

Архитектура и моторика кардиомиоцитов

Сократительные клетки миокарда (син.: типичные кардиомиоциты) образованы продольно уложенными органеллами — миофибриллами, которые в свою очередь состоят из саркомеров — последовательно соединенных сократительных единиц (рис. 1.3).

Роль сократительных единиц выполняют специализированные белковые молекулы, которые могут взаимодействовать друг с другом и вызывать укорочение саркомера, что детерминирует сокращение кардиомиоцита. Специализированные белковые молекулы представлены, во-первых, сократительными белками (миозином и актином), которые образуют соответственно толстые миозиновые и тонкие актиновые филаменты, а во-вторых, регуляторными белками (тропонином и тропомиозином). Толстые миозиновые филаменты закреплены на М-линии, а тонкие — на Z-линии. Каждые две соседние Z-линии являются границами саркомера. Перекрытия толстых и тонких нитей образуют т. н. А-диск (наиболее темные участки саркомера) между Z-линиями.

Толстые миозиновые филаменты (рис. 1.4) состоят из нескольких пептидных цепей и включают длинную палочковидную часть («стержень») и двойную шаровидную часть («головку»).

Стержни плотно упакованы в толстом миофиламенте, а головки выступают наружу и при сокращении участвуют во взаимодействии с тонкими миофиламентами благодаря тому, что обладают аденозин-трифосфатазной активностью (содержат АТФазы) и имеют актинсвязывающий сайт.

Тонкие актиновые филаменты образованы белком, двойная спираль полимерных молекул которого связана с двумя другими белками — тропонином (глобулярный белок) и тропомиозином (фибрилярный белок). Каждая молекула тропомиозина объединена с тропонином, образуя комплекс, который влияет на взаимодействие актина с толстыми миофиламентами, выполняя тем самым важную регуляторную функцию в процессах сокращения и расслабления миокардиоцита.

В состоянии покоя эти белки блокируют активные центры актина, что исключает взаимодействие миофиламентов. В комплексе «тропонин-тропомиозин» выделяют 3 вида тропонинов: I, С, Т (рис. 1.5). Тропонин Т (литеро-тропомиозин) является связующим звеном между тропомиозином и тропонином I [литера I — от синонима — Inhibitor subunit (ингибиторная субъединица)] взаимодействует с тропомио- зин, чтобы разрешить только слабое связывание между шаровыми голов- ками миозина и актином, а также ингибирует АТФазы миозина. Тропонин С (С от Ca^{2+} , гомолог кальмодулина), связанный с Ca^{2+} , устраняет ингибирую- щее влияние тропонина I, что обеспечивает сильное взаимодействие миози- на с актином и способствует активации АТФазы миозина.

Процесс сокращения детерминируется циклической перекрестной свя- зывания шаровидной головки молекулы миозина и миозинсвязывающего сай- та на молекуле актина (рис. 1.6). Повторяющиеся конформационные изме-

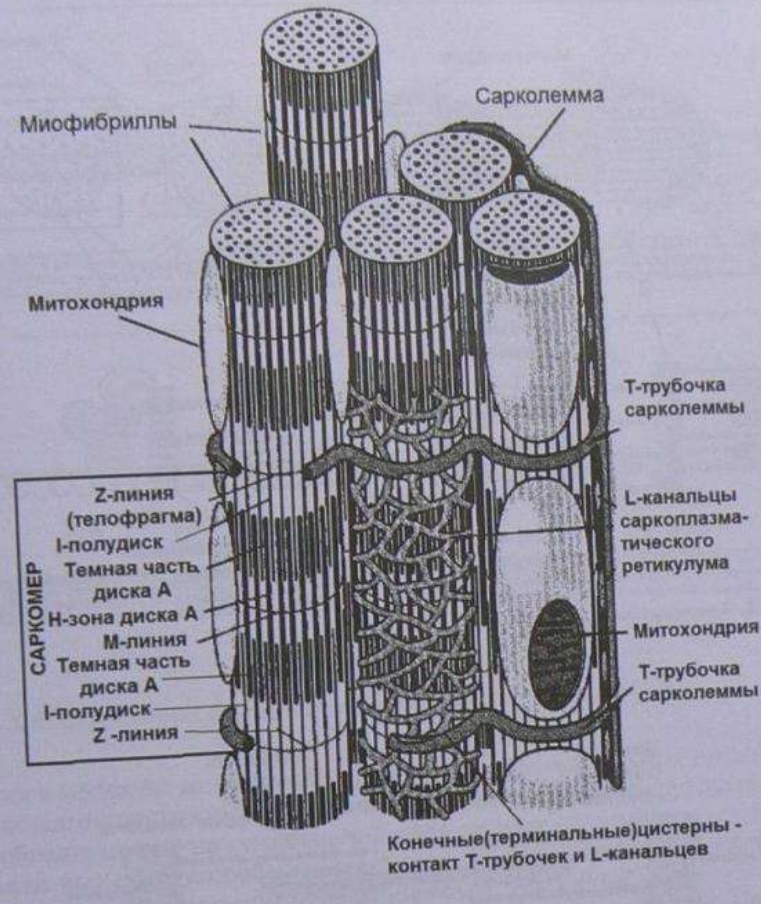


Рис. 1.3. Микроархитектура мышечного волокна.

Миофибриллы (на рис. их 5) — это тонкие волокна, которые находятся в саркоплазме мышечного волокна кардиомиоцита, располагаясь продольно и параллельно друг другу. Под микроскопом видно, что миофибрилла имеет поперечную исчерченность — чередующиеся темные и светлые полосы. Поперечные полосы [вставочные диски] — это области прикрепления миофибрилл к плазмолемме соседних кардиомиоцитов.

Чередование светлых и темных полос определяется упорядоченным расположением по длине миофибриллы миозиновых [толстых] и актиновых [тонких] нитей: толстые нити содержатся только в темных участках (А-диск), светлые участки [I-диск] не содержат толстых нитей, в середине I-диска расположена Z-линия [телофрагма]; к ней крепятся тонкие нити актина. Диск А неоднороден: посередине его находится относительно более светлая H-зона, а в ее центре — М-линия [мезофрагма]; к ней крепятся толстые нити миозина. Участок миофибриллы, состоящий из А-диска [темной полосы] и двух половинок I-дисков [светлых полос], называют саркомером. Сокращение длины саркомера происходит путем вытягивания тонких нитей актина между толстыми нитями миозина. Сарколемма [клеточная мембрана] имеет T-трубочки [глубокие инвагинации], которые обеспечивают быстрое распространение деполяризации мембран миофибрилл в условиях их активации. Вокруг миофибрилл располагается густая сеть системы канальцев саркоплазматического ретику- лума [депо внутриклеточного кальция].

Ключевые положения

1. Ремоделирование сердца происходит на всех уровнях структурно-функциональной организации сердца и выражается в изменениях его размеров, формы и функциональных возможностей. Ремоделирование сердца сопряжено с развитием хронической сердечной недостаточности различной этиологии.
2. Основными участниками процесса ремоделирования сердца являются кардиомиоциты, а также фибробласты и коронарные сосуды.
3. В ходе ремоделирования активируется пролиферация фибробластов в миокарде. Результатом стимуляции фибробластов является повышенный синтез коллагена, что приводит к фиброзу — разрастанию соединительной ткани с появлением рубцовых изменений. Увеличивающаяся при этом «жесткость» миокарда детерминирует возникновение диастолической дисфункции, проявляющейся снижением насосной функции сердца.
4. Геометрия левого желудочка играет центральную роль в нормальной его функции и в процессе ремоделирования сердца при различных заболеваниях сердечно-сосудистой системы. При ухудшении насосной функции желудочков сердца увеличение преднагрузки направлено на поддержание сердечного выброса. Длительная перенагрузка инициирует ремоделирование левого желудочка: он становится более эллипсоидным, расширяется и гипертрофируется. Будучи изначально компенсаторными, эти изменения в конечном счете увеличивают диастолическую ригидность и напряженность стенки желудочка, нарушая работу сердца, особенно во время физической нагрузки.
5. Утрата нормальной эллипсоидной формы желудочка является ранним морфологическим признаком повреждения сердца, который может стать пусковым стимулом развития хронической сердечной недостаточности. Ремоделирование сердца предшествует клиническим проявлениям сердечной недостаточности и сопутствует им, т.к. способно усугублять систолическую и диастолическую дисфункции желудочков.
6. Изучение адаптивной и патогенетической роли ремоделирования сердца необходимо для оптимизации методов лечения различных форм сердечно-сосудистой патологии.

ГИПЕРТРОФИЧЕСКАЯ КАРДИОМИОПАТИЯ

Гипертрофическая кардиомиопатия — это весьма редкое наследственное, т.е. первичное по происхождению заболевание, характеризующееся гипертрофией левого желудочка при отсутствии каких-либо признаков врожденных и приобретенных пороков сердца, системной артериальной гипертензии и других форм патологии, способных вызывать его гипертрофию. Гипертрофическую кардиомиопатию классифицируют по ее анатомическому паттерну, наблюдаемому в левом желудочке (рис. 4.1).

Наиболее часто (примерно в 90% случаев) гипертрофия является асимметричной и относится к желудочковой перегородке. При гистологическом исследовании в ней обнаруживают беспорядочно расположенные кардиомиоциты, образующие хаотическую, а не обычную упорядоченную, характерную для нормального миокарда структурированную ткань с параллельно расположенными миоцитами. При этом в некоторых гипертрофированных кардиомиоцитах выявляют дистрофические изменения, вплоть до необратимой альтерации с развитием заместительного склероза. Кроме того, постоянной патогистологическим признаком гипертрофической кардиомиопатии является увеличение содержания в миокарде соединительной ткани вследствие интерстициального фиброза и в меньшей степени заместительного склероза. Функционально гипертрофическую кардиомиопатию чаще всего классифицируют по механизму обструкции пути оттока крови из левого желудочка.

Примерно у четверти больных гипертрофической кардиомиопатией гипертрофия перегородки является причиной обструкции пути оттока крови из левого желудочка во время систолы (рис. 4.2).



Рис. 4.1. Анатомическая классификация гипертрофической кардиомиопатии

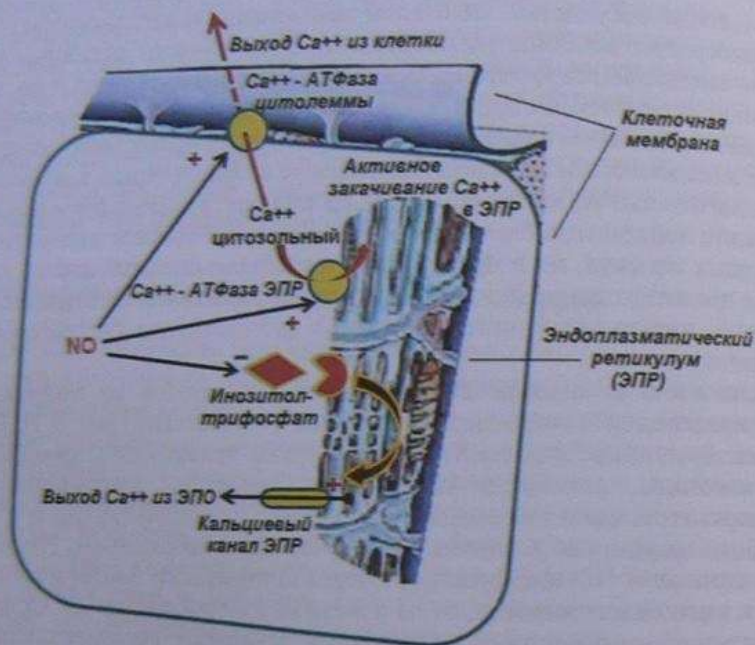


Рис. 9.3. Участие NO в регуляции обмена Ca^{++} на клеточном уровне

Другим, кроме NO, важным сосудорасширяющим фактором, который вырабатывается клетками эндотелия, является простаглицлин (prostaglandin I_2 , PGI_2). Наряду с вазодилатирующим эффектом, PGI_2 ингибирует адгезию тромбоцитов, уменьшает поступление холестерина в макрофаги и гладкомышечные клетки, а также препятствует высвобождению факторов роста, вызывающих утолщение сосудистой стенки. Как известно, PGI_2 образуется из арахидоновой кислоты под действием циклооксигеназы и PGI_2 -синтазы. Продукцию PGI_2 стимулируют различные факторы: тромбин, брадикинин, гистамин, липопротеиды высокой плотности (ЛПВП), адениннуклеотиды, лейкотриены, тромбоксан A2, тромбоцитарный фактор роста (PDGF) и др. PGI_2 активирует аденилатциклазу, что приводит к увеличению внутриклеточного циклического аденозинмонофосфата (цАМФ).

Кроме вазодилататоров, эндотелиальные клетки коронарных артерий продуцируют ряд вазоконстрикторов (рис. 9.4). Наиболее значимый из них — это эндотелин I.

Эндотелин I является одним из самых мощных вазоконстрикторов, способных вызывать длительное сокращение гладких мышц. Эндотелин I ферментативно производится в эндотелии из препропептида. Стимуляторами т.е. энергодефицит. Эндотелин I связывается со специфическим мембранным рецептором, который активирует фосфолипазу C и приводит к осво-



Рис. 9.4. Эндотелий и сосудистый тонус

бождению внутриклеточных инозитолфосфатов и диацилглицерола. Инозитолтрифосфат связывает рецептор на саркоплазматическом ретикулуме, что увеличивает высвобождение Ca^{2+} в цитоплазму. Повышение уровня цитозольного Ca^{2+} детерминирует усиление сокращения гладкой мышцы. При повреждении эндотелия реакция артерий на биологически активные вещества, в т.ч. ацетилхолин, катехоламины, эндотелин I, ангиотензин II извращается, например, вместо дилатации артерии при действии ацетилхолина развивается вазоконстрикторный эффект.

Эндотелий — компонент системы гемостаза. Интактный эндотелиальный слой обладает антитромботическим/антикоагулянтным свойством. Отрицательный (одноименный) заряд на поверхности эндотелиоцитов и тромбоцитов вызывает их взаимное отталкивание, что противодействует адгезии тромбоцитов на сосудистой стенке. Кроме того, эндотелиальные клетки продуцируют целый ряд антитромботических и антикоагулянтных факторов PGI_2 , NO, гепаринподобные молекулы, тромбомодулин (активатор протеина C), тканевой активатор плазминогена (t-PA) и урокиназу. Однако при эндотелиальной дисфункции, развивающейся в условиях поражения сосудов, эндотелий реализует свой протромботический/проко-