

I_f - КАНАЛЫ: ПОДЛИННЫЕ «ВОДИТЕЛИ» СЕРДЕЧНОГО РИТМА?

Б. Е. Толкачёв

Кафедра клинической фармакологии ВолГМУ

В этом обзоре раскрыты физиологическая значимость, основные отличительные свойства и молекулярная организация f -каналов, участвующих в генерации фазы «медленной диастолической деполяризации» в миоцитах синоатриально узла (узла Киса-Флека), ритмогенезе, а также в модуляции деятельности сердца автономной нервной системой.

Ключевые слова: синоатриальный узел, f -каналы, «пейсмейкерный» ионный ток, ивабрадин.

I_f -CHANNELS: AUTHENTIC «PACEMAKERS»?

B.E. Tolkachev

In this review the basic physiological significance, the main specific properties and the molecular structure of native f -channels participating in the generation of the phase of «slow diastolic depolarization» in myocytes of sinoatrial node (Keith and Flack node), and important for the heart rate and modulation of the cardiac function by autonomic nervous system are described.

Key words: sinoatrial node, «funny» channels, pacemaker ionic current, ivabradine.

Автоматизм сердца, то есть «способность сердечной мышцы к периодическому сокращению без каких-либо внешних воздействий за счёт собственных внутренних механизмов, играет одну из ключевых ролей в обеспечении непрерывной циркуляции крови, поддержании постоянства артериального давления и функционирования сердечно-сосудистой системы в целом» [11]. Физиологически столь важное свойство имеет миогенную природу и обусловлено наличием так называемой «проводящей системы сердца» — атипичной гладкомышечной ткани, состоящей из специализированных кардиомиоцитов, ответственных, во-первых, за спонтанную генерацию потенциала действия и, во-вторых, за проведение возникшего возбуждения на рабочие клетки миокарда.

В норме спонтанное возбуждение возникает в синоатриальном узле (SAN, сокр. от англ. SinoAtrial Node) — высокоспециализированной области, локализованной в стенке правого предсердия, откуда волна возбуждения распространяется на миокард предсердий, атриовентрикулярный узел и далее следует по пучку Гиса, заключённому в межжелудочковую перегородку, и волокнам Пуркиньюе, образующим субэндокардиальную сеть, на миокард желудочков.

Несомненно то, что в формировании сердечного ритма в целостном организме принимает участие множество механизмов как интра-, так и экстракардиального происхождения, однако преобладающей является точка зрения, согласно которой частота сердечных сокращений (ЧСС) главным образом определяется спонтанной периодической активностью нескольких наиболее возбудимых клеток синоатриального узла, который вследствие этого был назван истинным водителем ритма, или пейсмейкером первого порядка [1, 3]. Способностью к спонтанной генерации потенциала действия в той или

иной степени обладают кардиомиоциты всех отделов проводящей системы, однако их собственная ритмическая импульсация подавлена возбуждением, зарождающимся в синоатриальном узле, и снижается по мере пространственной удалённости от SAN, что позволяет говорить о явлении «градиента автоматии» [11]. Они получили название латентных водителей ритма, поскольку роль пейсмейкеров они приобретают только в случае повреждения ритмогенных структур синоатриального узла, либо утраты связи с ними.

Как известно, во время диастолы, в соответствии с наступлением механического расслабления, биоэлектрическая активность клеток рабочего миокарда снижается, при этом значения их мембранного потенциала приближаются к таковым в состоянии покоя (-80 мВ). Кардиомиоциты SAN, напротив, характеризуются наличием особой фазы «медленной диастолической деполяризации» в динамике протекания потенциала действия. После окончания потенциала действия, мембранный потенциал не стабилизируется на уровне максимального диастолического (-60/-70 мВ), а медленно снижается с приближённо постоянной скоростью до тех пор, пока он не достигнет критического значения, после чего возникает очередной потенциал действия. «Медленная диастолическая деполяризация» считается одной из важнейших причин, обуславливающих периодически повторяющуюся активность миокарда, и, соответственно, определяющих сердечный ритм. По этим причинам она закономерно стала объектом множества исследований, целью которых стало выяснения тонких клеточных механизмов, лежащих в основе её генерации.

Несмотря на продолжающиеся дебаты о том, что именно служит первопричиной наличия фазы медленной диастолической деполяризации, в настоящее время

мя общепризнанным считается то, что главная роль в возникновении, а также регуляции этой фазы принадлежит так называемым I_f -каналам (от англ. funny — забавный, необычный).

С момента открытия в 1979 году в кардиомиоцитах SAN кроликов, ионный ток, обусловленный наличием этих специфических каналов, был тщательно исследован [8]. В результате этого получены сведения о целом ряде важнейших особенностей этих каналов, которым они и обязаны своим названием [1, 2]:

- 1) полная активация при гиперполяризации мембраны;
- 2) медленная кинетика активации/деактивации;
- 3) смешанная ионная проницаемость для Na^+ и K^+ ;
- 4) двойная зависимость степени активации как от величины мембранного потенциала по окончании фазы реполяризации, так и от концентрации интрацеллюлярного цАМФ.

Потенциал реверсии для I_f -каналов составляет -20/-10 мВ, что указывает, во-первых, на смешанную проницаемость для ионов натрия и калия и, во-вторых, на то, что ионный ток является входящим при диастолических значениях мембранного потенциала. Отношение проводимостей для Na^+ и K^+ составляет порядка 0,27 [1, 2]. Эта величина возрастает при увеличении внеклеточной концентрации калия [1, 2]. Физиологическая значимость этого явления заключается в частичной компенсации брадикардического эффекта гиперкалиемии. Как известно, высокие экстрацеллюлярные концентрации K^+ деполяризуют мембрану, что в свою очередь, приводит к уменьшению числа f -каналов, способных быть активированными по завершению потенциала действия, и, следовательно, снижению скорости развития фазы медленной диастолической деполяризации.

Каким же образом происходит функционирование I_f -каналов?

Пейсмейкерный механизм, приводящий к генерации фазы медленной диастолической деполяризации в кардиомиоцитах проводящей системы сердца, может быть объяснён следующими последовательными процессами: активация f -каналов наступает во время фазы реполяризации, в течение которой мембранный потенциал достигает уровня -40/-50 мВ. Входящий через эти каналы ионный ток по своему эффекту является антагонистом замедленного выходящего калиевого тока, ответственного за процесс реполяризации, которая продолжается до тех пор, пока не будет достигнут уровень максимального диастолического потенциала (-60/-70 мВ). Процесс медленной деполяризации, обусловленный входящим через I_f -током, приводит к достижению порога активации быстрого входящего Ca^{2+} -тока и началу следующего потенциала действия. Во время его восходящей фазы (быстрой деполяризации) I_f -каналы инактивируются [3, 4].

Область синоатриального узла у млекопитающих богато иннервирована волокнами как парасимпати-

ческого, так и симпатического отделов вегетативной нервной системы, осуществляющих контроль сердечной деятельности через мускариновые холинергические и β -адренергические рецепторы соответственно [1, 3]. Симпатическая стимуляция, как известно, приводит к ускорению сердечной деятельности, вызывая положительные хронотропные (увеличение ЧСС) и инотропные (увеличение силы сокращений) эффекты. Парасимпатические влияния, напротив, оказывают отрицательные инотропные и хронотропные эффекты, уменьшают силу сокращений и замедляют сердечный ритм.

Исключительная физиологическая значимость I_f -каналов заключается не только в генерации спонтанного возбуждения, но также и модуляции сердечного ритма автономной нервной системой.

Как посредством f -каналов реализуются эффекты отделов вегетативной нервной системы?

Норадреналин и адреналин — нейротрансмиттеры симпатического отдела ВНС — индуцируют смещение порога активации этих каналов в сторону более положительных значений мембранного потенциала, увеличивая число каналов, способных быть задействованы в течение фазы диастолической деполяризации, и, следовательно, скорость её развития [3,4]. Механизм действия адреналина на f -каналы включает в себя три основных этапа [1]:

- 1) связывание адреналина с β_1 адренергическими рецепторами, приводящее к взаимодействию молекулы рецептора с стимулирующим G_s — белком;

- 2) активации фермента аденилатциклазы, увеличение биосинтеза цАМФ;

- 3) непосредственное связывание молекул цАМФ с I_f -каналами, приводящее в итоге к увеличению частоты сокращений сердца.

В норме имеет место тоническое вагусное влияние на деятельность сердца, экспериментально подтверждаемое тем, что при перерезке волокон блуждающего нерва, иннервирующих синоатриальную область, наблюдается стойкое увеличение частоты и силы сердечных сокращений. Отрицательные хроно-, а также инотропные влияния осуществляются парасимпатическим отделом при связывании ацетилхолина с М-холинорецепторами за счёт ингибирования фермента аденилатциклазы, что приводит к снижению концентрации внутриклеточного цАМФ — вторичного посредника модуляции активности I_f -каналов [2, 4]. Ацетилхолин вызывает увеличение порога активации (смещение кривой на графике влево, в сторону более отрицательных значений мембранного потенциала), не влияя на общее количество каналов, способных к проведению ионного тока [1] (рис. 1).

Таким образом, ацетилхолин, как и норадреналин, лишь изменяют величины потенциала, при котором увеличивается вероятность перехода каналов из закрытого состояния в открытое, без изменения их суммарной проводимости [1, 3].

В ранних исследованиях действие ацетилхолина, замедляющее частоту сокращений сердца, было объяснено открытием холинзависимых калиевых каналов. Однако же впоследствии было доказано, что отрицательные хроно- и инотропные эффекты, имеющие парасимпатическую природу реализуются именно за счет ингибиторного воздействия на I_f -каналы. Концентрация ацетилхолина, необходимая для этого гораздо ниже той, что требуется для открытия калиевых каналов [1, 4].

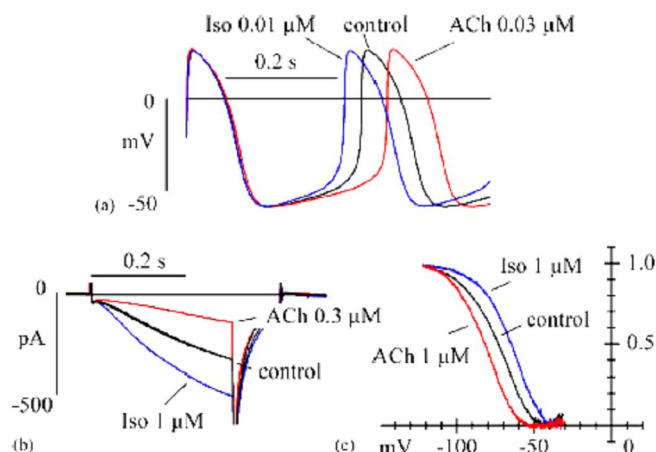


Рис. 1. Модуляция сердечного ритма автономной нервной системой посредством изменения величины ионного тока через f -каналы: (а) изопреналин (адреномиметик) ускоряет, а ацетилхолин замедляет частоту спонтанной активности в изолированных кардиомиоцитах SAN путём уменьшения крутизны нарастания диастолической деполяризации; (б) изопреналин увеличивает, а ацетилхолин уменьшает I_f -ток во время ступенчатой активации каналов; (с) это связано со сдвигами кривой, отражающей зависимость между числом задействованных I_f -каналов и величиной мембранного потенциала [3]

Важно отметить, что модификация активности каналов, происходящая при увеличении либо уменьшении внутриклеточной концентрации цАМФ не является киназозависимой, осуществляется путем прямого связывания с каналом, а не ковалентной модификацией (фосфорилированием/дефосфорилированием), хотя и этот механизм регуляции считается возможным [1,2,4].

Как уже было сказано, несмотря на доказанную роль I_f -каналов в генерации и регуляции фазы медленной диастолической деполяризации, в целомном формировании сердечного ритма принимают множество механизмов как экстра-, так и интракардиального происхождения [1, 7]. Примером одного из последних считается изменение внутриклеточной концентрации кальция за счёт его быстрого обмена между цитозолем и эндоплазматическим ретикуломом с вовлечением $\text{Na}^+ - \text{Ca}^{2+}$ — антипорта. Ингибирование выхода ионов Ca^{2+} из цистерн эндоплазматического ретикула замедляет сердечный ритм и препятствует его ускорению, вызванному стимуляцией β -адренорецепторов. Этот факт стал поводом к предположению, что именно Ca^{2+} является посредником изменения

ритма сокращений под влиянием адреналина. Может быть показано, что в этих же условиях нарушается адренергическая регуляция I_f -каналов, однако при этом их цАМФ-зависимая модуляция не затрагивается. Следовательно, главной причиной брадикардального эффекта при ингибировании β -адренорецепторов является их функциональное разобщение с I_f -каналами, и поддержание Ca^{2+} -гомеостаза нельзя считать независимым механизмом регуляции спонтанной активности водителей ритма [3, 7].

Существенный прогресс в понимании молекулярных основ функционирования пейсмекерных I_f -каналов был осуществлён в конце 1990-х годов в связи с клонированием их субъединиц — семейства так называемых HCN-каналов, активирующихся при гиперполяризации мембраны и утрачивающих способность к проведению ионного тока при связывании с циклическими нуклеотидфосфатами (HCN — сокр. от англ. *Hyperpolarization-activated, Cyclic Nucleotide-gated*) [1, 2]. У млекопитающих было выделено четыре изоформы этих белковых молекул (HCN1-4), при этом у человека, гены, кодирующие каждую из них, локализованы в разных хромосомах [2, 3]. По структуре они являются тетрамерами, причём каждая из субъединиц характеризуется наличием шести трансмембранных доменов (S1—S6), из которых S4 и S5 формируют пору канала. HCN-субъединицы имеют вольт-сенсорный участок на положительно заряженном S4 домене, а также домен связывания циклического нуклеотидфосфата (CNBD — cyclic nucleotide binding domain), локализованном на С-терминальном фрагменте белковой молекулы (рис. 2). Установлено, что последний участвует в тоническом поддержании канала в закрытом состоянии. [1, 2].

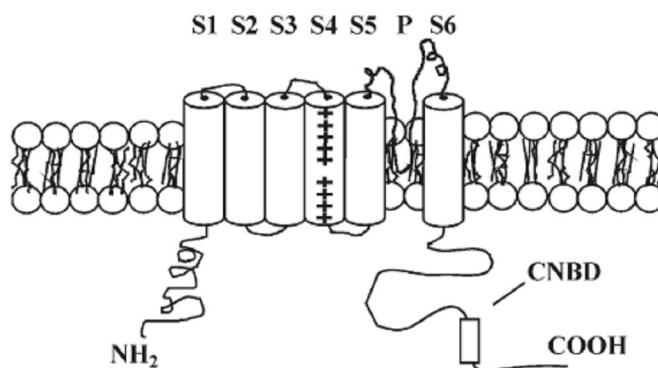


Рис. 2. Схематическое изображение доменной организации HCN-канала — субъединицы нативных I_f -каналов [2]

Сравнение аминокислотной последовательности различных изоформ показало, что трансмембранные домены, по сути формирующие ядро молекулы, а также CNBD-домены являются высоко консервативными, идентичными более чем на 80 % у различных изоформ. Однако аминокислотный состав N- и С-терминальных фрагментов каналов существенно различается, что позволяет сделать предположение о том, что именно

они ответственны за некоторые особенности биофизических свойств отдельных изоформ, включая пороги активации, кинетику активации/деактивации, а также другие характеристики [1, 2].

Активация, возникающая при связывании цАМФ как истинными f -каналами, так и их HCN аналогами, связана со смещением порогов активации в сторону более положительных значений мембранного потенциала, но максимальный уровень смещения существен среди четырёх изоформ [1, 2]. Вероятнее всего, это обусловлено различной степенью базального ингибиторного взаимодействия С-терминального фрагмента с трансмембранными доменами в гораздо большей степени, нежели вариабельной аффинностью связывания цАМФ с CNB-доменом [1].

Каким образом повышение концентрации цАМФ приводит к увеличению числа функционирующих I_f -каналов?

Для объяснения сигмоидального характера цАМФ-индуцированного повышения числа открытых f -каналов вследствие увеличения потенциала их активации была предложена аллостерическая гипотеза, согласно которой пейсмейкерные каналы рассматриваются как тетрамеры, и каждая из четырёх субъединиц, имеющая вольт-сенсорный участок и домен связывания цАМФ, подчиняется принципу кооперативности: при переходе из закрытого состояния в открытое одной из них, соответствующие конформационные перестройки претерпевают и все остальные субъединицы [1, 2, 4]. Аллостерическая гипотеза приводит к достаточно интересному заключению: для того, чтобы рассчитать активирующее действие цАМФ, не следует предполагать, что непосредственное связывание этих молекул с закрытыми каналами приводит к их открытию. В действительности, для этого нужно лишь учитывать, что цАМФ обладает более высоким сродством к открытым каналам, нежели к закрытым. Путем связывания цАМФ устраняется тоническое ингибирование канала f -канала С-терминальным участком, открытое состояние, таким образом, стабилизируется и становится преобладающим [1, 4] (рис. 3).

Более детальная оценка распространённости в тканях отдельных изоформ была получена с помощью методов молекулярной биологии (иммуномаркировки, северного блоттинга, высокочувствительного анализа с помощью защиты от рибонуклеазы и т.д.). Было установлено, что в сердце млекопитающих имеет место экспрессия изоформ HCN1, HCN2 и HCN4, с существенным преобладанием последней в синоатриальной области [1, 3].

Отличия в кинетических и модулирующих свойствах нативных каналов в тех или иных областях сердца могут быть отражены простым различием в экспрессии отдельных изоформ HCN. Однако элементарного электрофизиологического анализа недостаточно для выявления молекулярной организации I_f -каналов, поскольку необходимо учитывать несколько условий, способных существенным образом влиять на их свой-

ства [1, 2]. К примеру, нативные каналы могут представлять собой гетероолигомерные структуры и вследствие этого обладать промежуточными характеристиками, в зависимости от того, какие именно HCN-изоформы принимают участие в их образовании [2]. Кроме того, активность HCN-каналов может быть модифицирована взаимодействием со вспомогательными β -субъединицами, структурными протеинами, компонентами цитоскелета. Это позволяет предположить наличие «эффекта-окружения», иначе говоря тесной взаимосвязи между биофизическими свойствами этих изоформ и тем, в каких именно условиях протекает их функционирование [1, 2, 3].

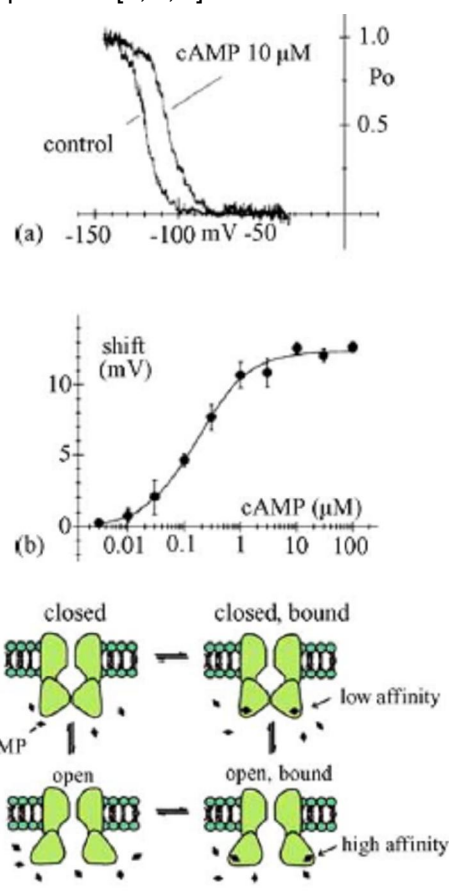


Рис. 3. Модуляция функциональной активности f -каналов под влиянием цАМФ: (а) смещение графика активации f -каналов к более положительным значениям мембранного потенциала; (б) зависимость величины смещения от концентрации цАМФ; (с) аллостерическая модель, согласно которой молекула цАМФ связывается с f -каналом в открытом состоянии гораздо прочнее, нежели в закрытом [3]

Блокаторы ионных каналов представляют собой молекулы, ингибирующие, частично или полностью, прохождение потока ионов через пору канала. Применение селективных блокаторов дает возможность установить вклад определённого типа ионных каналов в формировании биоэлектрической активности клетки [1]. Исключительное значение I_f -каналов, состоящее не только в пусковых, но и корректирующих влияниях на ритмическую активность сердца, закономерно сделало их объектом множества исследований, одной из

целей которых является поиск соединений, способных специфически взаимодействовать с этими каналами, за счёт чего появляется возможность направленно влиять на сердечный ритм [4, 6].

Снижение ЧСС терапевтически обосновано для таких кардиологических состояний как хроническая стенокардия, ишемическая болезнь сердца и др., связанных с повышенным риском остановки сердца, поскольку замедление ритма, как известно, улучшает миокардиальную перфузию во время пролонгированной диастолы, а также понижает потребность сердечной мышцы в обеспечении кислородом [3, 6, 10].

За последние годы было найдено несколько специфических блокаторов I_f -каналов. Эти молекулы, первоначально названные истинными «брадикардальными» агентами, способны индуцировать замедление сердечного ритма за счёт увеличения продолжительности фазы медленной диастолической деполяризации, без появления заметных побочных инотропных эффектов, типичных для препаратов, активно применявшихся ранее для замедления частоты сокращений сердца, таких как антагонисты кальция и β -адреноблокаторы [1, 3, 4].

Однако в настоящее время единственным представителем вышеназванного семейства брадикардальных агентов, допущенным до использования в клинической практике, является препарат ивабрадин (рис. 4) (Прокоралан®, Кораксан®) [6, 9], демонстрирующий более высокую степень специфичности к f-каналам синоатриального узла, нежели его предшественники — фалипамил, затебрадин и цилобрадин (производные верапамила — распространённого блокатора Ca^{2+} -каналов) [1].

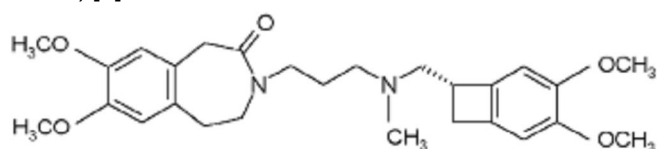


Рис. 4 Структура молекулы ивабрадина [5]

Типичным свойством, характерным для большинства препаратов, снижающих ЧСС, является зависимость производимого ими эффекта от функционального вовлечения f-каналов в генерацию диастолической деполяризации [1, 5]. Следствием этого является аккумуляция эффекта ингибирования препаратом ионного тока в зависимости от степени активации соответствующих каналов. Наличие такого свойства особенно полезно при терапевтическом использовании, поскольку за счет него удается, во-первых, уменьшить риск развития тяжелой брадикардии (ЧСС менее 40 уд/мин.), во-вторых, добиться наибольшего снижения ритма при высоких значениях ЧСС, когда достижения брадикардального эффекта препарата наиболее желаемо [4, 6].

При исследовании действия ивабрадина на I_f -каналы изолированных миоцитов синоатриального узла было установлено, что препарат обладает высокой се-

лективностью, не затрагивая другие ионные каналы (замедленный K^+ -ток, L- и T-типы Ca^{2+} -каналов), при этом I_f -ток стойко уменьшается [1, 5]. Данный эффект ивабрадина присущ и его предшественникам, таким как затебрадин или цилобрадин, воздействие которых на f-каналы в целом сводится к снижению максимальной проводимости, без изменения величины потенциал-зависимой активации каналов [1, 4]. Блокада ионного тока ивабрадином происходит с внутриклеточной стороны мембраны, преимущественно в том случае, если каналы находятся в открытом состоянии. Наличие в структуре молекулы препарата положительно заряженного четвертичного иона аммония предопределяет тенденцию к более легкому перемещению молекулы сквозь пору канала с интрацеллюлярной поверхности мембраны к наружной во время её деполяризации, когда ионный ток является выходящим из клетки и начинается естественная инактивация f-каналов [1, 5] (рис. 5).

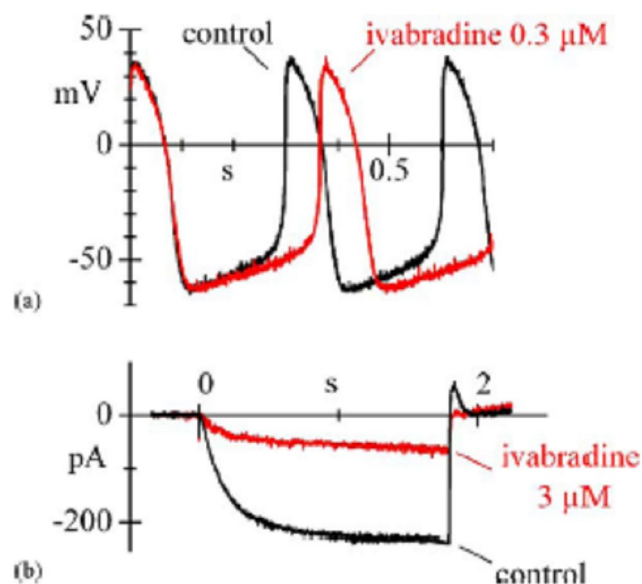


Рис.5. Ингибирование f-каналов препаратом ивабрадином: (а) увеличение продолжительности фазы медленной диастолической деполяризации приводит к замедлению сердечного ритма за счёт; (б) снижение ионного тока через пору f-канала [1, 3]

Отличительной особенностью ивабрадина по сравнению с другими брадикардальными препаратами является зависимость его ингибирующего воздействия на f-каналы от направления потока ионов через них [1, 3]. Экспериментально это было подтверждено следующим образом. Два исследуемых образца (а) и (б) подвергались периодической активации/деактивации (-100/+5 мВ) ионных каналов методом фиксации потенциала (*voltage-clamp*) в присутствии 0,003 ммоль/л ивабрадина. Вслед за наступлением полного блокирования ионного тока, образец (б) перфузировали раствором, содержащим ионы Cs^+ в концентрации 5 ммоль/л. Затем оба образца длительно гиперполяризовали до -100 мВ, после чего ступенчатая активация/деактивация (-100/+5 мВ) была возоб-

новлена. Cs^+ известен как неселективный блокатор f -каналов, действующий экстрацеллюлярно. Как и ожидалось, во время перфузии раствором солей цезия ионного тока не было зарегистрировано [1, 5]. Как видно из сравнение двух записей ионного тока, сделанных до и сразу после длительной гиперполяризации, частичное устранение блока происходит только в случае отсутствия ионов Cs^+ (а) (рис. 6).

Наиболее простым объяснением полученных результатов можно считать предположение, что длительной гиперполяризации самой по себе недостаточно для устранения блокады f -каналов — для этого необходимо наличие входящего ионного тока. Дополнительным свидетельством этого может служить опыт, в котором действие ивабрадина исследуется при различной концентрации ионов Na^+ в растворе, перфузирующем изолированные миоциты SAN. Как видно (рис. 7), при сниженном содержании натрия во внеклеточном пространстве кривая зависимости величины ингибирования f -каналов от приложенного потенциала смещается к более отрицательным значениям последнего [1].

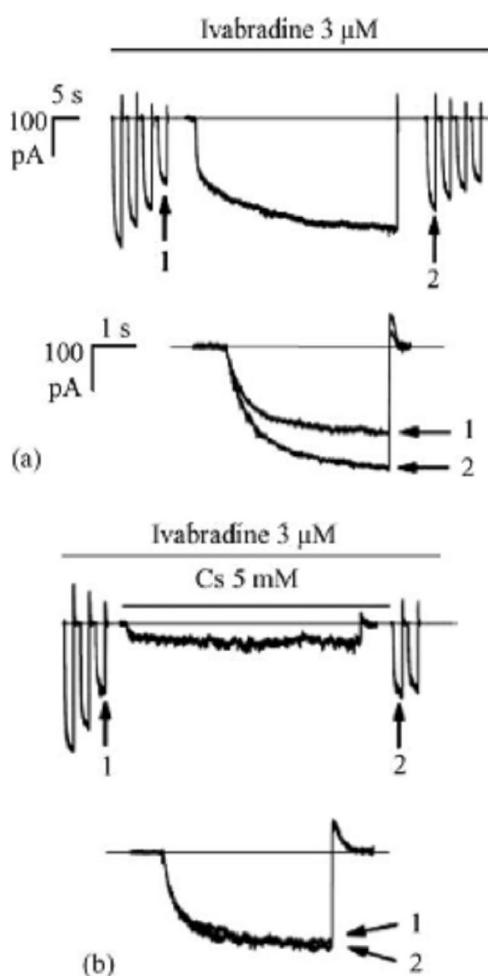


Рис. 6. Частичное уменьшение ингибирующего эффекта ивабрадина после длительной гиперполяризации мембраны (а) и отсутствие устранения блокады при одновременной перфузии исследуемого образца раствором, содержащим ионы Cs^+ (б) [3]

Таким образом, величину блокирования f -каналов в большей степени определяет именно электрохимический градиент, нежели абсолютная трансмембранная разность потенциалов. Иными словами, ингибирование f -каналов можно считать «ток-зависимым» [1, 3, 5]. Биологически эту специфическую особенность можно объяснить тем, что молекула ивабрадина «забрасывается» в пору с внутриклеточной стороны канала и конкурирует с ионами, транспортируемыми каналом, за соответствующие участки связывания в тот момент, когда поток ионов направлен из клетки во время деполяризации. При гиперполяризации ток ионов, имеющий противоположное направление — в клетку, способен «выбросить» молекулу ивабрадина из поры канала, тем самым устранив его блокирование [1, 3].

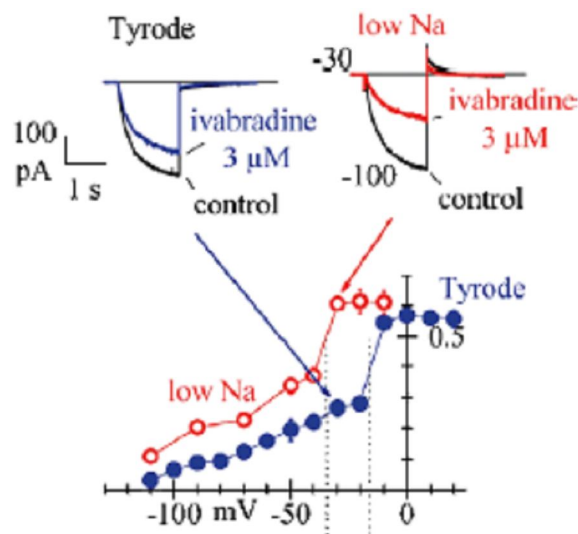


Рис. 7. Различие в эффектах воздействия ивабрадина в зависимости от внеклеточной концентрации натрия [1]

Испытания ивабрадина, проведенные на животных при экспериментальном моделировании ишемии миокарда, а также на пациентах с хронической стенокардией подтвердили кардиопротективную терапевтическую эффективность и продемонстрировали улучшенное восстановление сократительной способности пораженных участков миокарда [1, 6]. Наиболее важно то, что применение ивабрадина в концентрациях, необходимых для замедления сердечного ритма не сопровождается побочными инотропными эффектами, свойственными другим брадикардальными препаратами, за исключением ограниченных визуальных нарушений, связанных со взаимодействием ивабрадина с I_h -каналами сетчатки, сходными с I_f -каналами синоатриального узла [5, 6]. Частичное ингибирование I_h -каналов ивабрадином вызывает фотопсию (преходящее изменение яркости в ограниченной области зрительного поля), например при быстрой смене освещенности. Однако это побочное действие встречается довольно редко и его появление, как правило, не может стать причиной отмены назначения препарата и полностью совместимыми с продолжением его добровольного терапевтического использования [6].

Создание препаратов, являющихся специфическими ингибиторами f-каналов, имеет большие перспективы в плане фармакологической коррекции заболеваний, лечение которых связано с необходимостью замедления сердечного ритма. Однако развитие концепции биологических «водителей ритма» не сводится только лишь к поиску соединений, способных блокировать ионные каналы, обуславливающие генерацию спонтанной активности [3, 4]. Совершенно новым направлением служит разработка технологий получения биологических субстратов, которые, будучи перенесёнными в ткани (к примеру сердечную или нервную) с поврежденными, либо отсутствующими собственными пейсмейкерными каналами, могли бы усиливать или индуцировать способность к автоматии, спонтанному зарождению импульсации [1, 2]. Внедрение этих нанотехнологических методов в дальнейшем может стать основой для инновационного лечения наследственных патологий, которые обусловлены нарушением экспрессии белковых молекул, участвующих в построении ионных каналов. Кроме того, применение биологических «водителей ритма» в кардиологии вполне возможно в будущем вытеснить использование электронных кардиостимуляторов [1].

1. Baruscotti M., Bucchi A., DiFrancesco D. // *Pharmacol Ther.* — 2005. — № 107. — P. 59—79.
2. Accili E. A., Proenza C., Baruscotti M., et al. // *News Physiol Sci.* — 2002. — № 17. — P. 32—37.
3. DiFrancesco D. // *Pharmacol Res* — 2006. — № 53. — P. 399—406.
4. DiFrancesco D. // *European Heart Journal* — 2003. — 5 (Suppl. G). — P.19—25.
5. Bucchi A., Baruscotti M., DiFrancesco D. // *J. Gen. Physiol.* — 2002. — Vol. 120. — P. 1—13.
6. Shattock M., Camm J. // *Br. J. Cardiol.* — 2006. — № 13(1). — P. 27—35.
7. DiFrancesco D. // *Progress in Biophysics & Molecular Biology.* — 2006. — № 90. — P. 13—25.
8. Brown H. F., DiFrancesco D., Noble S. J. // *Nature.* — 1979. — № 280. — P. 235—236.
9. Adrian J. B. Brady Exciting developments in stable angina—the rise of the f-channels, *Heart and metabolism.* — 2006.
10. Sulfi S., Timmis D. // *Int. J. Clin. Pract.* — 2006. — Vol. 60, № 2. — P. 222—228.
11. Бабский Е. Б., Бердяев С.Ю. // Физиология кровообращения, физиология сердца: рук. по физиологии. — Л. Наука, 1980.