр

II. Терапевтический выбор

Мишени

Вещества

Re-entry с длинным возбудимым мостиком

Проведение и возбудимость (угнетение)

Замедление быстрого проведения по
дополнительному пути

I_{Na}

Блокаторы натриевых каналов

Механизм аритмии

Уязвимый параметр

III. Терапевтический выбор

Мишени

Вещества

Re-entry с коротким возбудимым мостиком

Рефрактерный период (увеличение)

Влияние на проведение по дополнит. пути

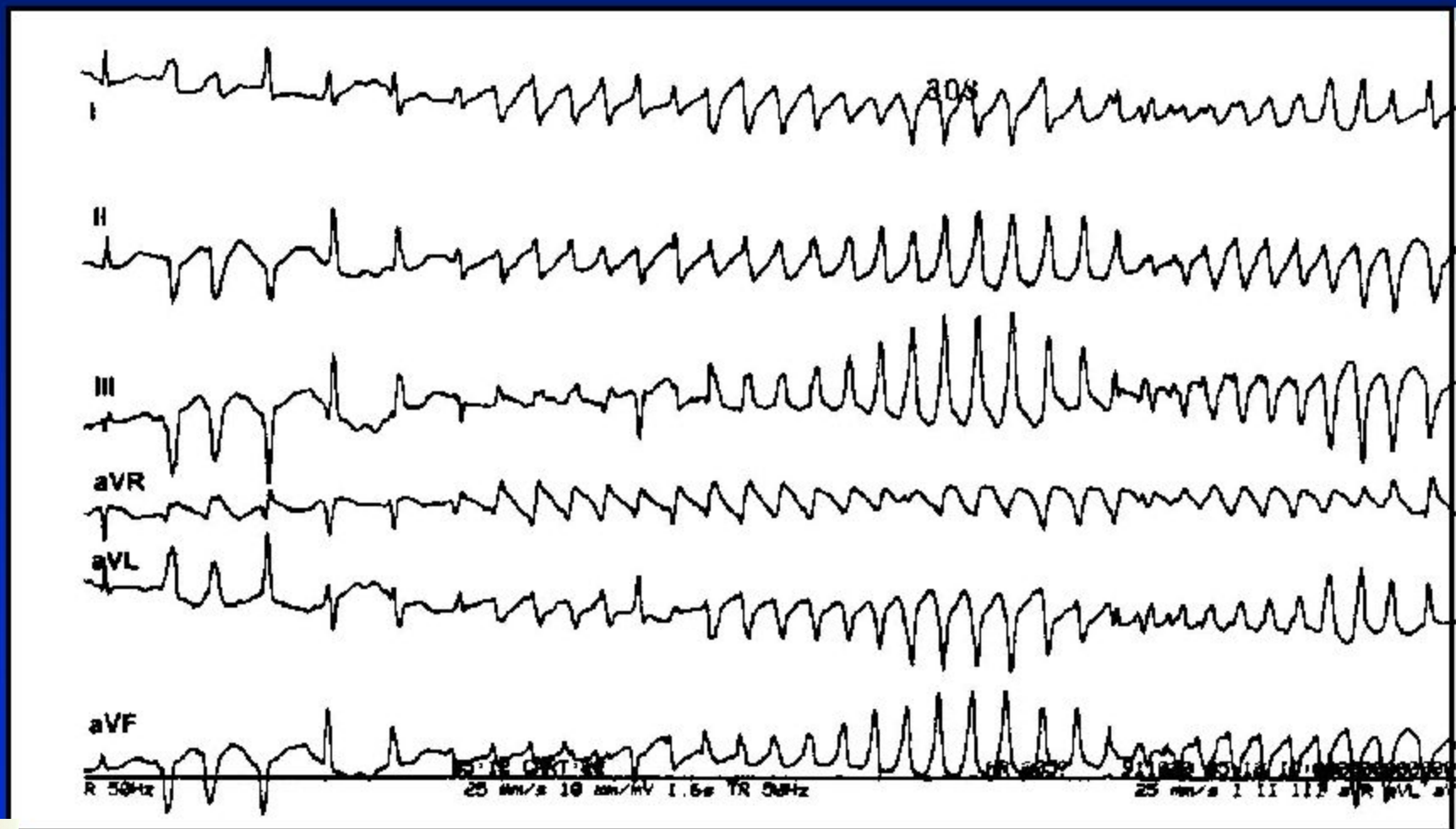
I_K

Блокаторы калиевых каналов

Среди аритмий, обусловленных триггерной активностью и аномальной автоматией выбор уязвимого параметра более широк, так как механизмы, определяющие эти виды аритмий, более разнообразны по сравнению с Re-entry.

На примере Torsade de Pointes будут проиллюстрированы возможности прекращения этой формы желудочковых аритмий.

Torsade de pointes - тип нарушений ритма желудочков по распространённому мнению обусловлен ранними постдеполязациями.



Torsade de Pointes

Механизм аритмии

Уязвимый параметр

I. Терапевтический выбор

Мишень

Вещества

Ранние постдеполяризации (тригг. акт-сть)

ПД должен быть укорочен

Укорочение ПД, активируя выходящие токи

I_K должен быть активирован

Ваготонические в-ва, β -агонисты

Механизм аритмии

Уязвимый параметр

II. Терапевтический выбор

Мишень

Вещества

Ранние постдеполяризации (тригг. акт-сть)

Укорочение ПД, увеличение ритма сердца

Стимуляция β -адренорецепторов

Блокирование M_2 – холинорецепторов

β -агонисты, ваголитические в-ва

Механизм аритмии

Уязвимый параметр

III. Терапевтический выбор

Мишень

Вещества

Ранние постдеполяризации (тригг. акт.)

Триггерная акт-сть должна быть угнетена.

Блокирование входящих токов

I_{Na} (блок), I_{Ca-L} (блок)

Блокаторы Ca и Na – каналов, Mg.

Вещества, вызывающие Torsade de Pointes:

1. Антиаритмические препараты:

Хинидин,
Дизопирамид,
Прокаинамид (N-Acetyl-procainamide),
Соталол,
Амиодарон.

2. Кальциевые антагонисты:

Бепридил,
Лидофлазин,

3. Психотропные средства:

Тиоридазин
Трициклические антидепрессанты,
Пимозил.

4. Антибиотики:

Эритромицин,
Пентамидин,
Триметоприм-сульфа,

5. Антигисаминные пр-ты:

Терфенадин,
Астемозол.

6. Другие в-ва: пробукол, цизаприд, кетанзерин, теродилин.

Механизмы аритмий при гипертрофии (Г) и недостаточности (Н) сердца.

Аритмогенный механизм

Молек. Механизм Г и Н

Аномальная автомат.

RMP-V_{threshold}

Фаза 4 диастол.

↑ I_{Ca-T}, ↓ I_{K1}, ↑ I_f

деполяр.(повышена)

Максим.диаст. потенц.

(уменьшен)

Триггерн. активность

EAD-опосредованная

AP длительность

↓ I_K токи, ↑ NCX

(↑ AP длит. и измен. профиля)

Изменение плотности и кинетики I_{Ca-L}

EAD, DAD запускаемое

[Ca²⁺]_i (увелич.)

Замедл. переноса Ca²⁺, ↑ NCX

Re-entry

реактивация (короткий возбудимый мостик)

APD (удлинение)

проведение и блок

Анизотропное проведение

(длинный возбудимый мостик)

(изменено)

Микрофиброз в интерстиции



РКНПК



Мос.кка

Заключительная схема Сицилианского Гамбита

Обозначения:

В разделе каналы – кружки обозначают способность к блоку: светлые - низкая; штрихованные – умеренная темные – высокая.

А-блокатор активного состояния,

I – блокатор инактивированного состояния.

В других разделах – маркируется та же градация действия кружками как и в каналах.

В разделе рецепторы:

Светлые прямоугольники – агонист
Заштрихованные наполовину – антагонист.

Треугольники – агонист/антагонист

Другие обозначения: Б – быстрое, Ср – среднее, М – медленное блокирование; ФЛЖ – функция левого желудочка; СР – синусовый ритм; ЭКВ – экстракардиальные влечения.



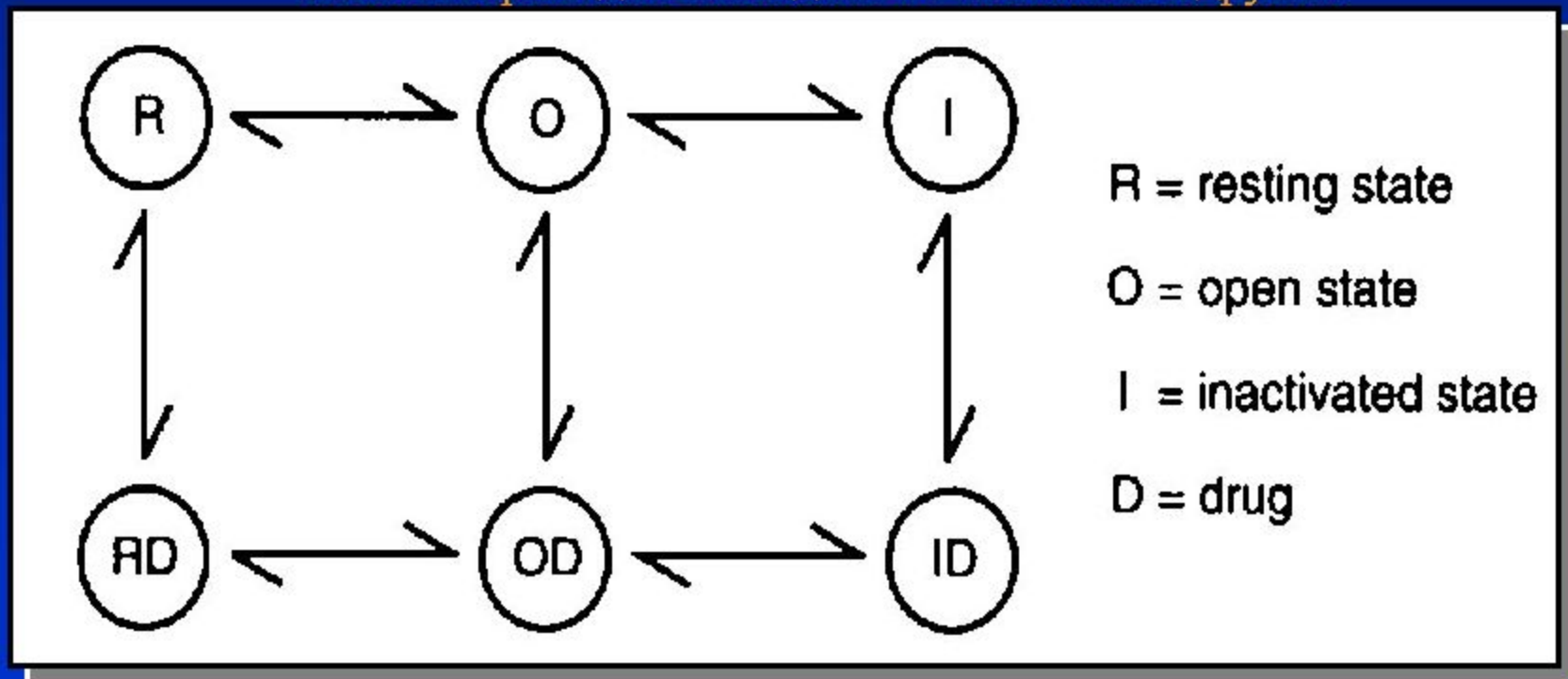
Вещества	Каналы					Рецепторы				Насосы Na ⁺ /K ⁺ - АТФазе	Клинические эффекты						
	Na ⁺			Ca ²⁺	K ⁺	I	α	β	M ₂		A	ФЛЖ	СР	ЭКВ	PQ(R)	QRS	JT
	Б	Ср	М														
Лидокаин	○	○									→	→	⊗			↓	
Мексилетин	○	○									→	→	⊗			↓	
Токаинид	○	○									→	→	●			↓	
Морицизин	I										↓	→	○		↑		
Проквинамид		⊕			⊗						↑	→	●	↑	↑	↑	
Дизопирамид		⊕			⊗				○		↓	→	⊗	↑↓	↑	↑	
Хинидин		⊕			⊗	○			○		→	↑	⊗	↑↓	↑	↑	
Пропафенон		⊕							⊗		↓	↓	○	↑	↑		
Флекаинид			⊕								↓	→	○	↑	↑		
Энкаинид			⊕								↓	→	○	↑	↑		
Бепридил	○			●	⊗						?	↓	○			↑	
Вераламил	○			●					⊗		↓	↓	○	↑			
Дилтиазем				⊗							↓	↓	○	↑			
Бретилиум					●		⊕	⊕			→	↓	○			↑	
Соталол					●				●		↓	↓	○	↑		↑	
Амиодарон	○			○	●				⊗	⊗	→	↓	●	↑		↑	
Алинидин					⊗	●					?	↓	●				
Надолол									●		↓	↓	○	↑			
Пропранолол	○								●		↓	↓	○	↑			
Атропин									●		→	↑	⊗	↓			
Аденозин											?	↓	○	↑			
Дигоксин									□	●	↑	↓	●	↑		↓	

Фармакологические данные для оценки действия антиаритмических препаратов.

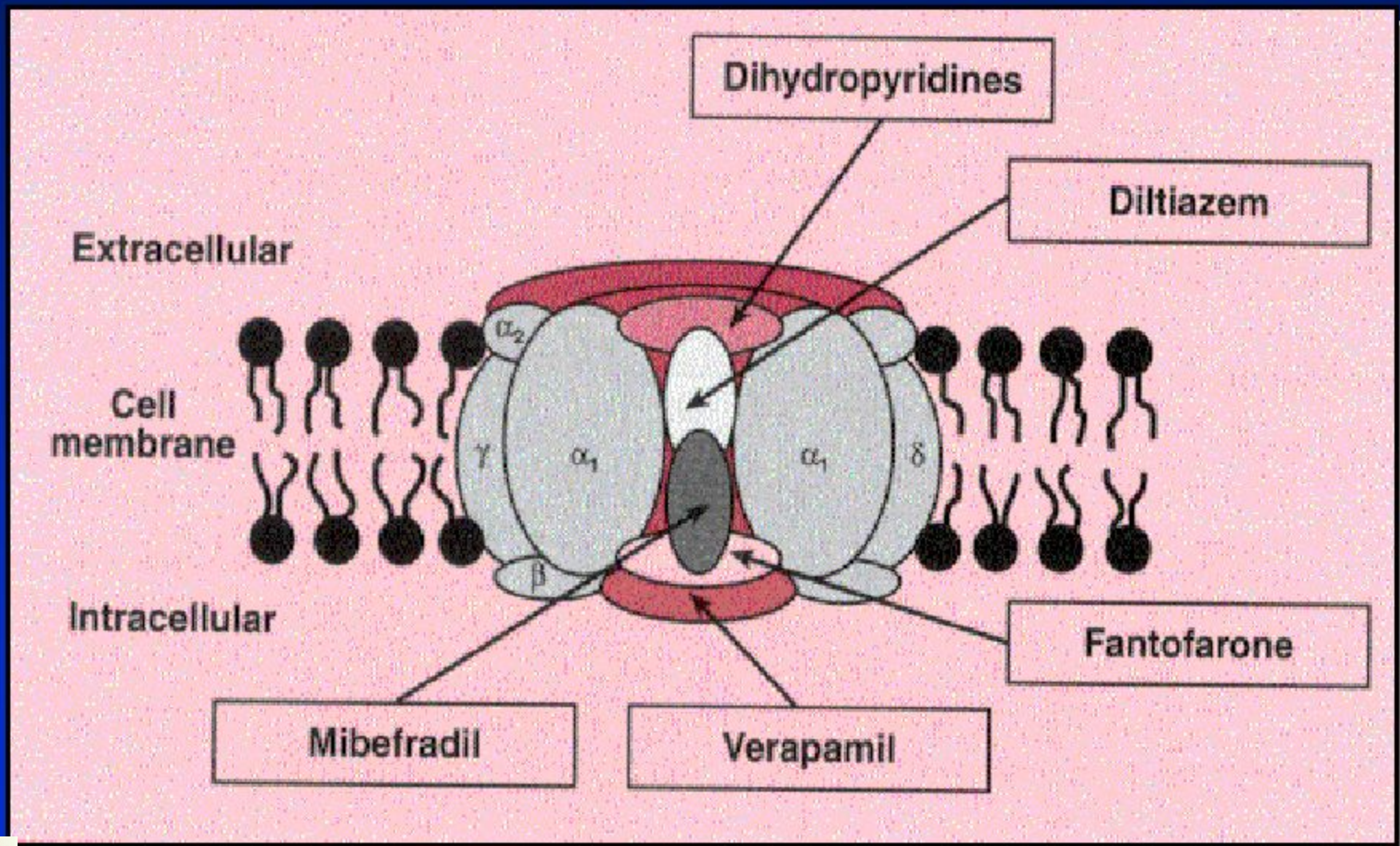
1. Экспериментальная фармакодинамика:
 - Ионные токи
 - Ионная активность
 - Трансмембранные потенциалы
 - Внеклеточная электрограмма
 - Возбудимость
 - Проведение
 - Рефрактерность
 - Возникновение импульсов
2. Фармакодинамика:
 - Взаимодействие между веществом и каналами
 - Тонический блок
 - Фазический блок:
 - частотно-зависимый блок
 - блок, зависимый от потенциала
 - Восстановление от фазического блока:
 - зависимость от потенциала.
3. Конкуренция и взаимодействие:
 - С ионами
 - С веществами.
4. Рецептор опосредованная модуляция:
5. Не электрофизиологические свойства:
 - Сократимость сердца
 - Сосудистый тонус
 - Сердечные заболевания
6. Фармакокинетика:
 - Биодоступность
 - Абсорбция
 - Распределение
 - Клиренс
 - Метаболиты

Рецепторная модель состояний натриевого канала для описания взаимодействия канала с антиаритмиками

Натриевый канал может находиться в состоянии покоя (R), открытом состоянии (O), и инактивированном (I) состоянии. В каждом состоянии канал может связываться с веществом с характерной константой связывания и пребывать в таком состоянии - RD , OD, ID. Канал, связанный с веществом, может переходить из одного состояния в другое.

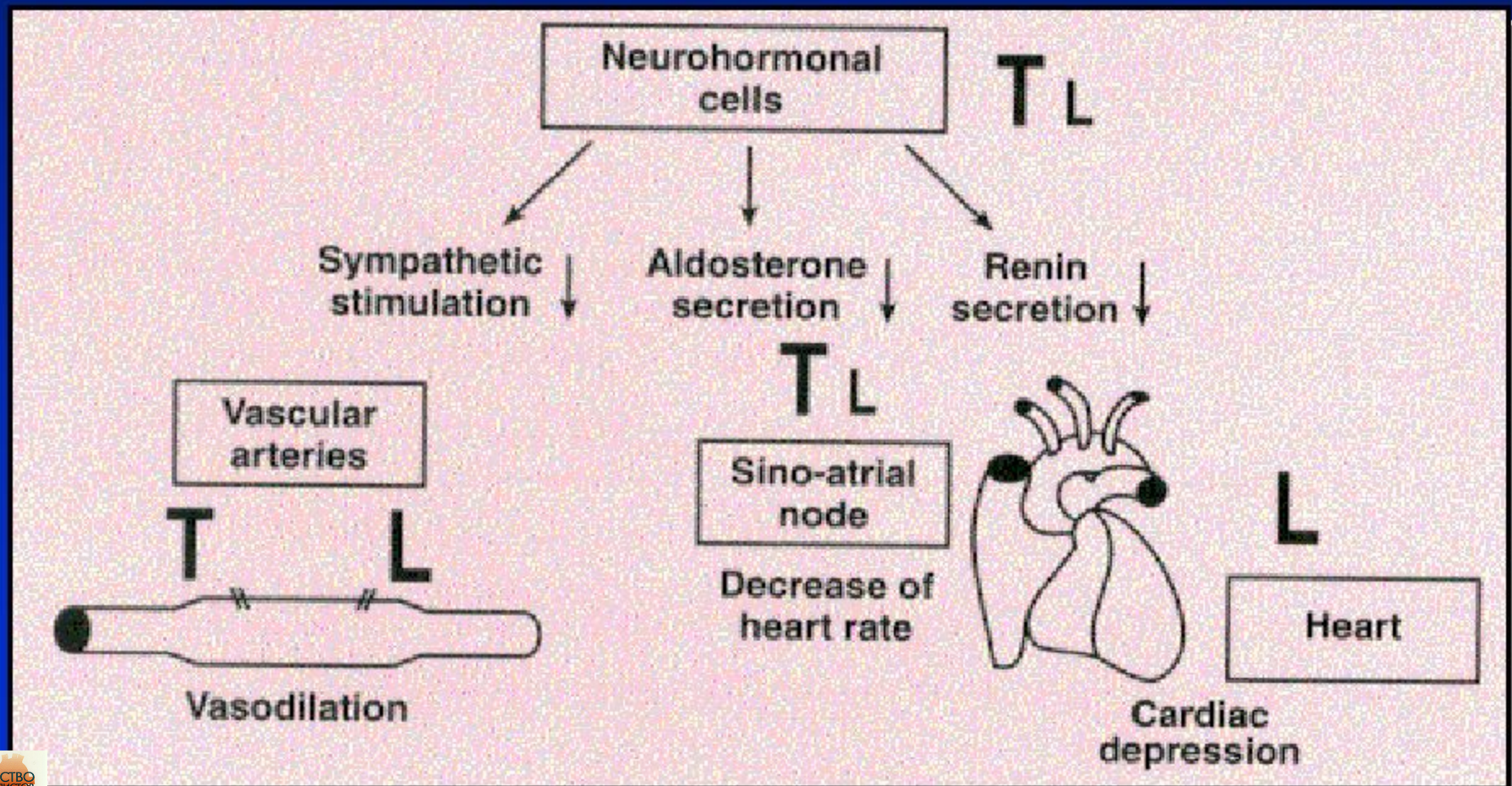


Блокирование кальциевого канала различными фармакологическими препаратами.

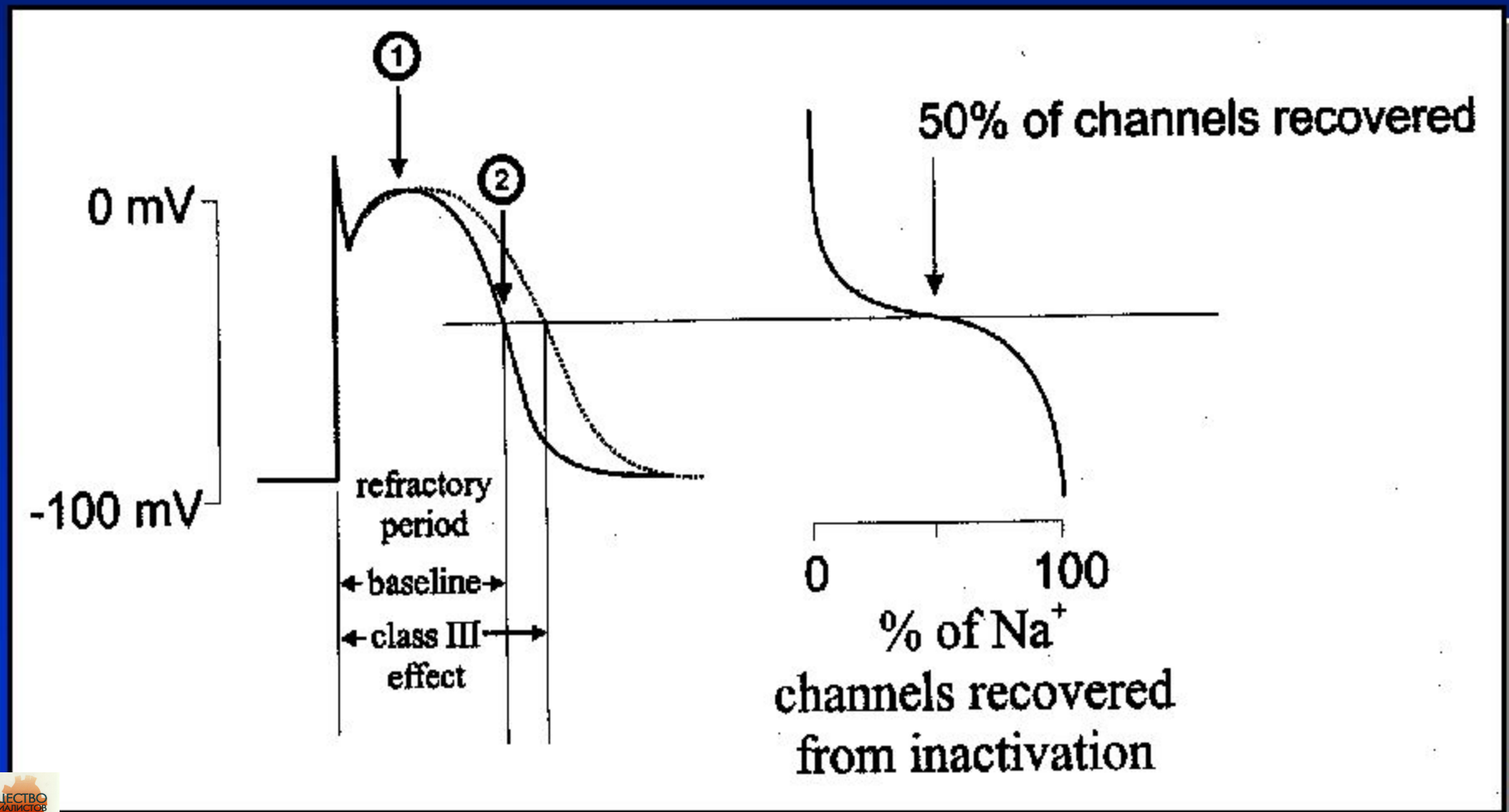


Распределение T-типа кальциевых каналов в сердечно-сосудистой системе.

В сино-атриальном узле преобладает T-тип кальциевых каналов, блокирование которых приводит к брадикардии. Первый брадикардический препарат мебифрадил обнаружил побочные действия, что привело к прекращению его клинического применения.

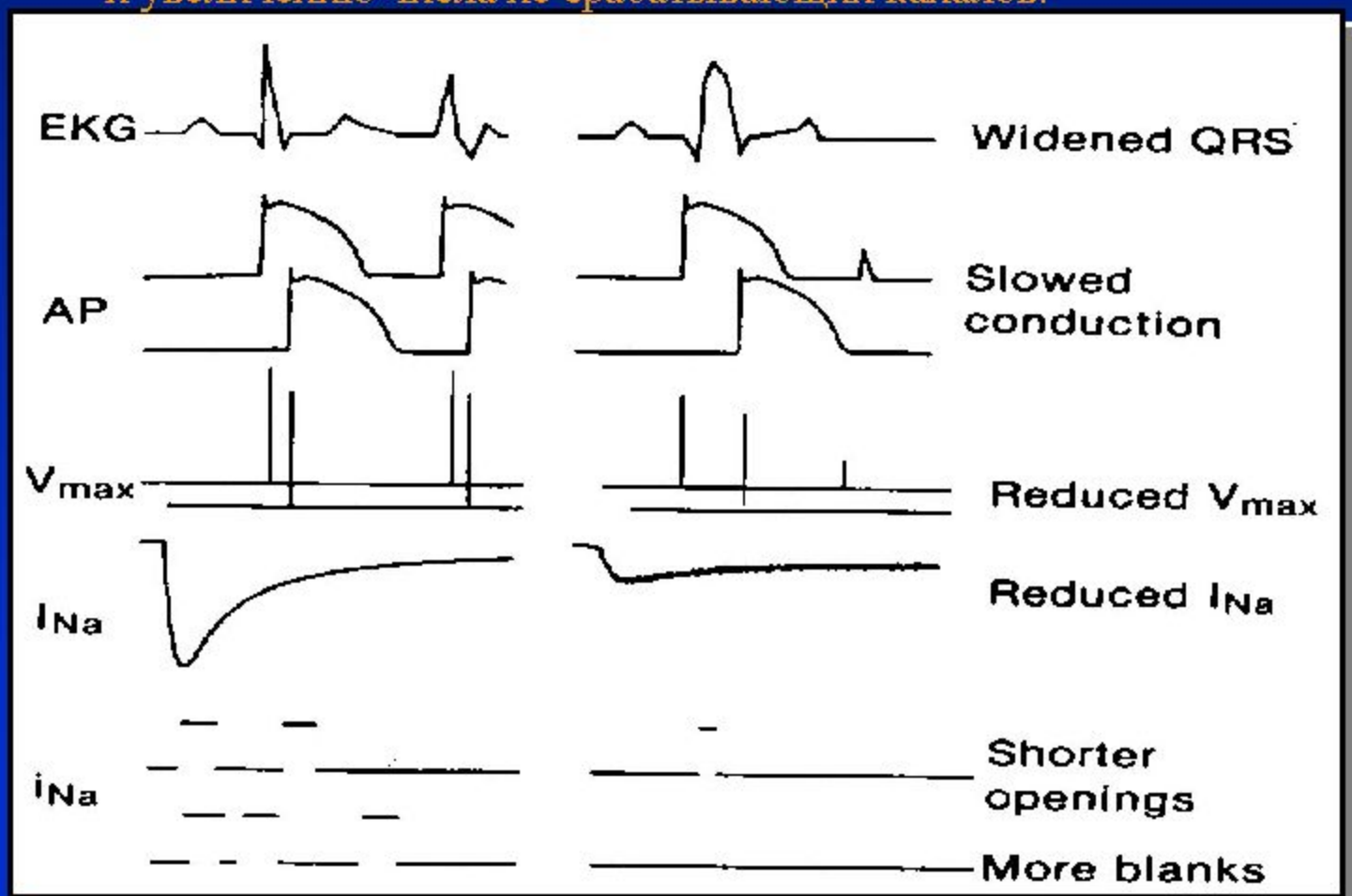


Рефрактерность в желудочковой клетке в зависимости от восстановления натриевых каналов от инактивации.



Механизм действия антиаритмических веществ: от влияния на комплекс QRS до действия на активность одиночных каналов.

Сверху вниз показаны: ЭКГ, потенциал действия, скорость нарастания потенциала действия, входящий натриевый ток одиночной клетки и токи одиночных натриевых каналов. В соответствии с уровнем разрешения, блокада Na каналов приводит к расширению QRS, замедлению проведения, уменьшению V_{max} , уменьшению I_{Na} , укорочению времени пребывания натриевых каналов в открытом состоянии и увеличению числа не срабатывающих каналов.



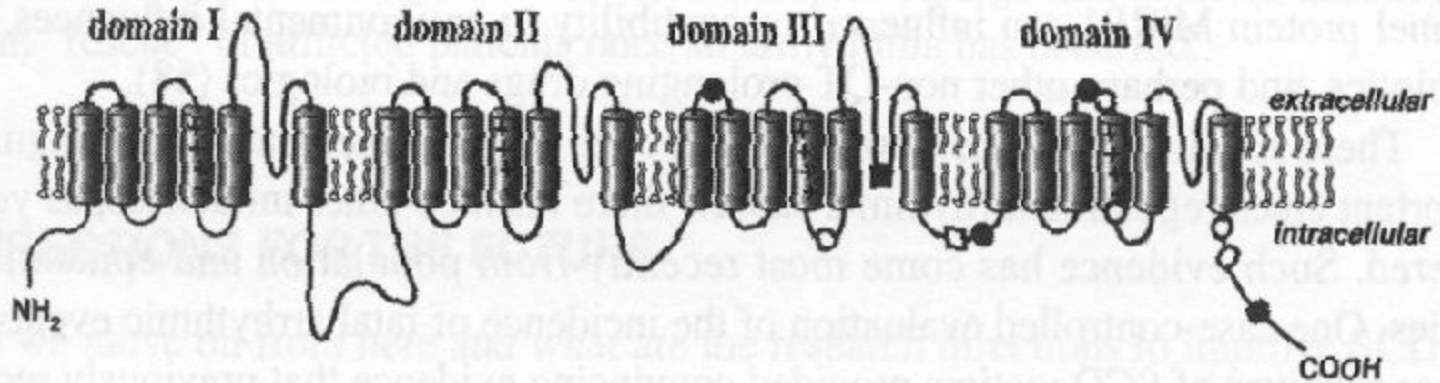
Генетические аспекты аритмий сердца.

Многие нарушения ритма обусловлены аномальной работой ионных каналов, что связано с мутациями генов, ответственных за синтез белков этих каналов.

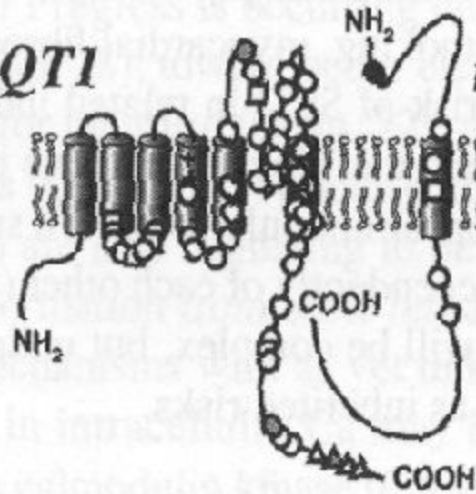
- 71. Структура ионных каналов и генетические аспекты аритмий.**
- 72. Молекулярная структура натриевого канала и мутации, приводящие к LQT3 и Brugada syndrome.**
- 73. Данные о мутациях при семейном синдроме долгого QT.**
- 74. Идеограммы хромосом с локализацией мест, ответственных за различного типа синдрома долгого QT.**

Структура ионных каналов и генетические аспекты аритмий

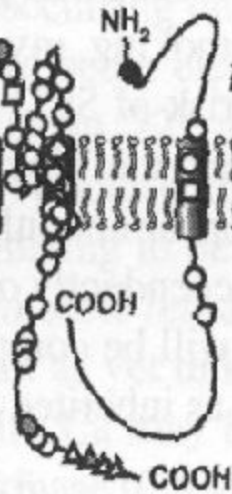
SCN5A



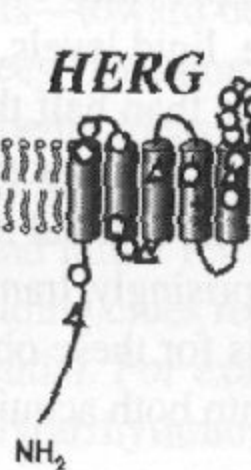
KvLQT1



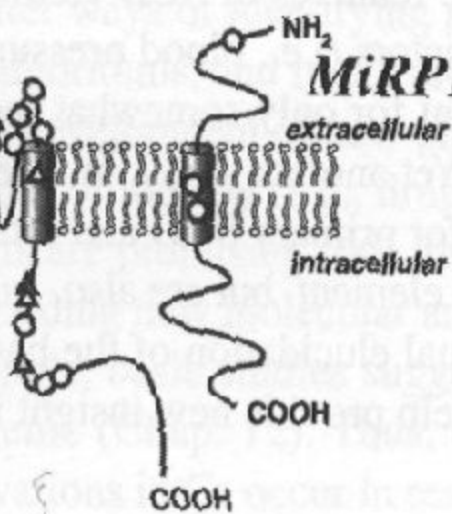
minK



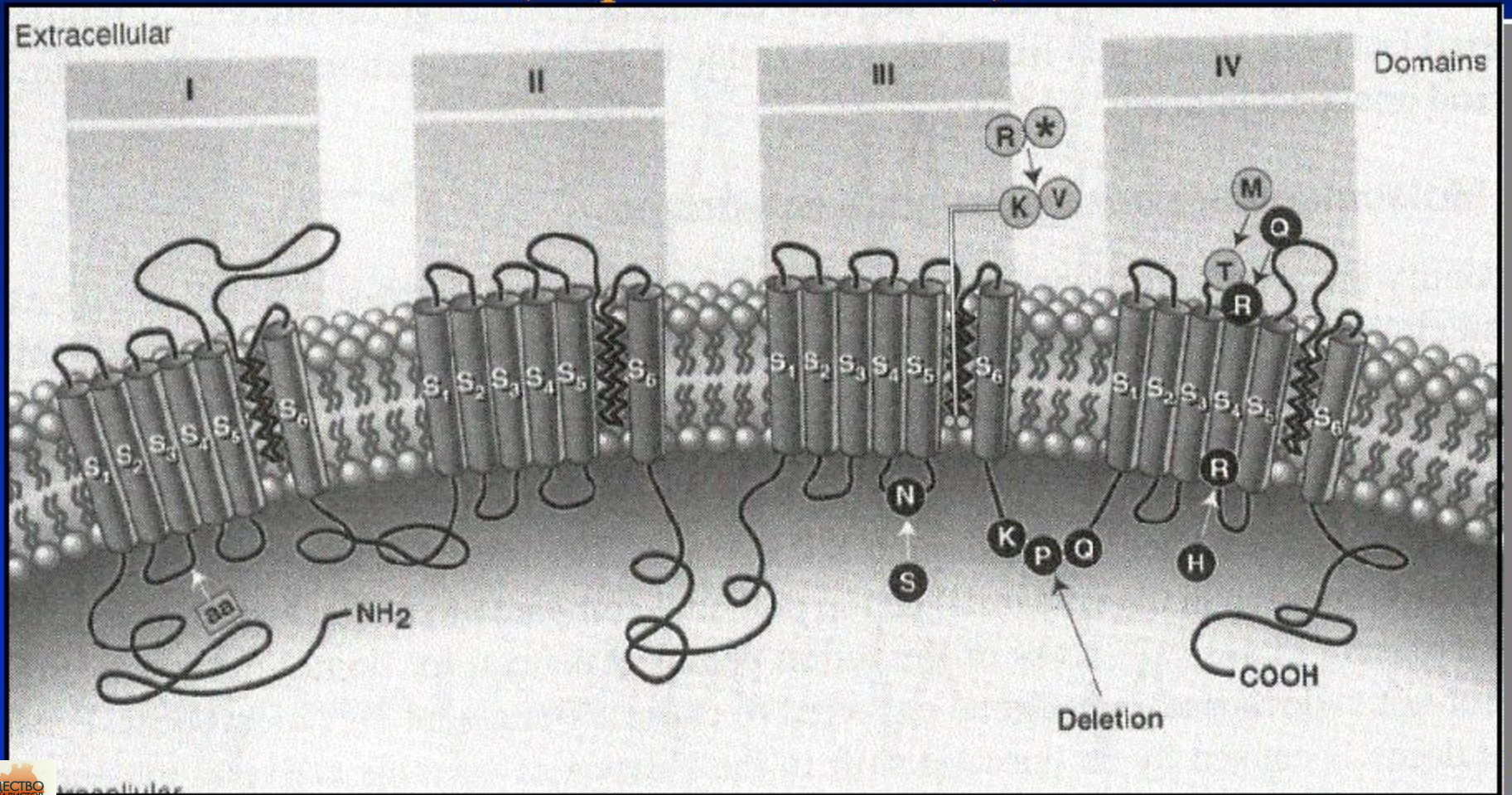
HERG



MiRP1



Молекулярная структура натриевого канала (его ген, обозначаемый как *SCN5A*) и мутации, приводящие к LQT3 (черные символы) и Brugada syndrome (серые символы)



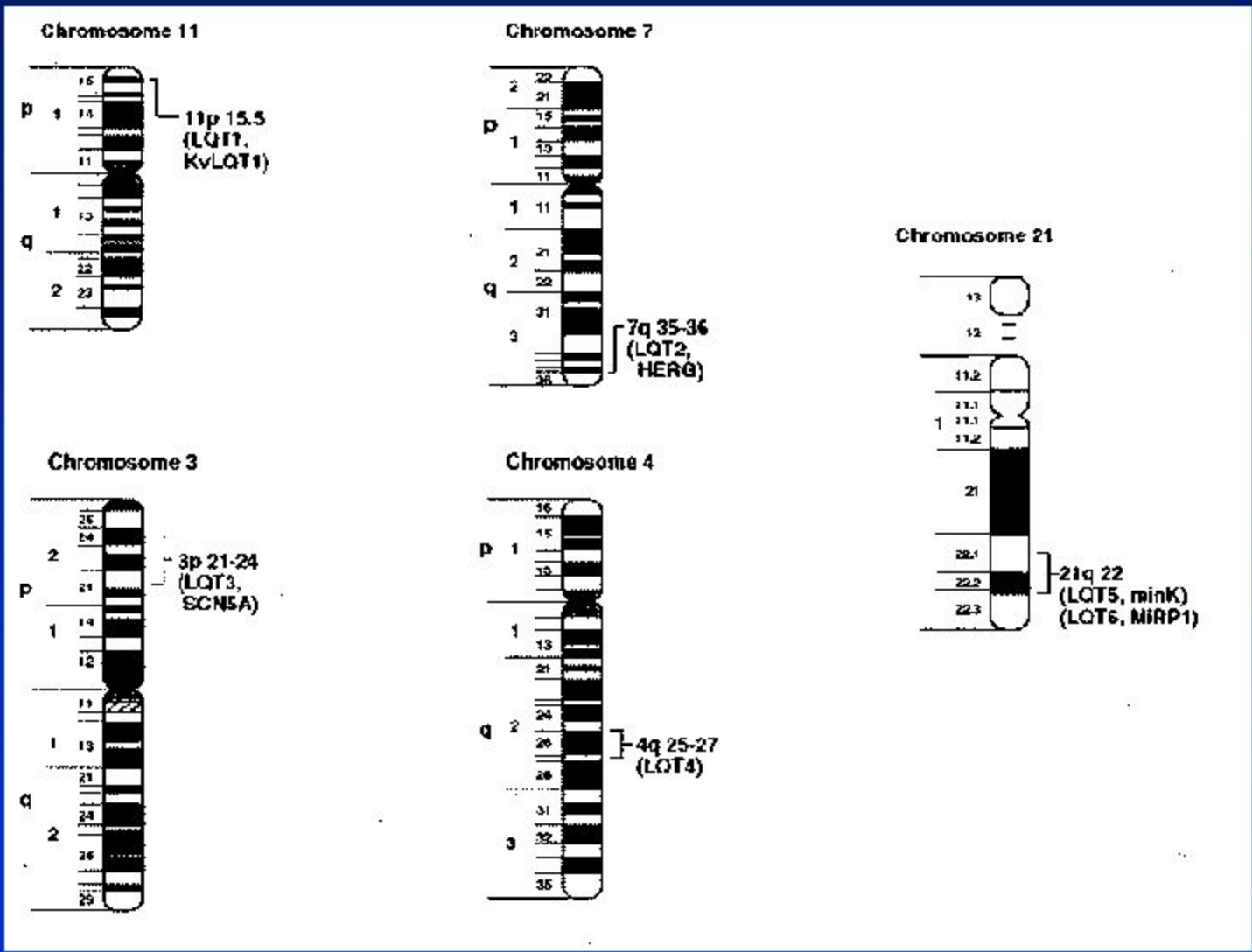
Суммарные данные о мутациях при семейном синдроме длинного QT.

<u>Локус</u>	<u>LQT1</u>	<u>LQT2</u>	<u>LQT3</u>	<u>LQT5</u>	<u>Все</u>
Ген	KvLQT1 KCNQ1	HERG KCNH2	SCN5A SCN5A	min K KCNE1	гены
Место	11p15.5	7q35-36	3p21	21p22	
Найдено мутаций	78(49)	81(69)	13(8)	3(3)	175(129)

Распределение локализации

Внекл-но	0	6	1	1	8
В мембране	32	14	4	0	50
Пора	9	12	0	N/A	21
Внутрикл-но	37	49	8	2	96
Всего	78	81	13	3	175

Идеограммы хромосом 11, 7, 3, 4, и 21, показывающие приблизительную локализацию LQT1 (KVLQT1), LQT2 (HERG), LQT3 (SCN5A), LQT4, LQT5 (min K), LQT6 (MiRP1) соответственно.



В сводной таблице Сицилианского гамбита в разделе, где указан соталол, амиодарон и др., графа M_2 холинорецепторы не заполнена; на примере нового отечественного препарата «Нибентан» будет показано ниже, что эта графа может быть заполнена, так как препараты подобные амиодарону обладают холинолитическим действием.

76. Структурная формула Нибентана.

77. Нибентан дозо-зависимо удлиняет ПД.

78. Нибентан подавляет калиевый ток задержанного выпрямления.

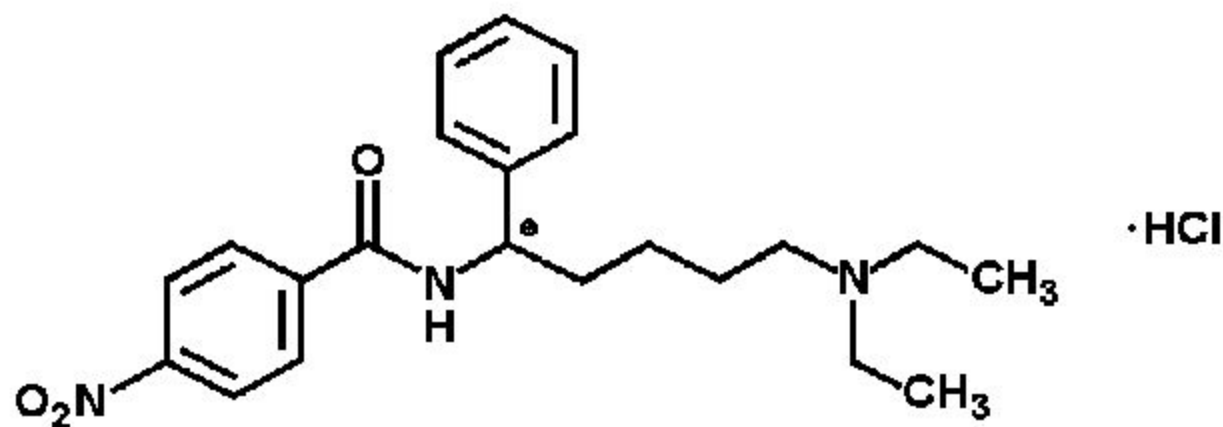
79. Нибентан ослабляет действие карбахола – не гидролизуемого аналога АЦХ, т.е. проявляет антихолинергическое действие аналогично соталолу.

80. Молекулярный механизм антихолинергического действия соталола.

Повышенный интерес к Нибентану обусловлен его исключительно высокой антиаритмической активностью : около 80% положительных результатов при мерцании и трепетании предсердий независимо от давности аритмии. Этот препарат разрешен к применению и выпускается в инъекционной форме.

Нибентан

[N - (4- нитробензоил) - N', N' - диэтил - 1 - фенил - 1,5 - пентадиамина гидрохлорид]

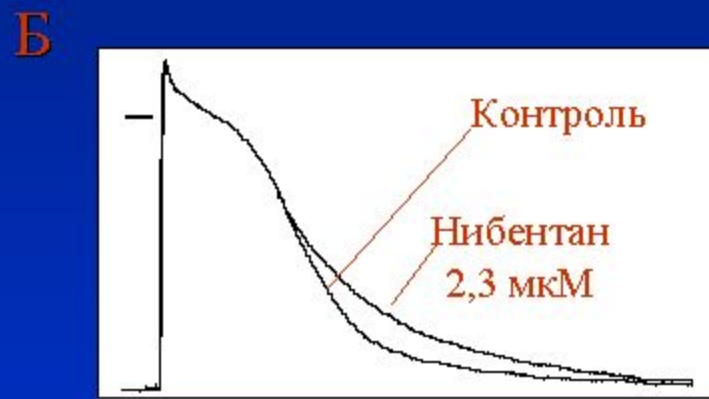
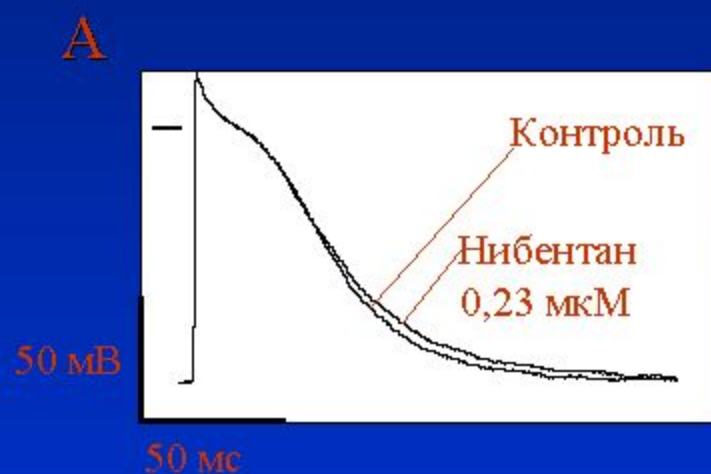


$C_{22}H_{29}N_3O_3 \cdot HCl$

MW : 419.95

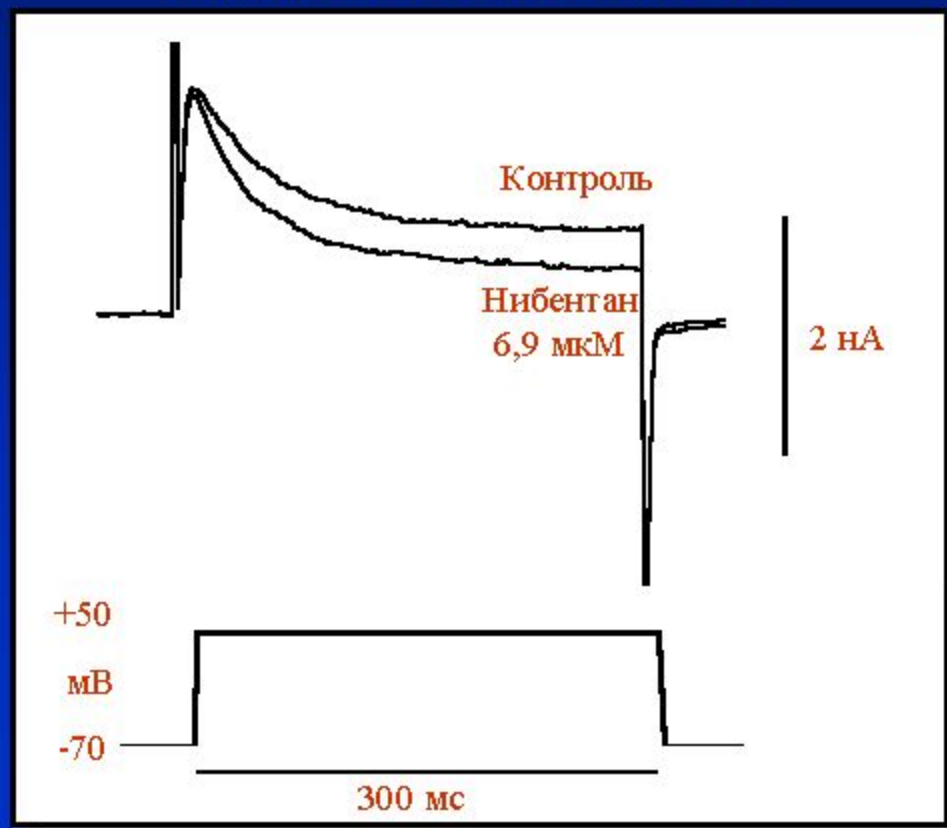
Нибентан синтезирован в Центре по Химии Лекарственных Средств группой химиков под руководством академика РАМН Р.Г. Глушкова. Первичные испытания препарата прошли в лаборатории фармакологии ЦХСЛ под руководством академика РАМН М.Д. Машковского.

Нибентан вызывает доза-зависимое увеличение длительности потенциалов действия предсердного волокна кролика.



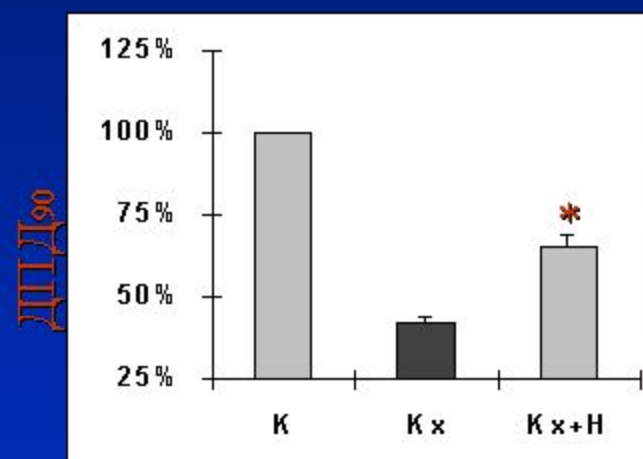
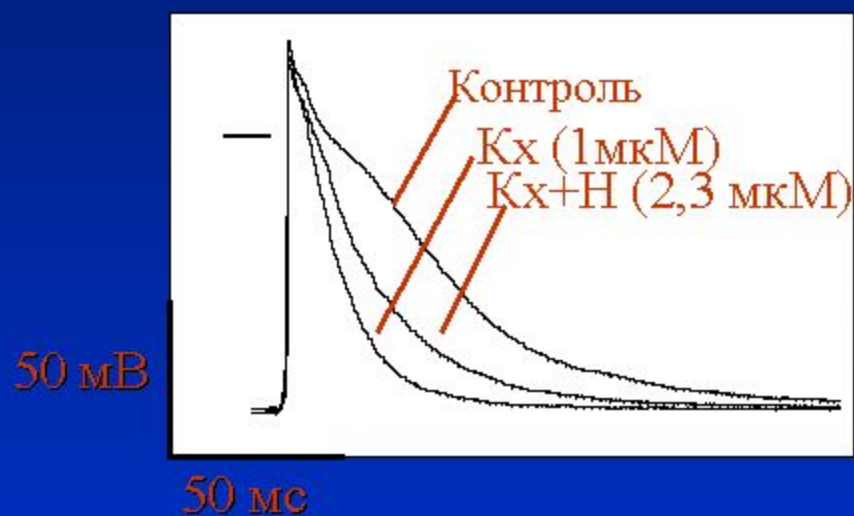
Частота стимуляции предсердия 2 Гц

Нибентан подавляет калиевый ток
задержанного выпрямления (I_K)
предсердного одиночного
кардиомиоцита крысы



Конфигурация "Whole-cell"

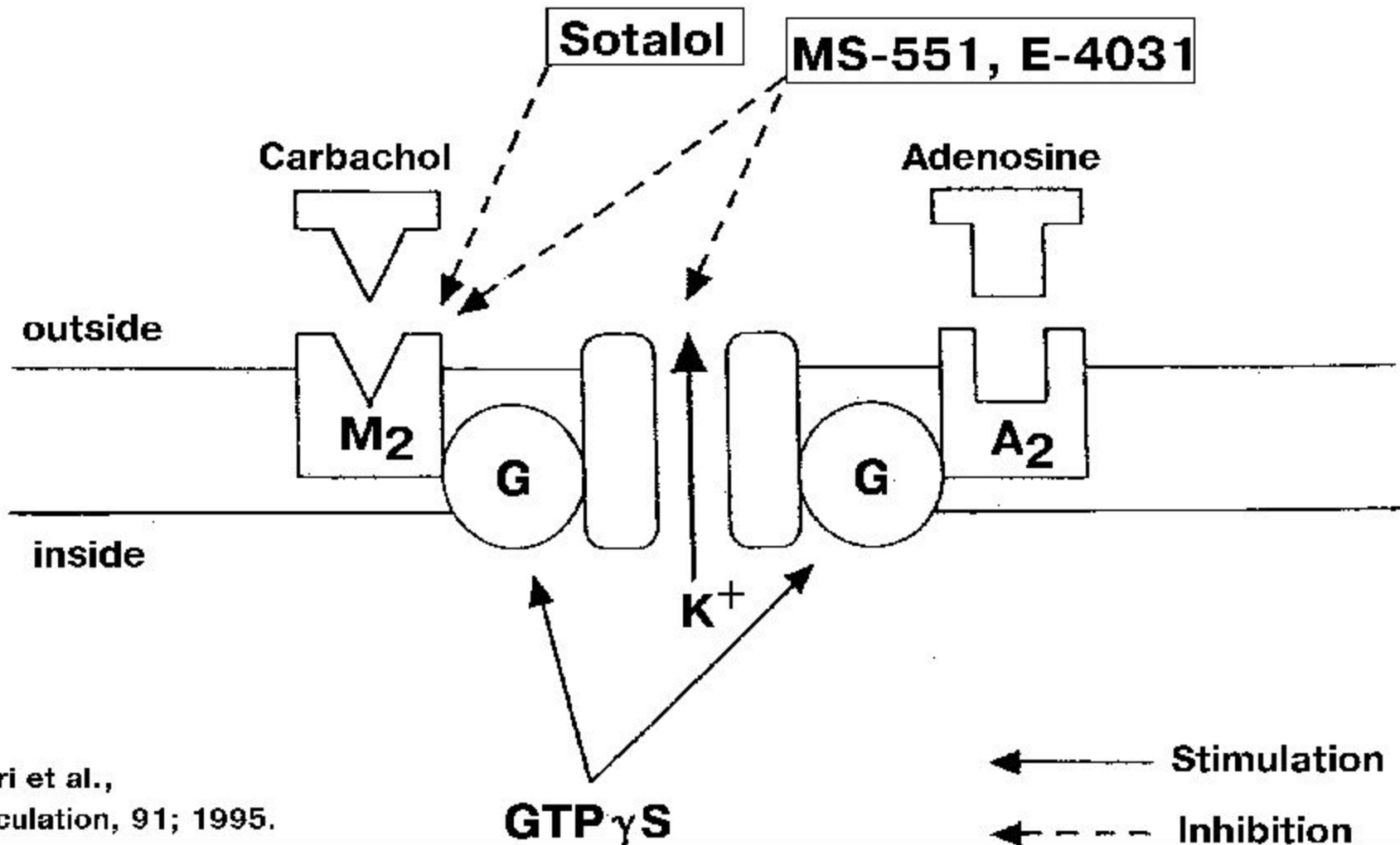
Антихолинергическое действие нибентана (Н) в изолированном предсердии кролика на фоне действия карбахола (Кх).



ДПД 90 - Длительность потенциала действия на уровне 90% реполяризации

* $p < 0,05$ - достоверность

Механизмы антихолинергического действия антиаритмиков III класса.



Mori et al.,
Circulation, 91; 1995.

Спонтанное развитие тахиаритмий*:

- а. Нейрогенные тахиаритмии – аритмии, вызванные раздражением нервов и действием ацетилхолина.
- б. Аритмии, вызванные растяжением миокарда, которое приводит к включению недавно открытых и интенсивно исследуемых в настоящее время каналов мембраны кардиомиоцитов, получивших название стреч-активируемых каналов. Это направление исследований, возможно, в будущем приведет к принципиально новым взглядам на развитие аритмий и новым средствам антиаритмической терапии

Нейрогенные аритмии:

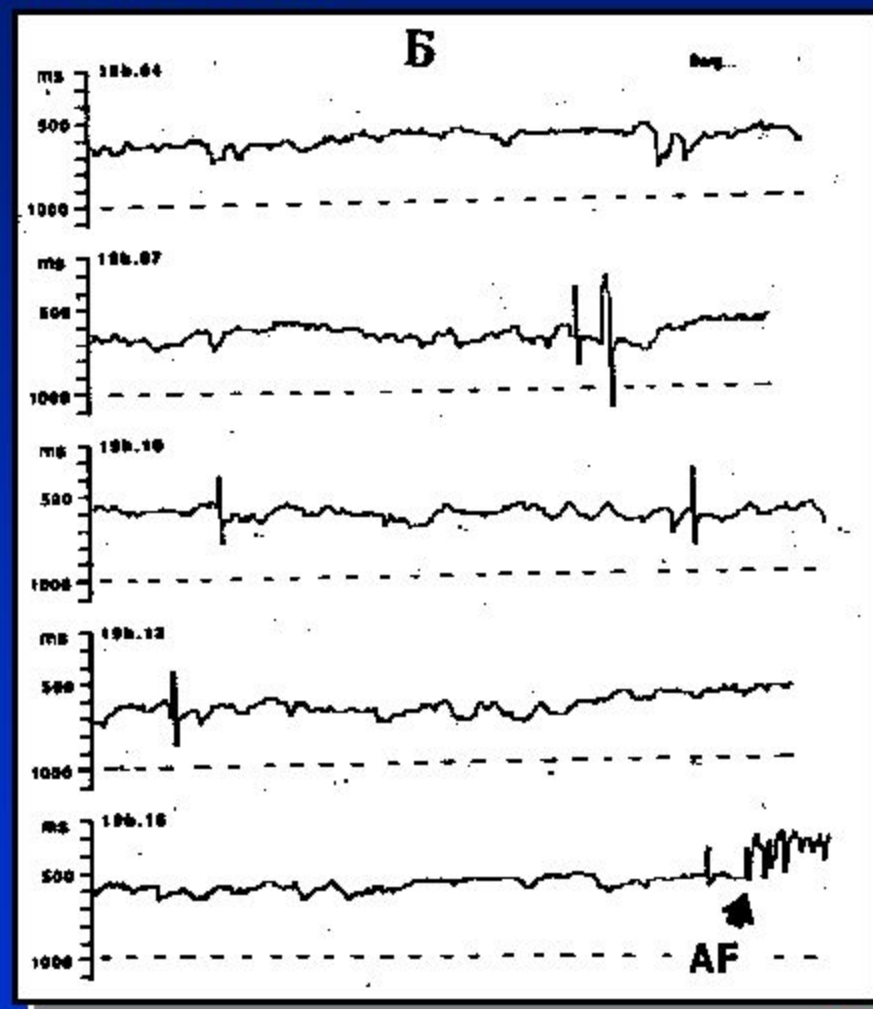
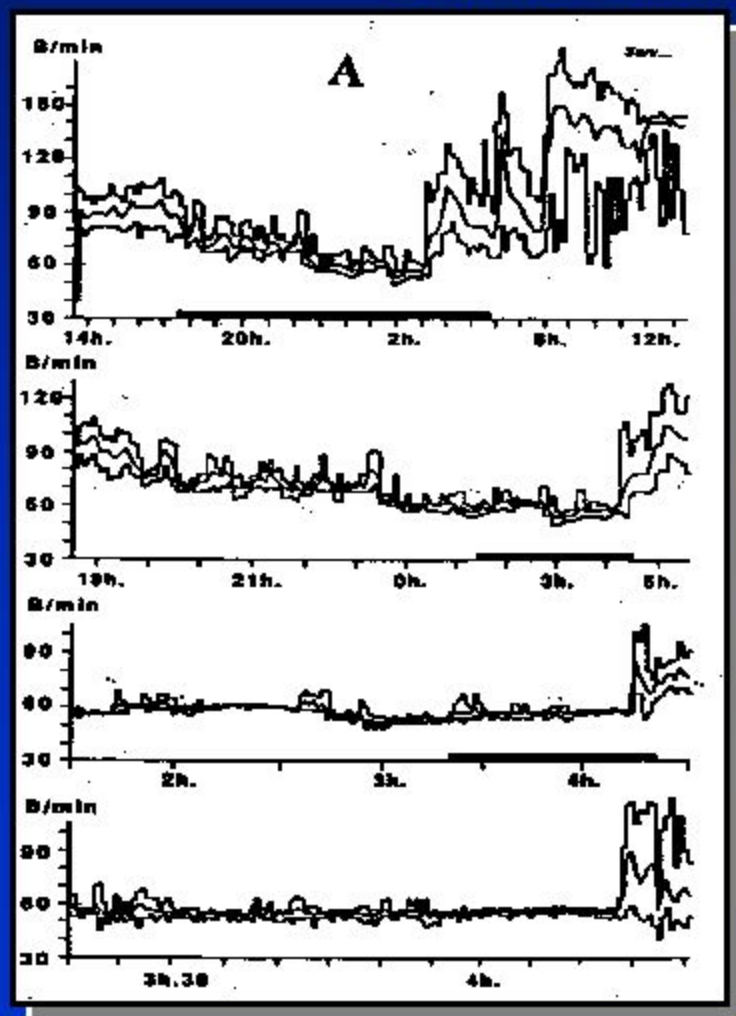
Аритмии сердца (вплоть до мерцания и трепетания) в суправентрикулярной области могут быть вызваны холинергическими воздействиями – повышением тонуса блуждающих нервов и ацетилхолином. Эти аритмии развиваются без электрического раздражения тканей сердца , т.е. возникают спонтанно.

Нейрогенные тахикардии:

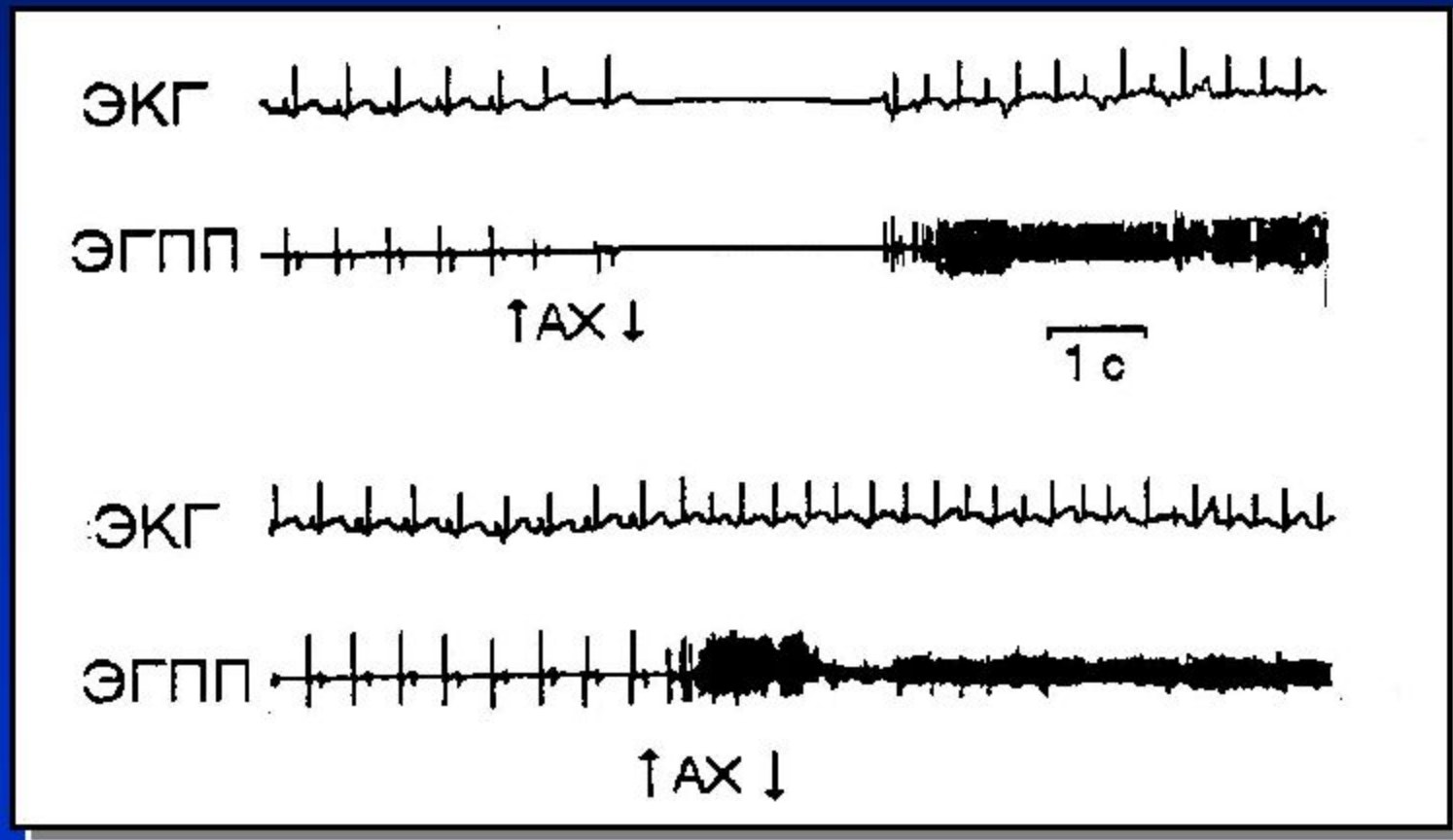
- 84.- Мерцание предсердий ваготонической и симпатотонической природы.
- 85.- Развитие фибрилляции предсердий у собаки после введения ацетилхолина (АЦХ) в артерию синусового узла.
- 86.- Микроэлектродные данные о мерцании-трепетании предсердий лягушки после раздражения ваго-симпатических стволов.
- 87.- Аксиоматическая модель холинергических тахикардий.
- 88.- Проверка модели методом картирования.
- 89.- Картирование изолированного правого предсердия собаки (по данным 256 электрограмм) при тахикардиях, вызванных АЦХ.
- 90.- Топография первых волн возбуждения при возникновении тахикардий.
- 91.- Влияние АЦХ на водители ритма правого предсердия кролика.
- 92.- Связь между dV/dt и развитием невозбудимости под влиянием АЦХ в изолированном правом предсердии кролика.
- 93.- Раздражение интрамуральных нервов, dV/dT и невозбудимость.
- 94.- Заключение по холинергическим тахикардиям.

Мерцания предсердий ваготонической (А) и симпатотонической (Б) природы

(Тахограммы получены при усреднении интервалов
16 циклов на А и между двумя циклами на Б)

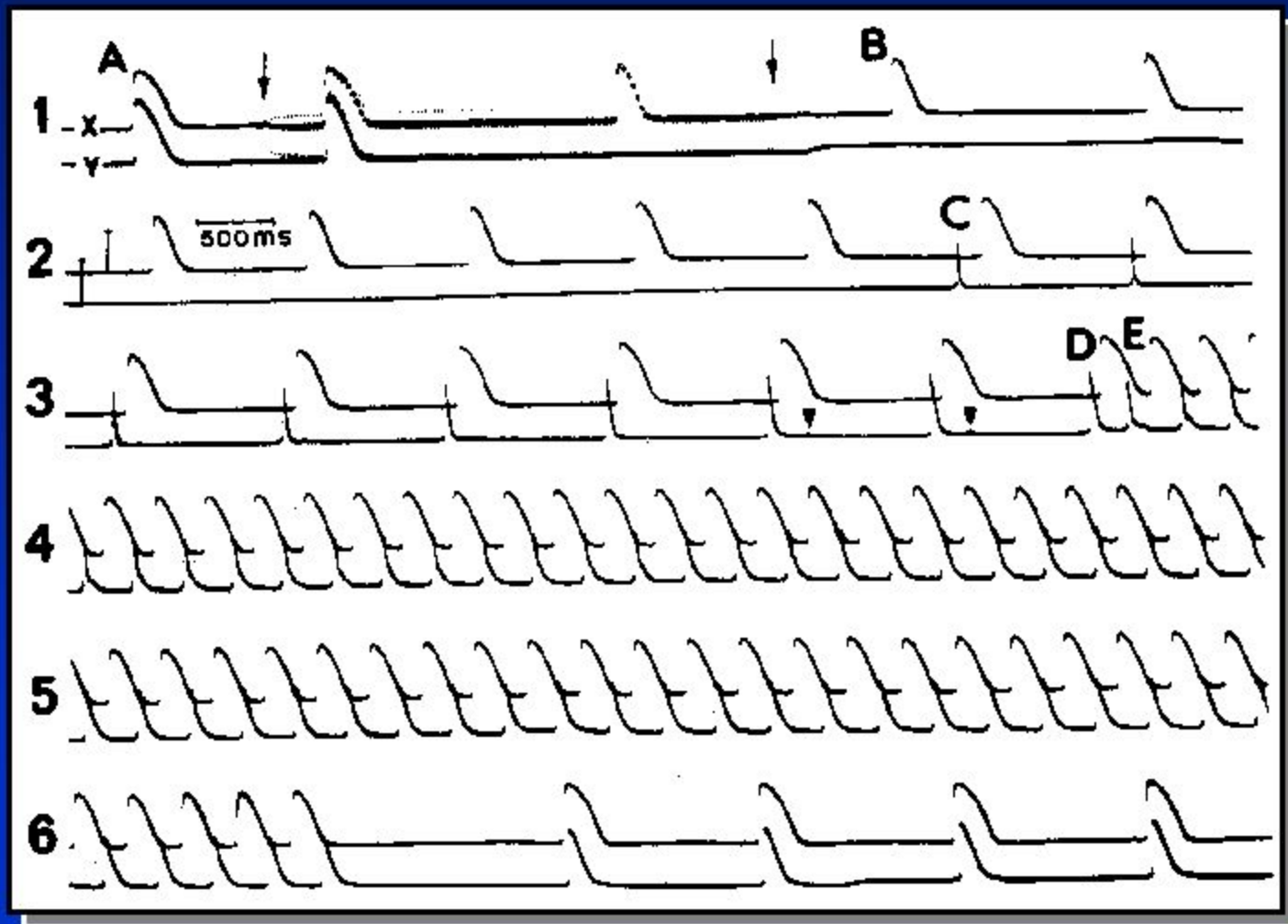


Развитие фибрилляции предсердий после введения ацетилхолина (АХ, 1 мкг) в артерию синусового узла собаки.

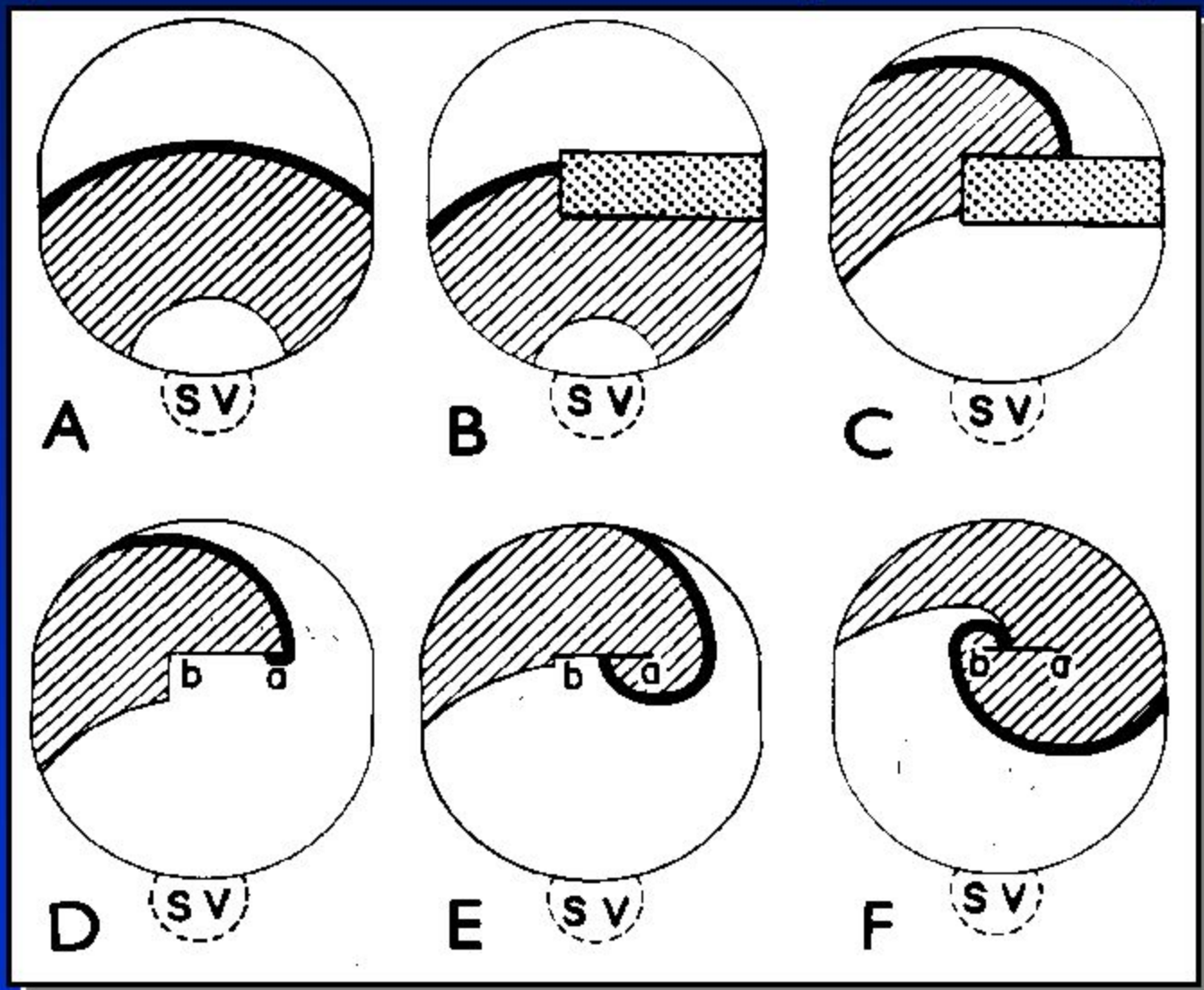


После первого введения ФП возникла с предшествующей паузой, после второго введения ФП развилась без предшествующего замедления ритма.

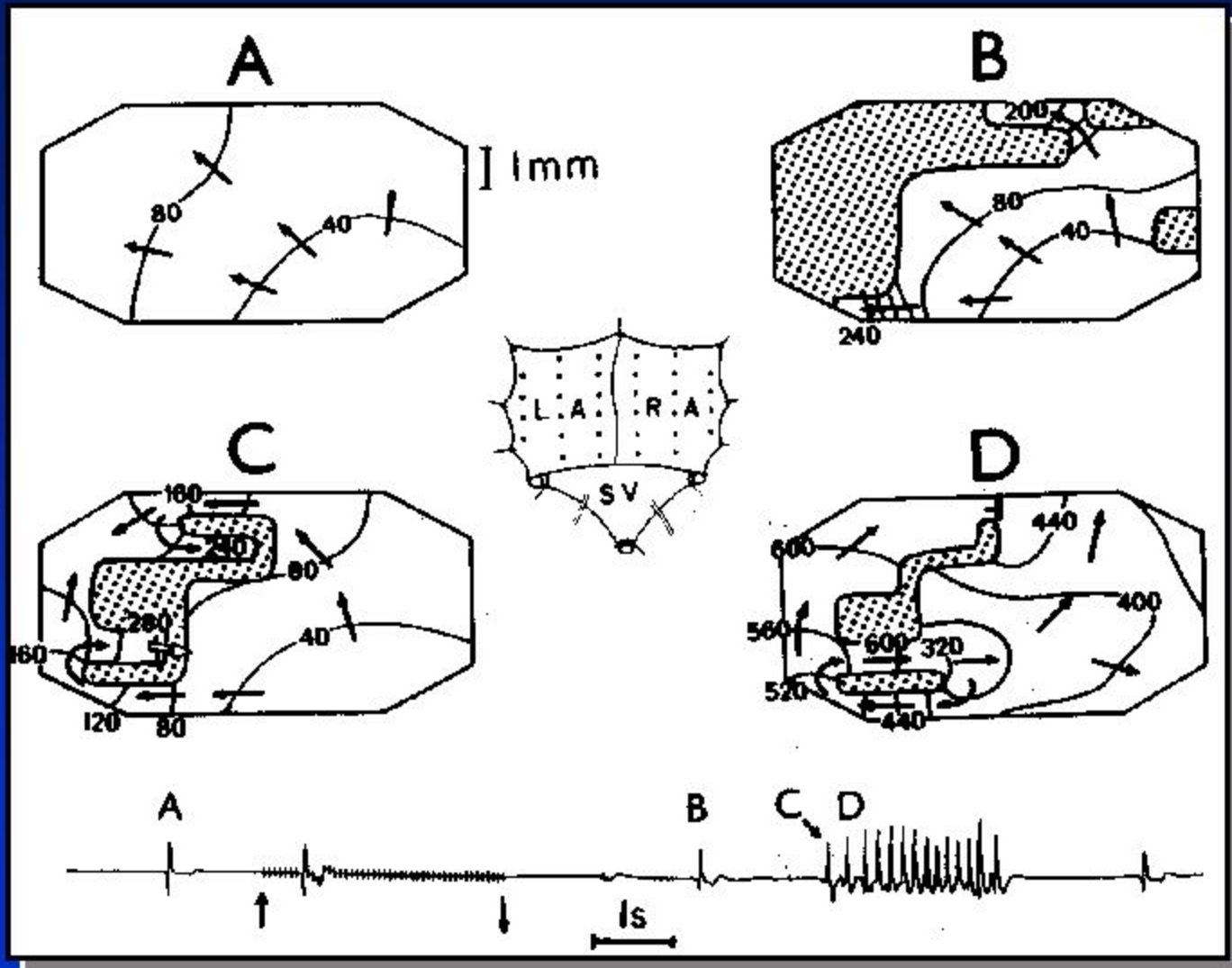
Развитие тахиаритмии в изолированных предсердиях лягушки при раздражении блуждающих нервов (стрелки на А). Двумя микроэлектродами регистрируется активность двух клеток (X и Y на 1).



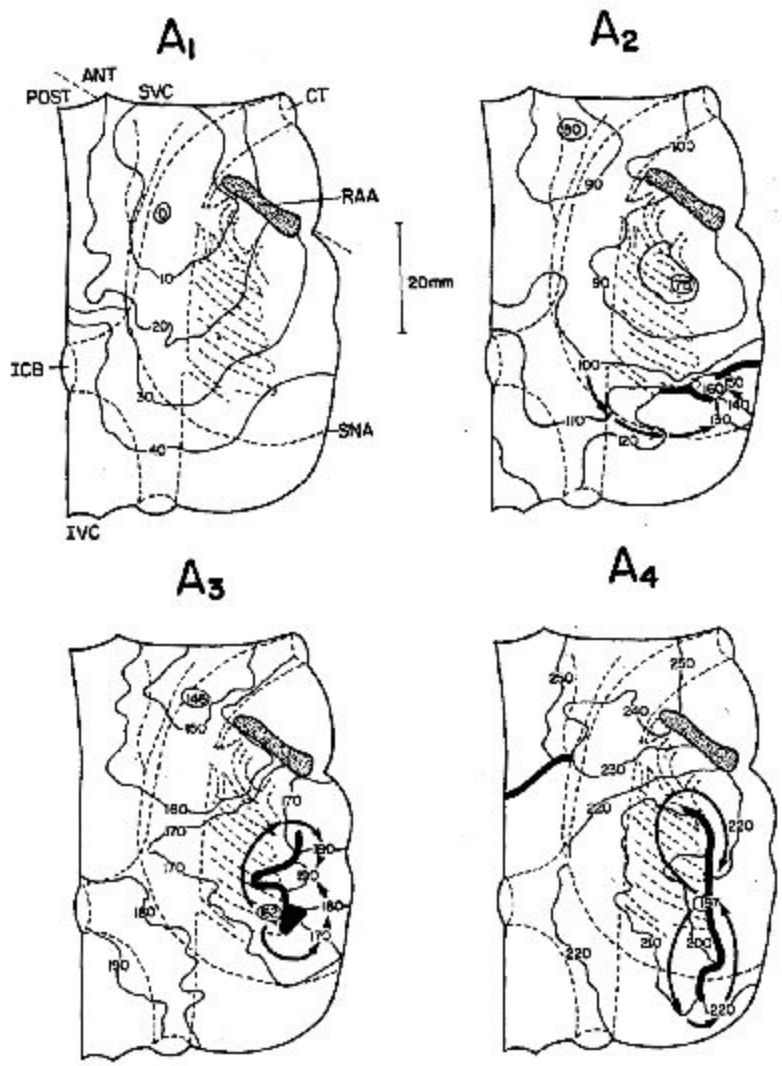
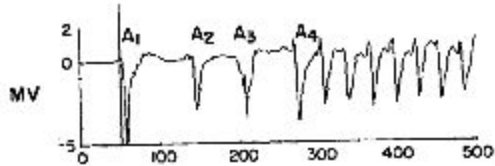
Механизм развития циркуляции возбуждения в возбудимой среде (объяснения в комментариях к слайду)



Проверка методом картирования роли невозбудимых зон для возникновения циркуляции возбуждения – re-entry

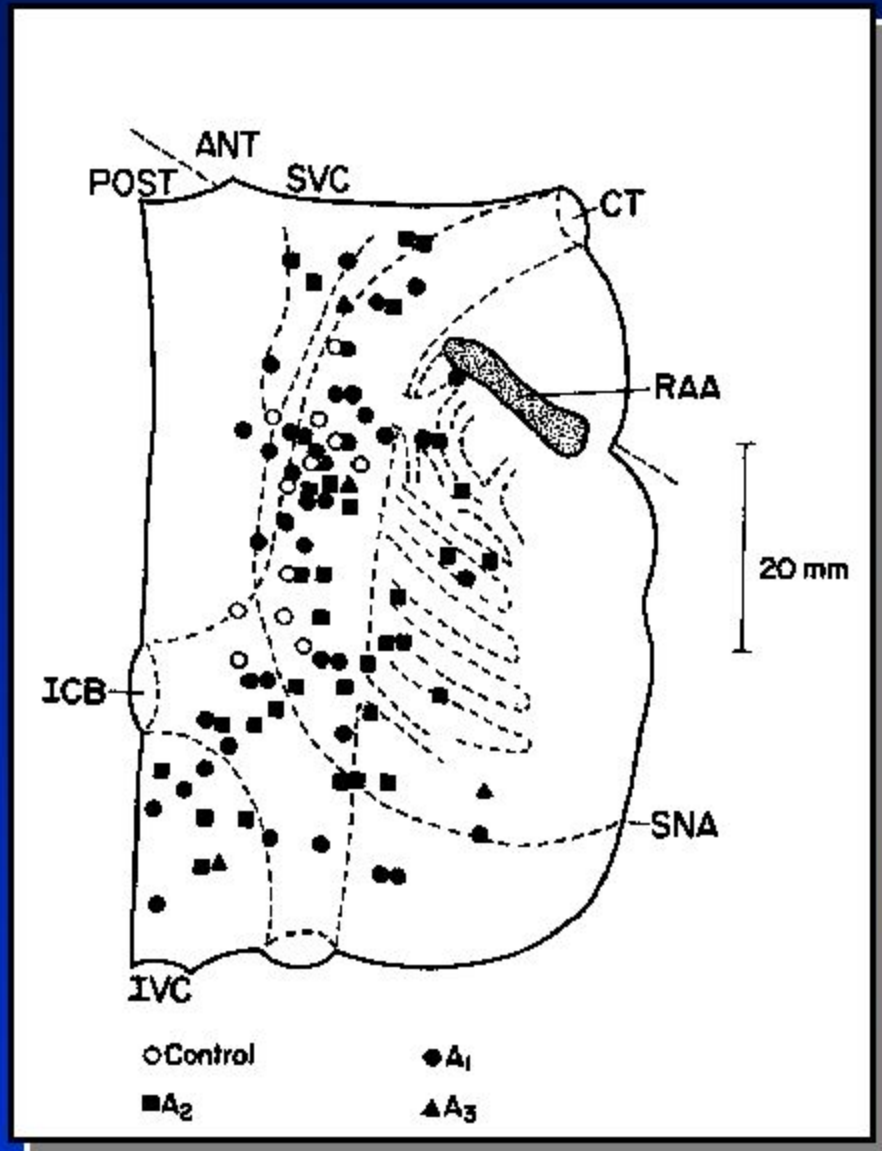


Rosenshtraukh L.V., Zaitsev A.V. Atrial Tachycardia – A New Look. *News In Physiological Sciences*, v.5, October, p.187-190, 1990.



Картирование изолированного правого предсердия собаки при введении в перфузат ацетилхолина (АЦХ), (10^{-4} М).

Сверху – электрограммы первых четырех волн возбуждения в пароксизме спонтанной аритмии. Волна A1 начинается (0 точка) в области, близкой к нормальному водителю ритма. A2 начинается бифокально, A3 – фокальная активность сверху и начало циркуляции снизу, A4 – циркуляция в виде фигуры 8. Явной невозбудимости под действием АЦХ здесь не выявлено.



Топография мест ранней активации в контроле – светлые кружки, и первых трех волн в пароксизме аритмии вызванной ацетилхолином, на изолированном препарате правого предсердия собаки.

Видно широкое распределение эктопических фокусов по предсердиям в начальный период холинергических тахиаритмий.

Schuessler R.B., Rosenshtraukh L.V., et.al. Spontaneous tachyarrhythmias after cholinergic suppression in the isolated perfused canine right atrium. *Circ.Res.*, v.69, N4, p.1075-1087, 1991.

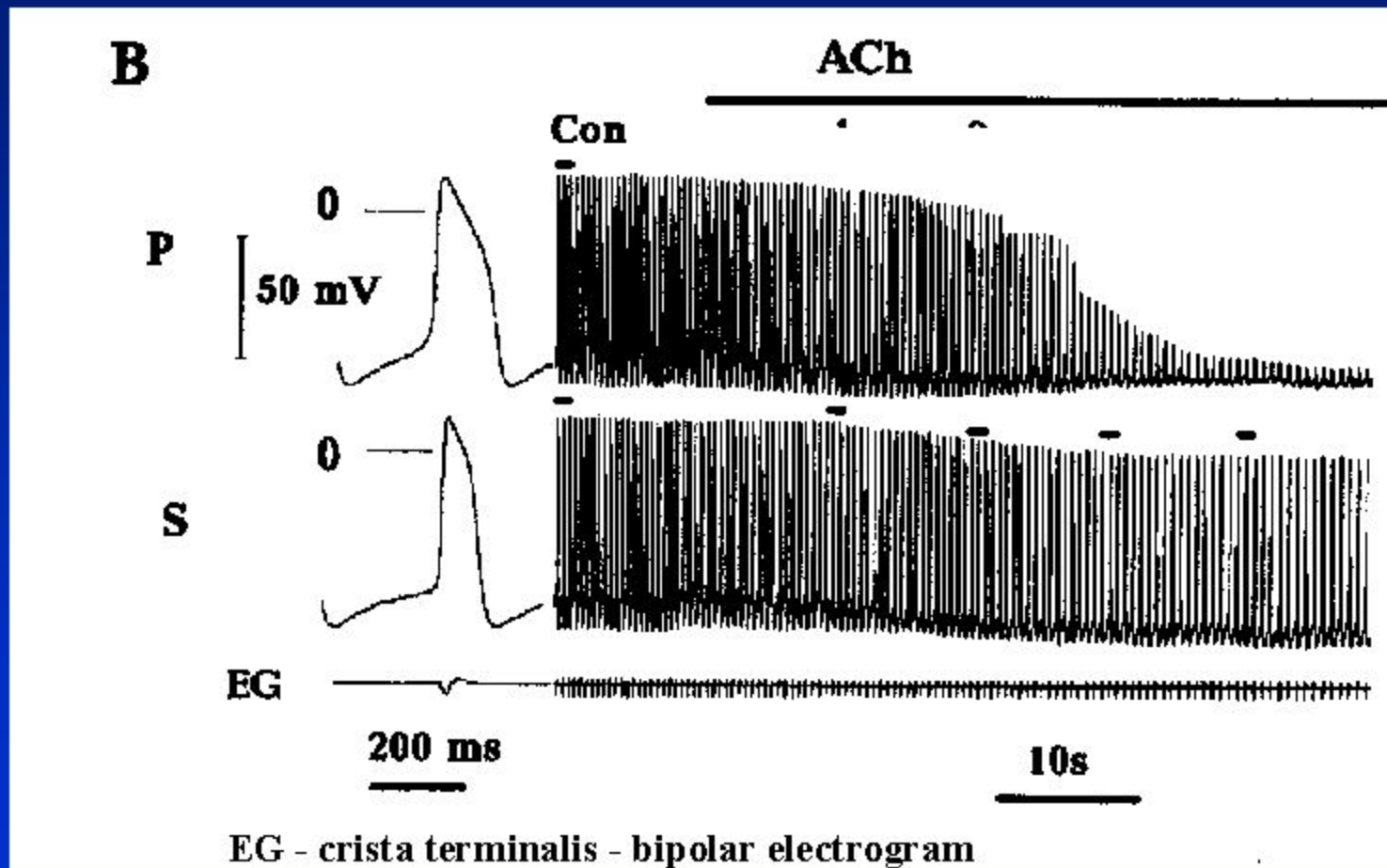


РКНПГК

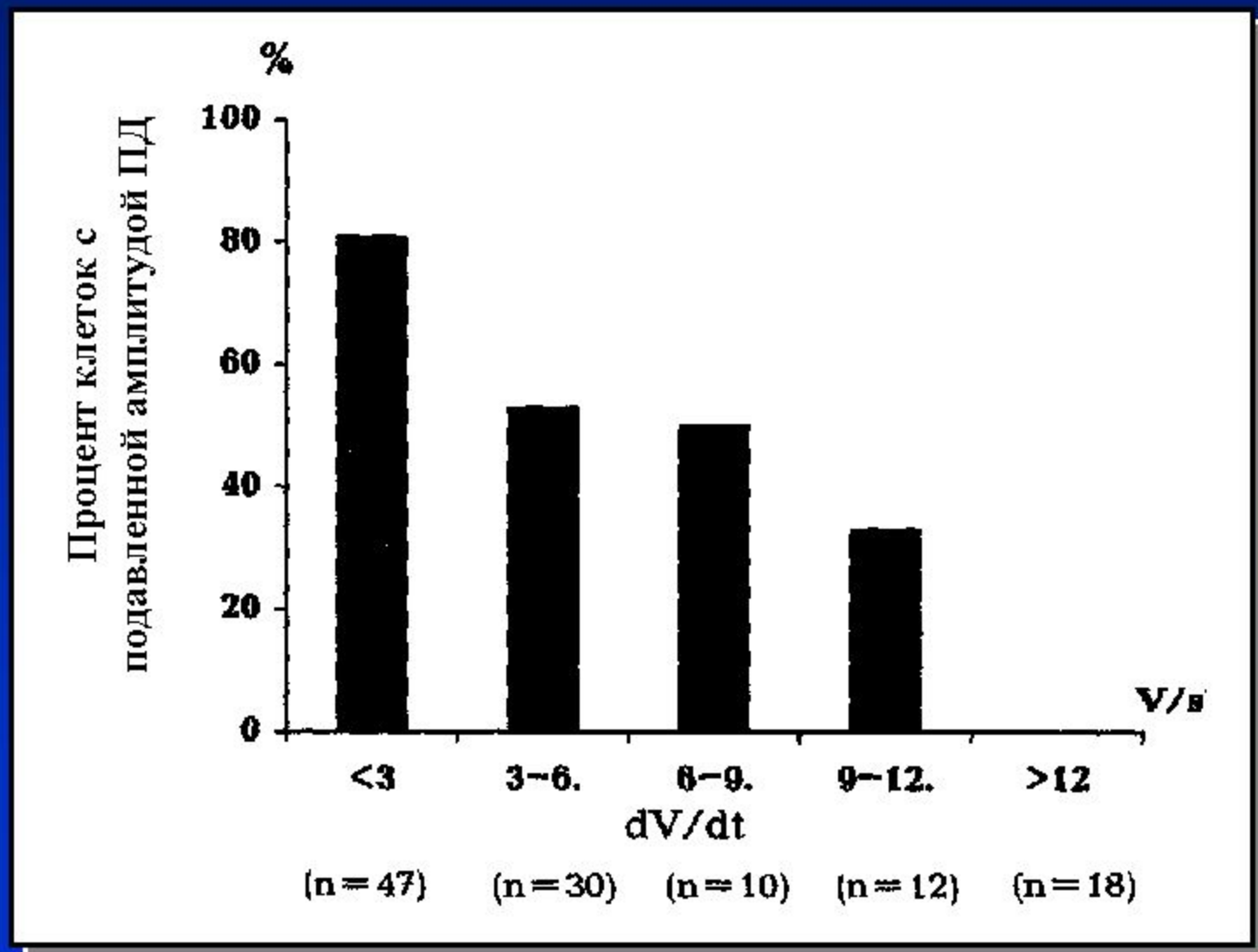


Мос.кка

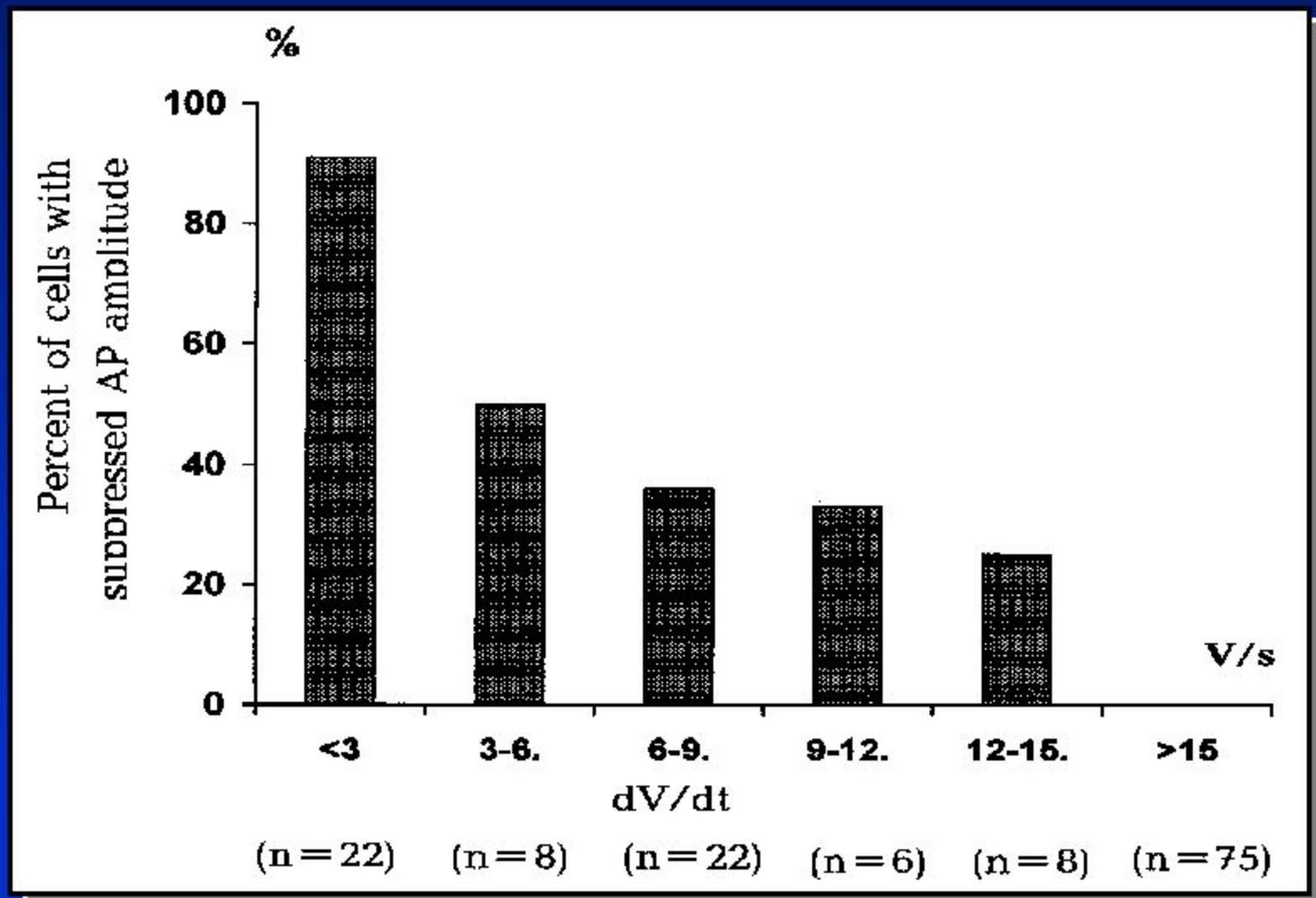
Влияние ацетилхолина на потенциалы действия ведущих (P) и латентных (S) пейсмекеров в области сино-атриального узла.



Зависимость развития невозбудимости при действии АЦХ (10^{-4} М) от скорости нарастания переднего фронта потенциала действия в клетках синусового узла изолированного правого предсердия кролика.



Зависимость развития невозбудимости при раздражении внутрисердечных нервов от скорости нарастания переднего фронта потенциала действия в клетках синусового узла изолированного правого предсердия кролика.



Заключение по холинергическим аритмиям:

1. Невозбудимые зоны, развивающиеся в предсердии лягушки приводят к циркуляции возбуждения без внешней электростимуляции.
2. В сердце собаки при эндокардиальном картировании и действии ацетилхолина невозбудимости не выявлено, однако последовательность событий, предшествующих тахиаритмиям во многом сходна с тем, что наблюдалось на препарате лягушки.
3. Невозбудимость выявлена в клетках сино-атриального узла кролика с определенными параметрами скорости нарастания переднего фронта потенциала действия - он должен быть < 3 В/с.

Таким образом и у теплокровного животного возможен механизм возникновения циркуляции возбуждения, связанный с невозбудимыми зонами в пределах групп клеток, формирующих истинные и латентные водители ритма сердца.

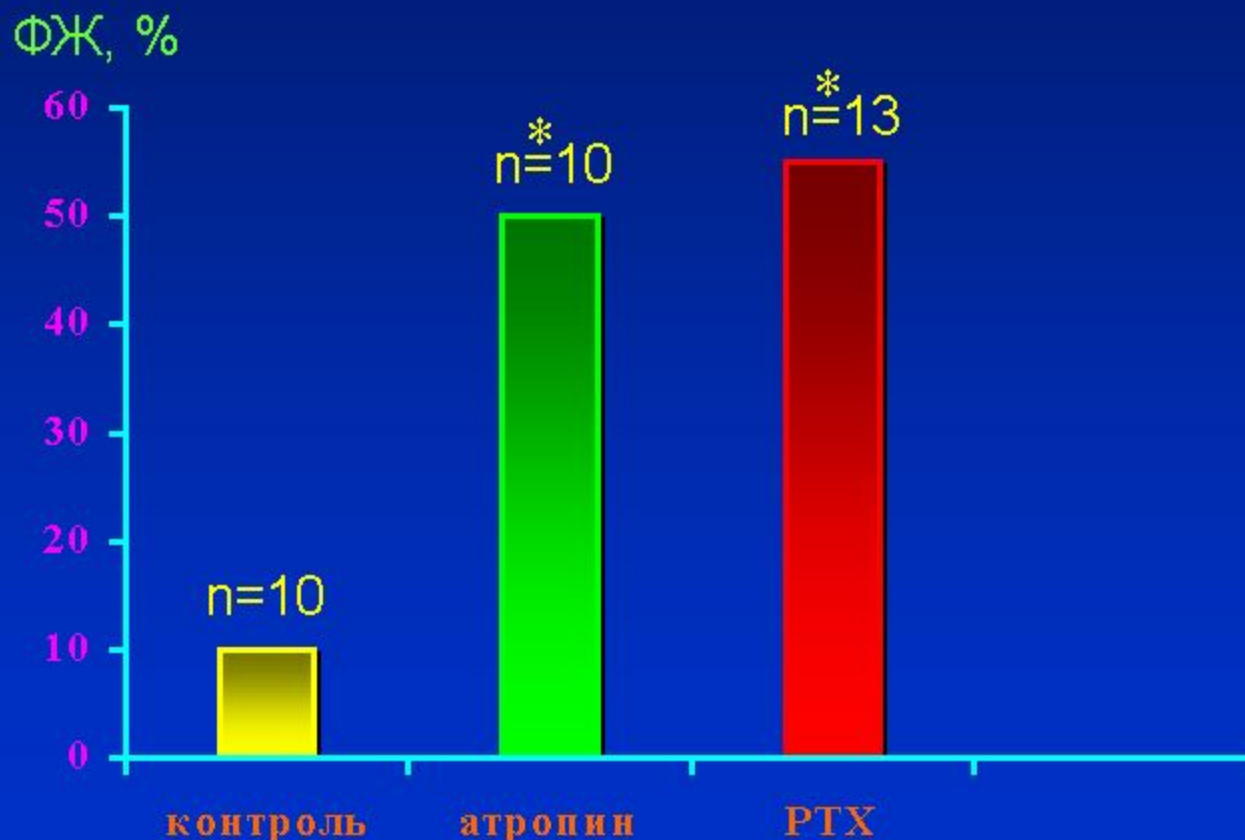
Аритмогенное действие блуждающих нервов в суправентрикулярной области продемонстрировано в экспериментальных и клинических условиях. Однако, роль парасимпатических нервов в аритмогенезе желудочков остается мало изученной.

Недавно, в работе Rosenshtraukh L.V. et all. Circ.Res. 1996 показано, что при сохранении тонуса блуждающих нервов и управляемом ритме сердца, высокая окклюзия левой коронарной артерии (на уровне до отхождения первой диагональной ветви) вызывает фибрилляцию желудочков лишь в 10 процентах случаев, тогда как предварительная атропинизация животных (блокирование внеклеточно холинорецепторов) или обработка животных пертусисоксином (уменьшение содержания G-белков и блокирование сигнала от холинорецептора к эффектору) увеличивает многократно количество эпизодов фибрилляций после окклюзии той же коронарной артерии.

Таким образом, в желудочках сердца парасимпатические нервы оказывают защитное действие от фибрилляции, развивающейся при ишемии миокарда.

См. следующий слайд.

Возникновение фибрилляции желудочков (ФЖ) у кошки после перевязки левой коронарной артерии в контроле, на фоне действия атропина и пертусистоксина (РТХ).



* $p < 0,05$ по сравнению с контролем

**В последние годы появилось новое направление
в электрофизиологии сердца - физиология
механо-чувствительных (сенситивных) каналов
(МСК), обеспечивающих механо-электрическую
обратную связь в сердце.**

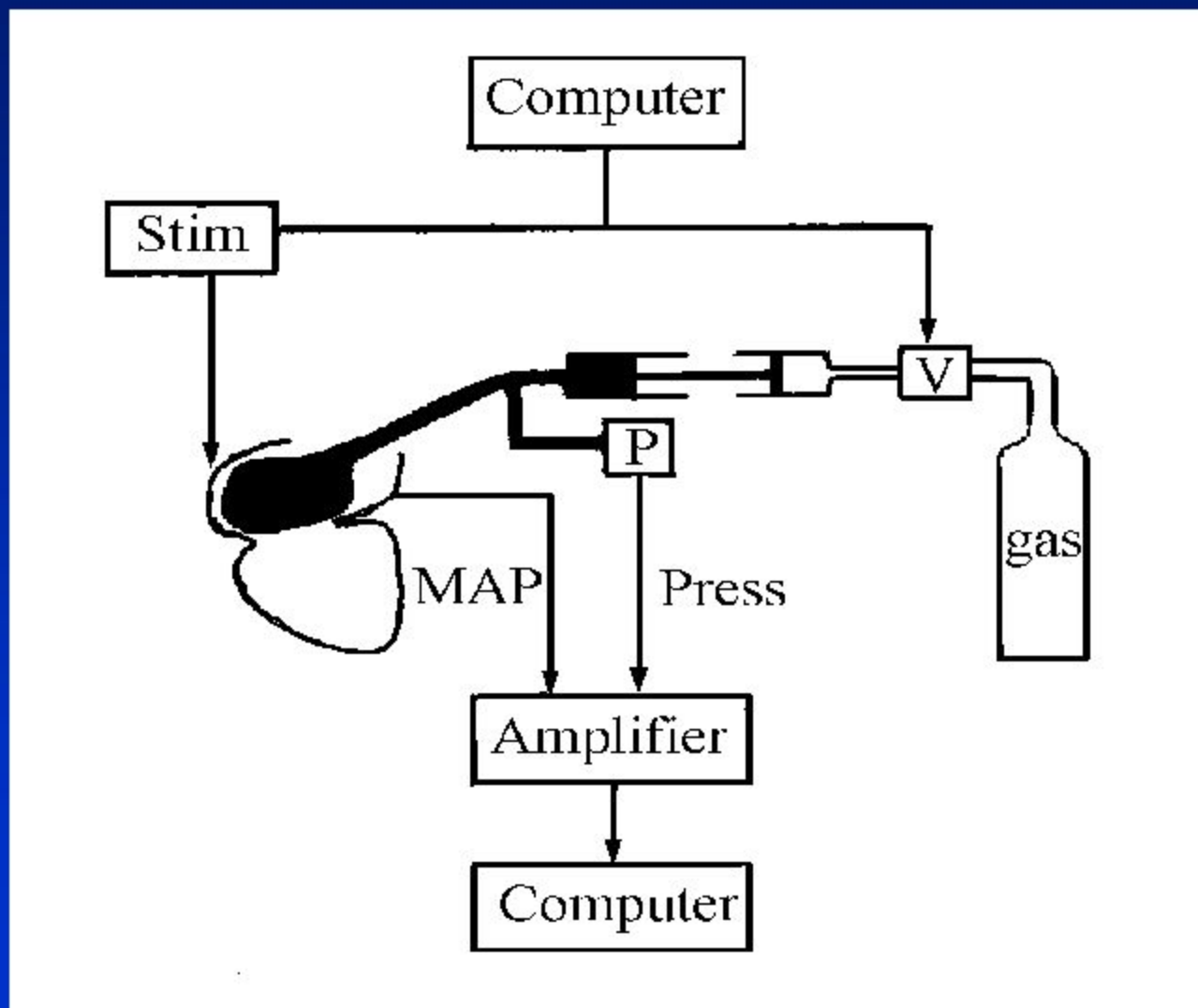
Этой теме посвящена монография Камкина А.Г., Киселевой И.С., Ярыгина В.Н. «Механо-электрическая обратная связь в сердце», которая в настоящее время находится в печати. Авторы книги являются одними из лидеров в данной области. Авторы любезно дали согласие на использование некоторых экспериментальных данных в качестве иллюстраций для нашей лекции в слайдах, предназначенной для врачей - слушателей курсов по повышению квалификации в области кардиологии.

Приведенные ниже данные могут представлять не только познавательный интерес, но и иметь определенное практическое значение, поскольку активация МСК может быть причиной возникновения аритмий при гемодинамических изменениях наполнения полостей сердца, гипертрофии, инфаркте миокарда и других процессах, приводящих к ремоделированию тканей сердца.

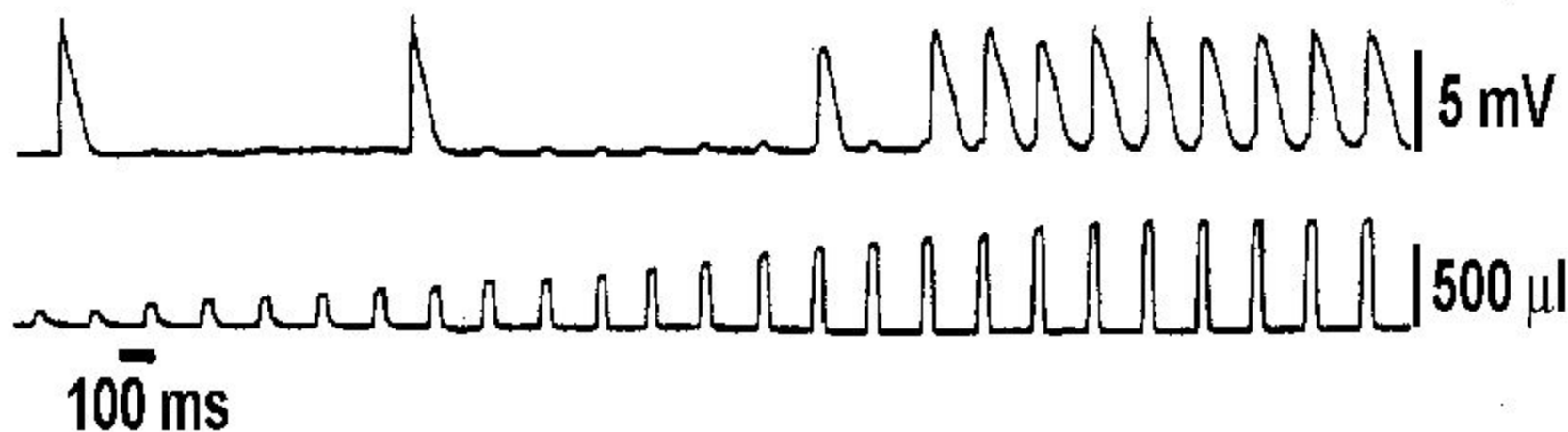
Содержание:

99. Блок-схема для регистрации потенциалов и давления в предсердиях.
100. Механо-активированные монофазные потенциалы в желудочке.
101. Механо-активированные потенциалы предсердия.
102. Ранние постдеполяризации в предсердии в ответ на его растяжение.
103. Два типа постдеполяризаций в ответ на растяжение предсердий.
104. Разная степень постдеполяризаций в ответ на разную силу растяжения.
105. Появление экстрасистолы после максимального растяжения.
106. Развитие фибрилляции предсердий при повышенном их растяжении.
107. Блокада Гадолином ранних постдеполяризаций, вызванных растяжением.
108. Ремоделирование активности предсердий при инфаркте желудочка.
109. Постдеполяризации предсердий при их растяжении на фоне инфаркта желудочков.
110. Ранние постдеполяризации в желудочках при их растяжении.
111. Структуры, влияющие на механо-сенситивный канал.
112. Влияние натяжения и сжатия на МСК.
113. Модель двух типов МСК, в которых сигнал передается через цитоскелет.
114. Активация одного канала в ответ на растяжение.
115. Активность одного МСК и кинетическая схема его работы.
116. Пути преобразования механического ответа клетки в электрический сигнал.

Блок-схема для регистрации монофазных потенциалов действия (MAP) при изменении давления в предсердиях (P).

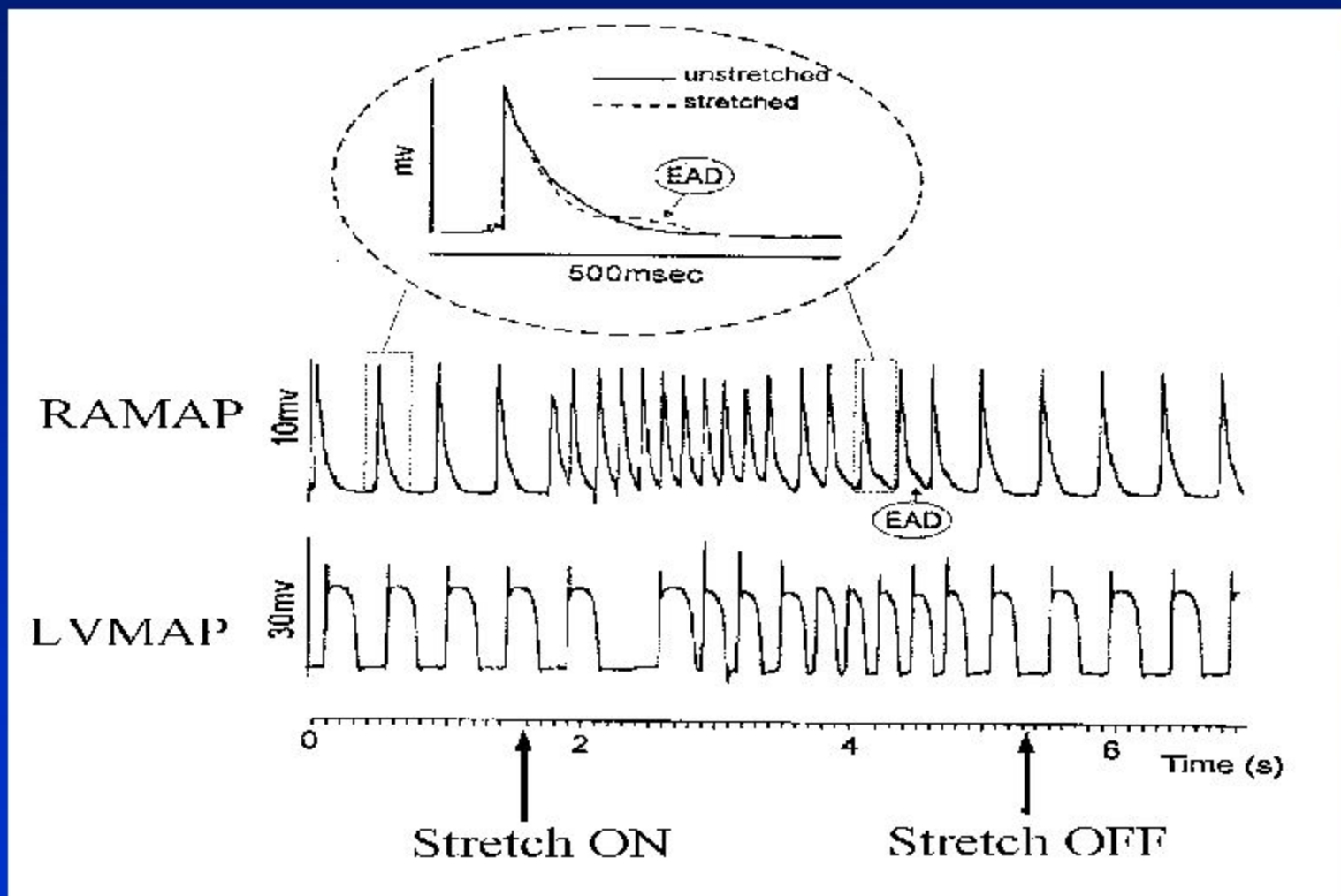


Активация потенциалов действия в желудочке кролика при увеличивающемся пульсирующем левожелудочковом давлении.

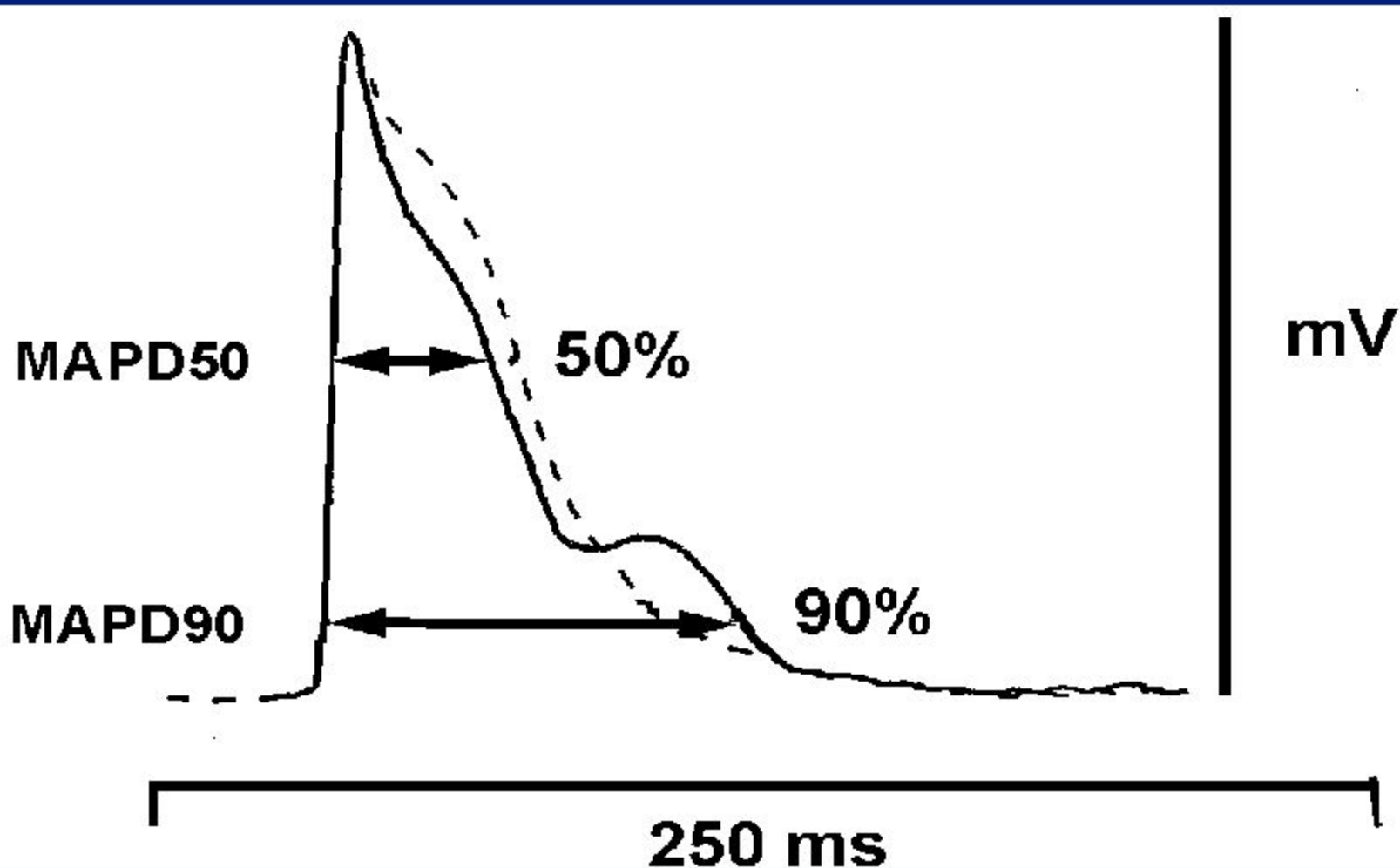


На кривой MAP видно, что регенеративному ответу на растяжение предшествуют подпороговые колебания потенциалов.

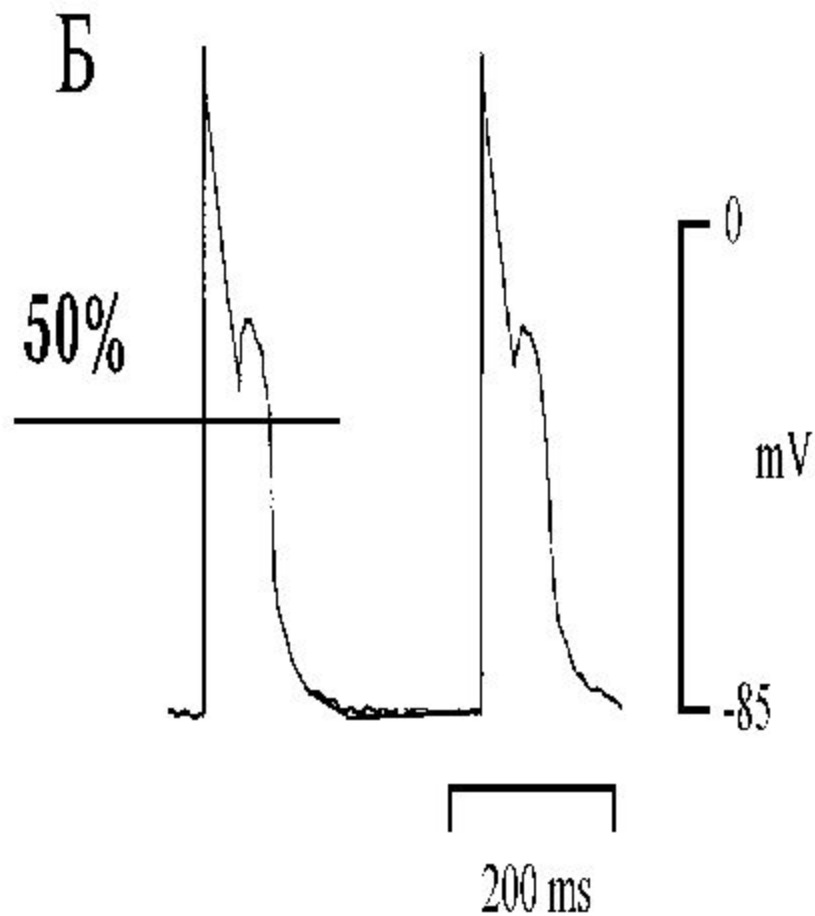
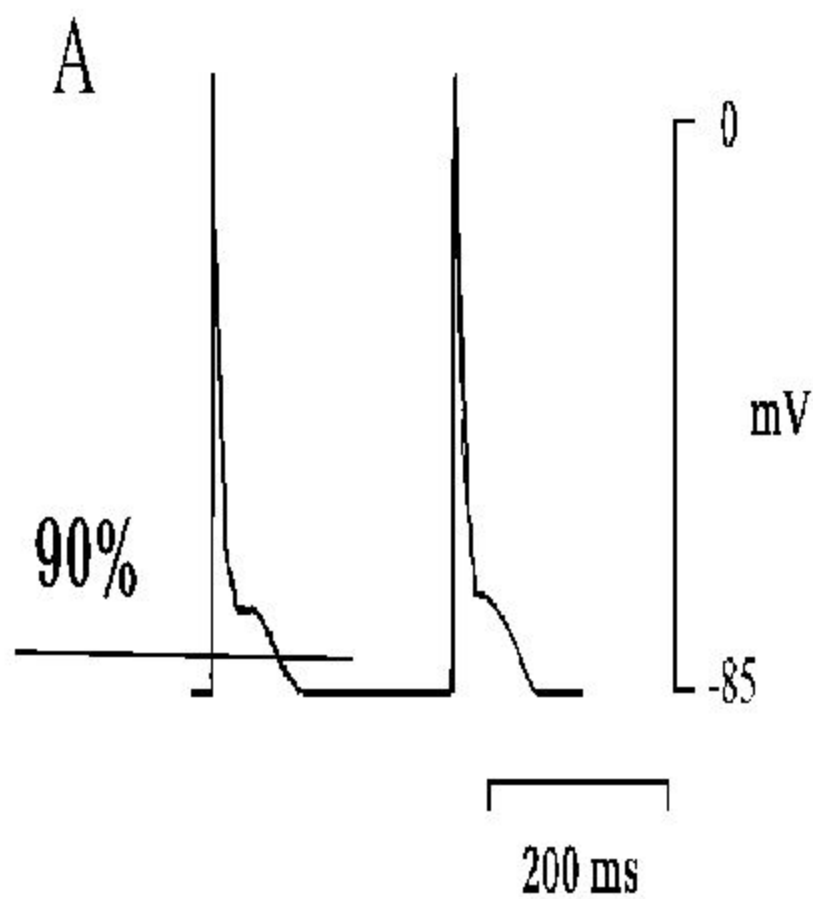
MAP с эпикарда правого предсердия и левого желудочка на сердце In situ свиньи. Видно, что растяжение приводит к ранним постдеполяризациям, которые вызывают экстравозбуждения.



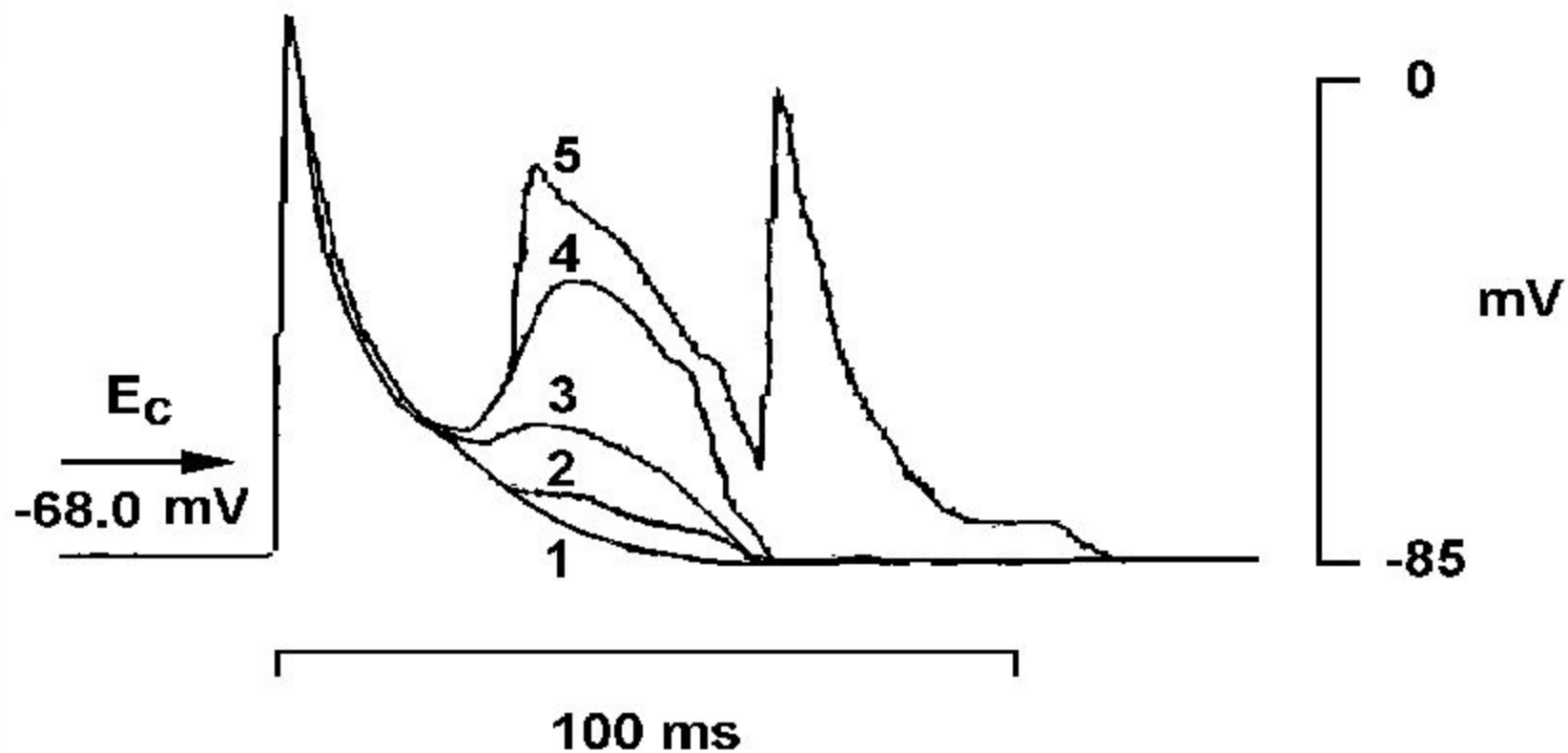
Ранняя постдеполяризация, зарегистрированная электродом-присоской при растяжении левого предсердия.



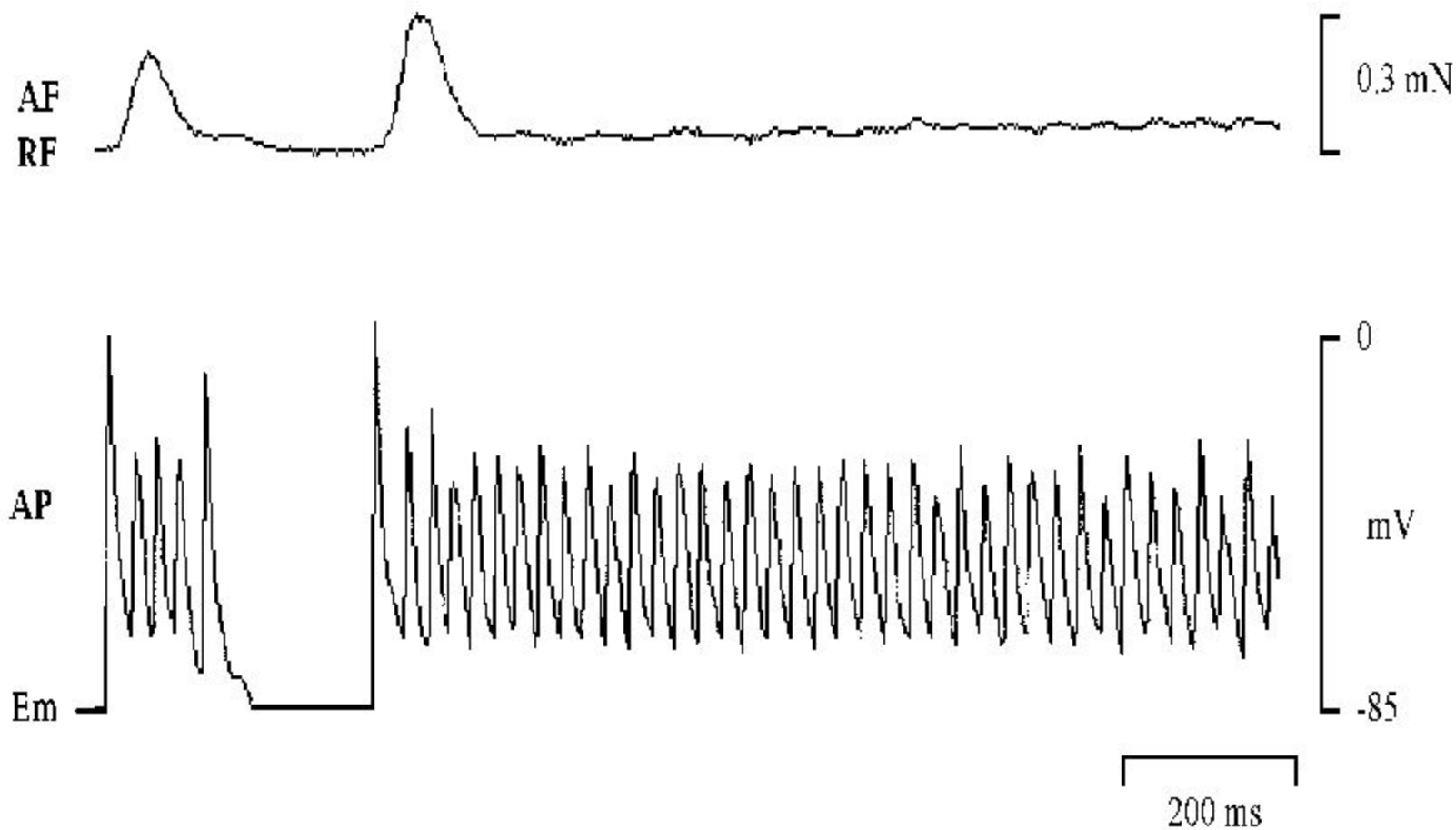
Два типа постдеполяризации в ответ на растяжение предсердий.



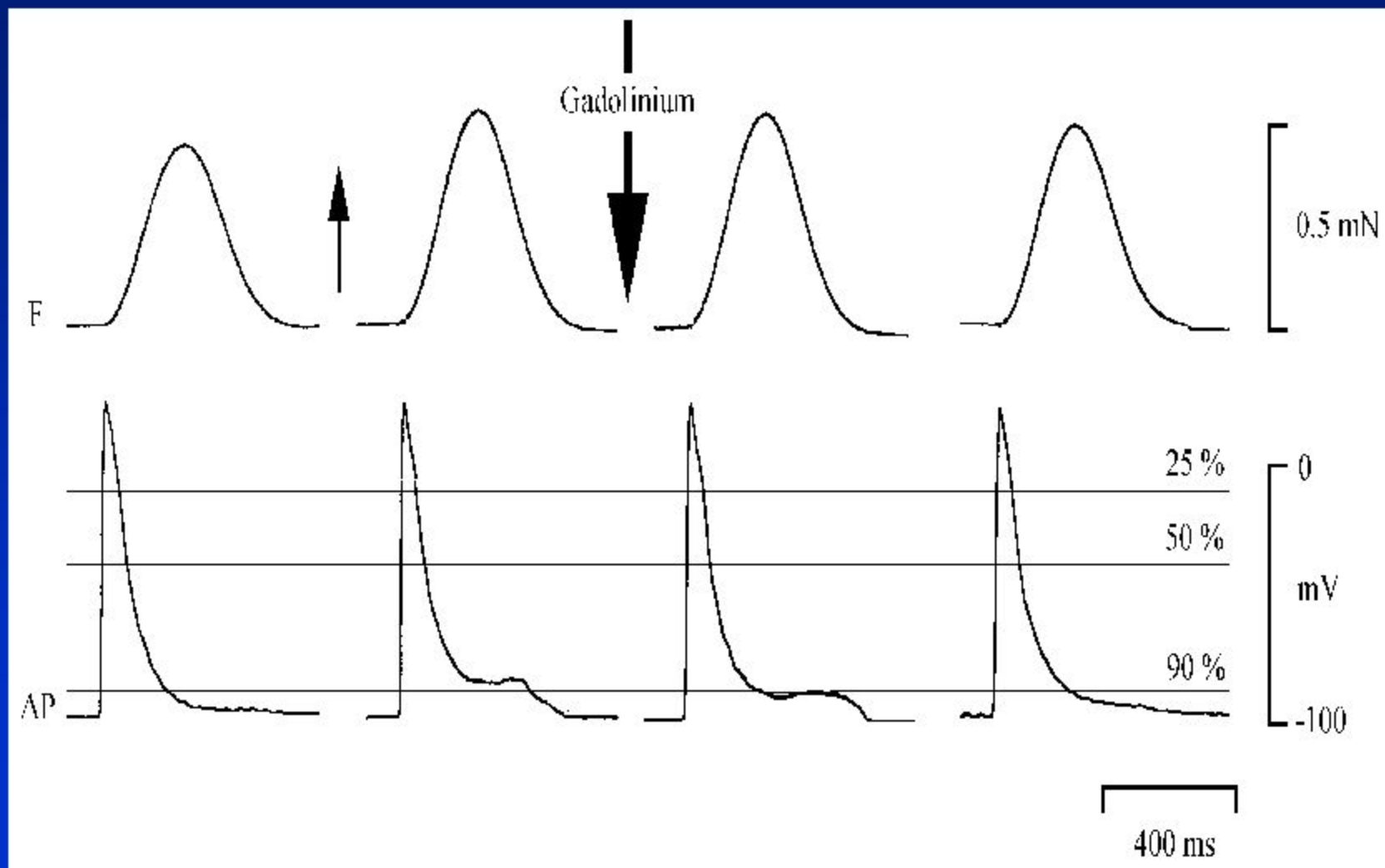
Развитие дополнительной экстрасистолы вслед за возбуждением, вызванным максимальным растяжением препарата.



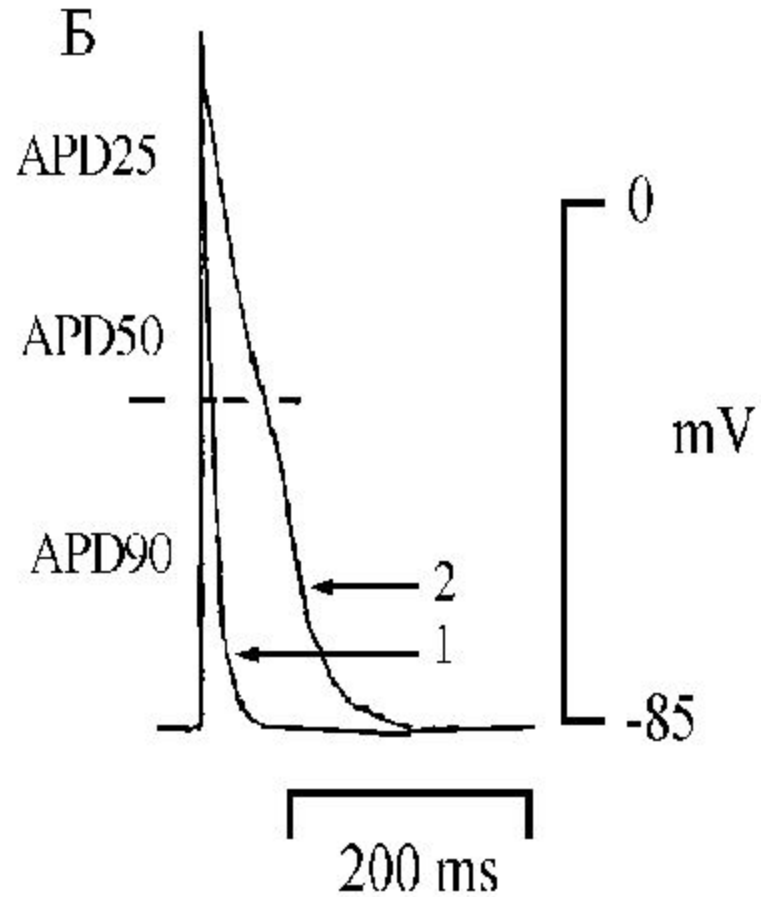
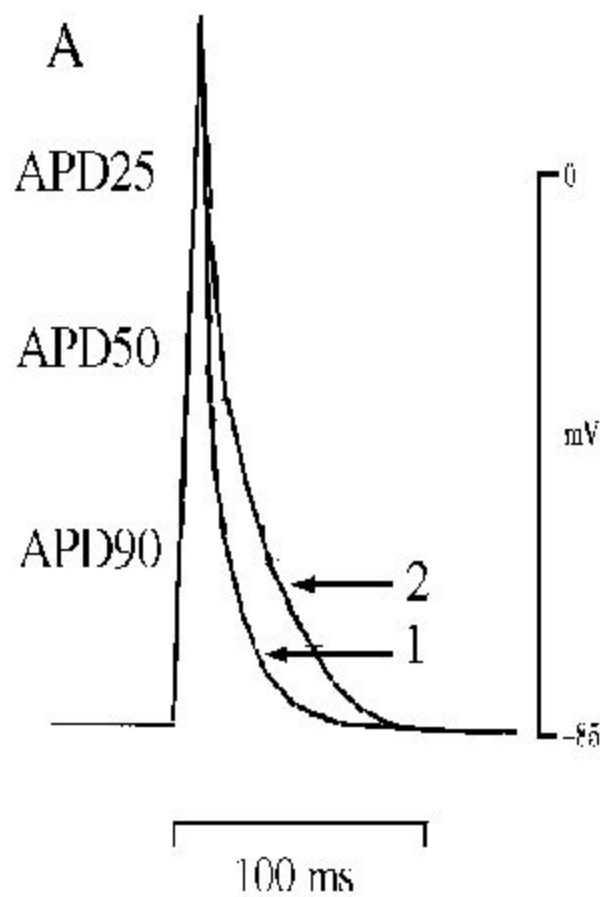
Повышенное растяжение препарата привело к фибрилляции, связанной с триггерной активностью.



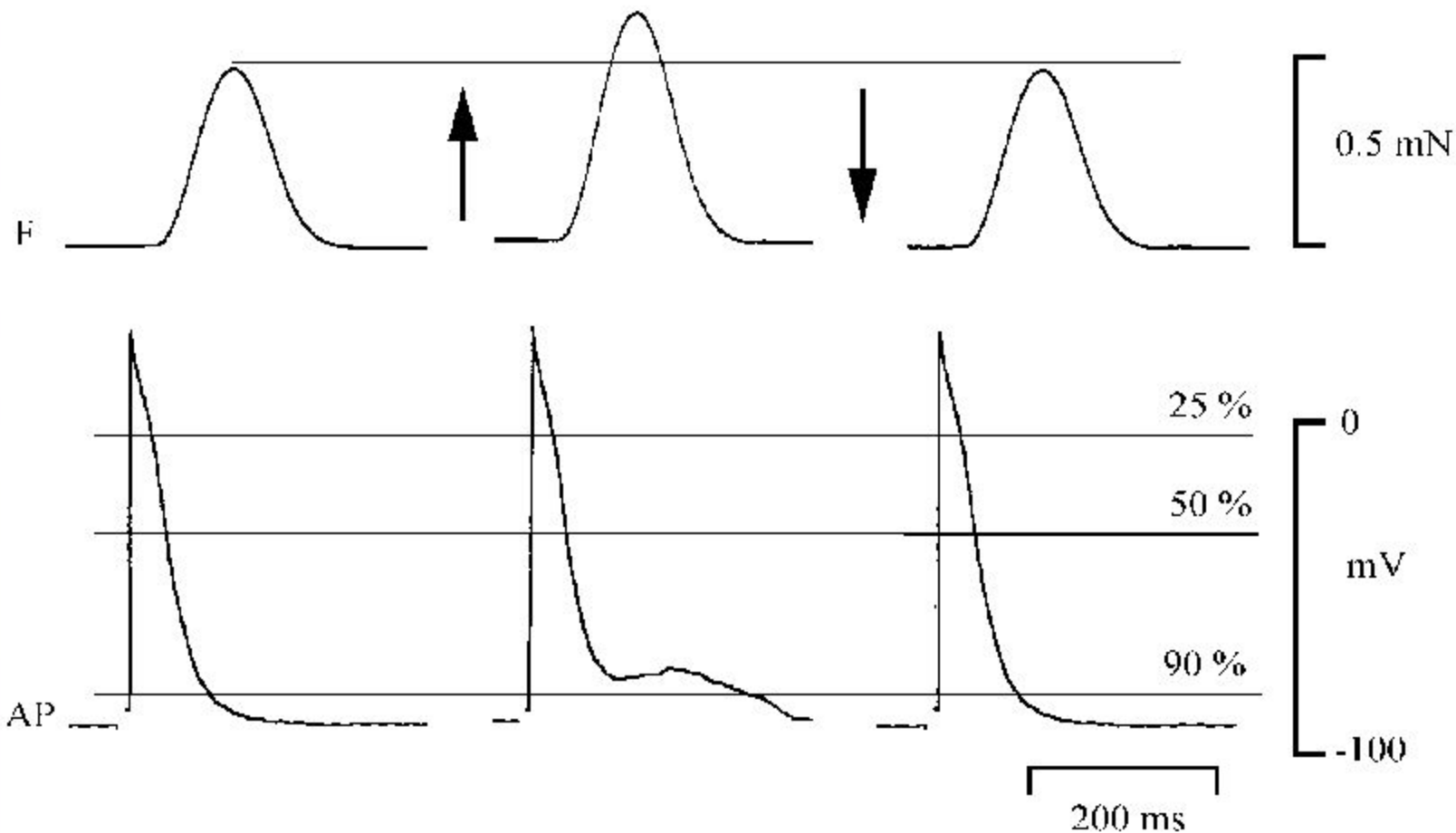
Гадолин блокирует ранние постдеполяризации, вызванные растяжением.



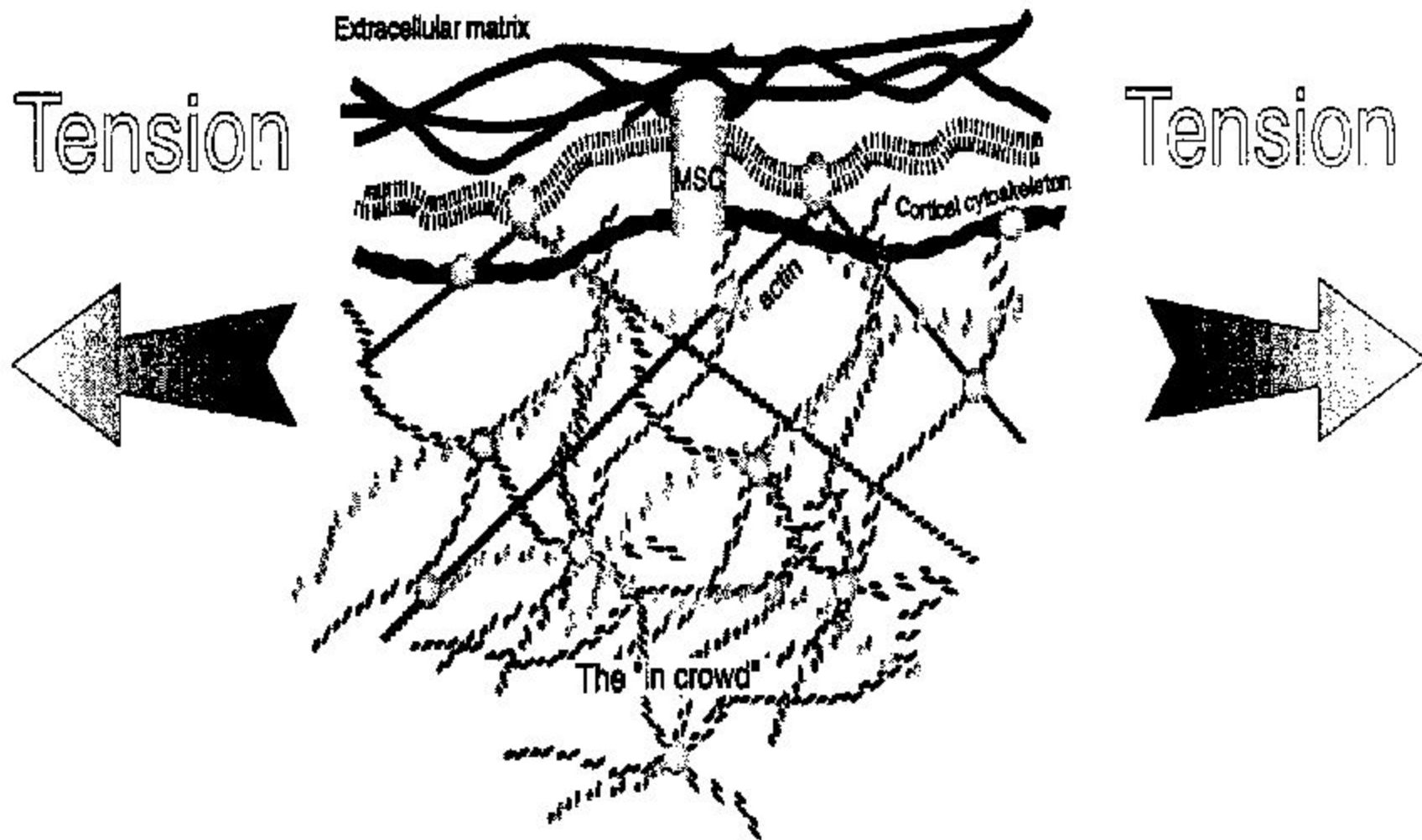
Ремоделирование электрической активности предсердия при инфаркте желудочка.



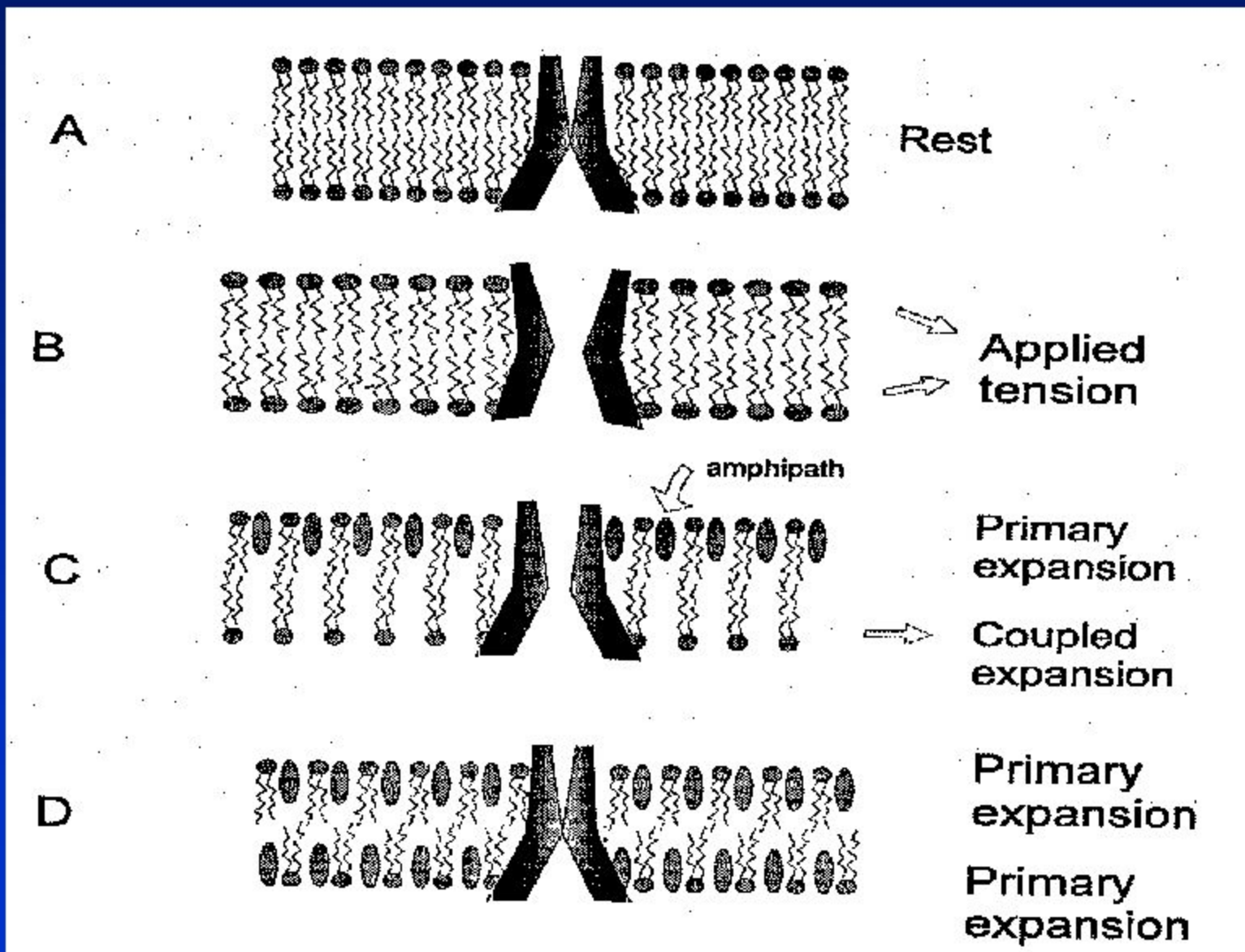
Ранние постдеполяризации при растяжении препарата левого желудочка крысы.



Структуры, которые могут влиять на механо-сенситивный канал (MSC).

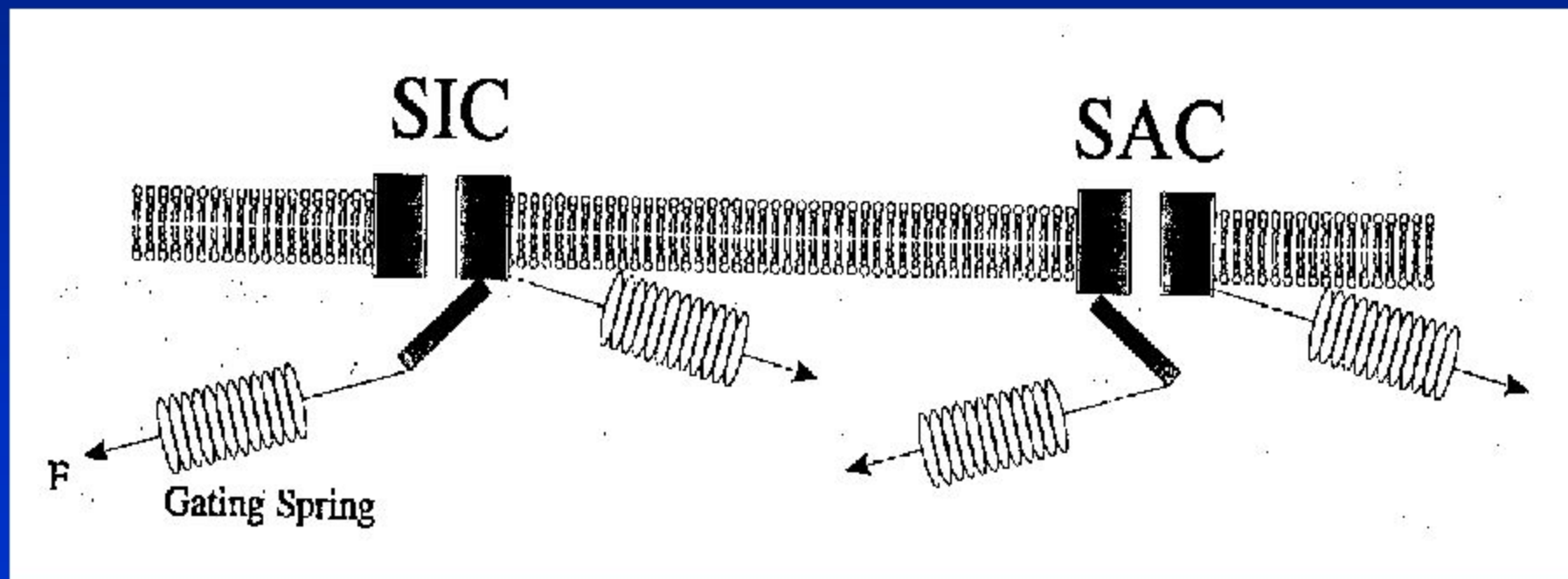


Влияние натяжения и амфипатичных соединений на механо-сенситивный канал (МСК).



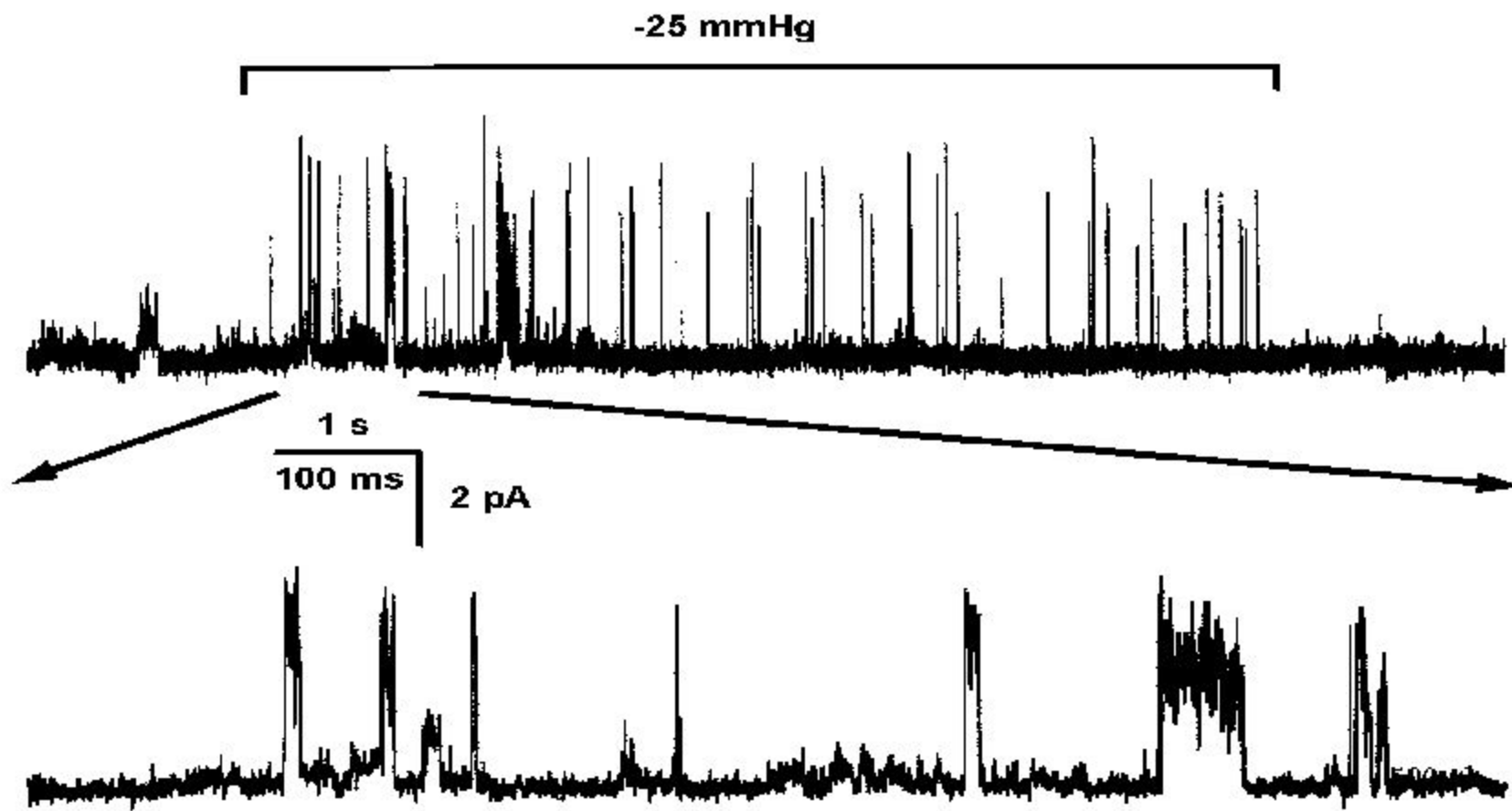
Модель двух типов МСК (SIC и SAC), в которых сила передается через цитоскелет.

F – сила, передающаяся к воротам через цитоскелет. Ворота каналов могут находиться в открытом или закрытом состоянии и «скачущим» между этими двумя состояниями, с вероятностью, зависящей от силы **F**.

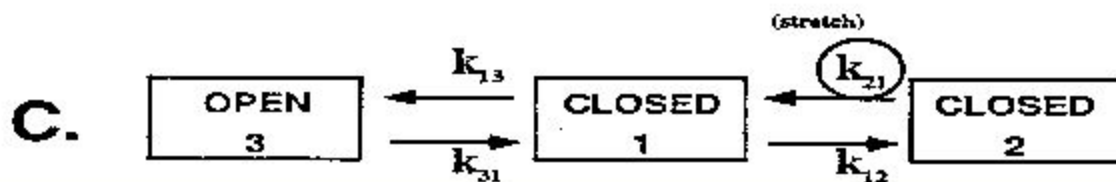
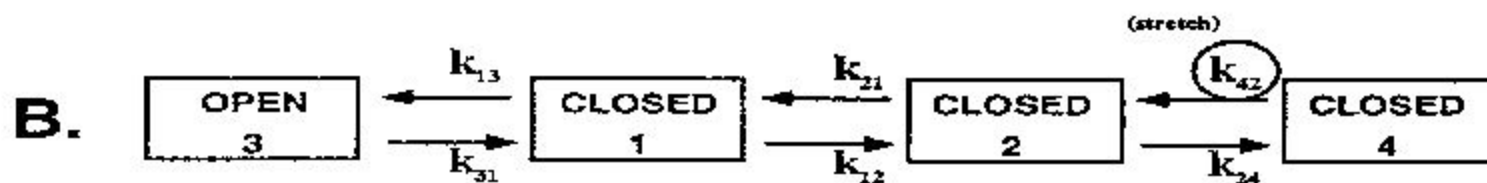
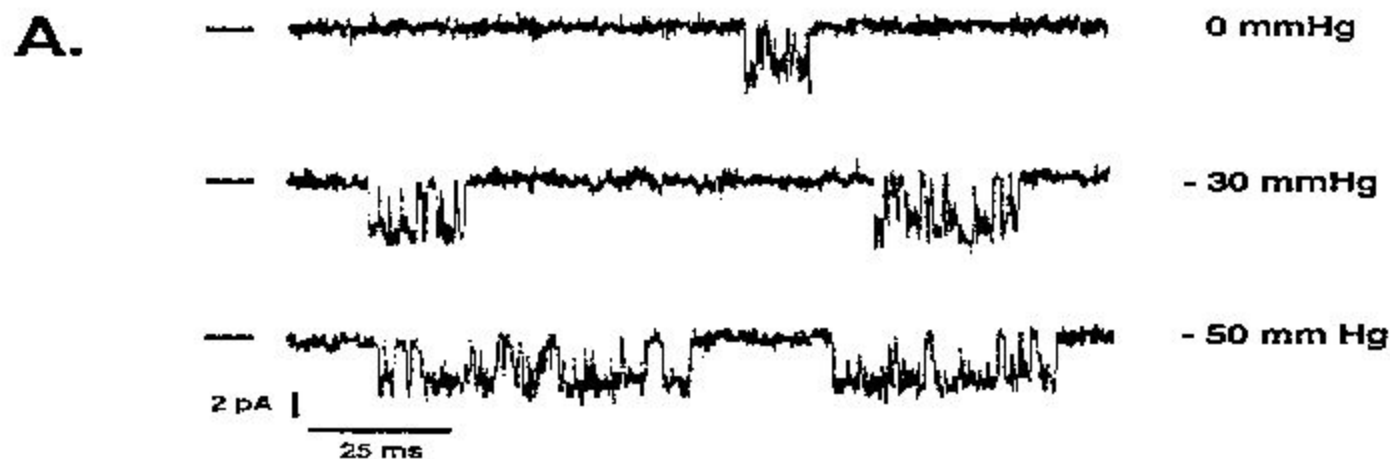


SAC – состояние канала более открытое; SIC – состояние канала более закрытое.

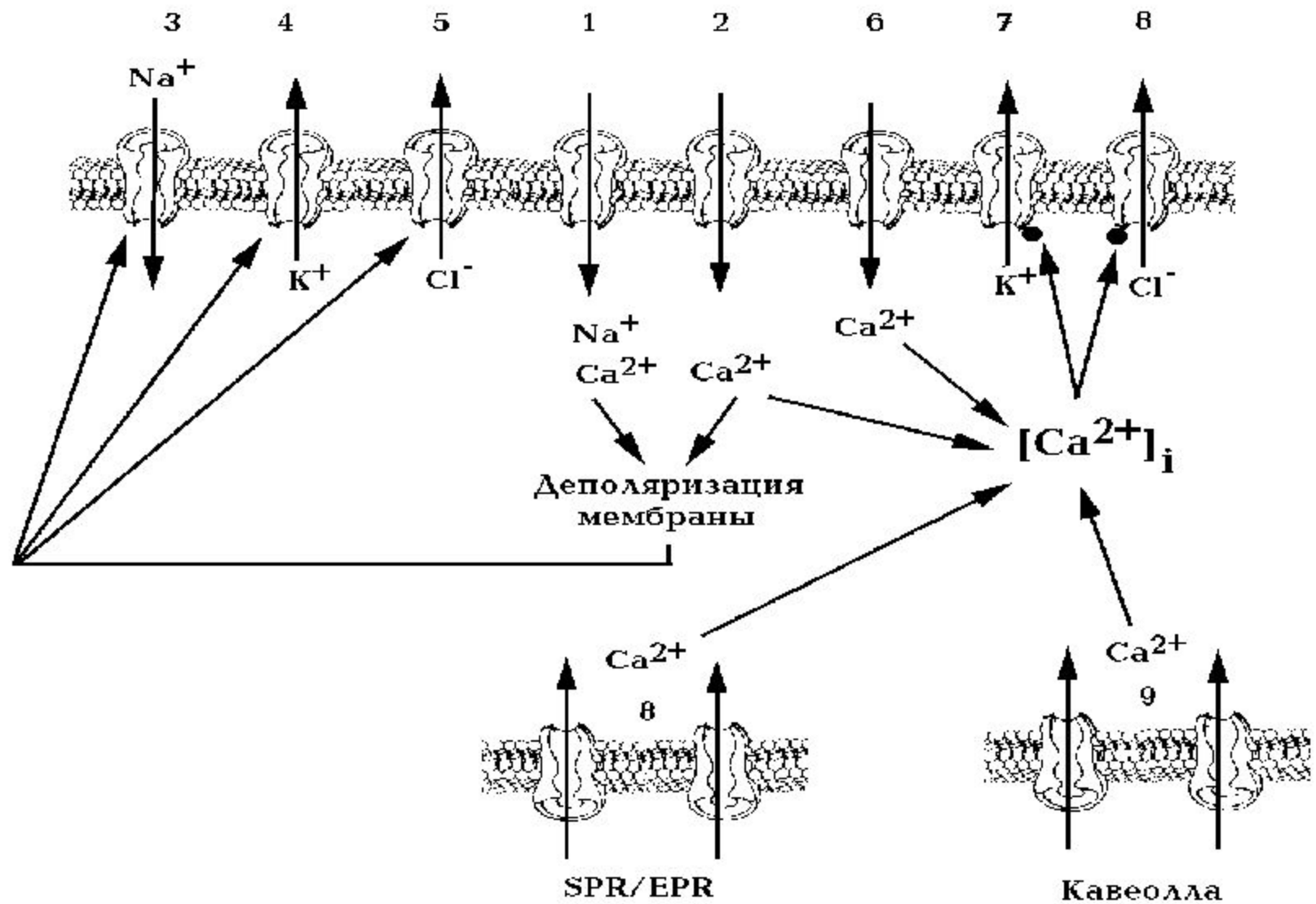
Активация одиночного канала растяжения в изолированной клетке эмбриона цыпленка.



Активность одиночных механосенситивных каналов и кинетическая схема их работы.



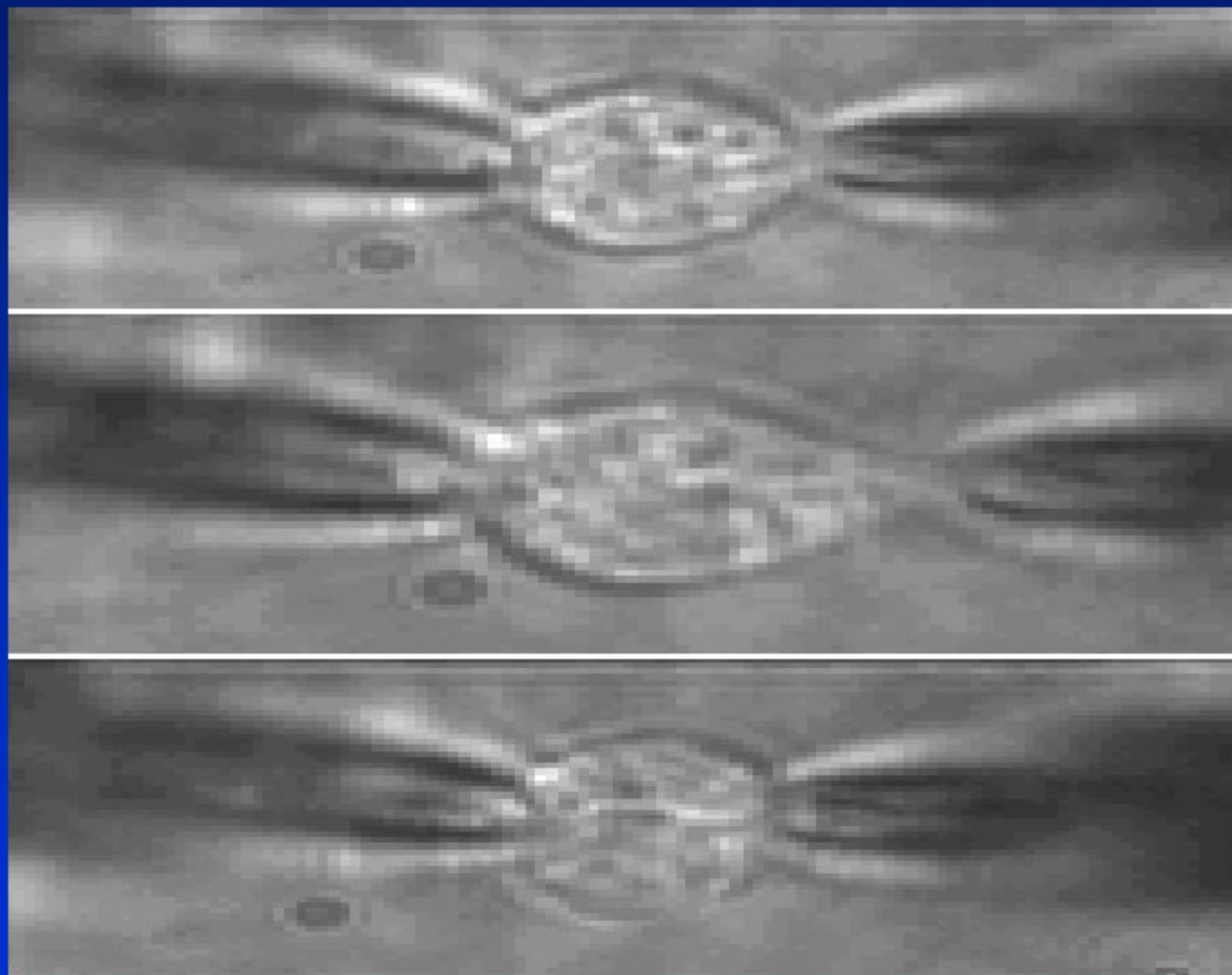
Пути преобразования механического ответа клетки в электрический ответ.



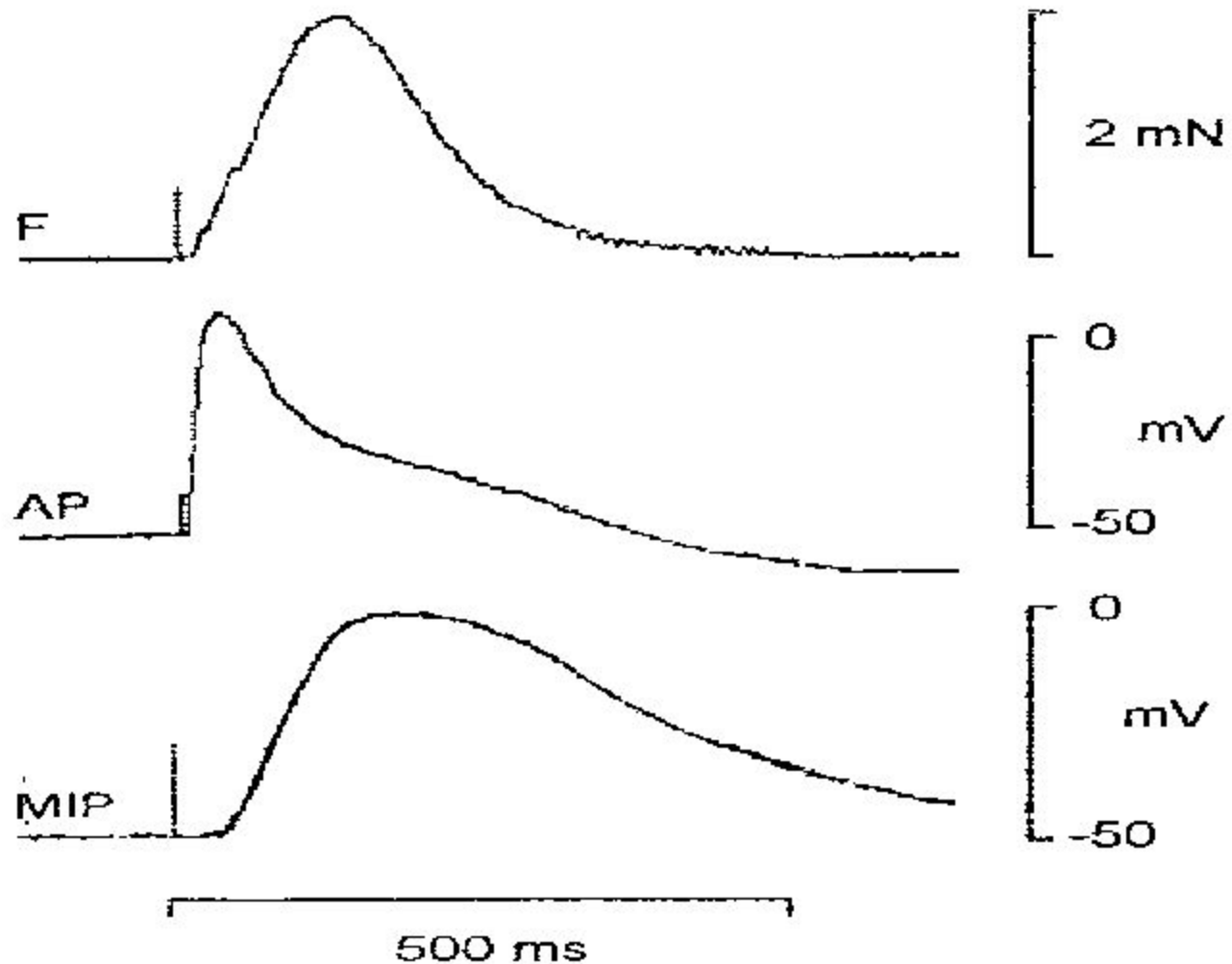
Потенциал действия трабекулы предсердия человека и механоиндуцированные потенциалы фибробласта:

118. – Механическая деформация фибробласта с помощью двух пипеток.
119. – Потенциал действия трабекулы предсердия человека и механоиндуцированный потенциал фибробласта.
120. – Передача сигнала на фибробласт через щелевой контакт в смешанной культуре ткани.
121. – Электрическая связь между кардиомиоцитом и фибробластом в правом предсердии крысы.
122. – Потенциал действия кардиомиоцитов и электрический ответ фибробластов у разных видов животных.
123. – Чувствительность фибробластов к механической деформации.
124. - Рекомендованная литература.

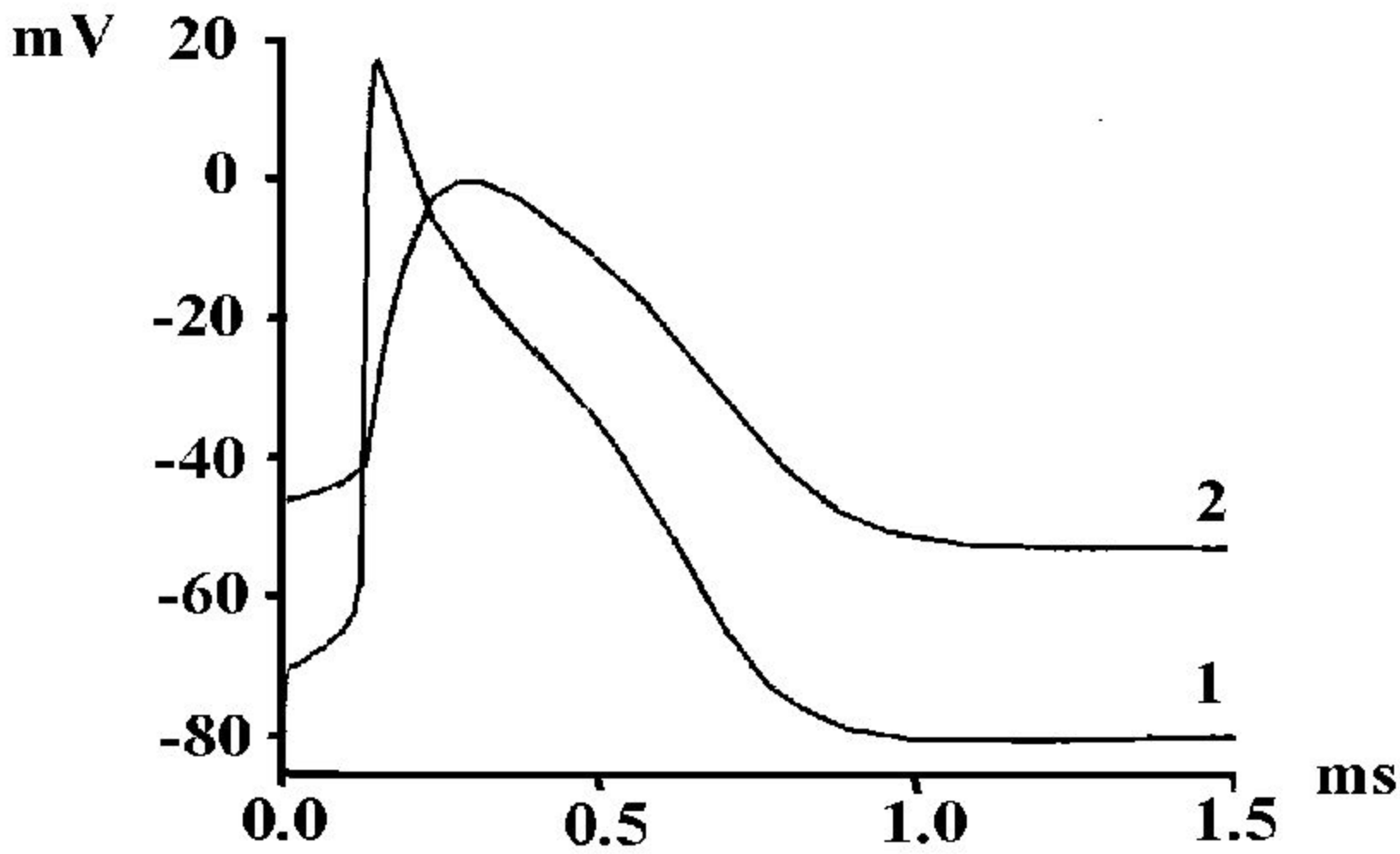
Механическая деформация фибробласта с помощью двух пипеток.



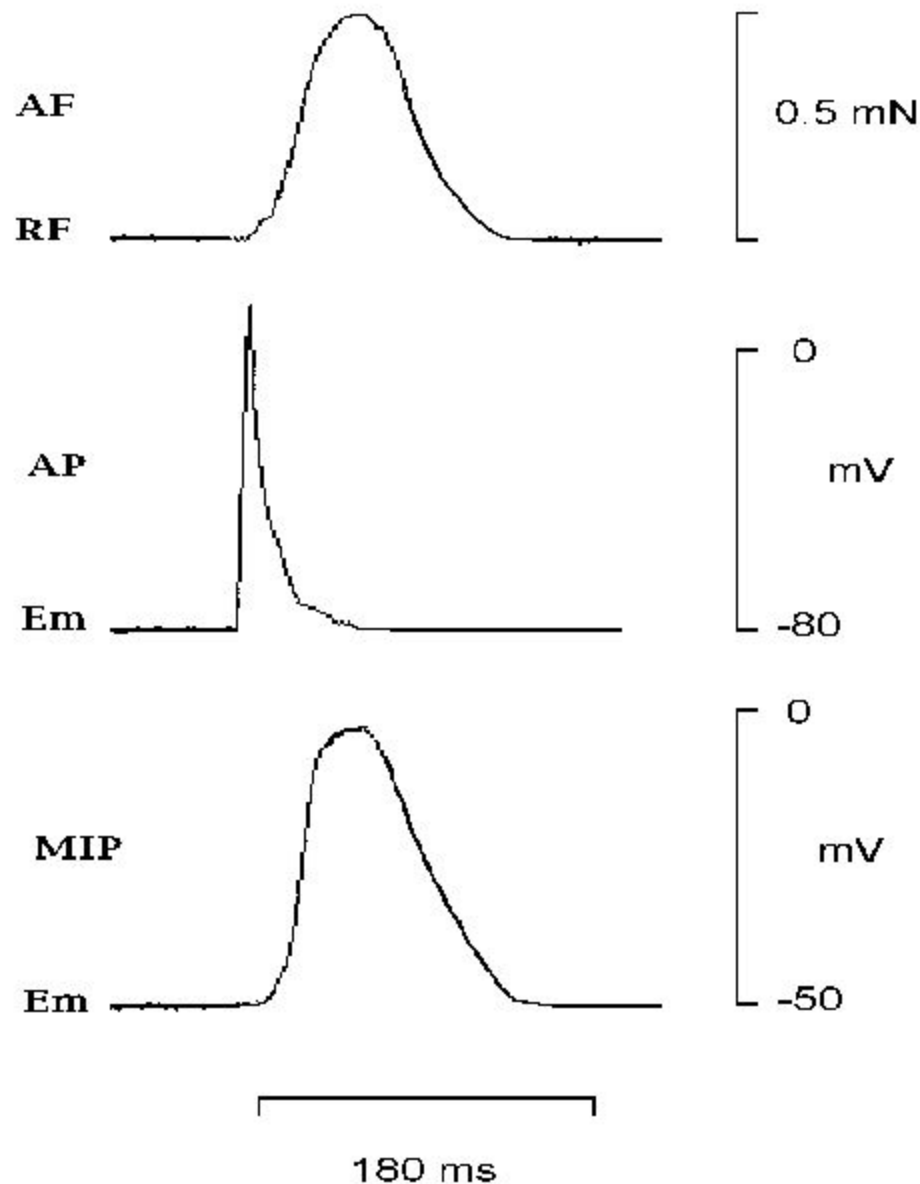
Потенциал действия трабекулы предсердия человека и механоиндуцированный потенциал фибробласта.



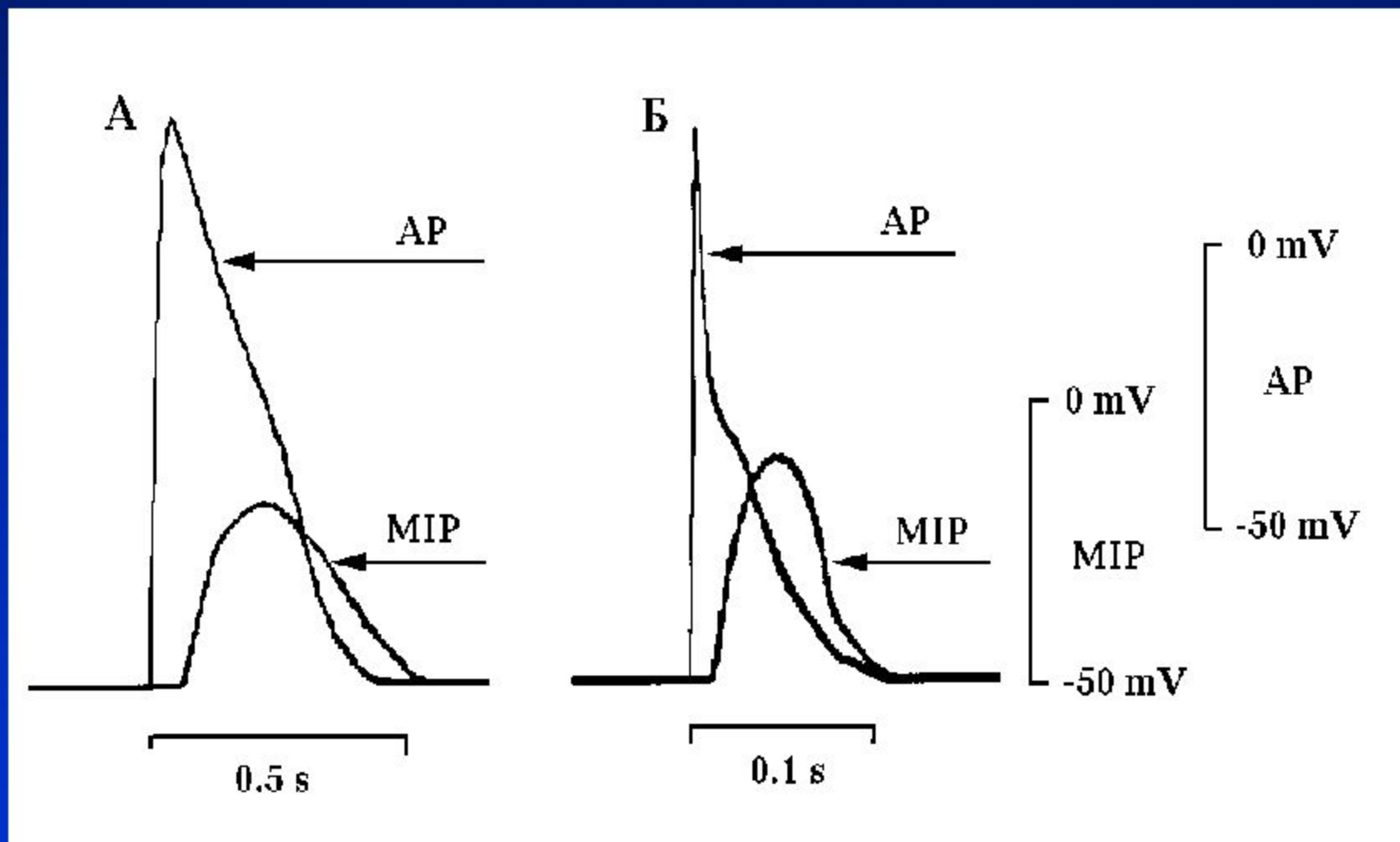
Передача сигнала от кардиомиоцита на фибробласт через щелевой контакт в смешанной культуре ткани.



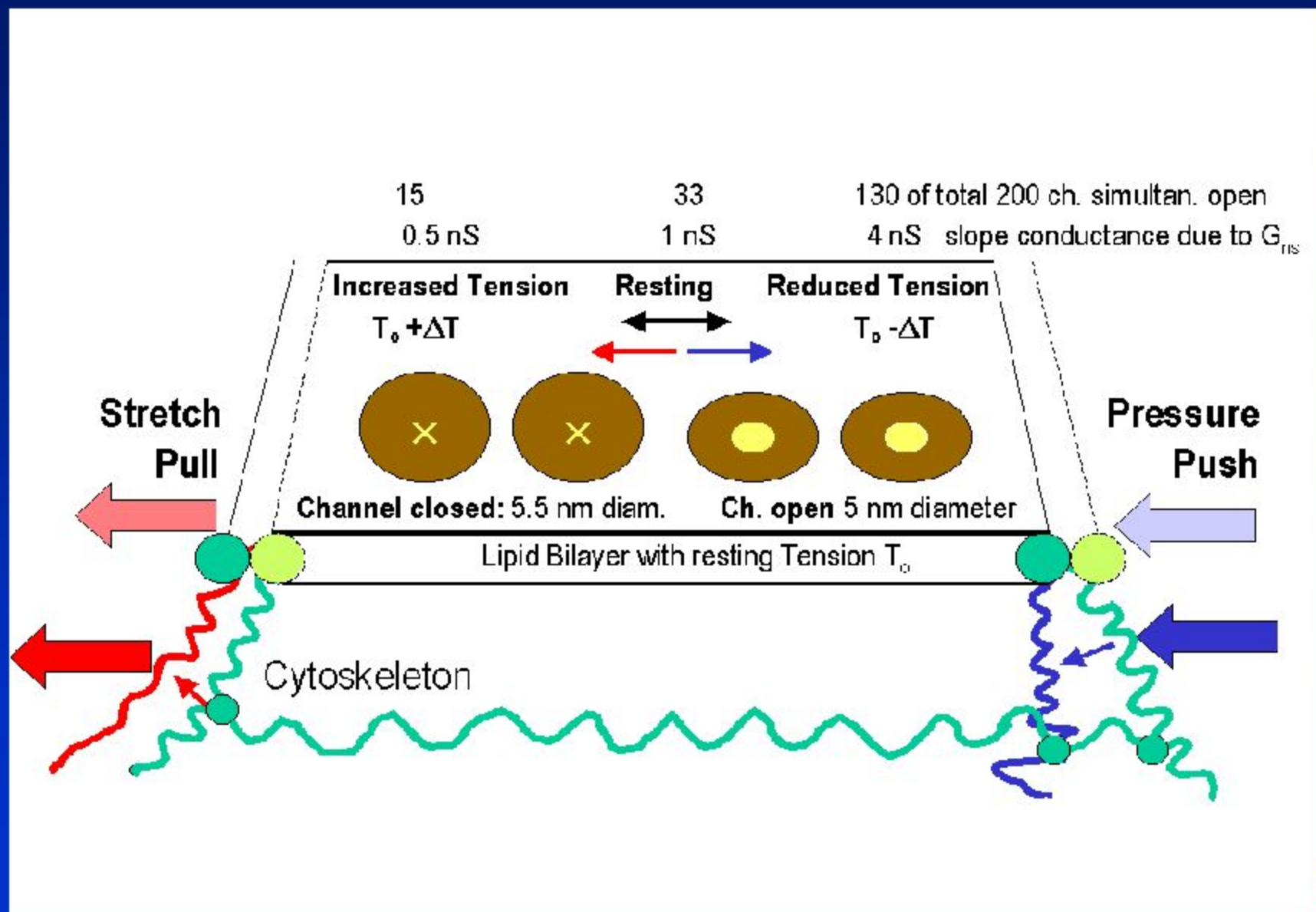
**Механограмма
(сверху),
потенциал
действия
кардиомиоцита
(в середине),
механоиндуциро-
ванный
потенциал
фибробласта
(внизу),
в правом
предсердии
крысы.**



Потенциал действия кардиомиоцитов и механоиндуцированные потенциалы фибробластов.



Чувствительность фибробластов к механической деформации.



Рекомендованная литература:

Болезни сердца и сосудов. Под ред. Е.И.Чазова, т. 3. 1992.

Аритмии сердца. Механизмы, диагностика и лечение.

Под редакцией В.Дж. Мандела, т. 1,2,3. Москва «Медицина», 1996

М.Розен. Антиаритмические вещества: обучение врачей и фармакологов

ж.Кардиология, №6, с. 19-27, 1996

М.С.Кушаковский. Аритмии Сердца. Санкт-Петербург, «Фолиант», 1998.

М.С.Кушаковский. Фибрилляция предсердий. Санкт-Петербург, «Фолиант», 1999.

А.Г.Камкин, И.С.Киселева, В.Н.Ярыгин. Механоэлектрическая обратная связь в сердце. М. 2001(в печати).

The Sicilian Gambit. A New Approach to the Classification of Antiarrhythmic Drugs Based on Their Actions on Drugs Based on their Actions on Arrhythmogenic Mechanisms. Task Force of the Working group on Arrhythmias of the European Society of Cardiology. Circulation , V.84, N 4, p.1831-1851,1991.

Members of the Sicilian Gambit. Antiarrhythmic therapy : a pathophysiologic approach.

Futura Publishing Company, Inc. Armonk, NY. 1994

Atrial Fibrillation. Mechanisms and Therapeutic Strategy. Ed's S.B. Olsson, M.A. Allesie,

R.W.F. Campbell. Futura Publishing Company, Inc. Armonk, NY. 1994.

Cardiac Electrophysiology. From Cell to Bedside. Second Edition.

Edited by Douglas P. Zipes and Jose´ Jalife. W.B.Saunders Company. 1995.

Foundation of Cardiac Arrhythmias. Basic Concepts and Clinical Approaches.

Edited by Peter M. Spooner and Michael R. Rosen.

Marcel Dekker, Inc., New York – Basel. 2001.



РКНПГК



Мос.кка