

ФАЗОВАЯ ЧУВСТВИТЕЛЬНОСТЬ И СИНХРОНИЗАЦИЯ КЛЕТОК СИНОАТРИАЛЬНОГО УЗЛА

Алиев Р. Р.

С помощью математического моделирования и в эксперименте исследована активность клеток водителей ритма синоатриального узла при электрической стимуляции и при стимуляции блуждающего нерва. Показано, что характер реакции клеток зависит от фазы и от длительности стимуляции. Получены как положительный, так и отрицательный хронотропные эффекты. Показано, что парадоксальный положительный хронотропный эффект проявляется при кратковременной вагусной стимуляции

Введение. Считается, что выделение ацетилхолина (АЦХ) постганглионарными парасимпатическими терминалями при вагусной стимуляции приводит к отрицательному хронотропному эффекту, вплоть до полного подавления спонтанной активности в синусовом узле (СУ) [1,2]. В результате компьютерных расчетов и экспериментального исследования реакции клеток водителей ритма СУ кролика на единичные и на серию последовательных раздражений, нанесённых в различные фазы цикла активности, показано, что сдвиг фазы зависит от количества стимулирующих импульсов. Вероятность обнаружения парадоксального положительного хронотропного эффекта уменьшается при увеличении числа стимулов.

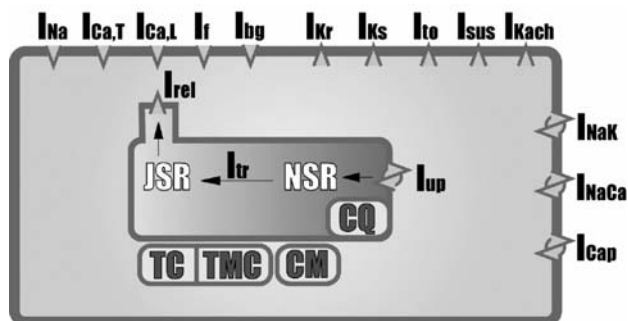


Рис. 1. Схема мембранных и внутриклеточных токов модели клеток СУ кролика. Используемые сокращения: I_{Na} – натриевый ток, $I_{Ca,T}$, $I_{Ca,L}$ – кальциевые токи Т и L типа, I_f – активируемый при гиперполяризации ток, I_{bg} – фоновый ток, I_{Kr} , I_{Ks} – быстрый и медленный калиевые токи задержанного выпрямления, I_{to} , I_{sus} – компоненты чувствительного к 4-AP тока, I_{Kach} – активируемый АЦХ калиевый ток, I_{NaK} – Na-K насос, I_{NaCa} – Na-Ca обменник, I_{Cap} – Ca насос; I_{rel} – риянодиновый кальциевый ток, I_{up} – SERCA насос, I_{tr} – кальциевый ток внутри СР; NSR и JSR – сетевой СР и терминальные цистерны СР; TC, TMC, CM, CQ – тропонин, тропонин-Mg сайты, кальмодулин, кальсеквестрин

Моделирование и условия эксперимента. Разработана компьютерная модель, основанная на экспериментальных данных, полученных при регистрации электрической активности СУ у млекопитающих. Модель включает подробную расшифровку основных ионных токов в клетках СУ, учитывает функциональные различия клеток истинных и латентных водителей ритма, изменения в СУ при воздействии АЦХ, функцию

саркоплазматического ретикулума (СР). При разработке модели учитывались современные данные об электрической активности мембраны клеток СУ, воздействии АЦХ на кальциевые токи, мускариновый калиевый ток и активируемый при гиперполяризации ток, а также модель СР [1-3].

Эксперименты проводились на кроликах породы *Шиншилла*. Применялся стандартный метод внутриклеточного отведения электрической активности с помощью стеклянных микроэлектродов для регистрации трансмембранного потенциал.

Результаты. При приложении короткого электрического импульса (0.05 нА, 10 мс), результат зависел от полярности импульса и от фазы его приложения. На рис.2 показаны кривые фазовой чувствительности для гипер- и де-поляризирующих импульсов. Видно, что кривые (а) и (б) совершенно разные [5].

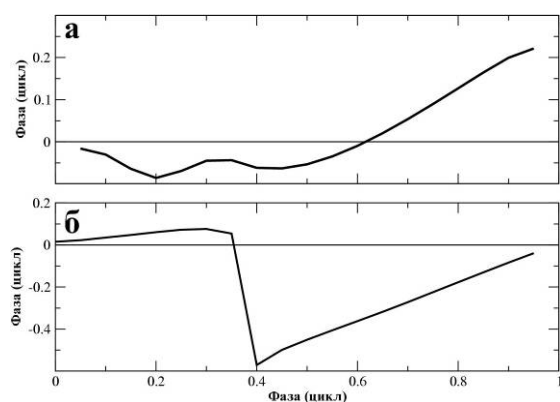


Рис. 2. Сдвиг фазы под действием (а) гиперполяризирующего и (б) деполяризирующего импульсов. По оси абсцисс отложена фаза приложения импульса, по оси ординат – результирующий сдвиг фазы

При деполяризирующей стимуляции в фазе 0.4 и большей, зависимость – линейная. Это означает, что фронт отклика следует непосредственно за стимулом; стимул и отклик полностью синхронизованы. Фаза 0.4 соответствует рефрактерности водителя ритма. Иными словами, деполяризирующий импульс, примененный после рефрактерности, приводит к рождению нового цикла колебаний.

Кривая на рис.2а для гиперполяризирующего импульса в определенной степени схожа с кривой фазовой чувствительности при вагусной стимуляции, поскольку при вагусной стимуляции активируется мускариновый калиевый ток, гиперполяризирующий мембрану [1]. Однако при сравнении кривых на рис.2а и рис.3, следует учесть экспериментальные данные о задержке между моментом стимуляции нервных волокон и началом проявления эффектов АЦХ - 250 мс [4], что соответствует сдвигу на 0.68 цикла.

Заключение. Проведенные исследования показывают, что воздействие вагусной стимуляции на клетки водителя ритма СУ не сводится к распространенному упрощенному представлению о подавлении активности СУ и отрицательному хронотропному эффекту. Величина эффекта, т.е. сдвиг фазы колебаний при вагусной стимуляции, зависит от фазы цикла активности клеток. Исследования показали, что при стимуляции в определенные фазы возможно наличие положительного хронотропного эффекта [5-6], т.е. ускорение ритма при вагусной стимуляции. Вероятность обнаружения этого эффек-

та повышается при приложении одиночных или нескольких последовательных стимулов и стремится к нулю при длительной стимуляции [6]. Сравнение результатов, полученных в эксперименте и при математическом моделировании, показывает их хорошее соответствие.

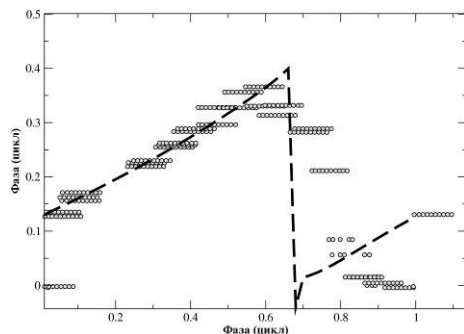


Рис. 3. Полученная в расчетах кривая фазовой чувствительности при нанесении десяти последовательных стимулов с частотой 200 Гц (пунктир) в сравнении с экспериментальными данными (точки). При построении расчетной кривой масштаб по вертикальной оси уменьшен на 54%

В качестве общего вывода следует отметить, что моделирование электрической активности в миокарде с использованием современных представлений об электрических процессах в отдельных клетках и тканях становится всё более востребованным инструментом научных исследований.

Работа поддержана грантом РФФИ № 07-04-01187.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Алиев Р.Р., Федоров В.В., Розенитраух Л.В. // ДАН 2004. Т. 397. № 5. С. 697-700.
2. Алиев Р.Р., Федоров В.В., Розенитраух Л.В. // ДАН. 2005. Т. 402. № 4. С. 548-550.
3. Алиев Р.Р., Чайлахян Л.М. // ДАН. 2005. Т. 402. № 5. С. 689-692.
4. Hill-Smith, I. Purves R.. // J Physiol. 1978. Т. 279. С. 31-54.
5. Алиев Р.Р., Розенитраух Л.В. // Росс. Физиол. Ж. 2006. Т. 92. № 9. С. 1069-1077.
6. Алиев Р.Р., Абрамочкин Д.В., Розенитраух Л.В. // Росс. Физиол. Ж. 2008. (в печати).

PHASE SENSITIVITY AND SYNCHRONIZATION OF SAN CELLS

Aliev R. R.

Activity of pacemaker cells of SAN under direct electrical stimulation and under vagal stimulation was studied by mathematical modeling and in experiment. Response of pacemakers depends upon both phase and number of stimulating pulses. Both positive and negative chronotropic effects were observed. The paradoxical positive chronotropic effect was observed during short vagal stimulation