

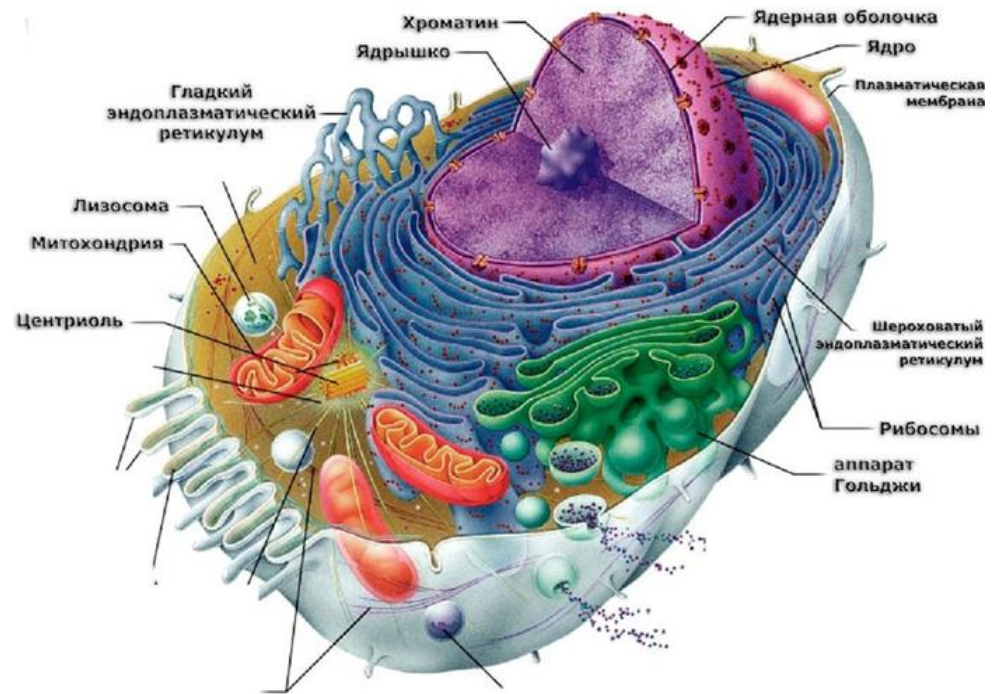
ФИЗИОЛОГИЯ СЕРДЕЧНО- СОСУДИСТОЙ СИСТЕМЫ (РЕГУЛЯЦИЯ ЛОКАЛЬНОГО КРОВООБРАЩЕНИЯ)

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

Внутренняя среда

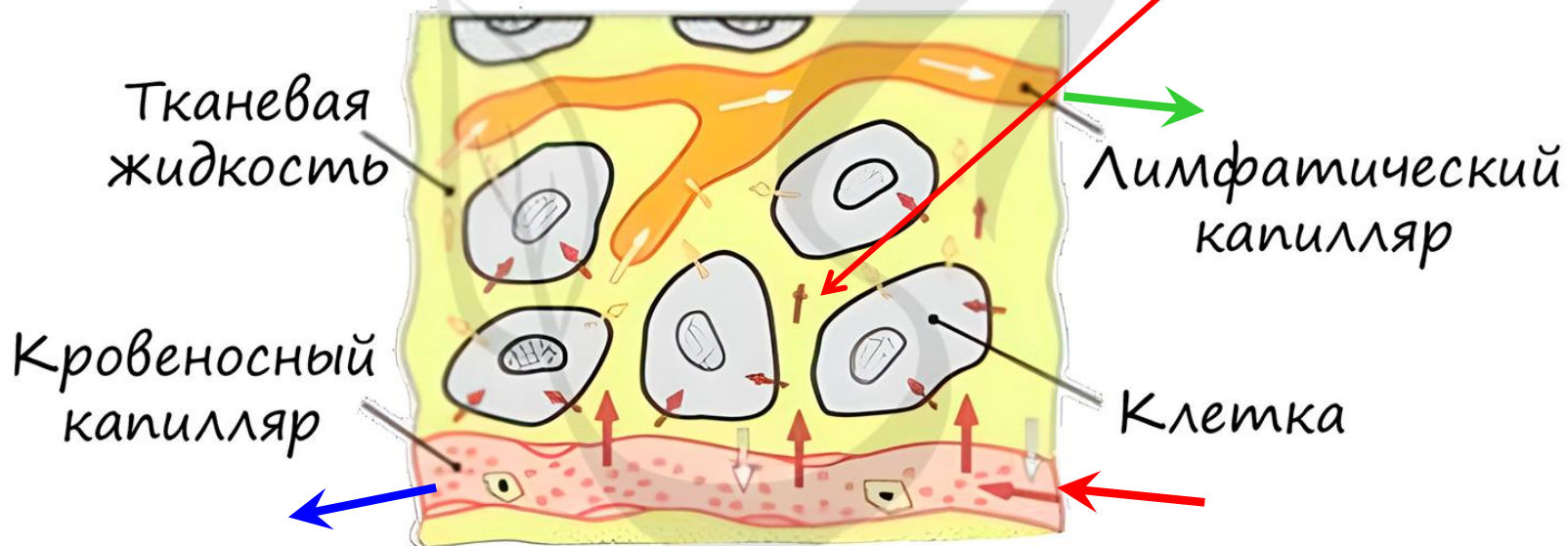
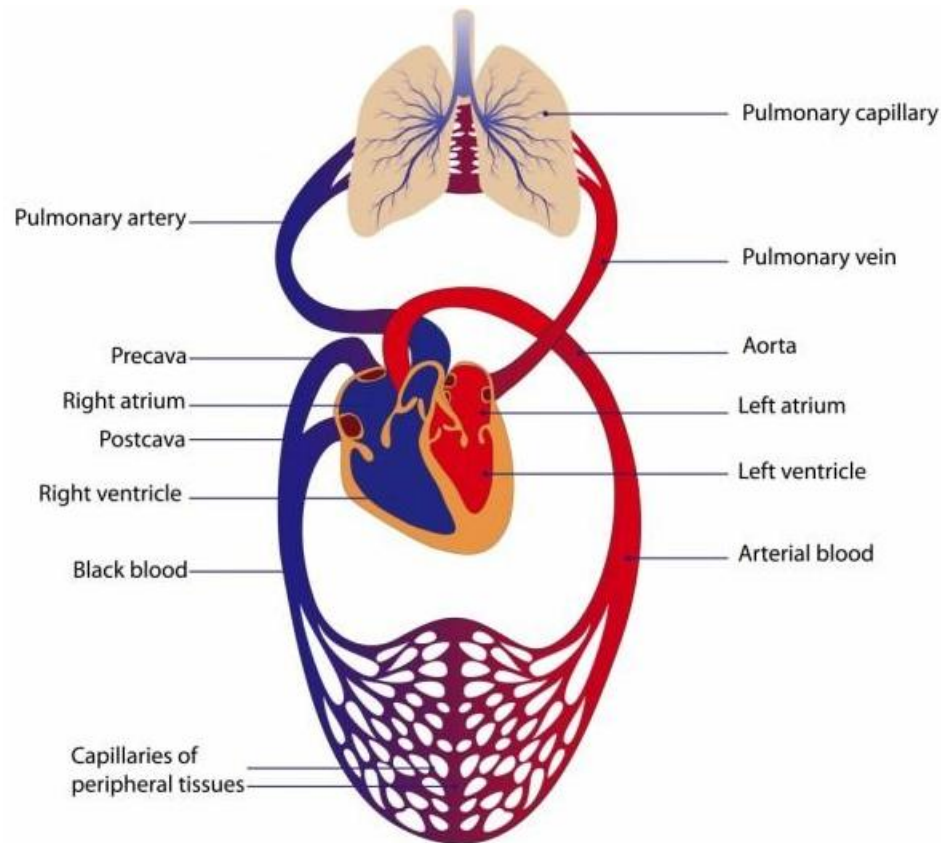


Схема сердечно-сосудистой системы млекопитающих



Три составляющих:

- 1) Централизованный насос (четырёхкамерное 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:

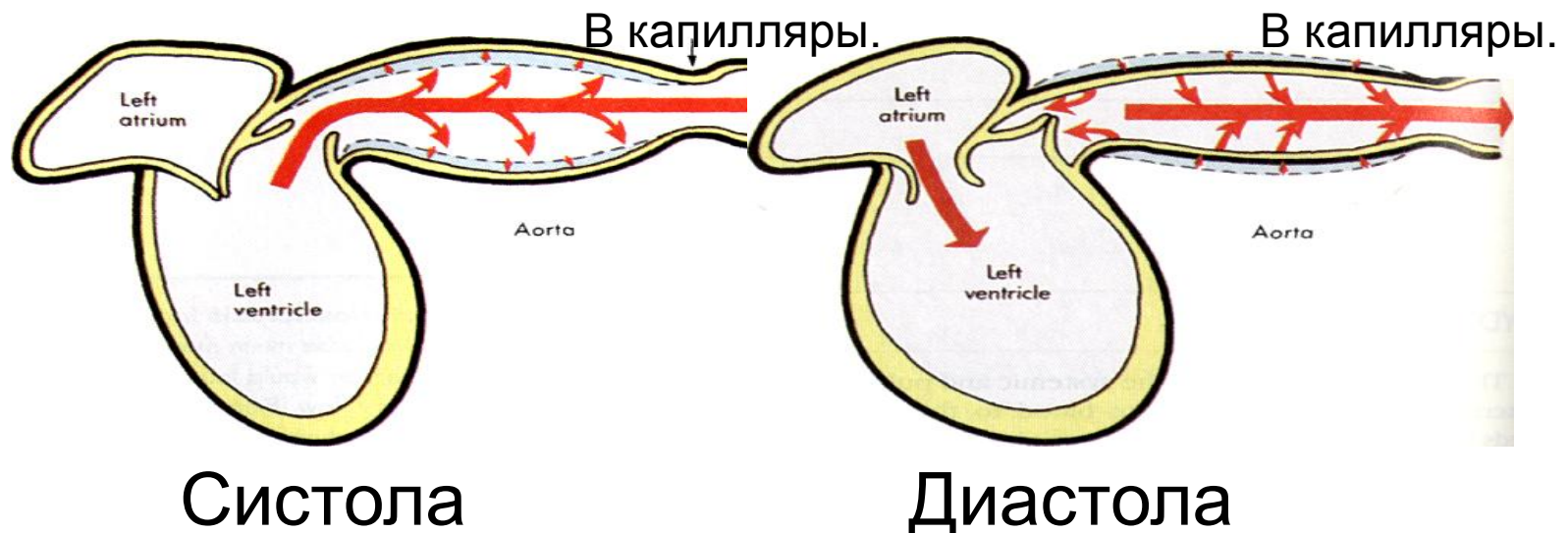
1. Вода
2. Аминокислоты, углеводы, продукты переваривания жиров
3. Электролиты
4. Метаболиты
5. Лейкоциты
6. Кислород и углекислый газ
7. Тепло
8. Гормоны и другие биологически активные вещества

Классификация кровеносных сосудов

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

Функции:

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

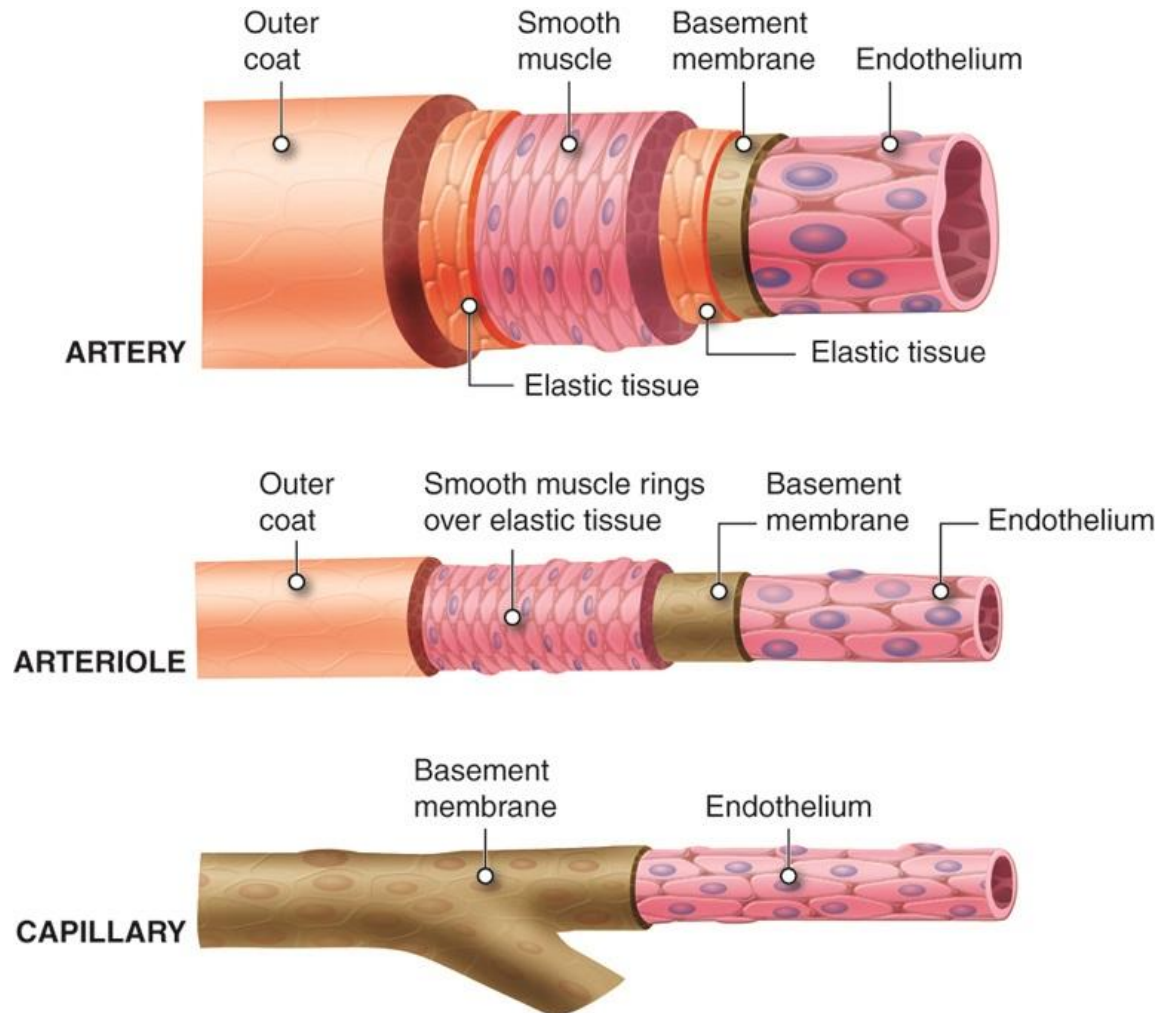


Кровеносные сосуды

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

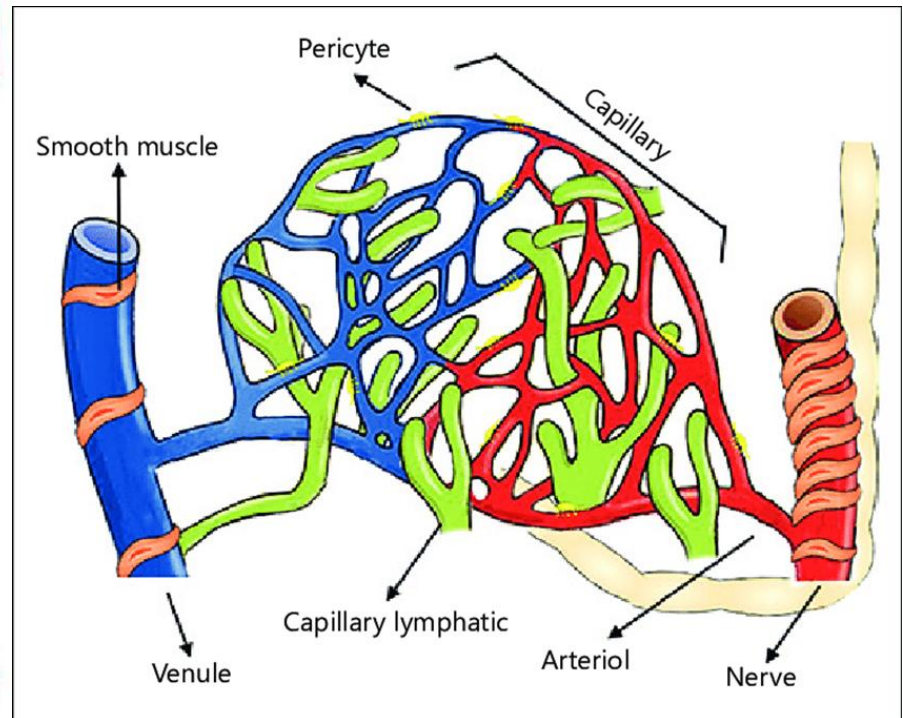
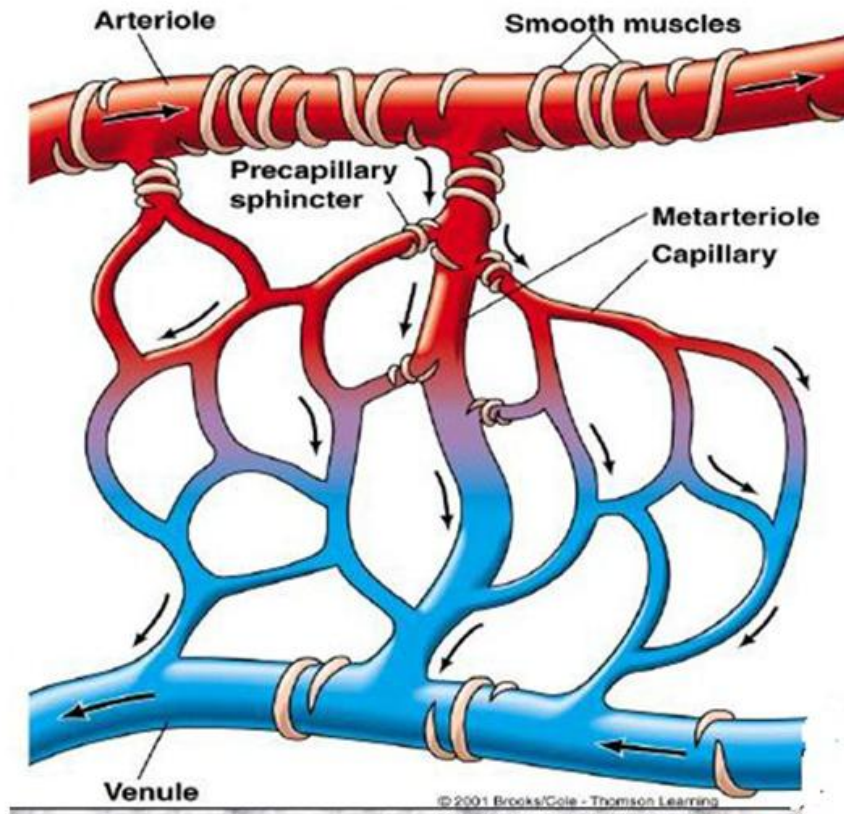
Функции:

- Регуляция системного АД
- Регуляция регионального кровотока



Кровеносные сосуды

3) микроциркуляторного русла:



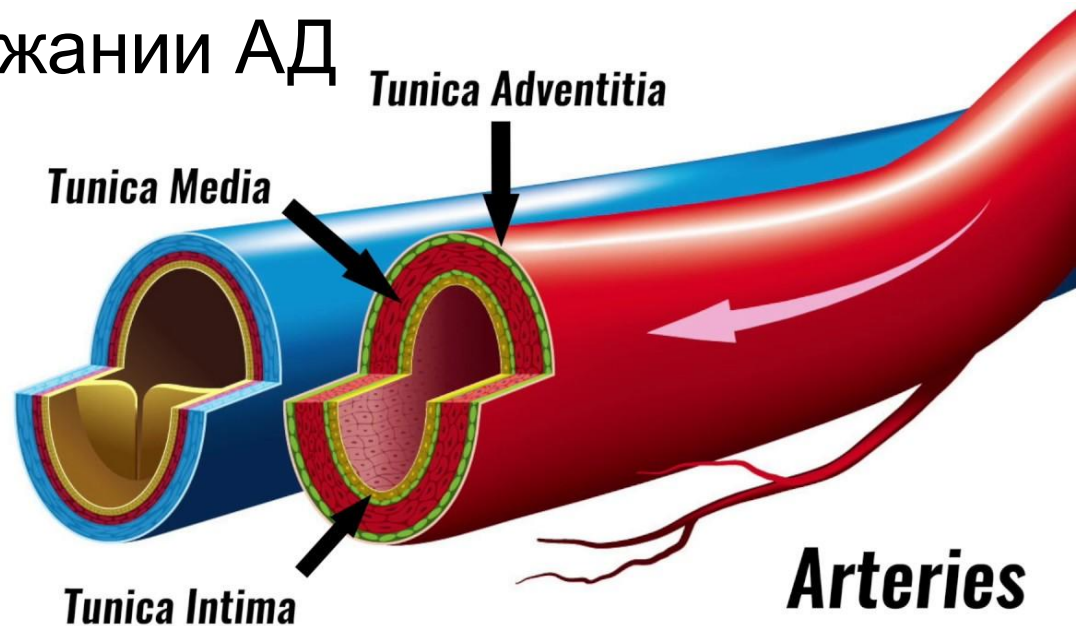
Основная функция - обменная

Кровеносные сосуды

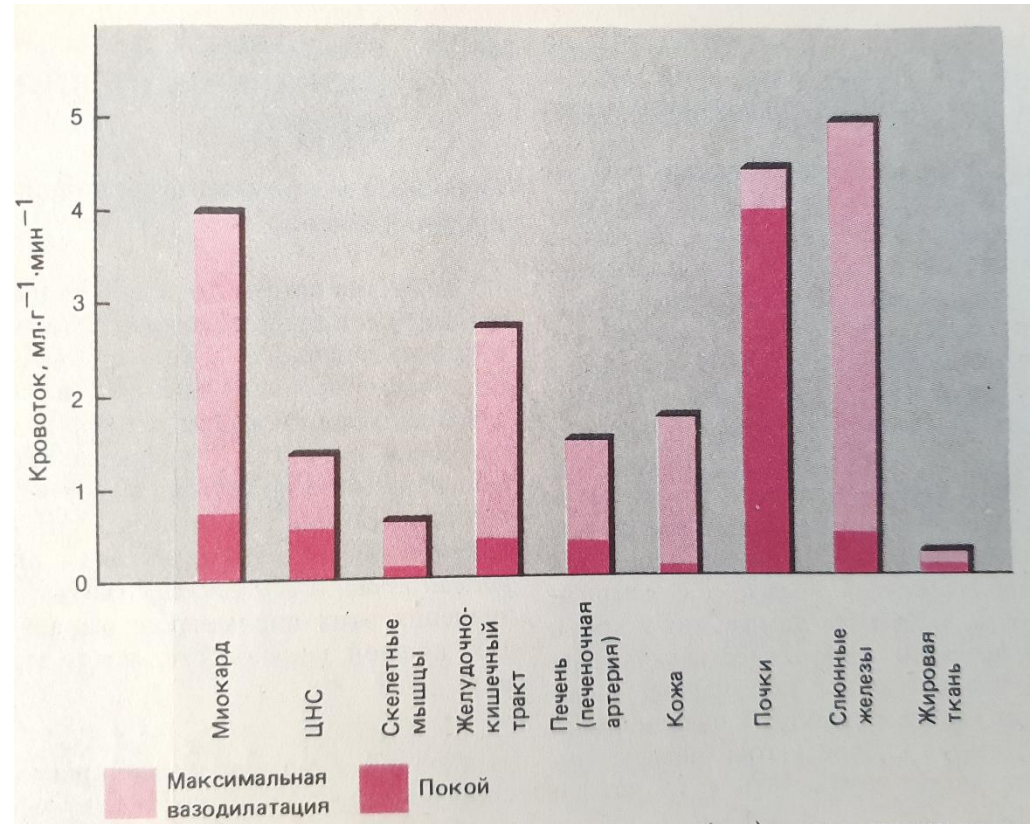
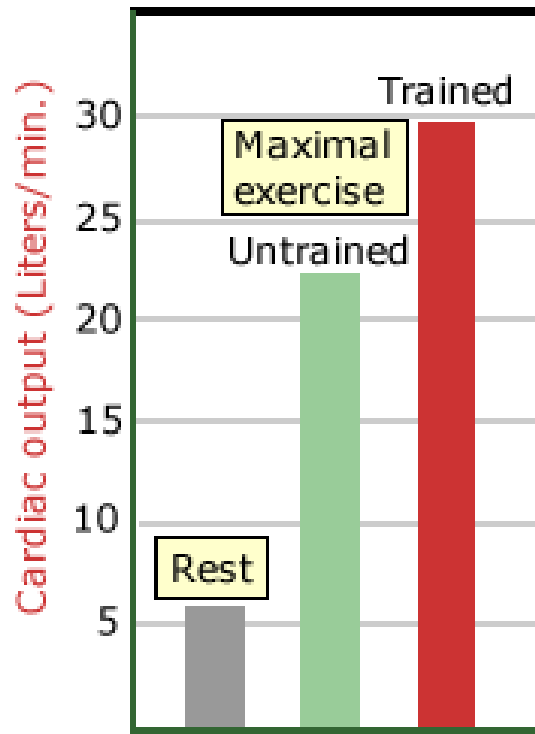
4) Аккумулирующие (емкостные): мелкие и средние вены

Функции:

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



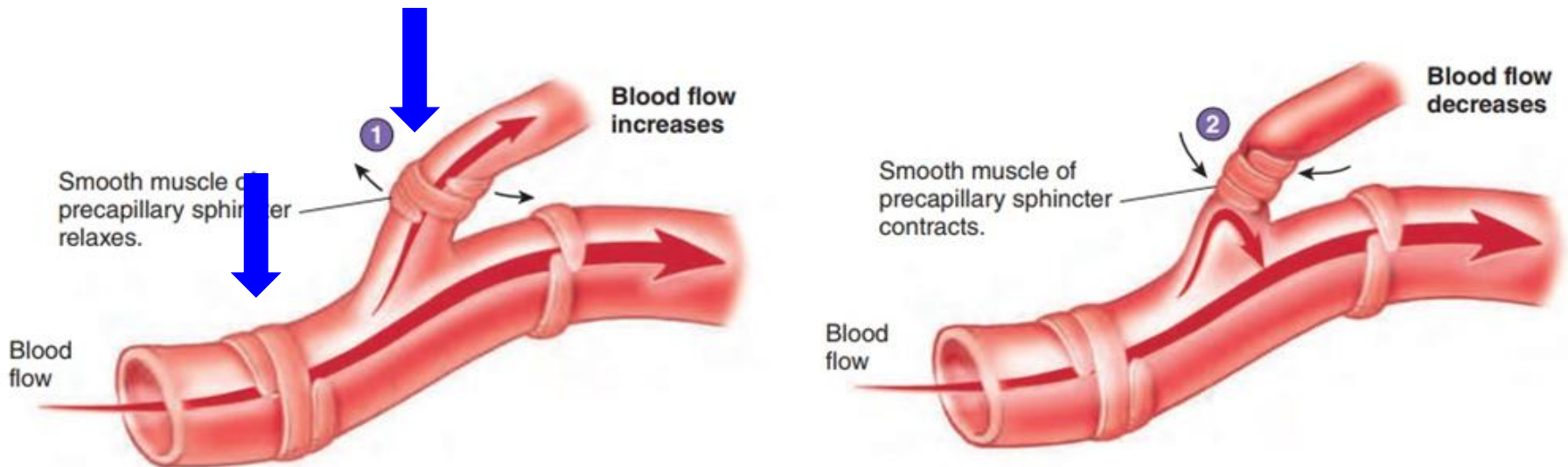
Кровоток в различных органах (в покое и при максимальной активности)



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

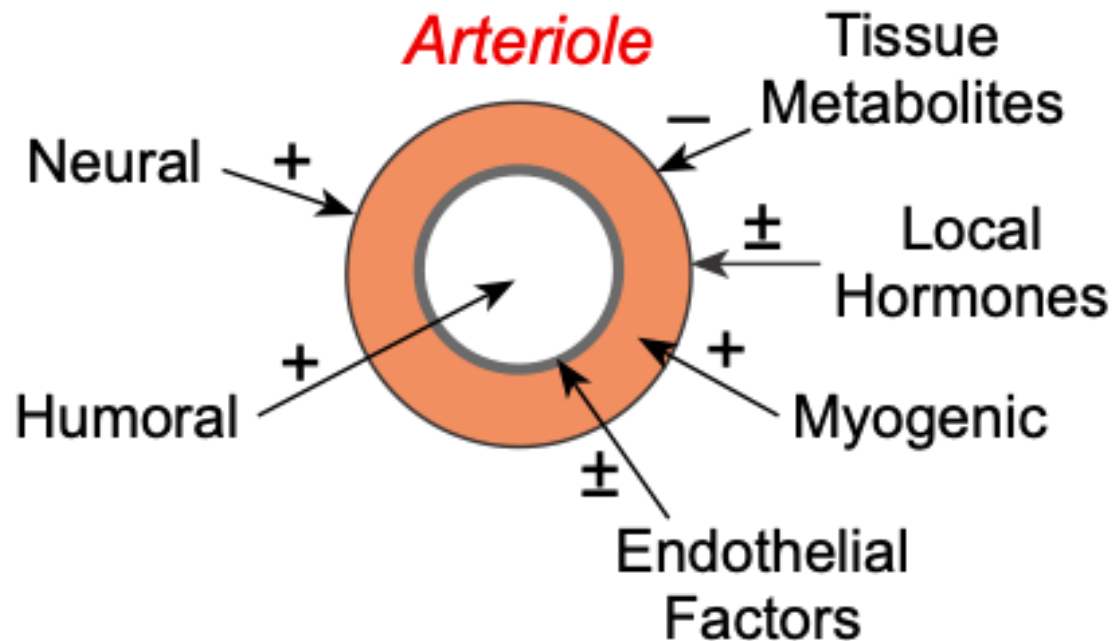
- Регуляция кровотока осуществляется на уровне **мелких артерий, артериол и прекапиллярных сфинктеров** путем **изменения сопротивления кровотоку**. Изменения кровотока осуществляются как за счет **локальных механизмов**, так и **посредством гуморальных и нервных влияний**. ГМК этих сосудов имеют множество 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



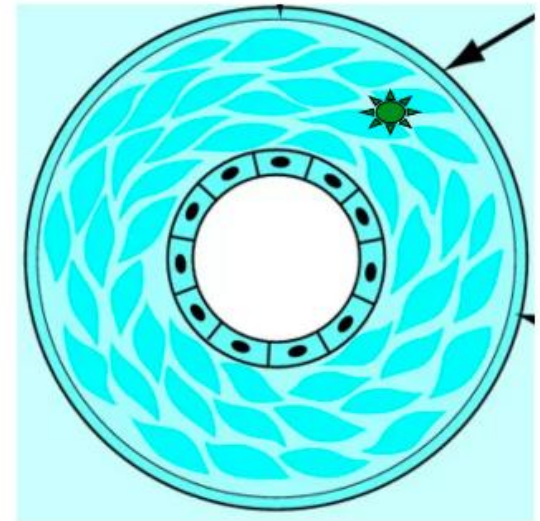
Сосудистый тонус



Vascular tone:

Basal Myogenic tone

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

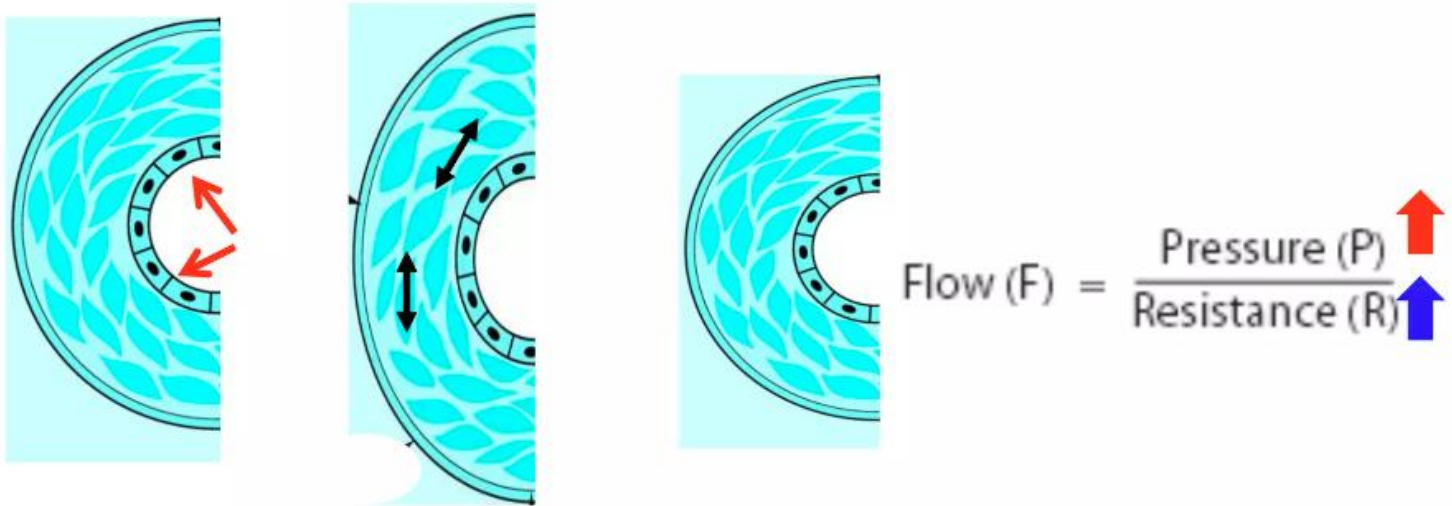


Сосудистый тонус

Myogenic theory

Autoregulation

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



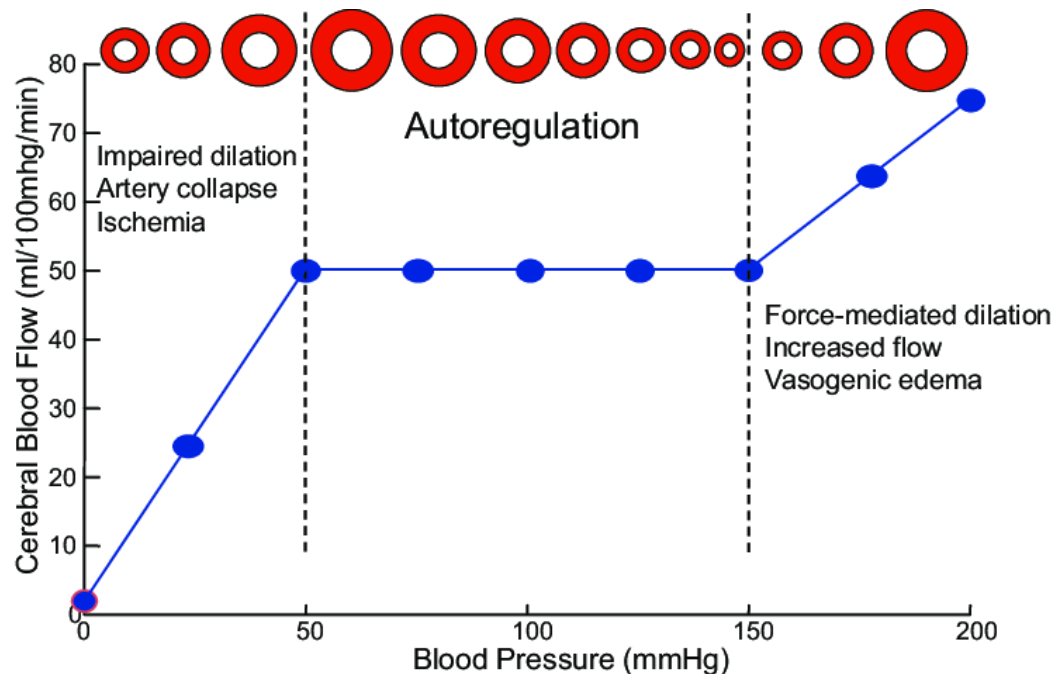
Incr. B.P.

→ 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_{O_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)

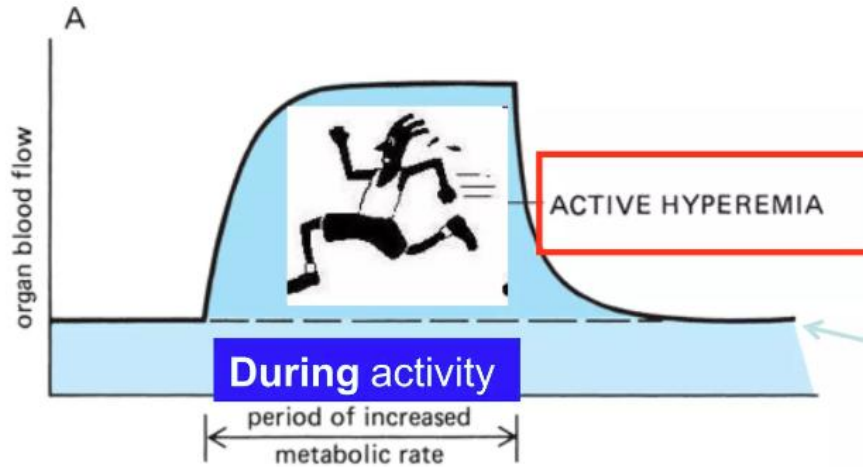
- **Active hyperaemia:**

- VDMs maintain the increased blood flow during increased metabolic activity of the tissue .e.g. exercising muscle

- **Reactive hyperaemia:**

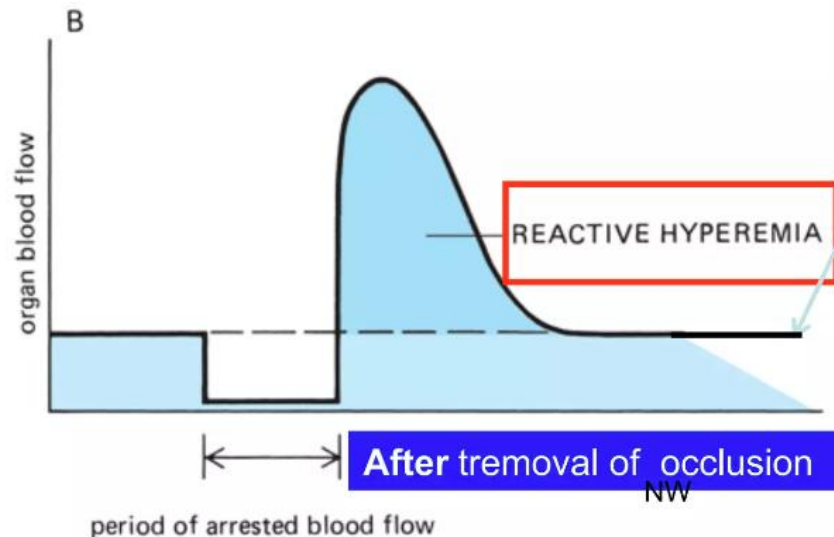
- Increase in blood flow in a tissue when its circulation is reestablished after a period of occlusion; and this **more than compensates** for a decrease in blood flow that has occurred during occlusion

Сосудистый тонус



Skeletal muscle blood flow during exercise?

Flow returns to normal as the VDMs are washed away



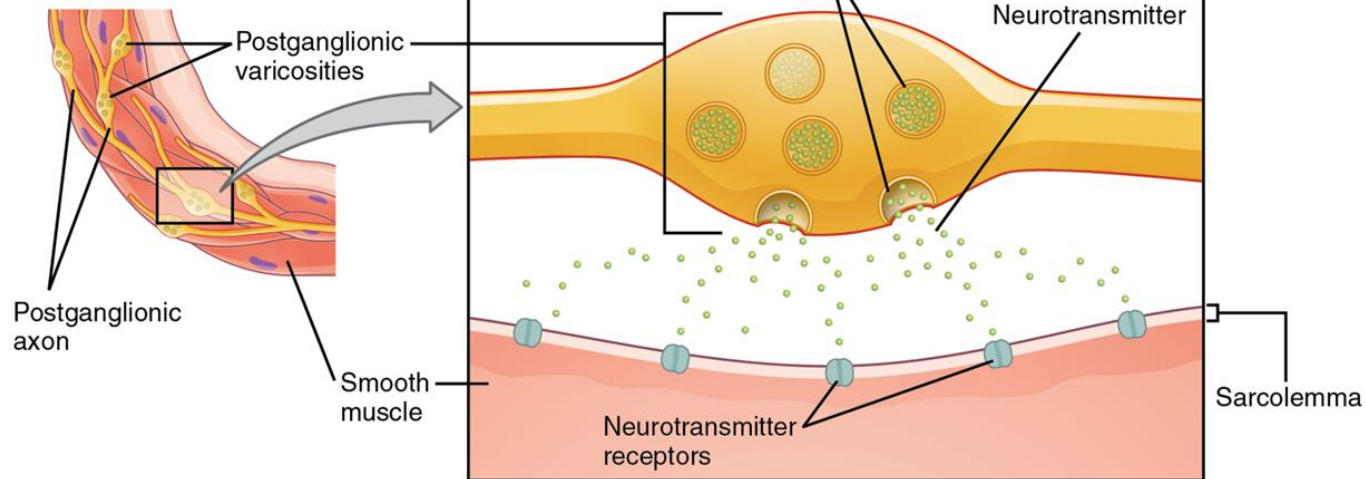
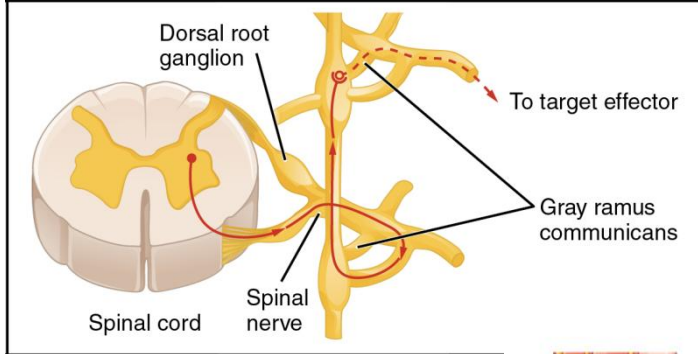
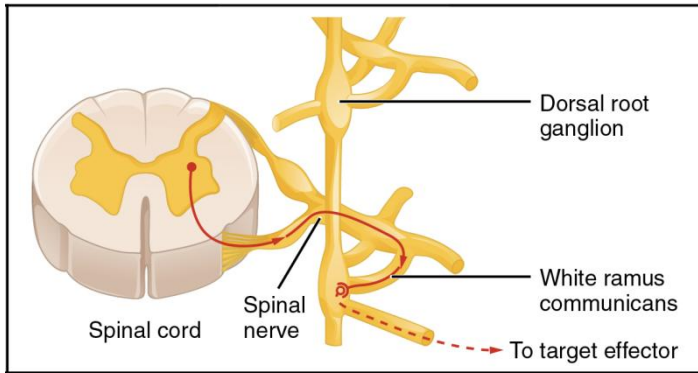
Myocardial perfusion after coronary artery spasm?



Нервная регуляция кровотока

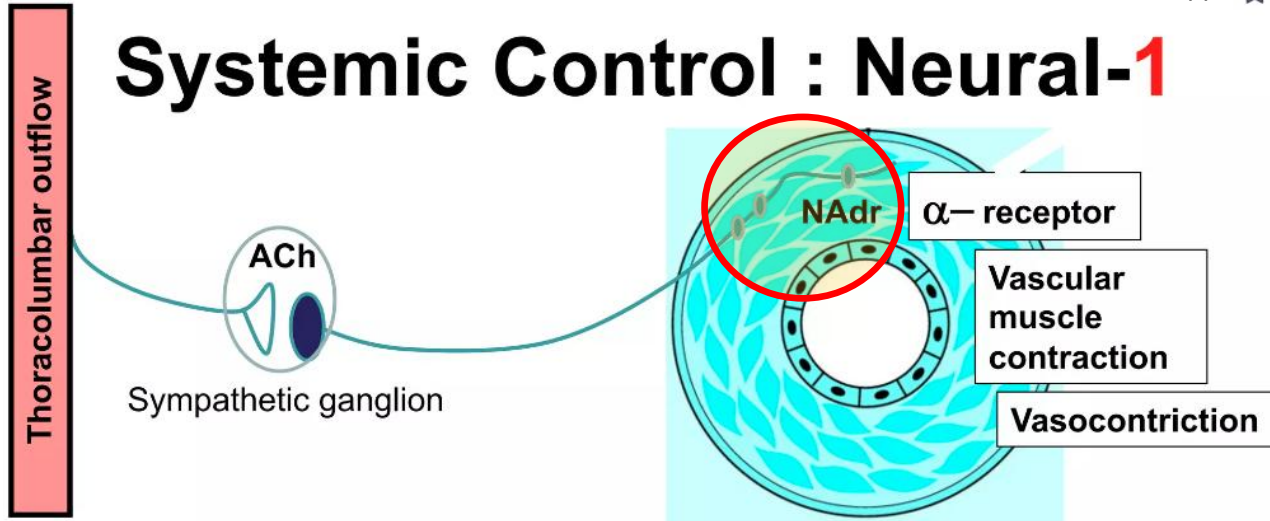
- Нервная регуляция просвета сосудов (и кровотока) осуществляется ВНС (преимущественно – СНС). Симпатические нервы иннервируют практически все сосуды (кроме капилляров).
- В их окончаниях выделяется *норадреналин*, который приводит к сокращению ГМК артерий. *АТФ как котрансмиттер*
- Существуют симпатические 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 K^+ , аденозиновых нуклеотидов **модулируют** высвобождение норадреналина

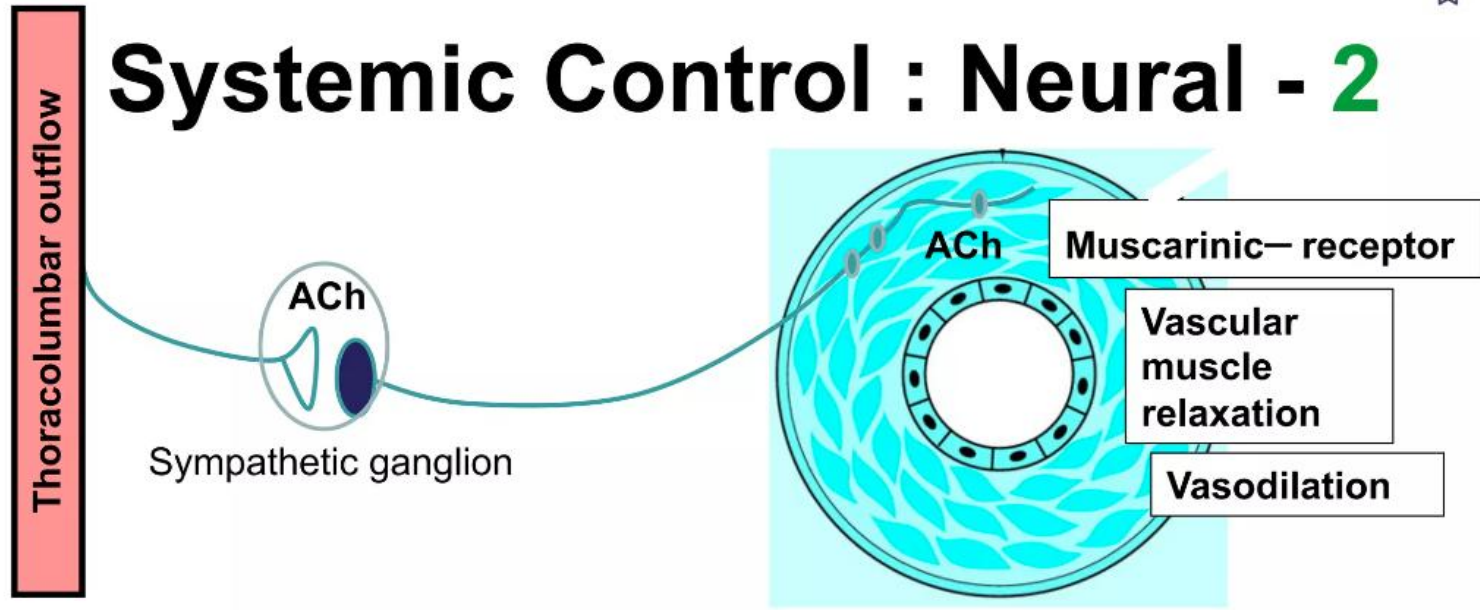


Systemic Control : Neural-1

- 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

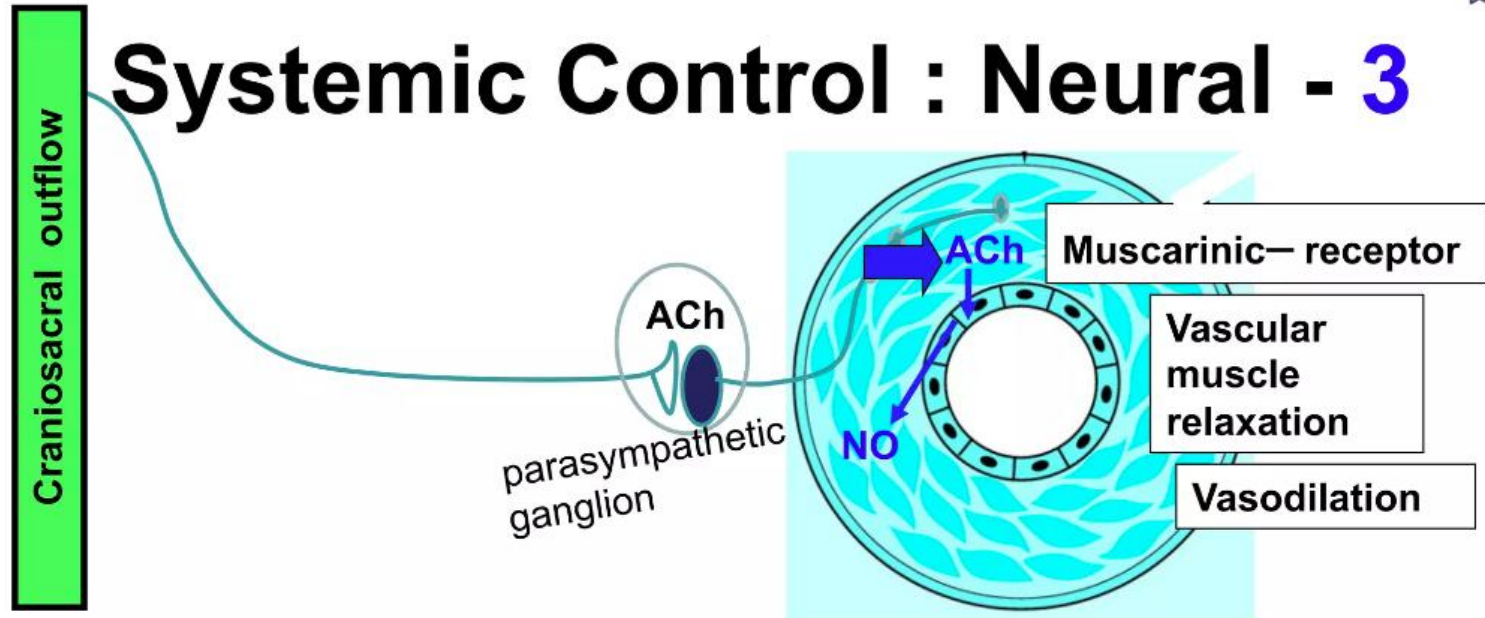
Сосудистый тонус

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



- 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 нейроэффеторных соединениях расширилась и теперь включает **АТФ** и модуляторное действие нейрпептида Υ (**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 рефлексy 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, аденозиновые 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.

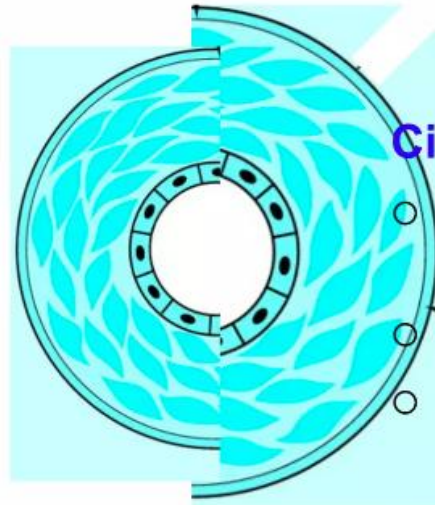
Сосудистый тонус

Systemic Control : Humoral

Circulating

Vasoconstrictors

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



Circulating Vasodilators

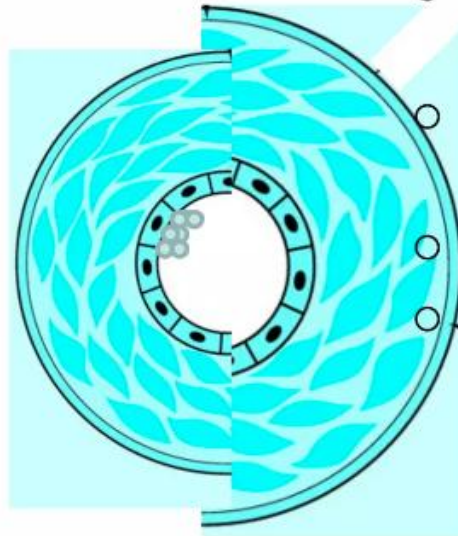
- **Adrenaline (liver, skeletal muscle)**
- **Dopamine (kidney)**
- **Atrial Natriuretic peptide (ANP)**
- **VIP (Vasoactive Intestinal Peptide)**
- **Kinins**
- **Substance P**

Сосудистый тонус

Local Control : Humoral

Vasoconstrictors

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



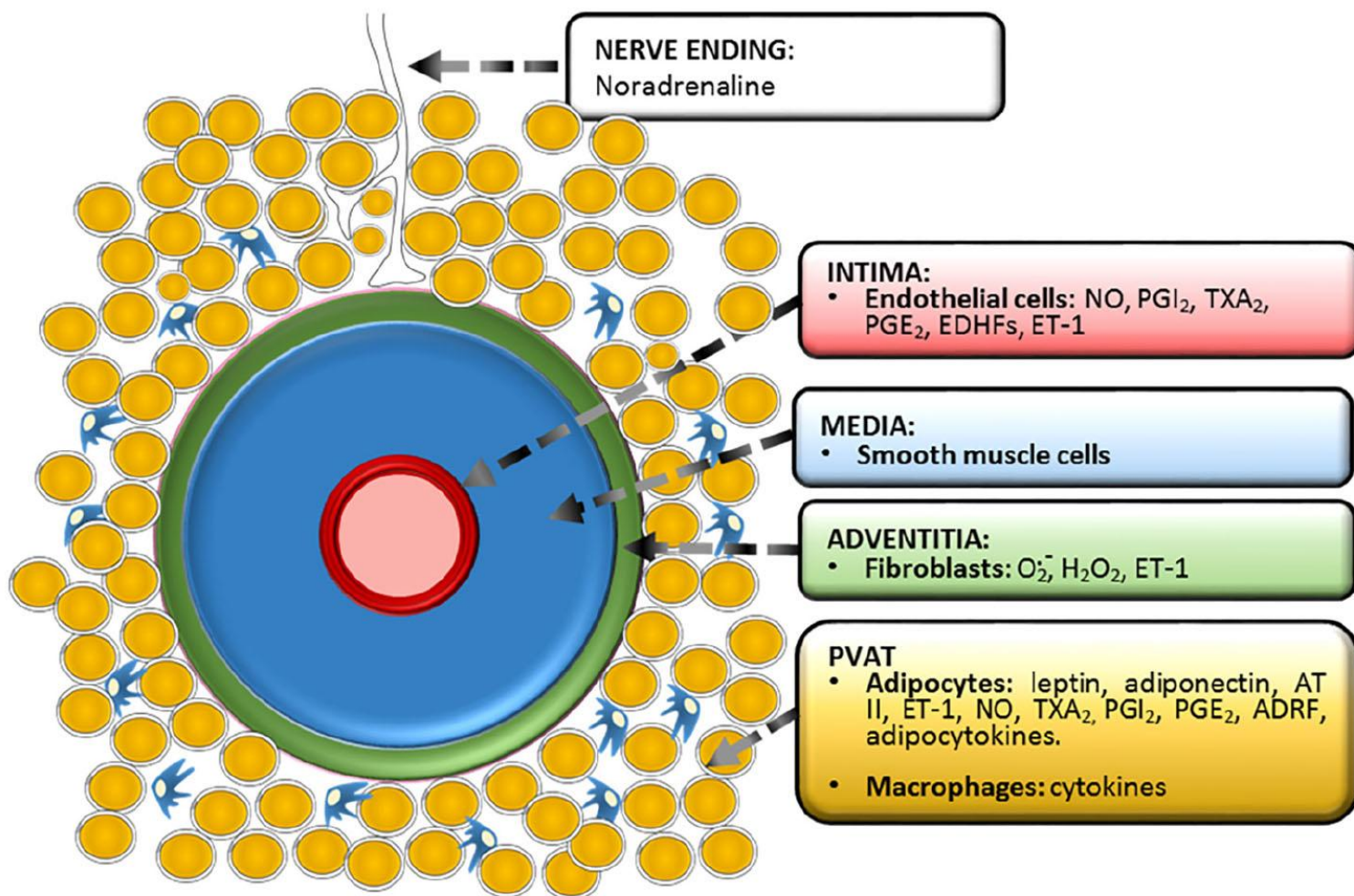
Vasodilators

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

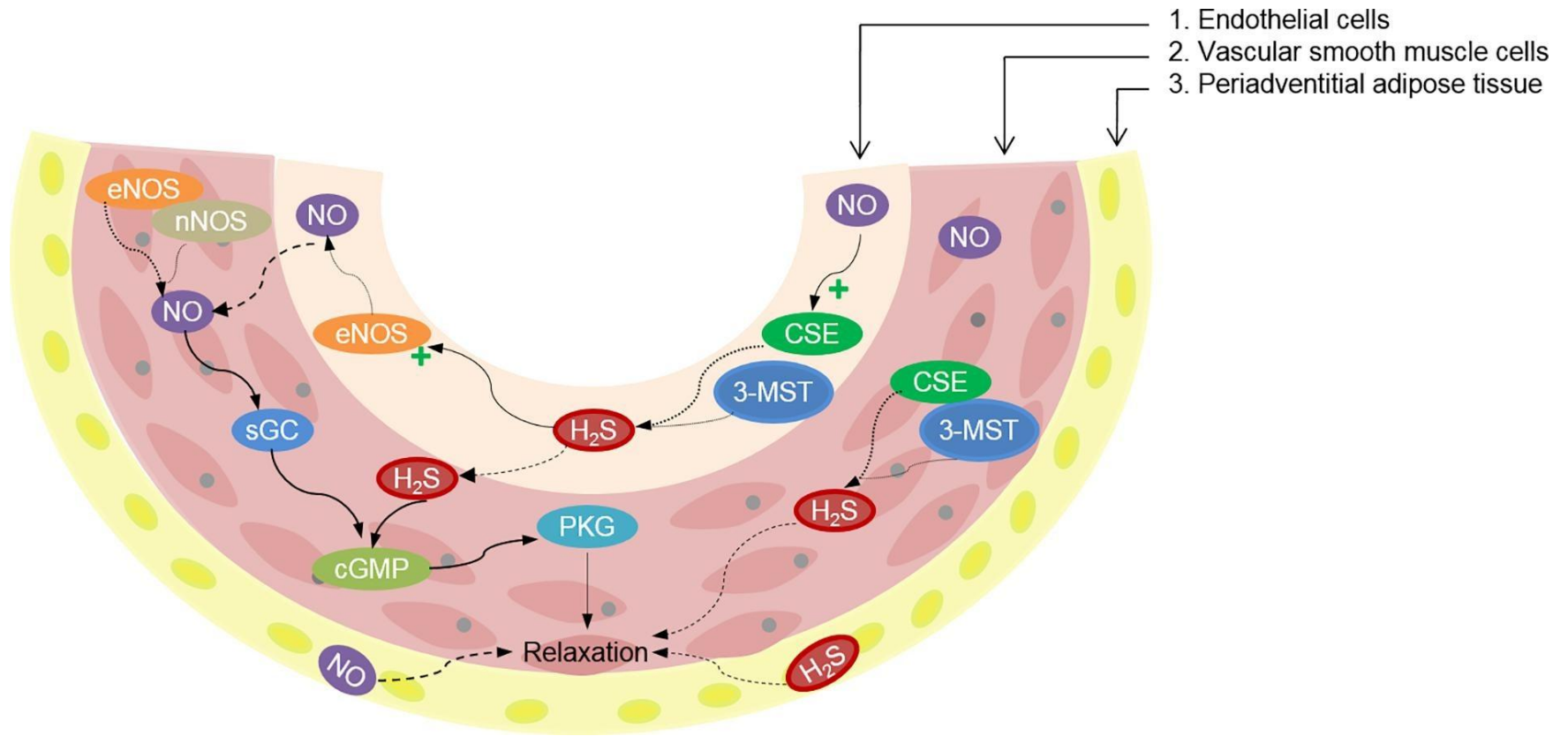
Локальные регуляторные механизмы

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

Местные факторы регуляции кровотока



Роль NO и H₂S



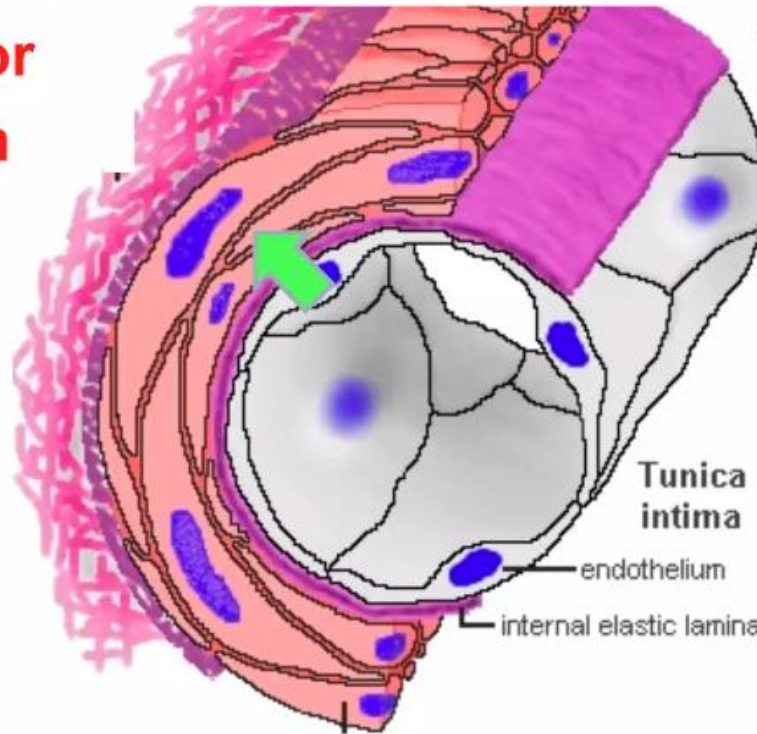
Сосудистый тонус

Endothelial control of vascular tone:
Endothelial cells secrete

Vasoactive substances:

Vasoconstrictor

- **Endothelin**
(peptide)

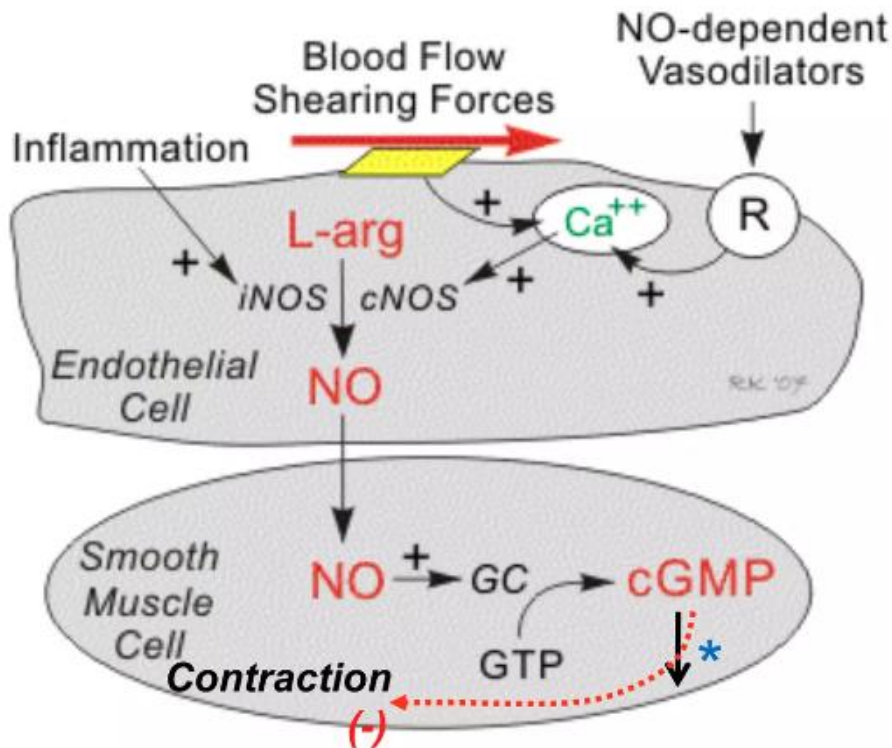


Vasodilators

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

Сосудистый тонус

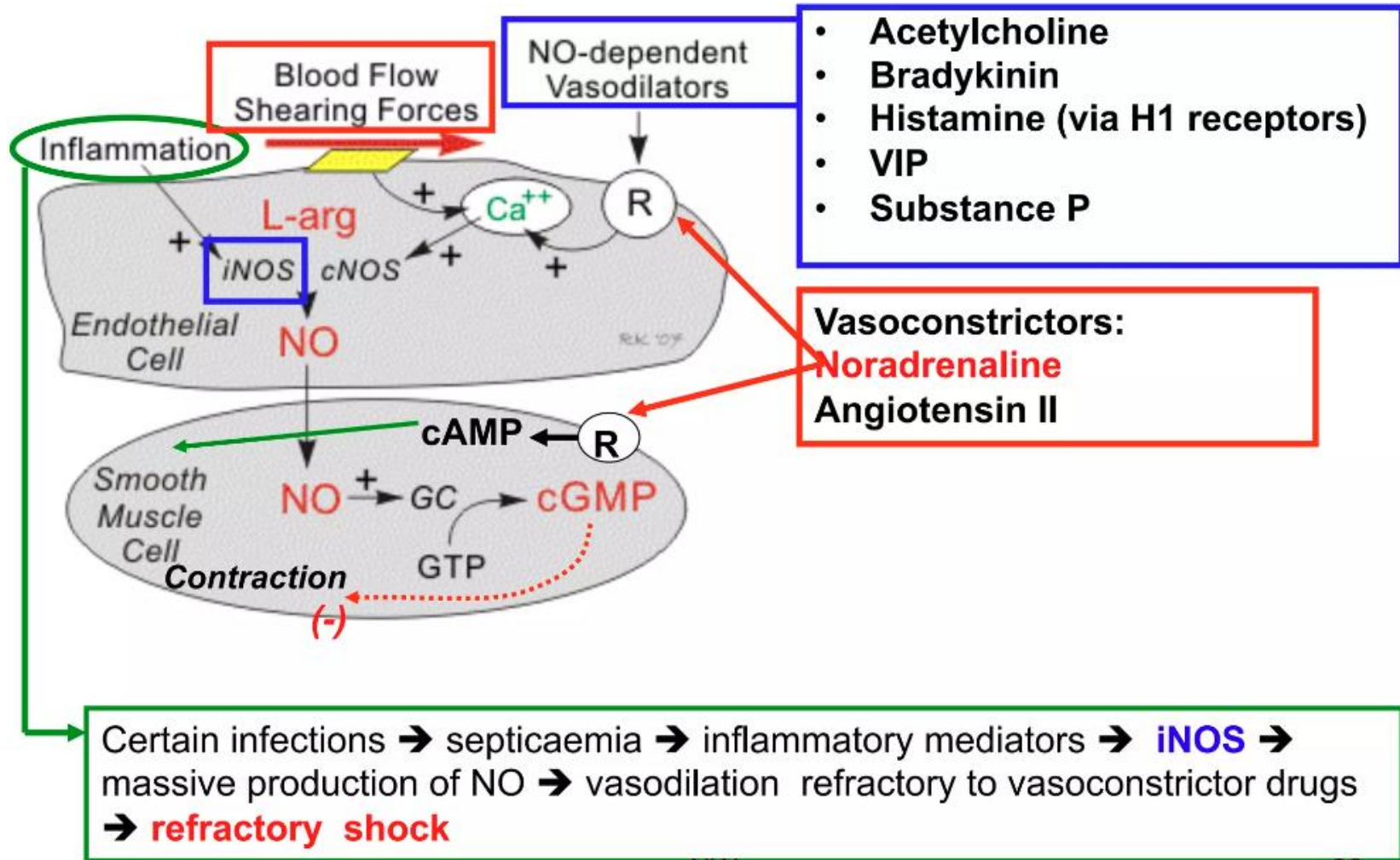
Nitric oxide production



- 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. Ca²⁺ conc.
- → Relaxation of vascular smooth muscle

Сосудистый тонус

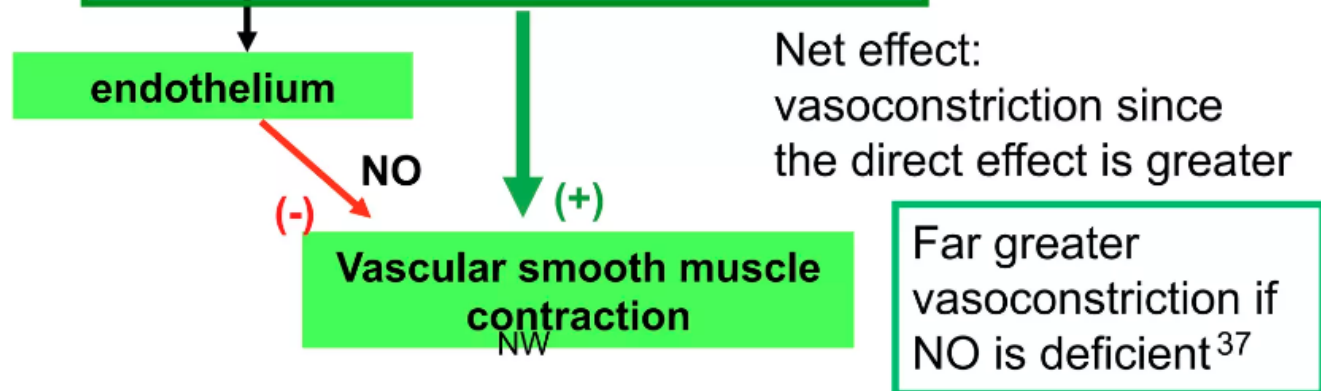
Stimuli for Nitric oxide production



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

