



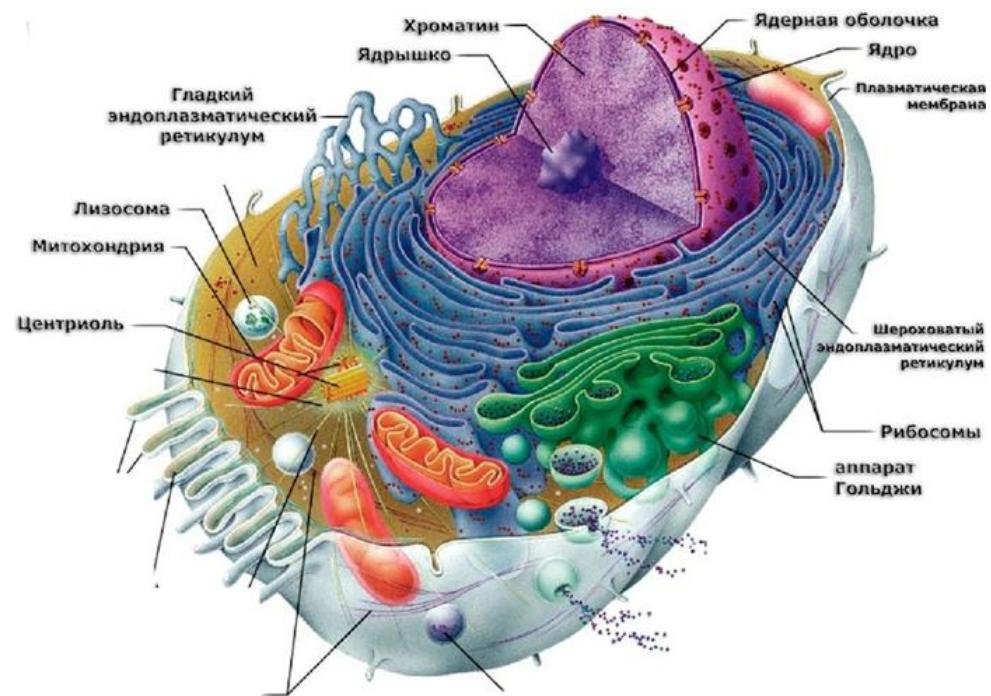
ФИЗИОЛОГИЯ СЕРДЕЧНО- СОСУДИСТОЙ СИСТЕМЫ (РЕГУЛЯЦИЯ ЛОКАЛЬНОГО КРОВООБРАЩЕНИЯ)

Проф. Г.И. Лобов
LobovGI@infran.ru

СПБ - 2024

ОБМЕН ВЕЩЕСТВ С ОКРУЖАЮЩЕЙ СРЕДОЙ - ВАЖНЕЙШИЙ ПРОЦЕСС ДЛЯ ЛЮБОЙ КЛЕТКИ

Для одноклеточного организма с этим нет проблем – эволюционно сформировались различные механизмы обмена веществами с окружающей средой – эндоцитоз, экзоцитоз, различные переносчики, ионные каналы и др.



Обмен веществ на уровне сосудов микроциркуляторного русла

Гомеостаз

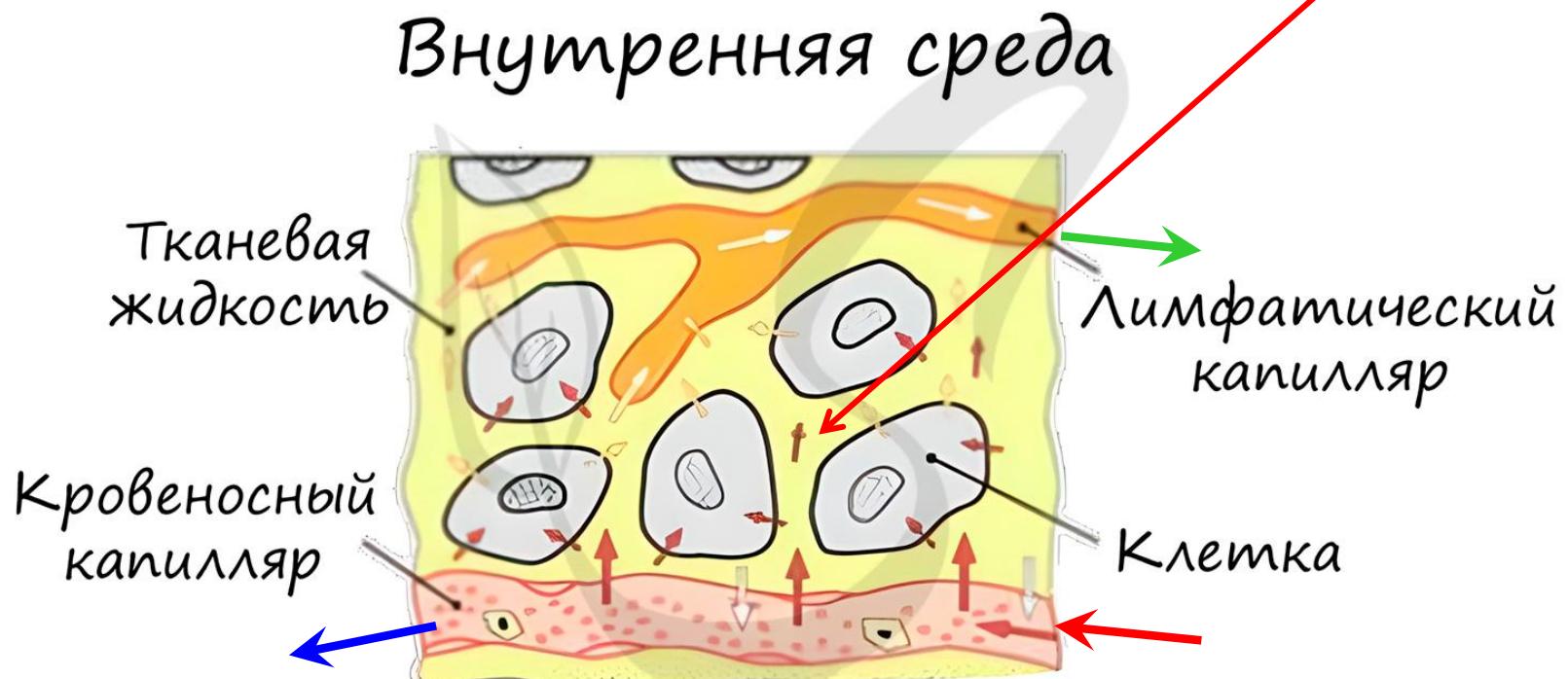
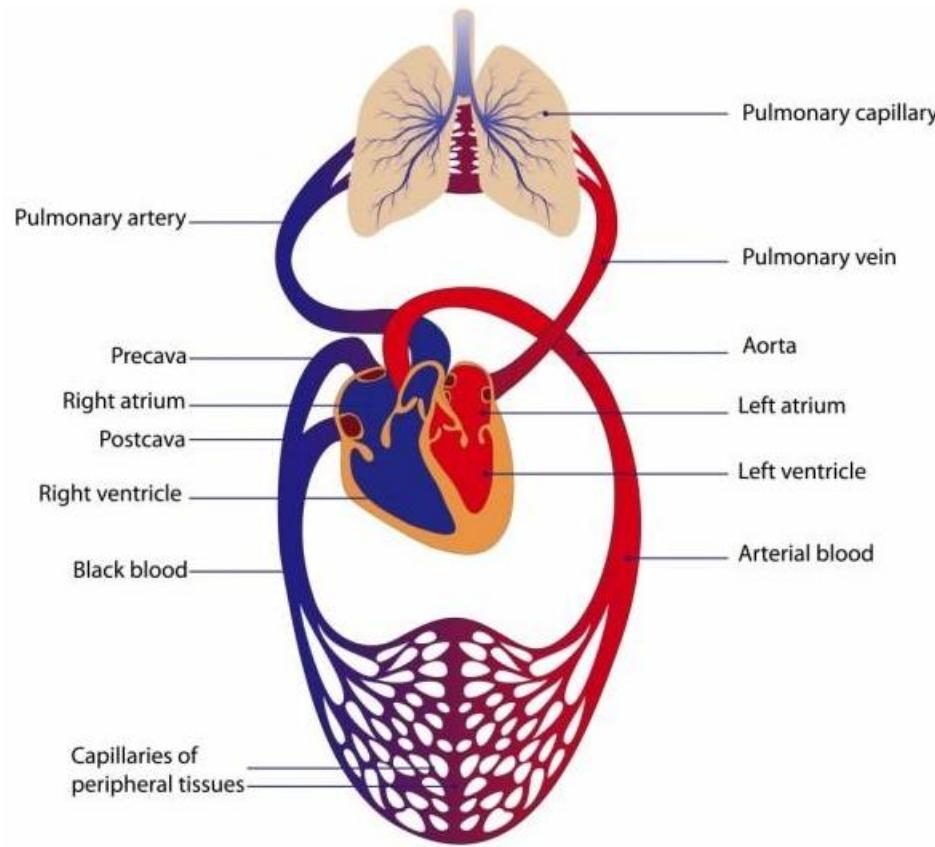


Схема сердечно-сосудистой системы млекопитающих



Три составляющих:

- 1) Централизованный насос (четырехкамерное сердце)
- 2) Трубопроводы (сосуды)
- 3) Транспортирующая жидкость (кровь)

С целью настройки эффективной работы ССС (обеспечения необходимого кровотока в тканях) все три составляющих эффективно регулируются.

Основная функция сердечно-сосудистой системы - транспортная

Что транспортируется:

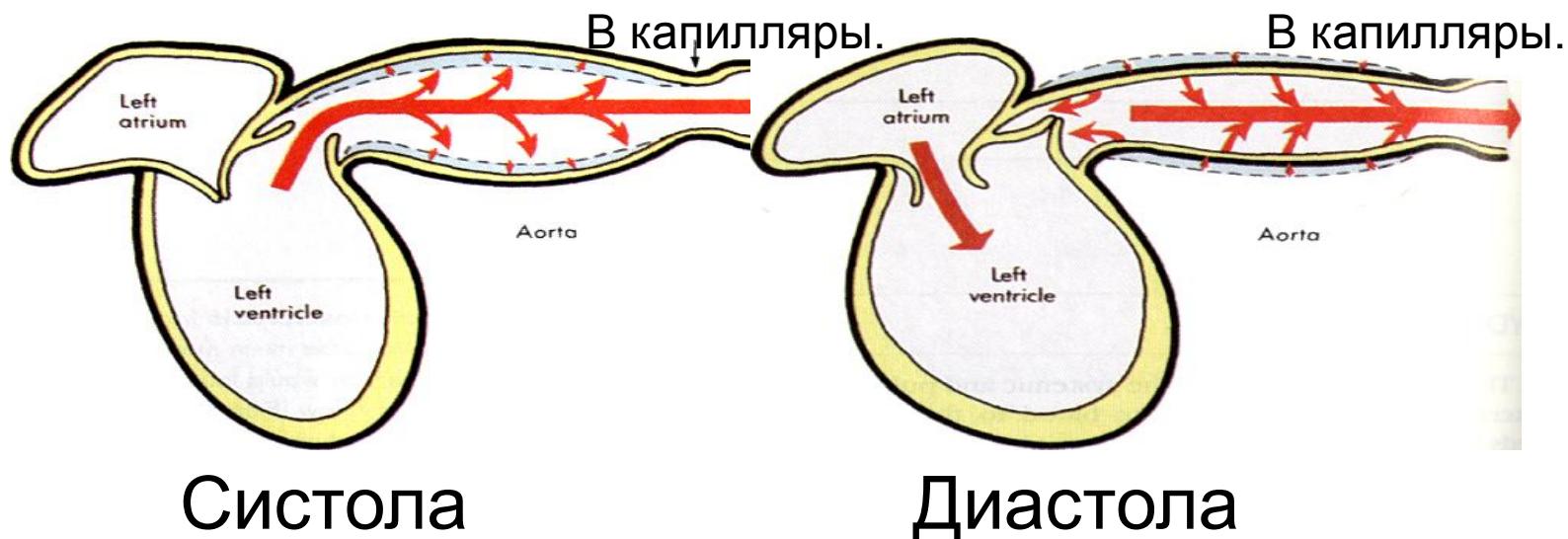
1. Вода
2. Аминокислоты, углеводы, продукты переваривания жиров
3. Электролиты
4. Метаболиты
5. Лейкоциты
6. Кислород и углекислый газ
7. Тепло
8. Гормоны и другие биологически активные вещества

Классификация кровеносных сосудов

1) амортизирующие (эластического типа): аорта, крупные артерии

Функции:

- амортизирующая функция (в систолу);
- обеспечение непрерывного тока крови (в диастолу).

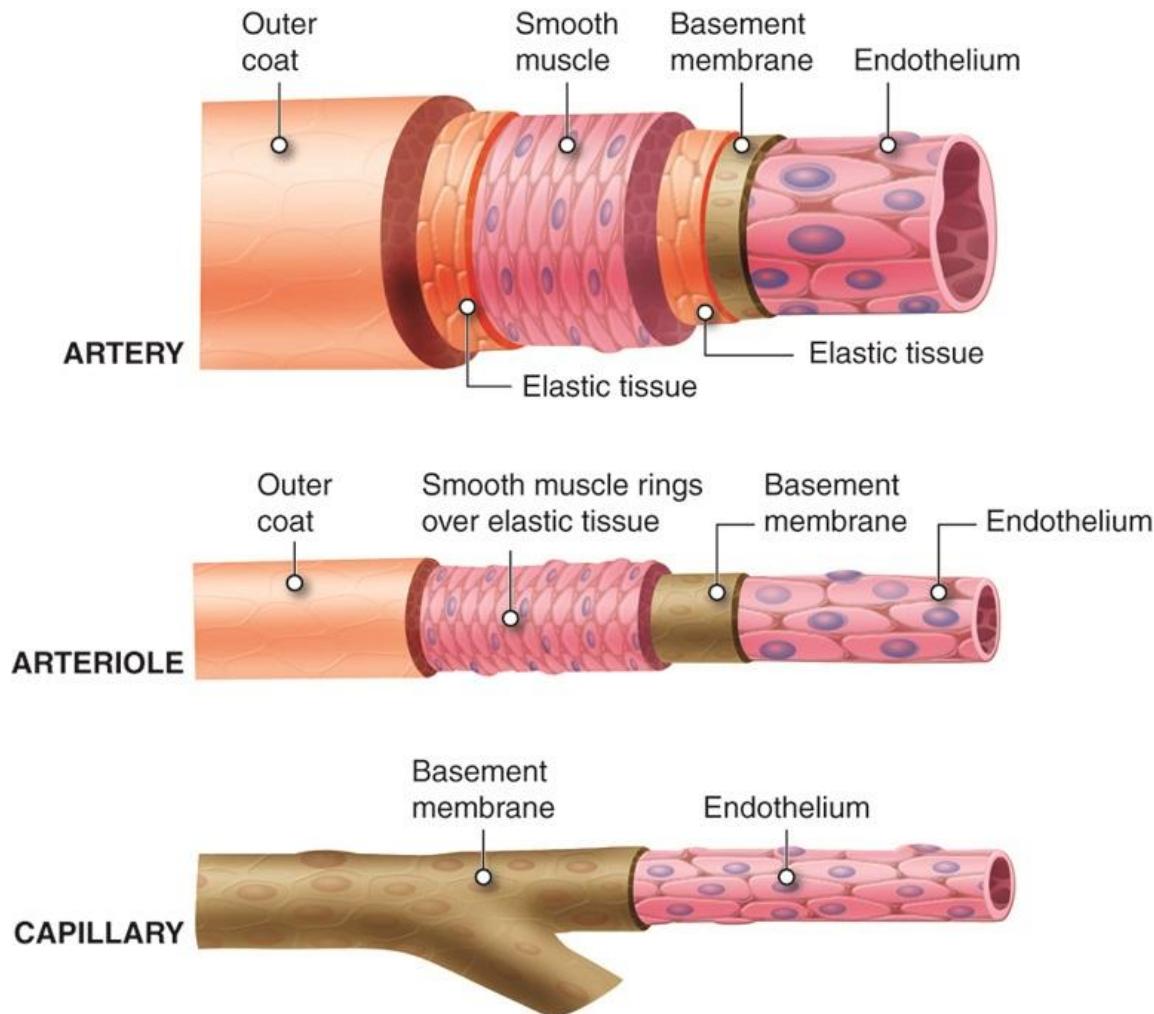


Кровеносные сосуды

2) резистивные (мышечного типа): мелкие артерии и артериолы

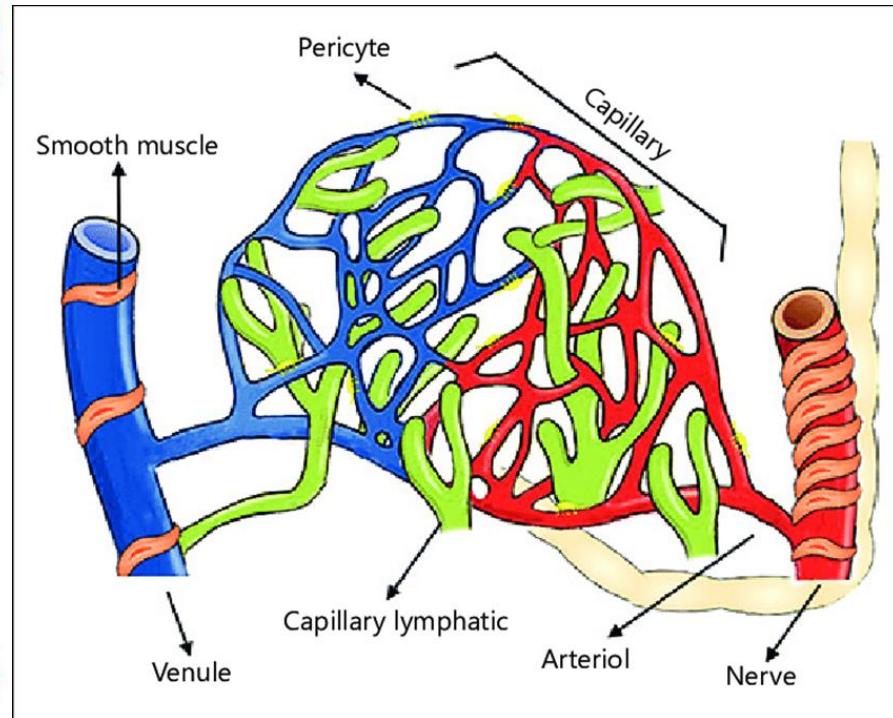
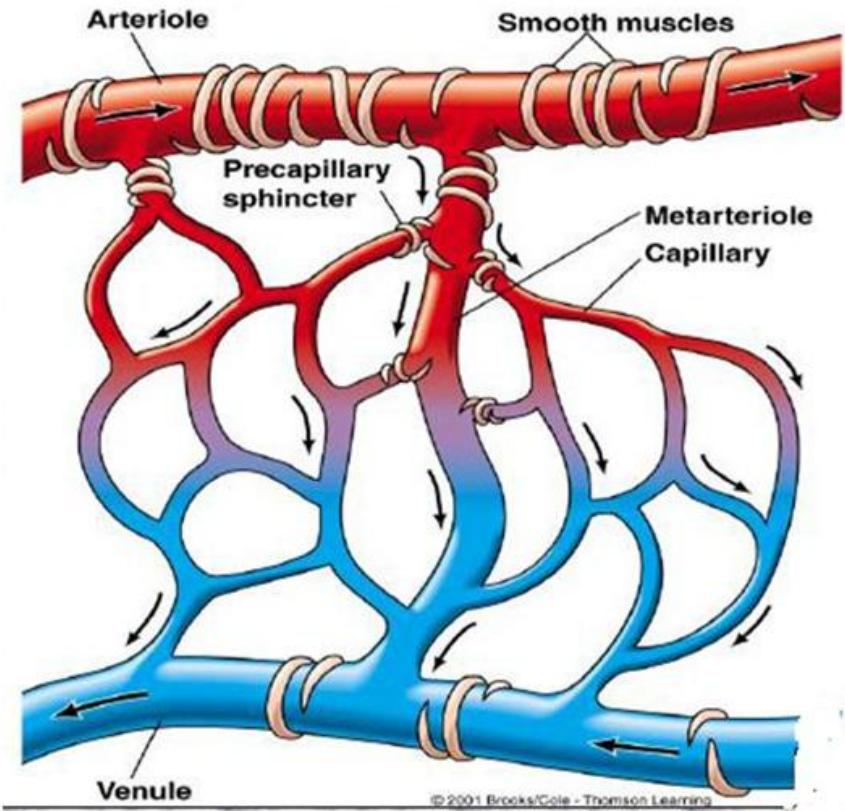
Функции:

- Регуляция системного АД
- Регуляция регионального кровотока



Кровеносные сосуды

3) микроциркуляторного русла:



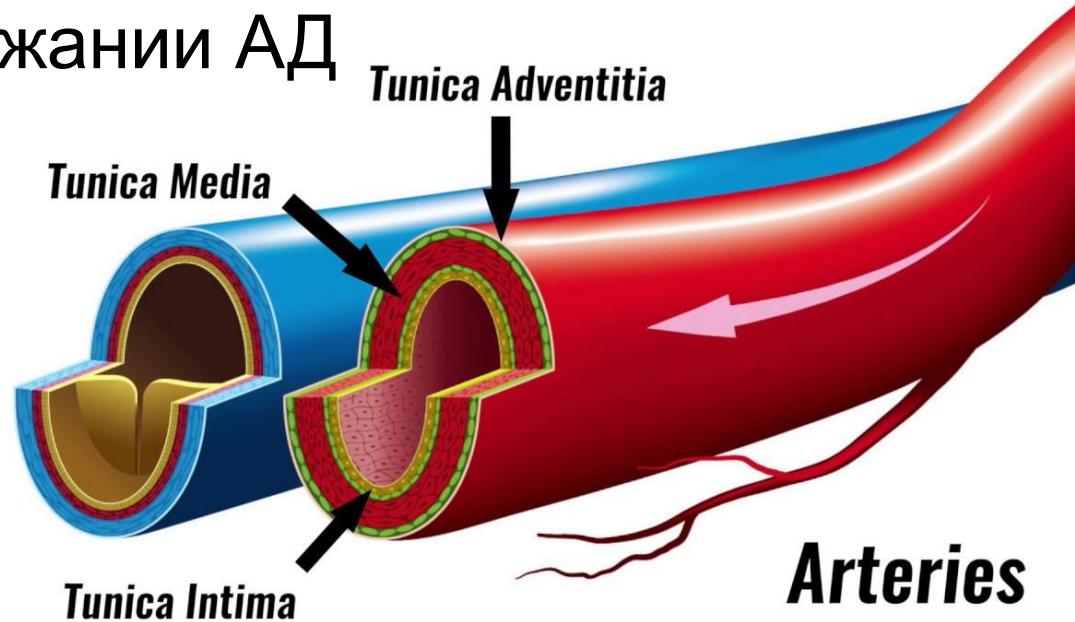
Основная функция - обменная

Кровеносные сосуды

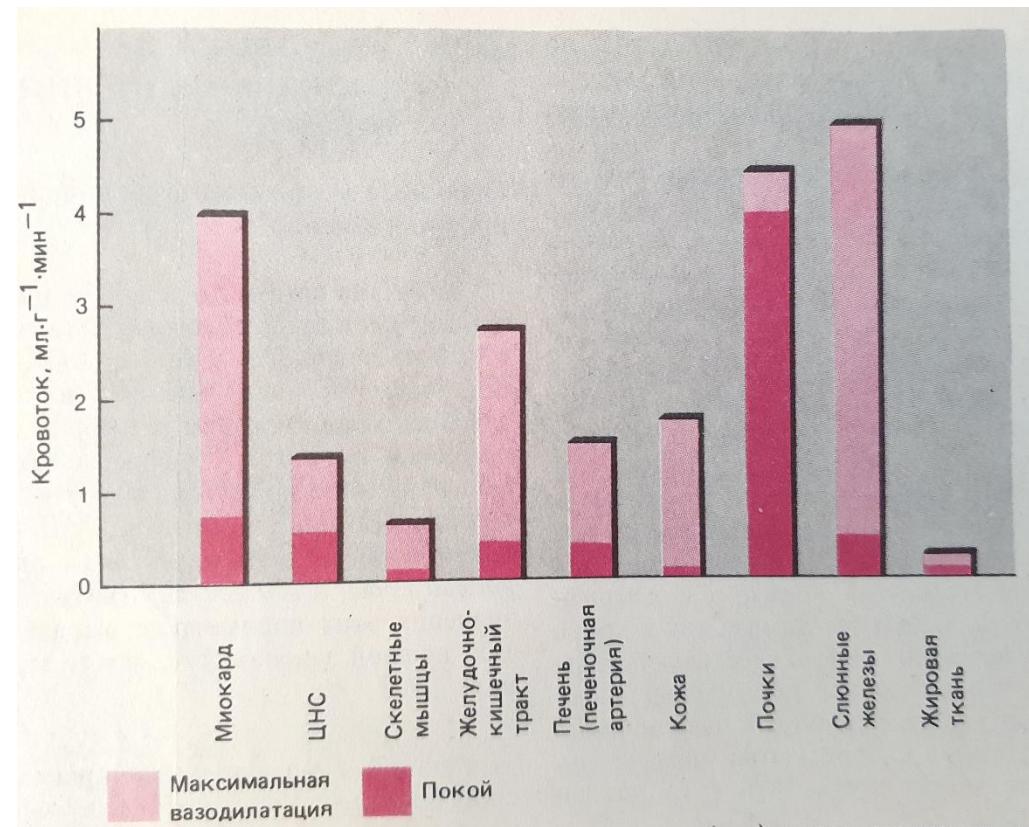
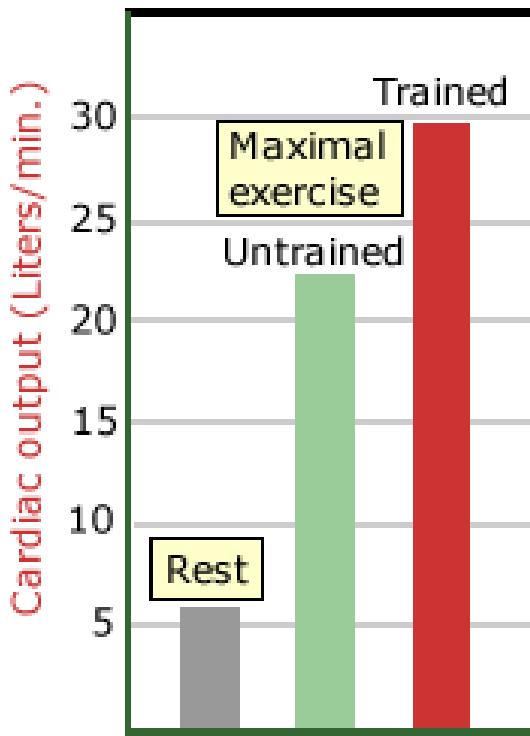
4) Аккумулирующие (емкостные): мелкие и средние вены

Функции:

- Резервуар крови (63% объема крови находятся в венах)
- Участие в поддержании АД



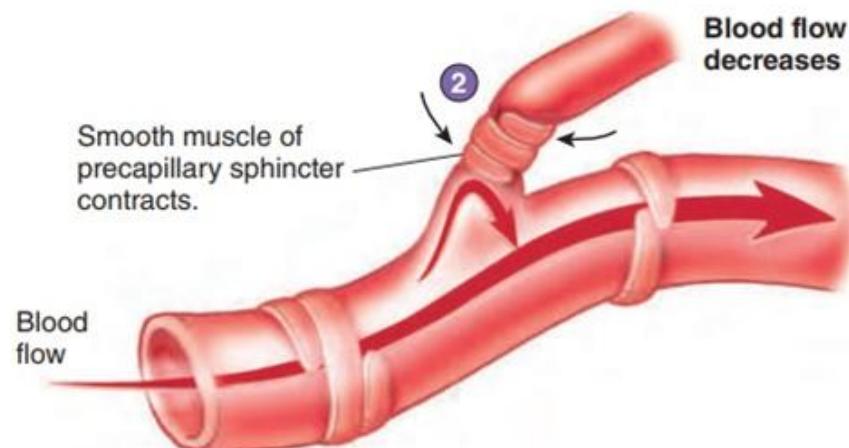
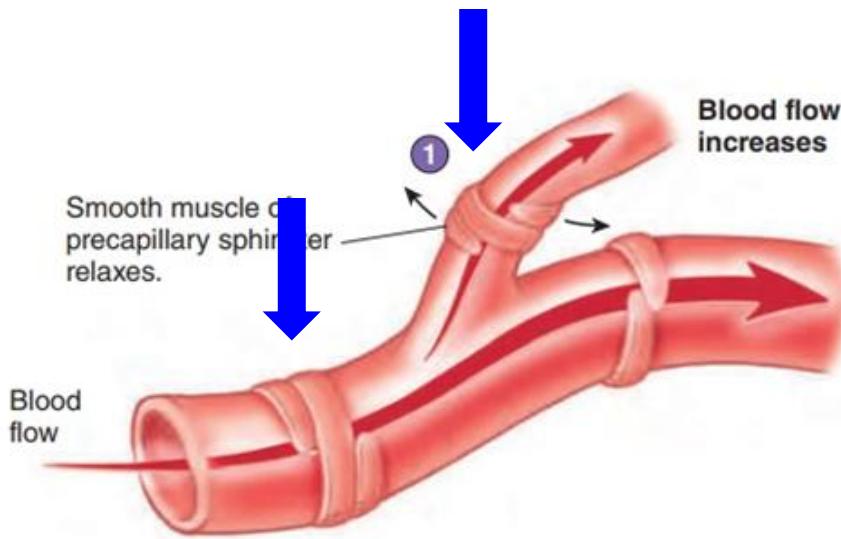
Кровоток в различных органах (в покое и при максимальной активности)



В головном мозге и почках (жизненно важные органы, которые должны функционировать постоянно, кровоток достаточно высокий и изменяется незначительно, **а в скелетных мышцах и коже** наблюдаются максимальные изменения кровотока.

Регуляция локального кровотока

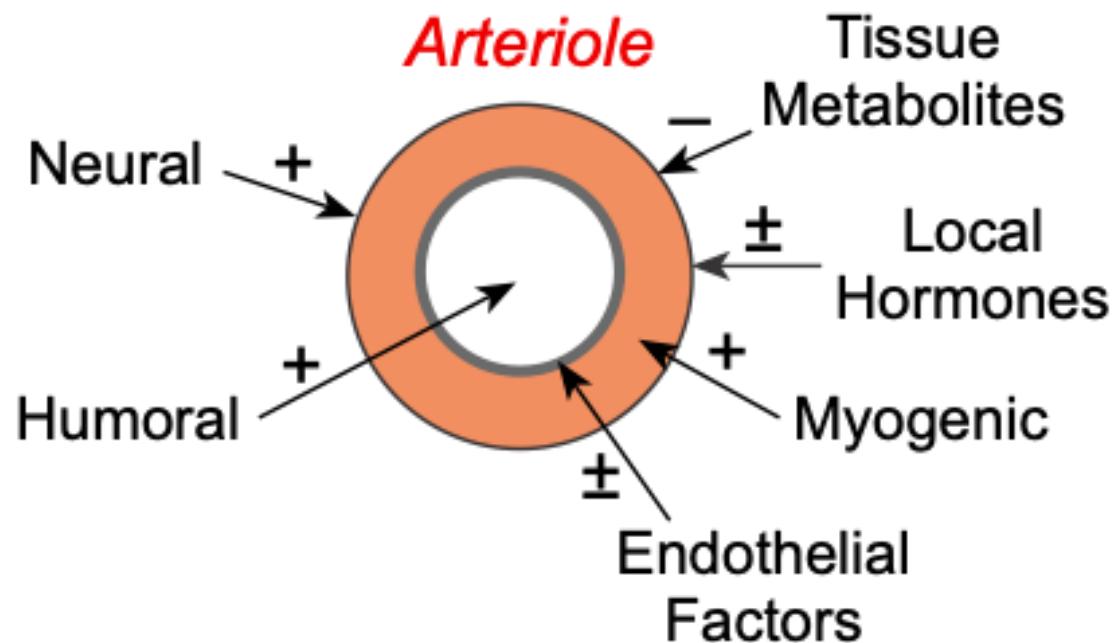
- Регуляция кровотока осуществляется на уровне **мелких артерий, артериол и прекапиллярных сфинктеров** путем **изменения сопротивления кровотоку**. Изменения кровотока осуществляются как за счет **локальных механизмов, так и посредством гуморальных и нервных влияний**. ГМК этих сосудов имеют множество различных рецепторов и реагируют на появление различных веществ и метаболитов.
- Важно помнить, что, поскольку **сопротивление сосудов обратно пропорционально четвертой степени радиуса**, небольшие изменения калибра сосудов вызывают очень большие изменения кровотока.



Регуляция локального кровотока

Extrinsic

Intrinsic



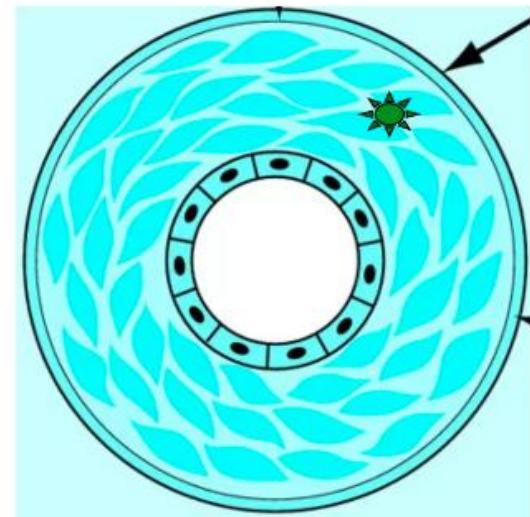
Сосудистый тонус



Vascular tone:

Basal Myogenic tone

- Spontaneous discharge of pacemakers cells
- Spread of AP
- Contraction of vascular smooth muscle

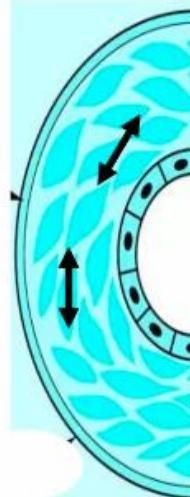


Сосудистый тонус

Myogenic theory

Autoregulation

- Blood flow is maintained relatively constant despite an increase B.P. How?



$$\text{Flow (F)} = \frac{\text{Pressure (P)}}{\text{Resistance (R)}}$$

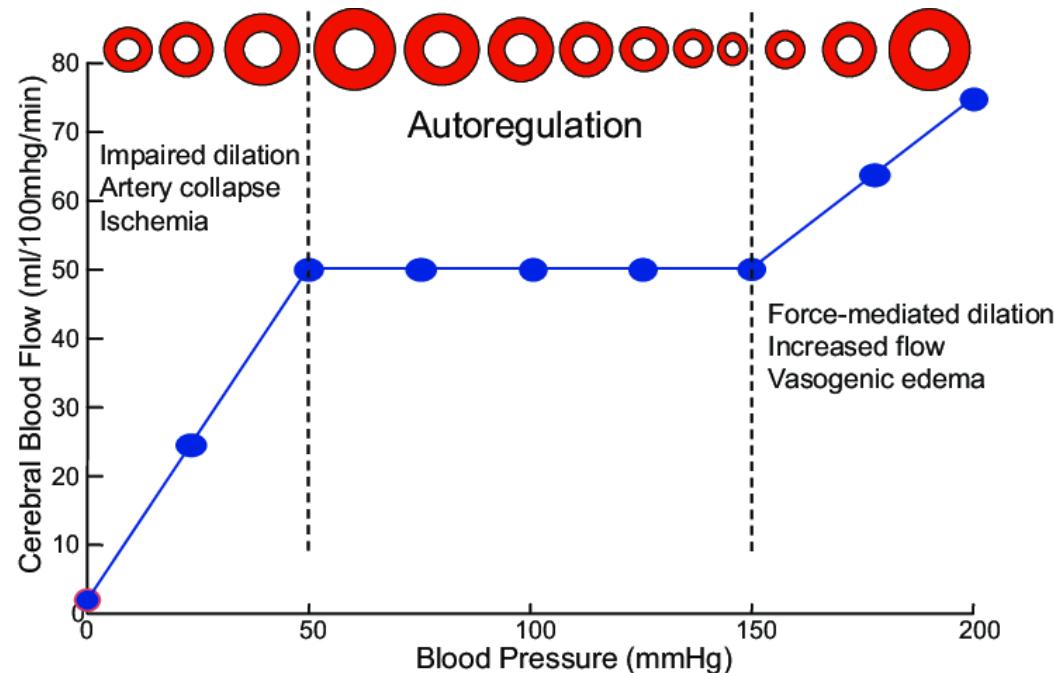

Incr. B.P.

→ Incr. stretch of
muscles

→ stretched muscles contract →
smaller radius → greater
resistance

Другие виды местной регуляции кровотока

Миогенная ауторегуляция – некоторые сосуды (например, головного мозга, почки) способны поддерживать постоянную объемную скорость кровотока при колебаниях давления.



Сосудистый тонус

Metabolic theory of Autoregulation



Decreased BP. and **blood flow** to a tissue cause

- Decreased arterial inflow → a fall in tissue P_0_2
- Decreased venous outflow → accumulation of **products of metabolism**:
 - Incr. PCO_2 → incr. $[H^+]$
 - Incr. heat → incr. ISF temperature
 - Incr. lactic acid → incr. $[H^+]$
 - Incr. osmolality
 - Release of K^+ (due to hypoxia)
 - Release of **adenosine** (since ATP synthesis is reduced)
- All these act on smooth muscles of precapillary resistance vessels to relax → increased radius → **increased blood flow (back to normal)**

VDMs:
Vasodilator
Metabolites

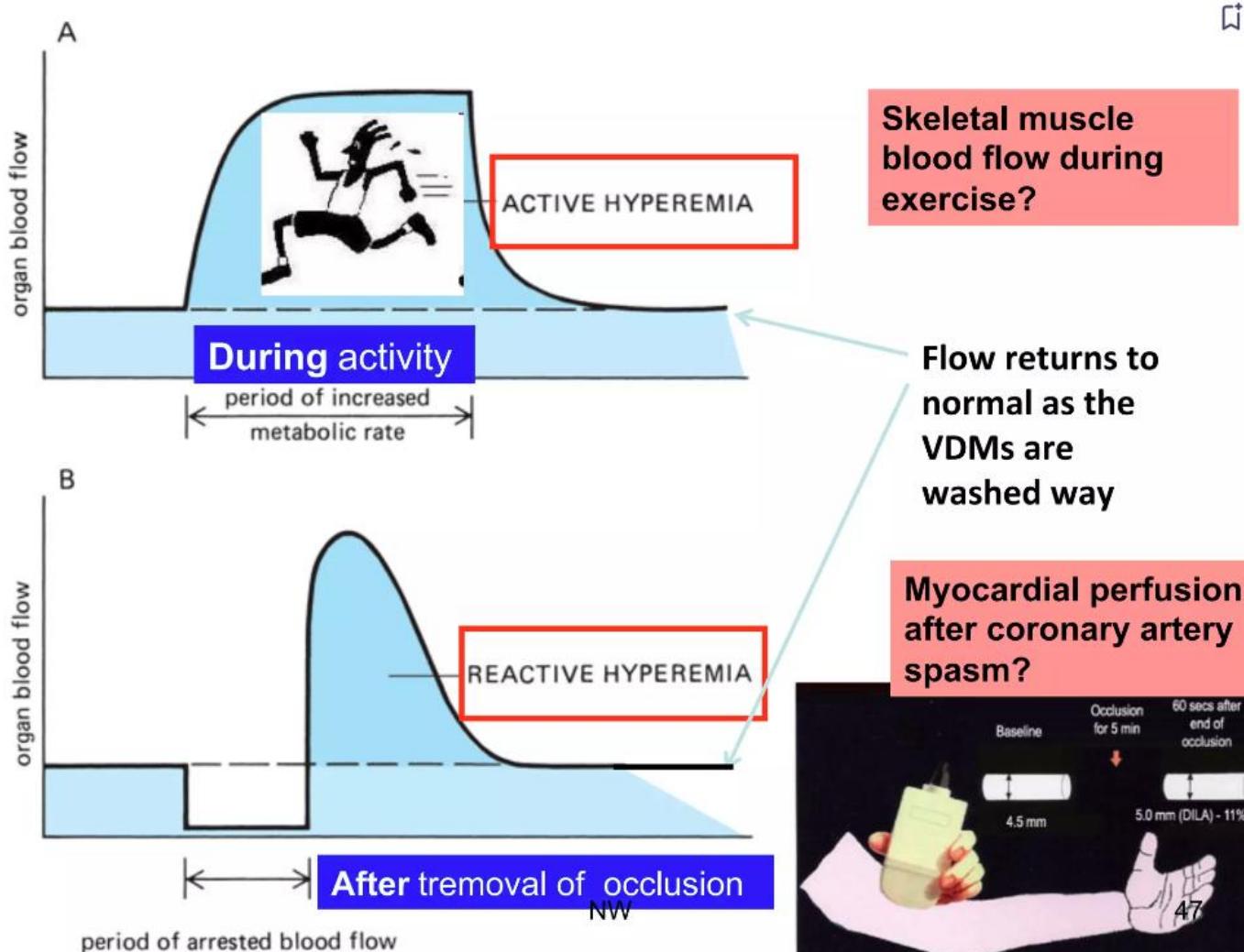
Сосудистый тонус

Metabolic theory of Autoregulation

Vasodilator metabolites cause Hyperaemia
(increased blood flow in the tissues)

- **Active hyperaemia:**
 - VDMs maintain the increased blood flow during increased metabolic activity of the tissue .e.g. exercising muscle
- **Reactive hyperaemia:**
 - Increase in blood flow in a tissue when its circulation is reestablished after a period of occlusion; and this **more than compensates** for a decrease in blood flow that has occurred during occlusion

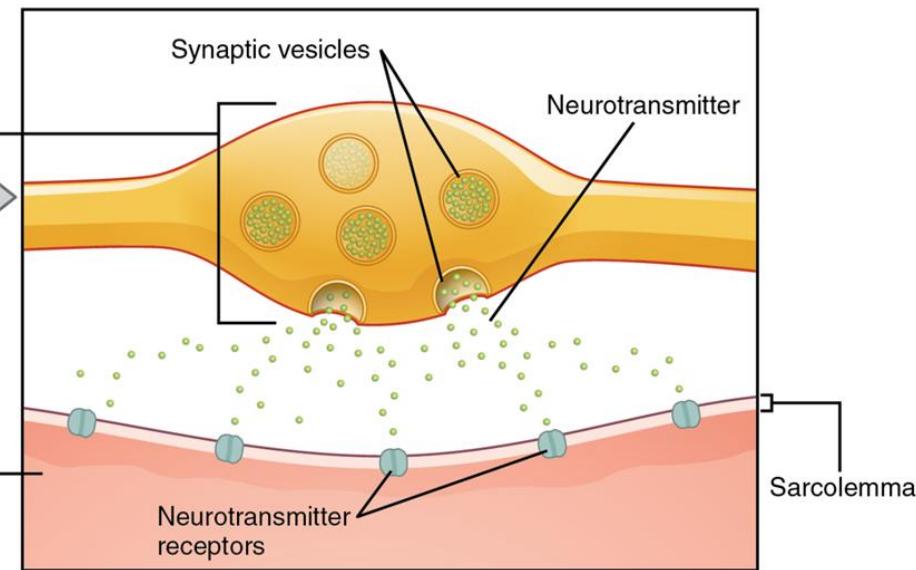
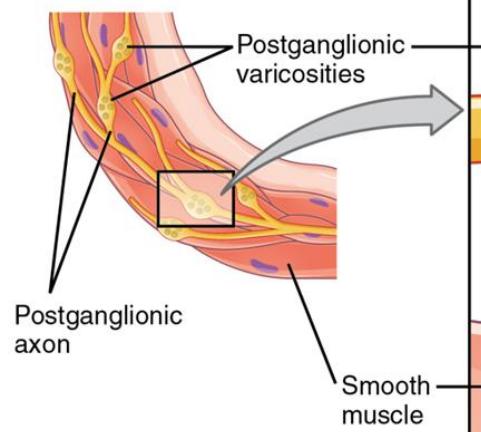
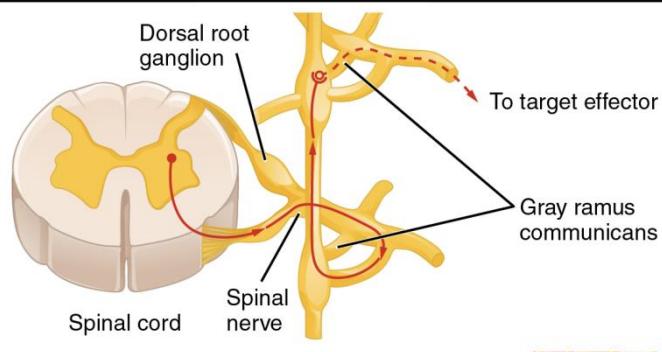
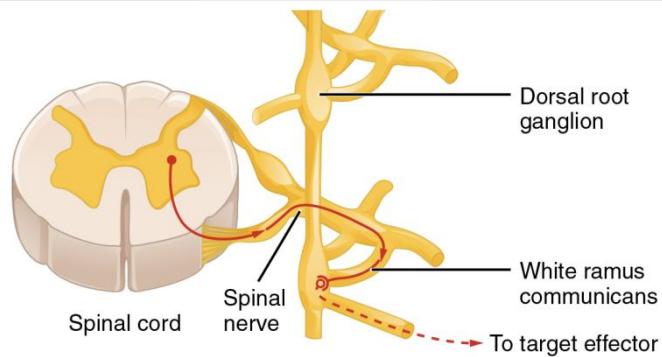
Сосудистый тонус



Нервная регуляция кровотока

- Нервная регуляция просвета сосудов (и кровотока) осуществляется ВНС (преимущественно – СНС). Симпатические нервы иннервируют практически все сосуды (кроме капилляров).
- В их окончаниях выделяется *норадреналин*, который приводит к сокращению ГМК артерий. *АТФ как котрансмиттер*
- Существуют симпатические вазодилататорные волокна (*дискуссии продолжаются*)?. Полагают, что дилатация достигается через активацию β_2 -адренорецепторов и продукцию NO. В коже человека хорошо известна активная вазодилатация, но нейромедиатор, ответственный за это расширение, неизвестен. В скелетных мышцах человека более ранние исследования предоставили косвенные доказательства, соответствующие симпатически опосредованной вазодилатации.
- Парасимпатические сосудорасширяющие холинергические волокна (наружные половые органы)
- Хотя у животных явно имеются чувствительные к атропину и NO- зависимые расширительные нервы скелетных мышц, в настоящее время мы думаем, что большинство «симпатических расширительных» реакций в мышцах человека обусловлены адреналином или местными холинергическими механизмами, стимулирующими высвобождение NO из сосудистого эндотелия. .

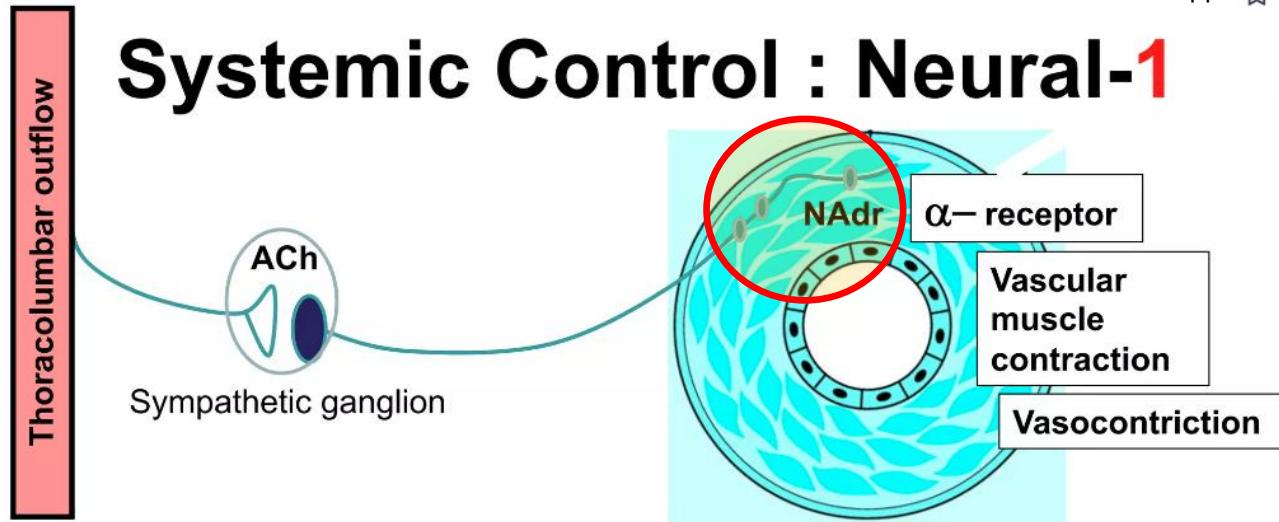
Симпатическая нервная система



Сосудистый тонус

снижение рН, гиперосмолярность, умеренное повышение концентрации ионов К+, аденоzinовых нуклеотидов **модулируют** высвобождение норадреналина

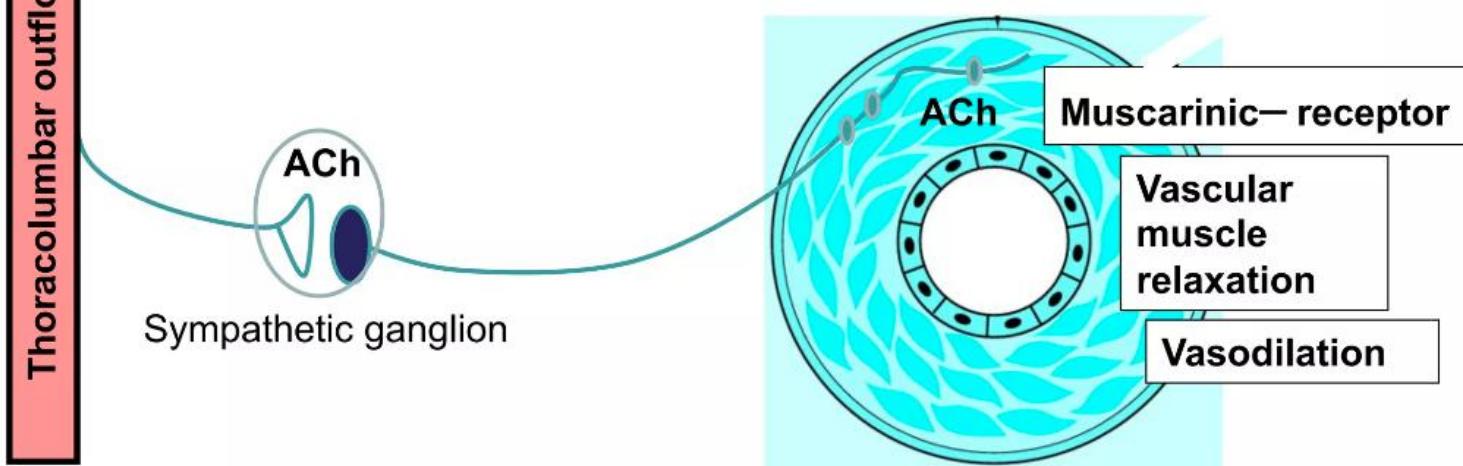
Systemic Control : Neural-1



- Continuous **Sympathetic noradrenergic discharge** (**Sympathetic tone**) maintains vascular tone
- **Most important control**
- moment to moment variation in vascular tone is effected by variation in sympathetic tone

Сосудистый тонус

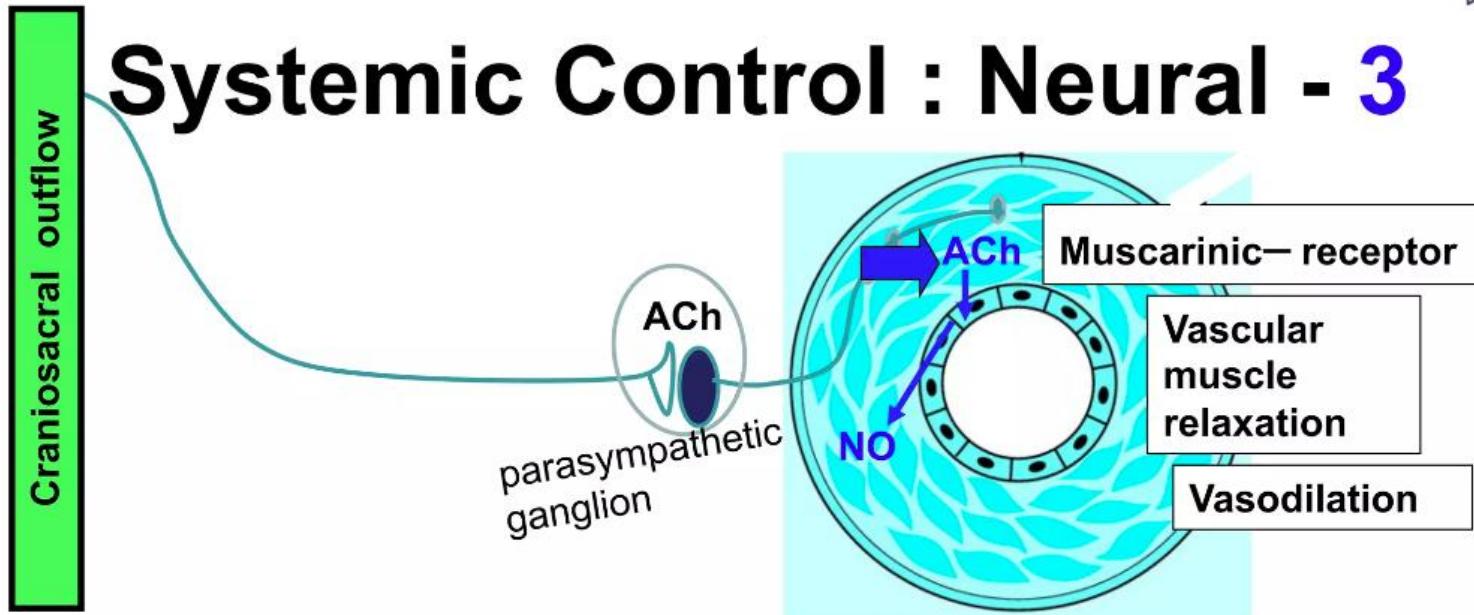
Systemic Control : Neural - 2



- **Sympathetic cholinergic vasodilator system** supplies the vessels of the **skeletal muscles**
- Not important for normal control
- Sudden **emotional** shock → activation of this system → pooling of blood in skeletal muscles of lower limbs

Сосудистый тонус

Systemic Control : Neural - 3



- Parasympathetic nervous system
- Not important for systemic control of vascular tone
- Causes vasodilation in
 - actively secreting glands
 - erectile reproductive tissue
- Mediated by Nitric Oxide (NO) from endothelial cells

Нейромодуляторы и котрансмиттеры

- Историческая роль норадреналина как преобладающего симпатического нейромедиатора в сосудистых нейроэффекторных соединениях расширилась и теперь включает АТФ и модуляторное действие нейропептида Y (NPY).
- Многочисленные исследования с изолированными кольцами кровеносных сосудов демонстрируют наличие ключевых ферментов, ответственных за синтез АТФ, норадреналина и NPY, их совместное хранение и их электрически вызванное высвобождение из симпатических периваскулярных нервных окончаний.
- Обнаружение разнообразных популяций рецепторов АТФ, норадреналина и NPY в кровеносных сосудах, будь то в гладких мышцах, эндотелиальных клетках или нервных окончаниях, еще больше способствует представлению о том, что **симпатические сосудистые рефлексы включают в себя согласованное действие норадреналина и АТФ и их модуляция NPY**.

Модуляция передачи в периферических симпатических нервах

- Известно, что высвобождение норадреналина из периферических симпатических нейронов находится под контролем как отрицательной, так и положительной обратной связи.
- Норадреналин, высвобождаемый из периферических нейронов, действует на пресинаптические альфа-2-рецепторы, подавляя дальнейшую нейротрансмиссию.
- Дополнительные пресинаптические дофаминергические рецепторы (DA2), мускариновые рецепторы (ацетилхолин), опиоидные рецепторы, рецепторы простагландинов, аденоzinовые рецепторы (A1) и гистаминовые рецепторы (H2) присутствуют на мембранах симпатических нервов и при взаимодействии с соответствующим лигандом могут ограничивать экзоцитоз НА.
- Гамма-аминомасляная кислота и серотонин играют аналогичную роль в снижении активности симпатических нервов.
- Облегчение высвобождения норадреналина происходит за счет активации нейрональных рецепторов ангиотензина II и , возможно, за счет стимуляции бета-2-рецепторов мембран симпатических нервов.

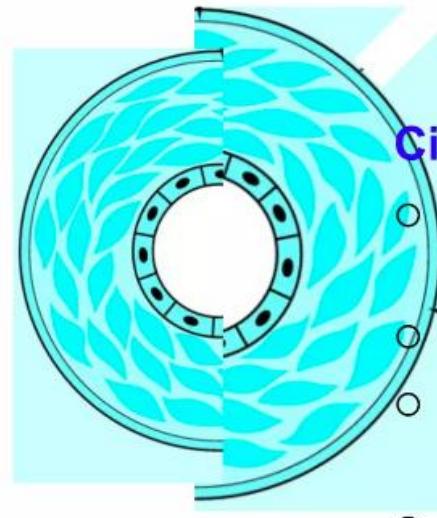
Сосудистый тонус

Systemic Control : Humoral

Circulating

Vasoconstrictors

- Noradrenaline
- Angiotensin II
- Vasopressin
- Adrenaline (skin, splanchnic)
- Dopamine
- Neuropeptide Y
- Calcium ions



Circulating Vasodilators

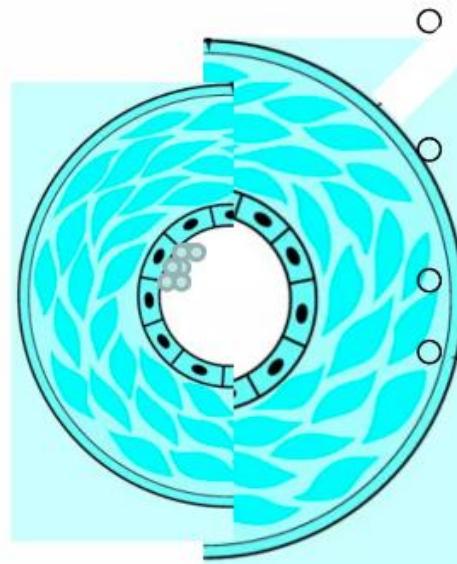
- Adrenaline (liver, skeletal muscle)
- Dopamine (kidney)
- Atrial Natriuretic peptide (ANP)
- VIP (Vasoactive Intestinal Peptide)
- Kinins
- Substance P

Сосудистый тонус

Local Control : Humoral

Vasoconstrictors

- **Serotonin (5-HT)**
(from platelets)
- **Thromboxane A2**
(from platelets)
- **Endothelin (from**
endothelial cells)



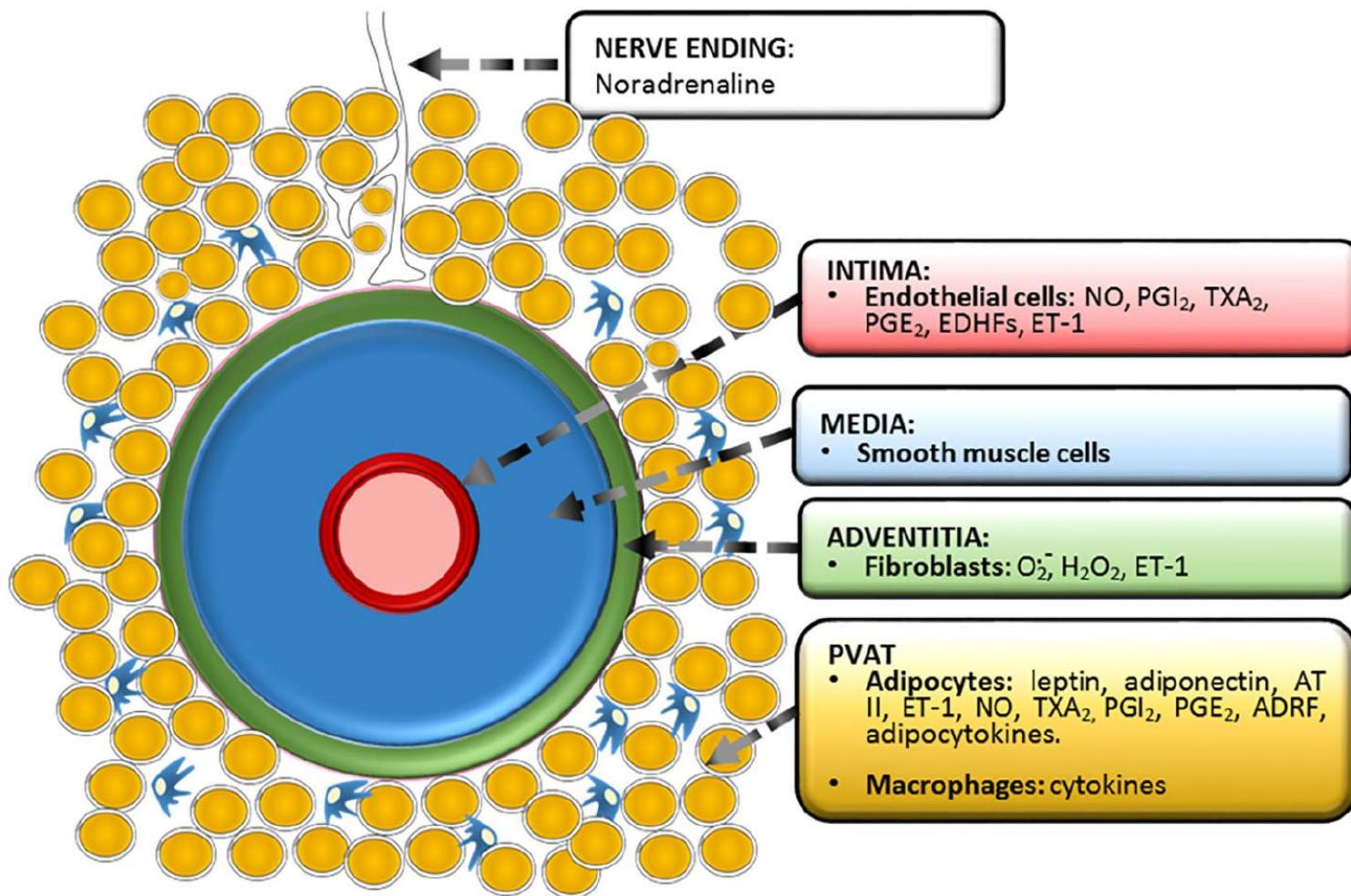
Vasodilators

- **Nitric oxide (from**
endothelial cells)
- **Prostacyclin (from**
endothelial cells)
- **Histamine**
- **Vasodilator**
metabolites
(VDMs) from
tissue metabolism

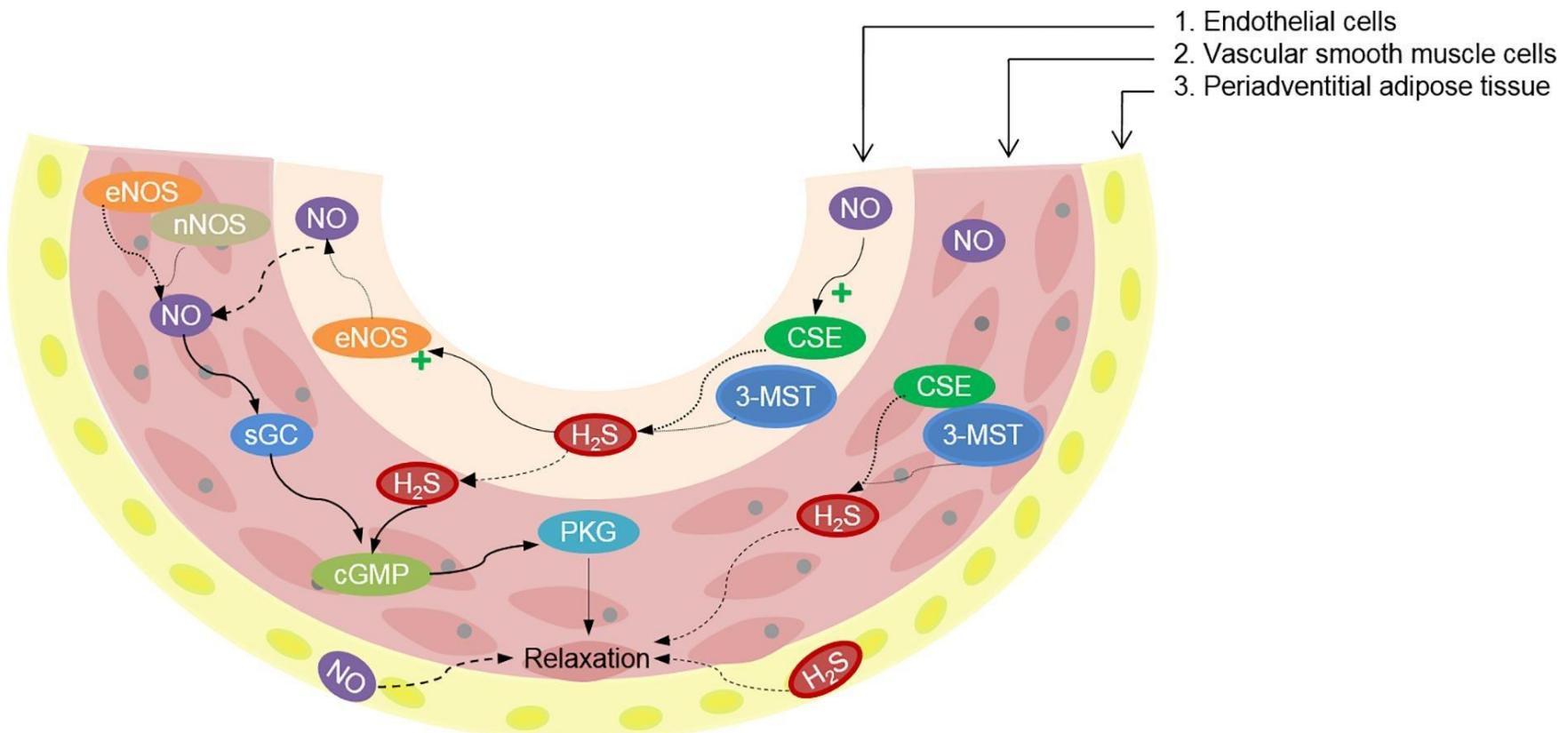
Локальные регуляторные механизмы

- **Недостаток кислорода.** Гипоксическая вазодилатация.
- **Продукты метаболизма:**
 - Местное повышение концентрации CO_2 или концентрации H^+ .
 - Молочная кислота, пируват, АДФ, АМФ, аденоzin.
 - K^+ ?

Местные факторы регуляции кровотока



Роль NO и H₂S



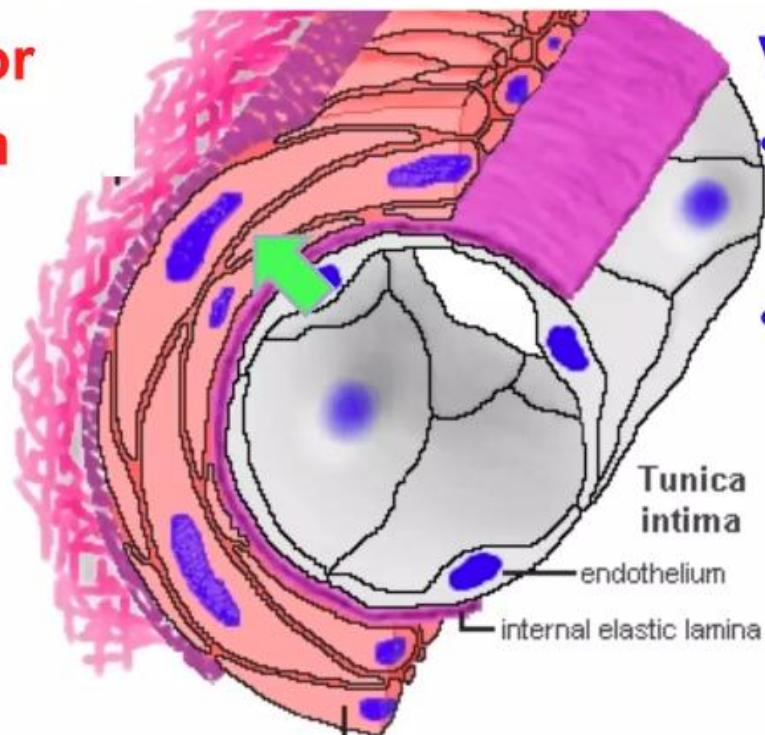
Сосудистый тонус

Endothelial control of vascular tone:
Endothelial cells secrete

Vasoactive substances:

Vasoconstrictor

- **Endothelin**
(peptide)

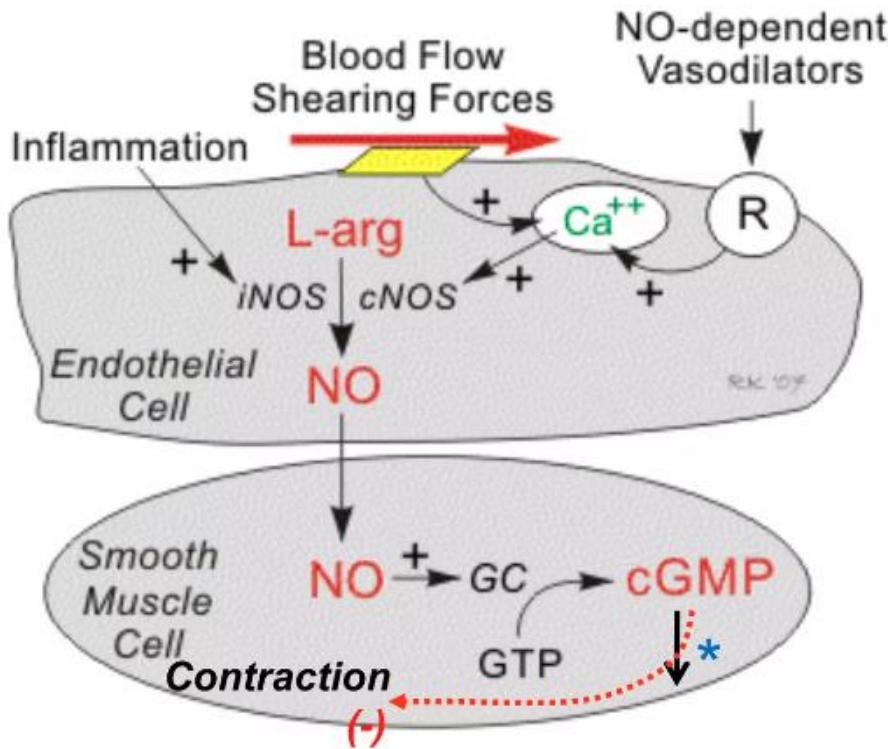


Vasodilators

- **NO**
(gas)
- **Prostacyclin**
(prostaglandin)
- **EHRF**

Сосудистый тонус

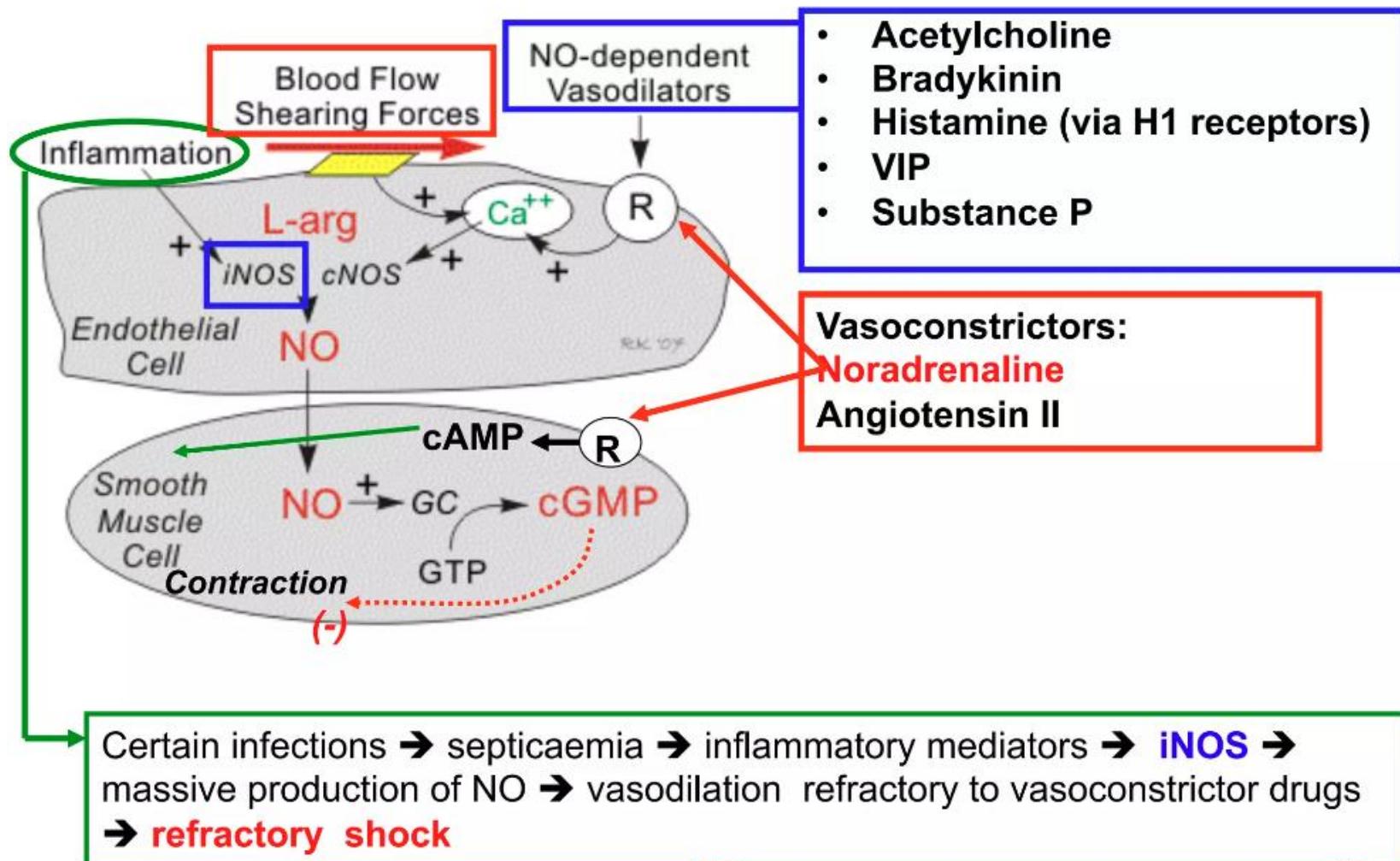
Nitric oxide production



- L-arginine
- **NO synthase**
 - Constitutive NOS (cNOS)
 - Inducible NOS (iNOS)
- Production of NO
- Diffuses into smooth muscle cell
- Activation of guanylyl cyclase (GC)
- Increased cGMP
- → decr. Ca^{2+} conc.
- → Relaxation of vascular smooth muscle

Сосудистый тонус

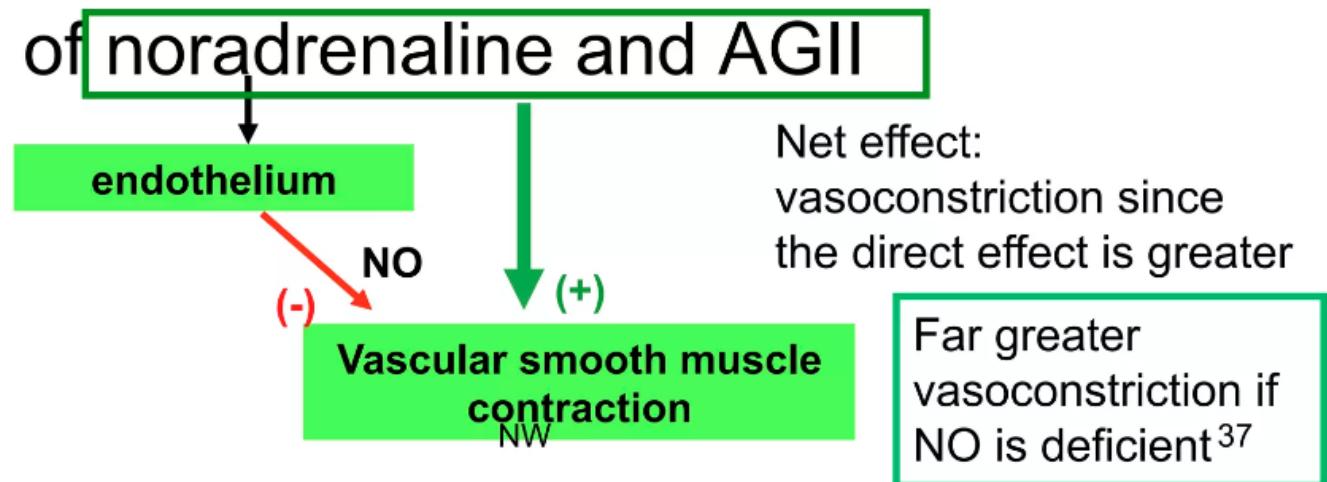
Stimuli for Nitric oxide production



Сосудистый тонус

Vascular actions of NO

- Directly causes vasodilation
- Mediates the action of some vasodilators
- Modulate the vasoconstrictor action of **noradrenaline and AGII**



Сосудистый тонус



Vascular actions of NO

- Modulates the vasoconstrictor action of endothelin (ET-1)
- **Anti-thrombotic** effect - inhibits platelet adhesion to the vascular endothelium
- **Anti-inflammatory** effect - inhibits leukocyte adhesion to vascular endothelium
- **Anti-proliferative** effect - inhibits smooth muscle hyperplasia

Effects of NO deficiency?

Механизм эндотелиальной гиперполяризации

