

ОСНОВЫ АНАТОМИИ И ФИЗИОЛОГИИ

ЛЕКЦИЯ 14

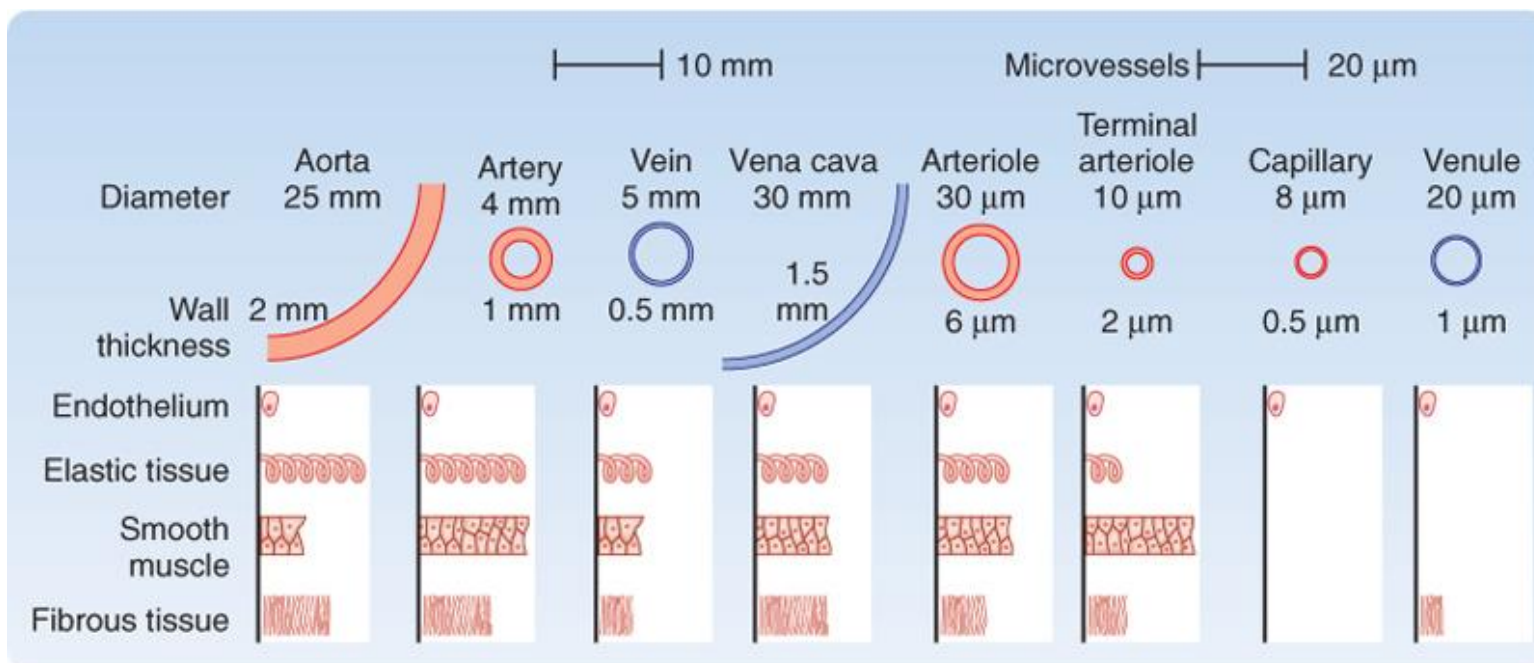
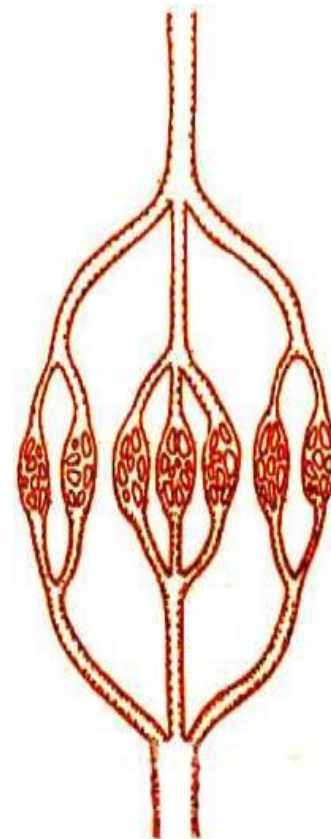
- **Физиология сосудов**
 - Строение стенки сосуда**
 - Давление крови и скорость кровотока**
 - Законы гемодинамики**
 - Микроциркуляция**

 - Гладкая мышца**

 - Эндотелий**

Типы сосудов и их функции

Крупные артерии	Амортизирующие (проводящие, распределительные) сосуды
Мелкие артерии и артериолы	Сосуды сопротивления (резистивные сосуды)
Капилляры	Обменные сосуды
Венулы и вены	Емкостные сосуды



Строение стенки разных сосудов

Артерия

Вена

Эндотелий
Интима

Клапаны

Слой
гладкой
мышцы
Медия

Соедини-
тельная
ткань
Адвентиция

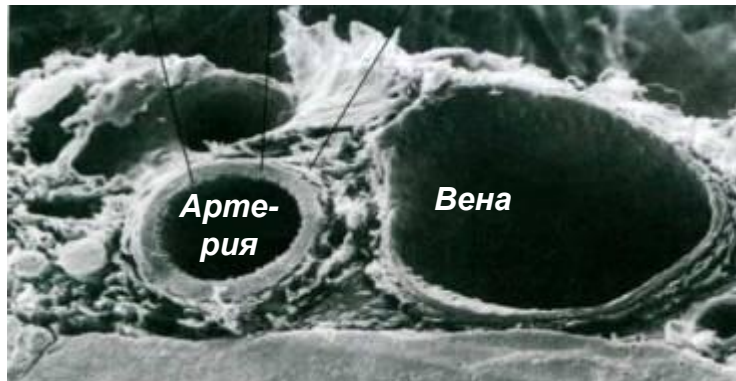
**Прекапиллярная
артериола**

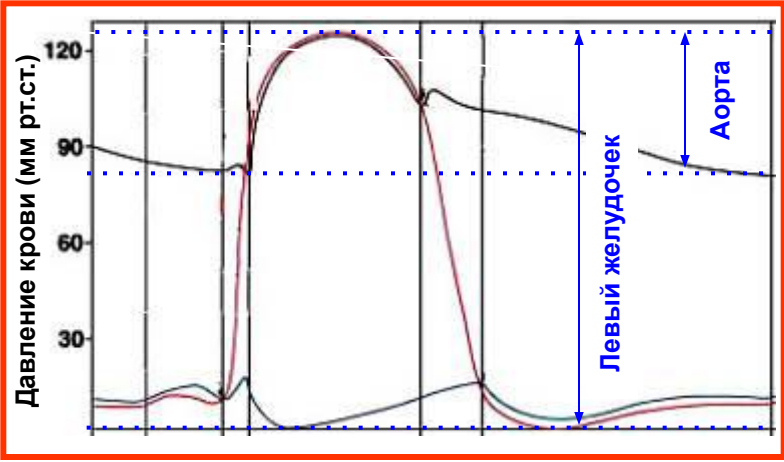
Гладкомышечные
клетки

Эндотелий

Капилляр

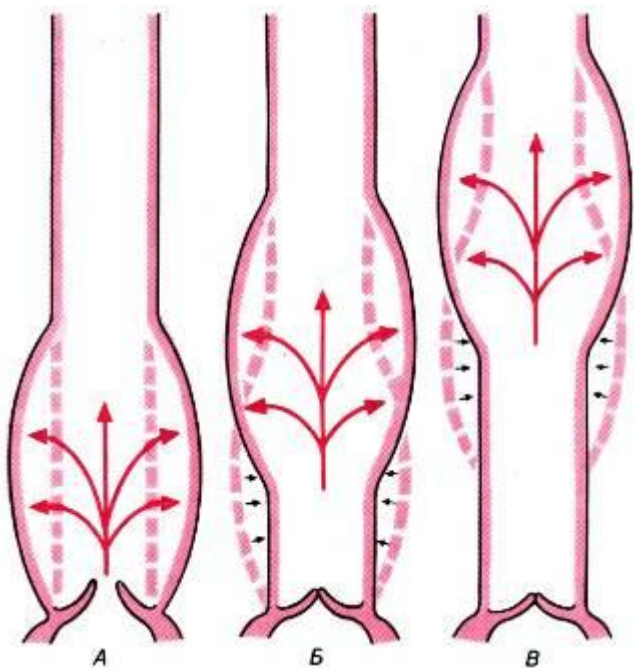
Фибробласт





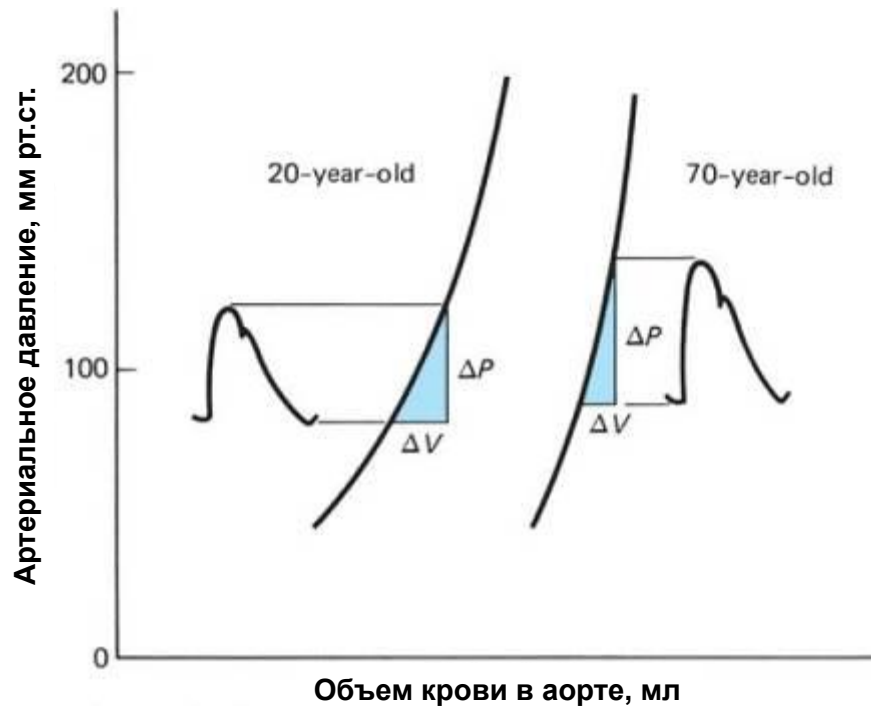
Аорта как компрессионная камера (превращение «порционного» тока крови в непрерывный, уменьшение нагрузки на сердце)

С возрастом аорта становится менее растяжимой, пульсовые колебания артериального давления увеличиваются



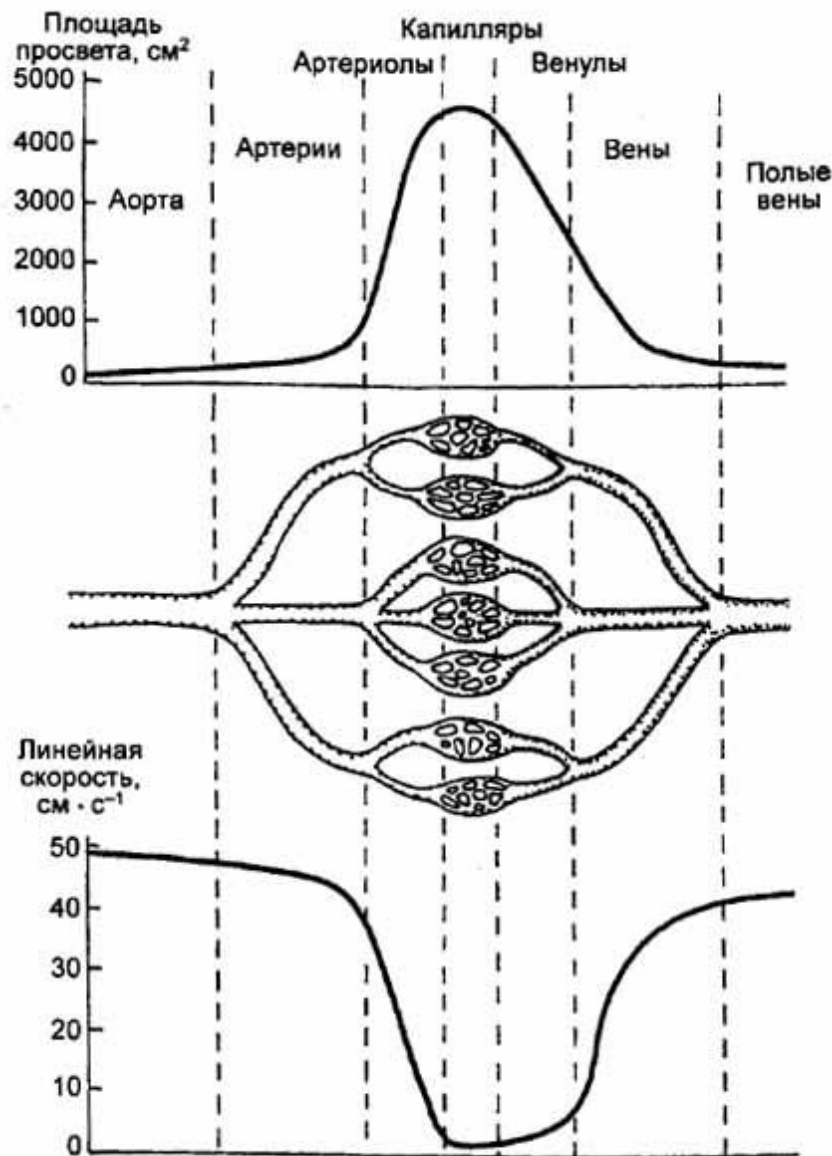
Систола
желудочка

Диастола
желудочка



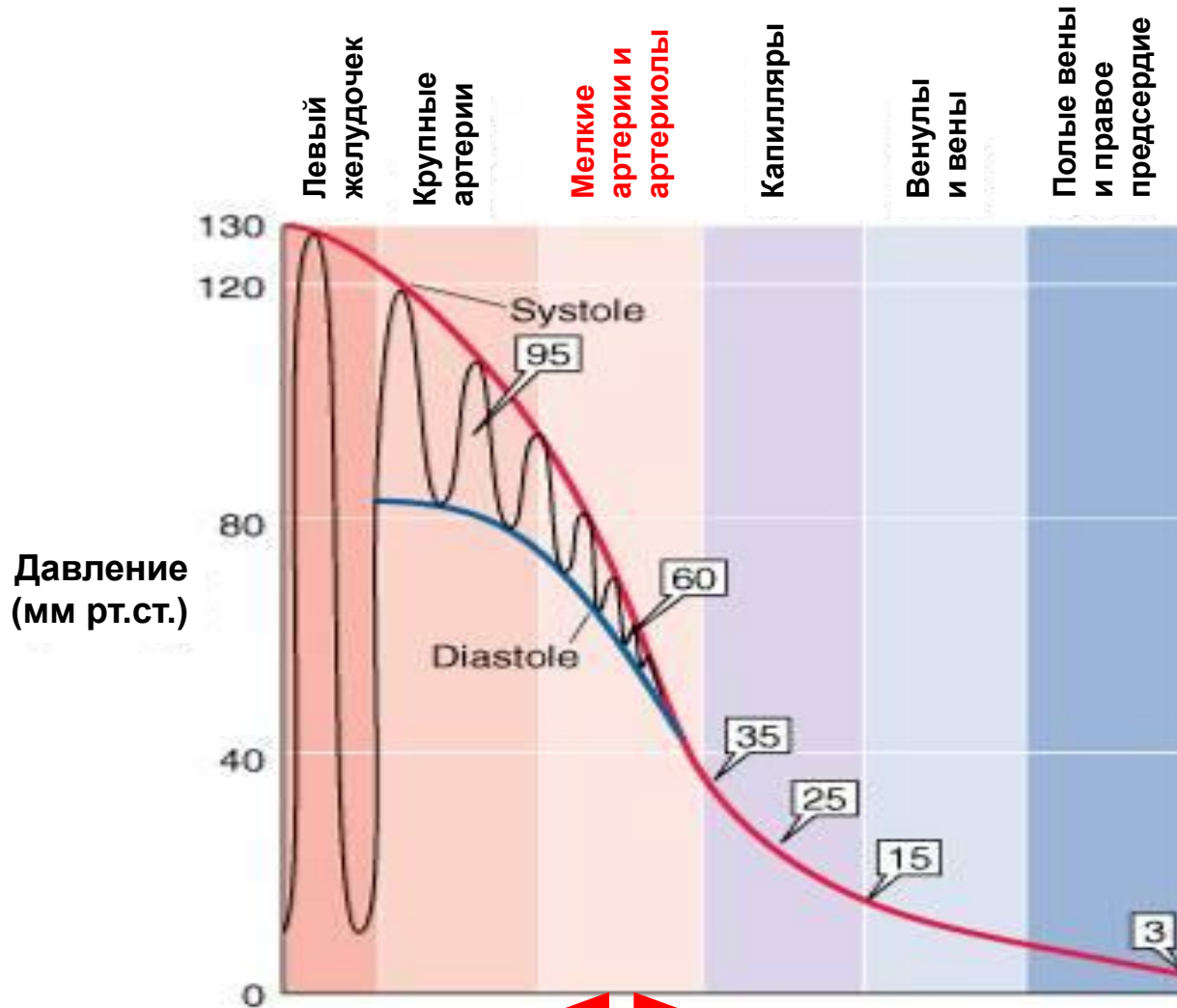
Через каждый из последовательно соединенных участков сосудистого русла в единицу времени протекает одинаковый объем крови,
но линейная скорость кровотока существенно различается

Суммарная площадь поперечного сечения разных участков сосудистого русла



Линейная скорость кровотока на разных участках сосудистого русла

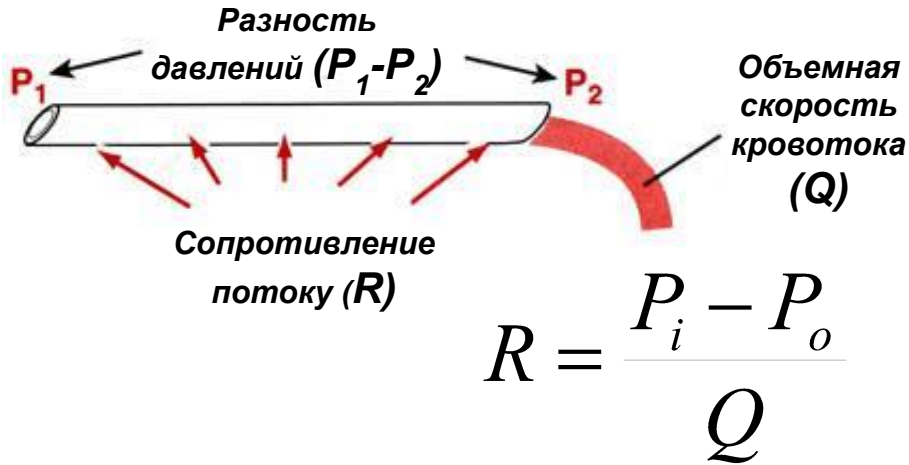
Давление крови снижается по ходу кровеносного русла: энергия тратится на преодоление сопротивления сосудов



**Резистивный участок
сосудистого русла
(обладает наибольшим
сопротивлением кровотоку)**

Сопротивление сосудов

Кровоток – за счет разности давлений



Уравнение Пуазейля

$$R = \frac{8 \times l \times \eta}{\pi \times r^4}$$

R - гидродинамическое сопротивление

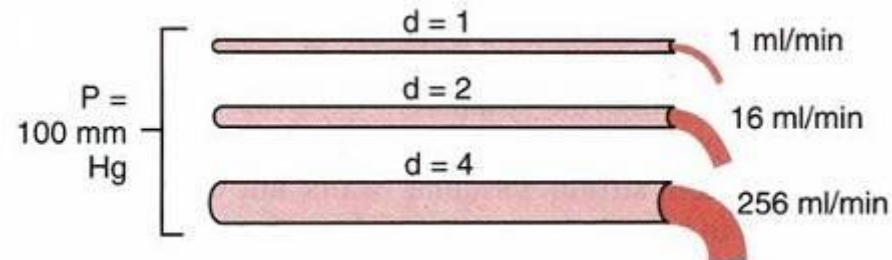
l - длина трубки

η - коэффициент вязкости жидкости

r - радиус трубки

$$Q = \Delta P \times \frac{\pi \times r^4}{8 \times l \times \eta}$$

Скорость потока сильнее всего зависит от внутреннего радиуса трубки!

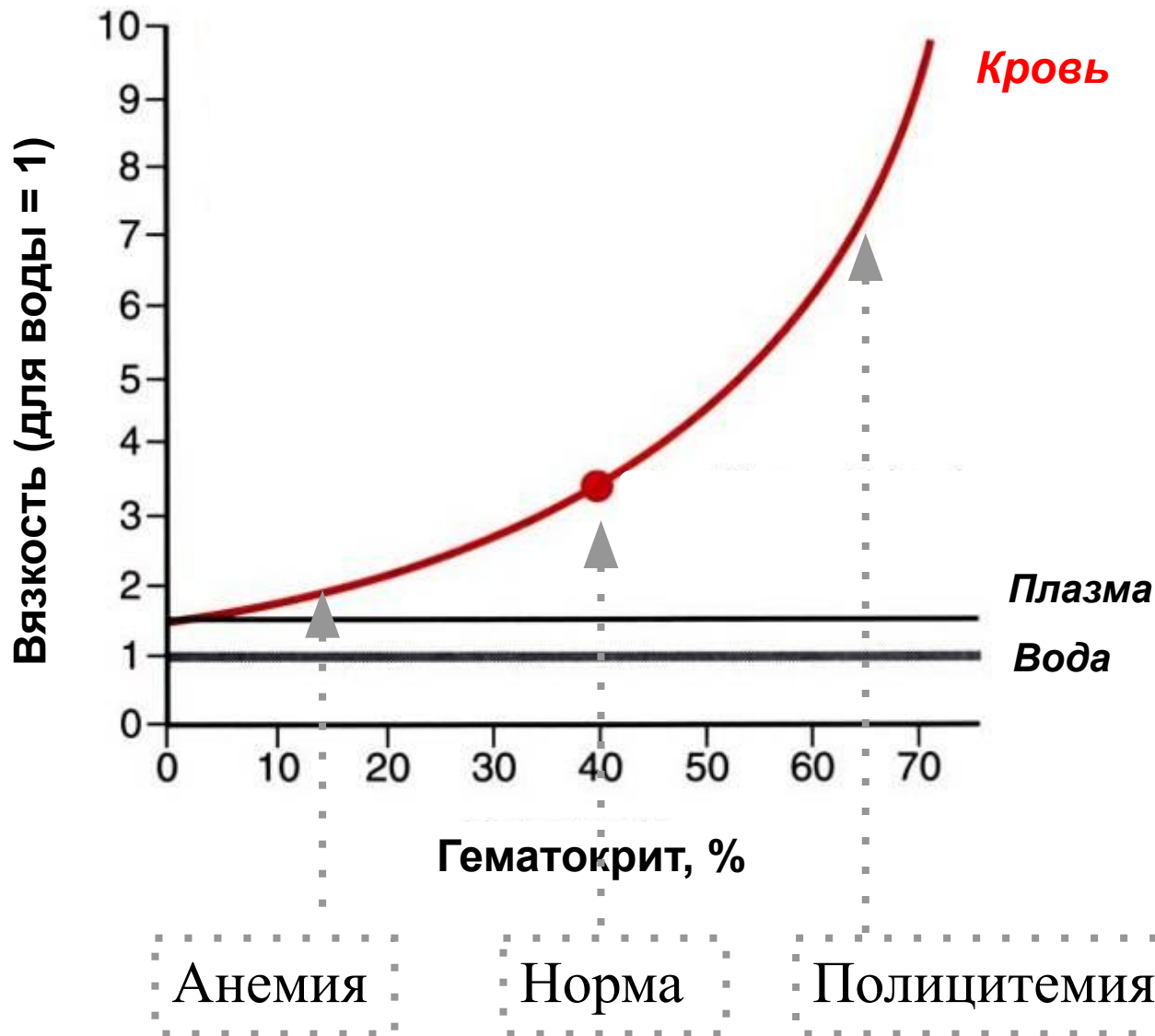


Вязкость крови зависит, в первую очередь, от гематокрита

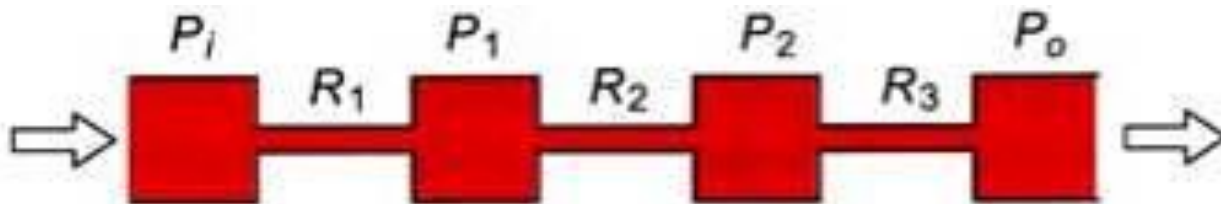
Уравнение
Рейнолдса

$$Re = \frac{D \times \bar{v} \times \rho}{\eta}$$

Если $Re > 2000$ –
турбулентный
поток вместо
ламинарного
(и возрастает
сопротивление
потoku)



При последовательном соединении сопротивление растёт

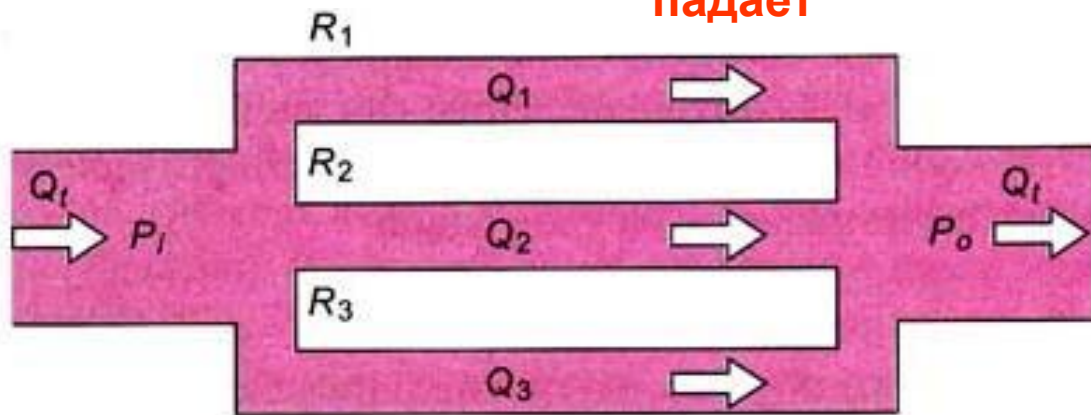


$$R_t = R_1 + R_2 + R_3$$

Если $R_1 = R_2 = R_3$, то $R_t = 3R$

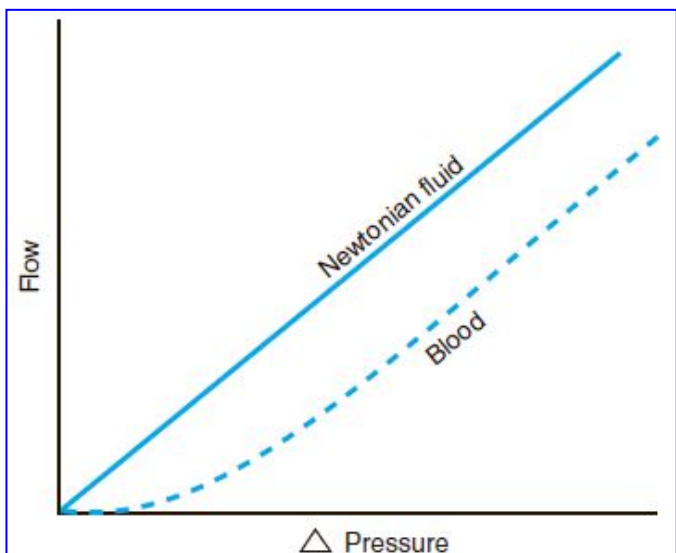
Правила сложения сопротивлений – как в электрических цепях

При параллельном соединении сопротивление падает



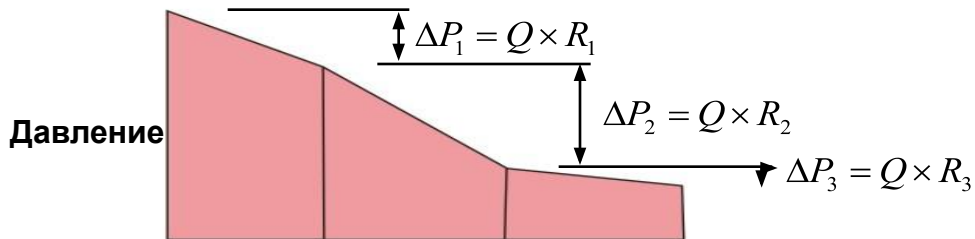
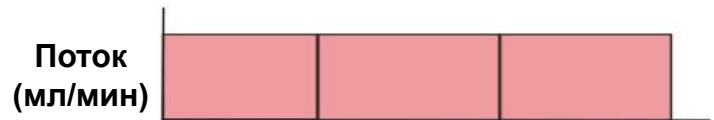
$$\frac{1}{R_t} = \frac{1}{R_1} + \frac{1}{R_2} + \frac{1}{R_3}$$

Если $R_1 = R_2 = R_3$, то $R_t = R/3$





Падение давления крови на каждом из последовательно соединенных участков сосудистого русла зависит от его сопротивления потоку



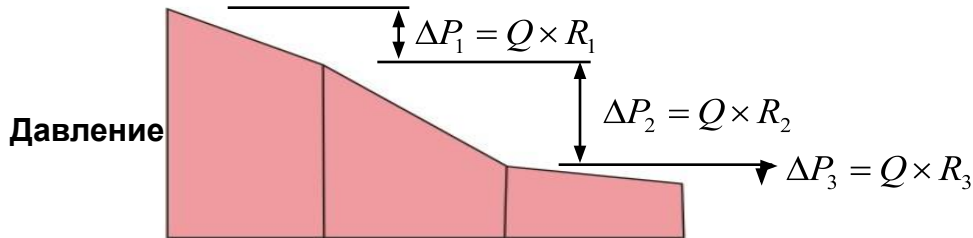
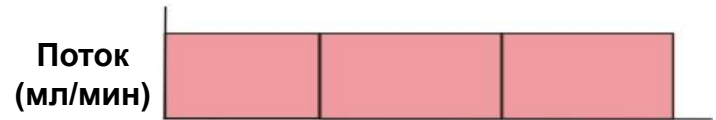
Артериальное давление в большом круге кровообращения выше, чем в малом, так как сопротивление сосудов большого круга намного больше чем малого

$$P_{\text{б}} = Q_{\text{б}} \times R_{\text{б}} \quad P_{\text{м}} = Q_{\text{м}} \times R_{\text{м}} \quad (Q_{\text{б}} = Q_{\text{м}})$$





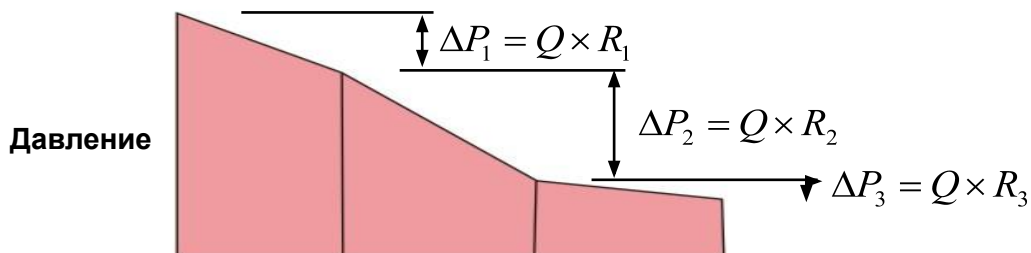
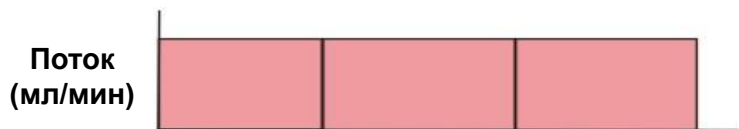
Падение давления крови на каждом из последовательно соединенных участков сосудистого русла зависит от его сопротивления потоку



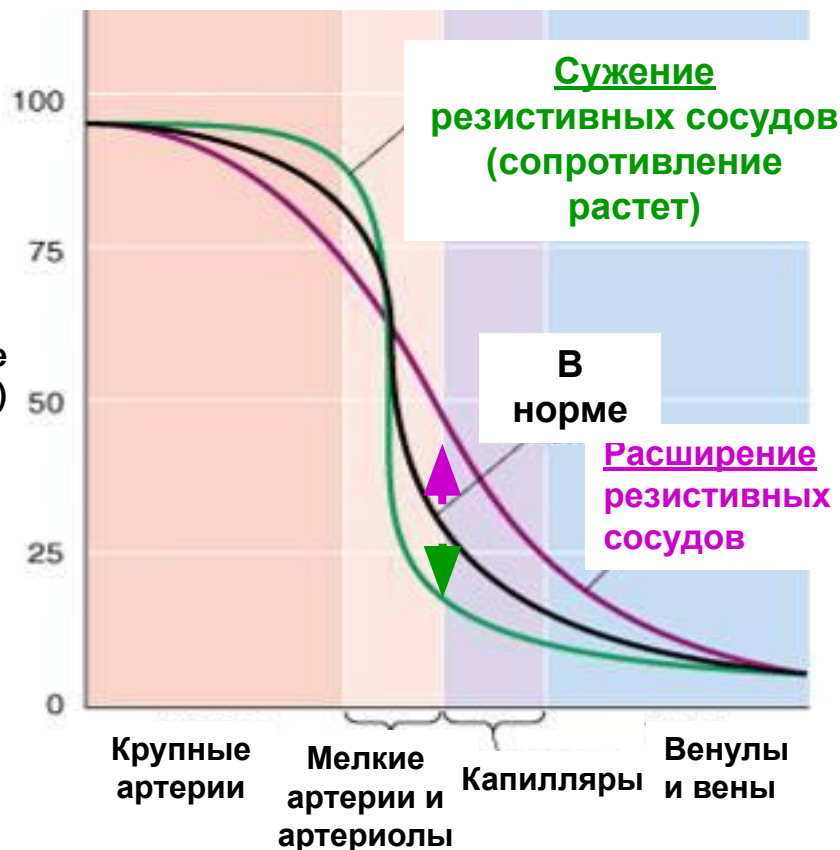
Наиболее резкое падение давления на уровне резистивных сосудов: «они уже тонкие, но еще недостаточно разветвились».



Суммарное сопротивление капилляров меньше, т.к. очень велика их суммарная площадь поперечного сечения

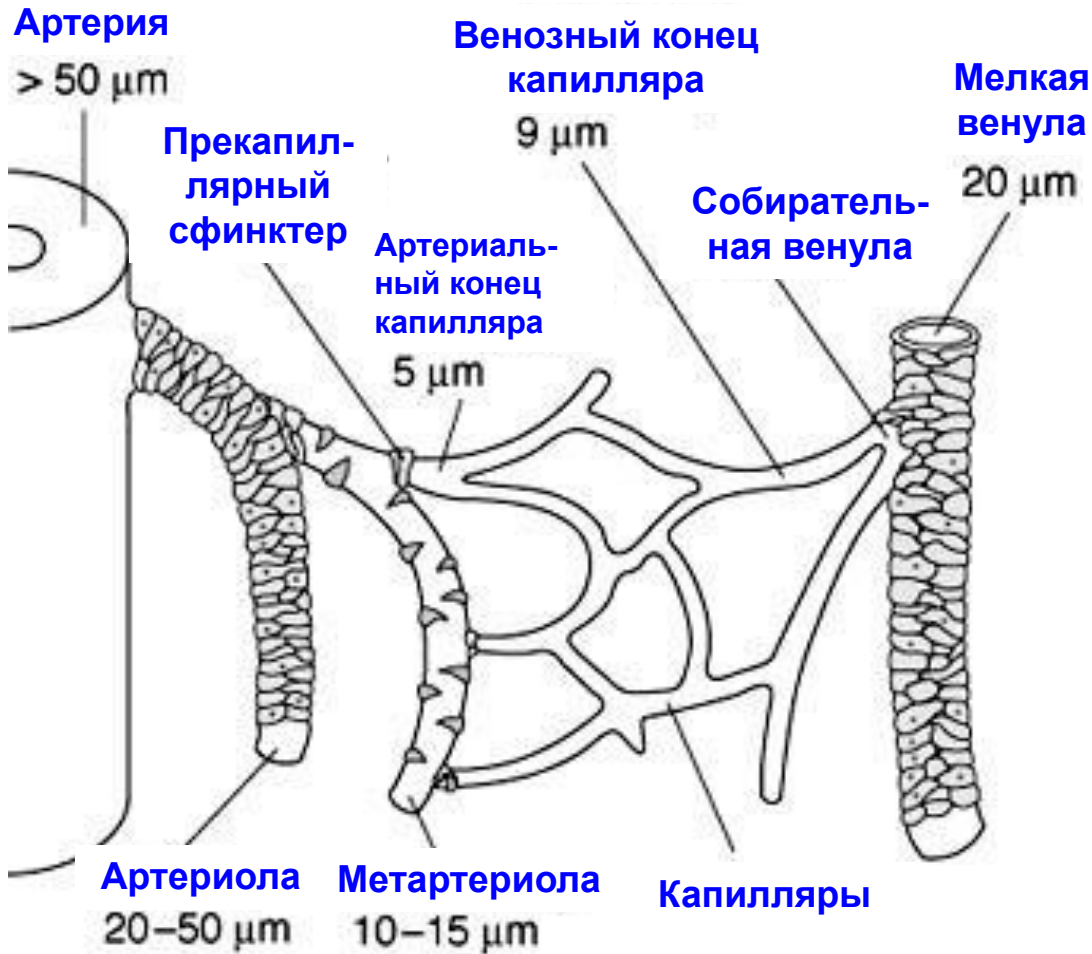


Изменение профиля падения давления в сосудах при сужении и расширении резистивных сосудов

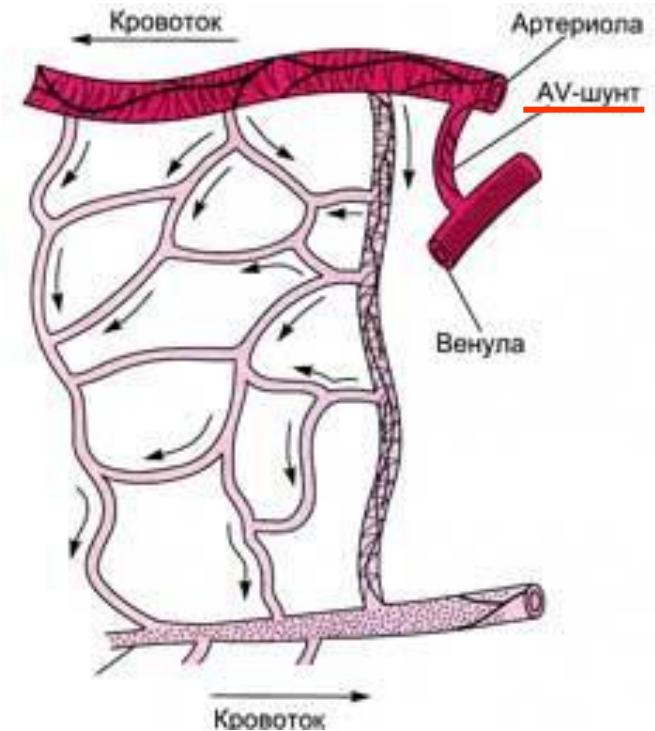


При расширении резистивных сосудов давление на входе в капилляры увеличивается, а при сужении - уменьшается

Микроциркуляторное русло

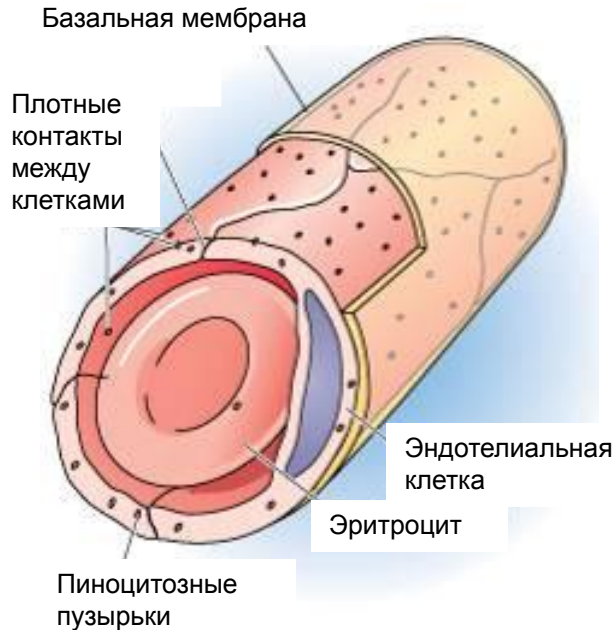


В коже много артериовенозных шунтов (благодаря им возможен огромный прирост кровотока, когда надо вывести тепло из организма)



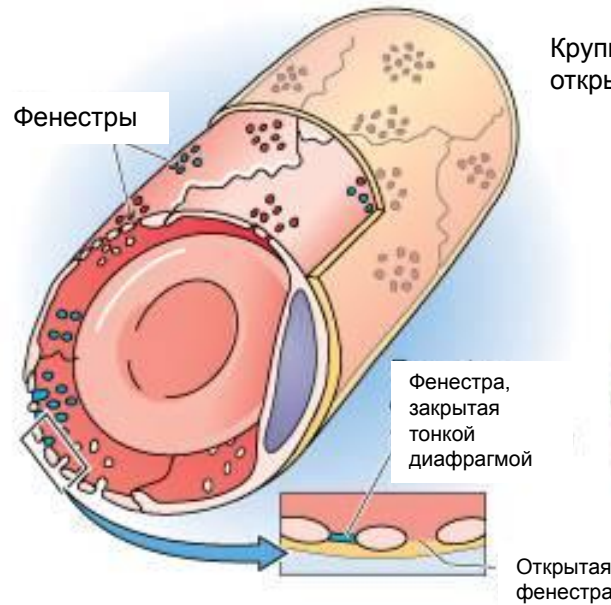
Строение капилляров в разных органах

СПЛОШНЫЕ



- Головной мозг,
- легкие,
- сердце,
- скелетная мускулатура,
- гладкая мускулатура,
- соединительная ткань (в т.ч. жировая)

ОКОНЧАТЫЕ (ФЕНЕСТРИРОВАННЫЕ)



- Почечные клубочки,
- экзокринные железы,
- сосудистая оболочка глаза,
- слизистая оболочка кишечника

ПРЕРЫВИСТЫЕ (СИНУСОИДЫ)



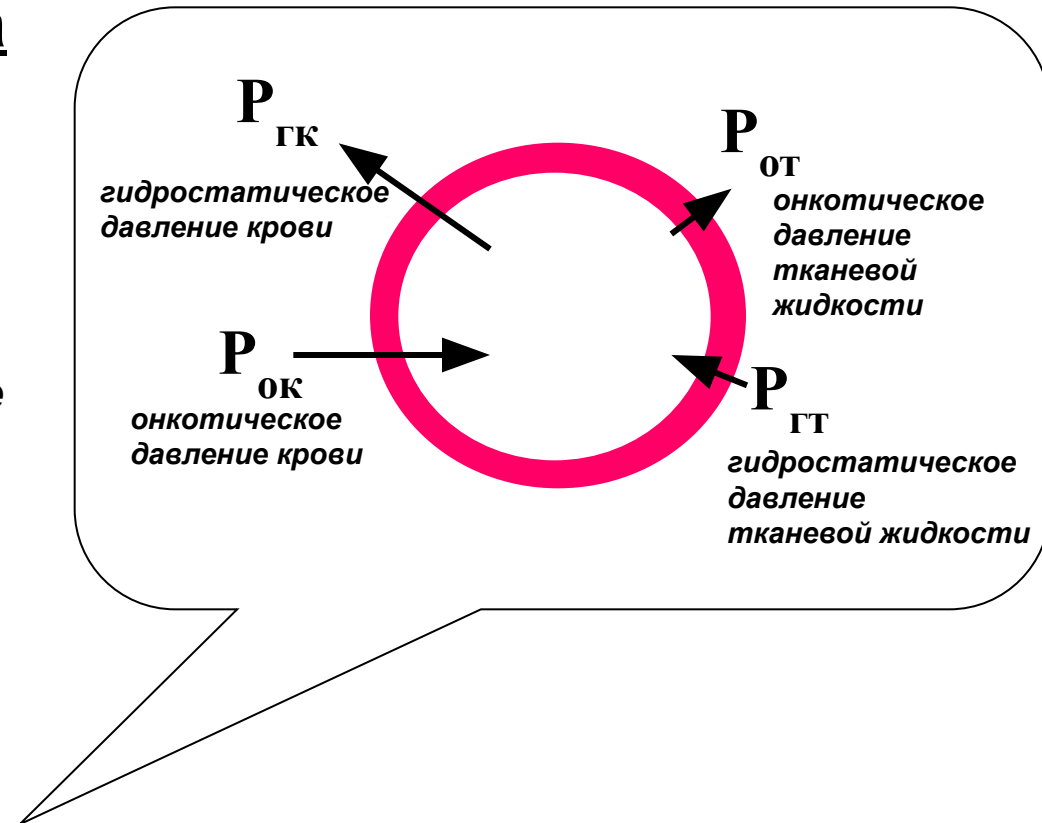
- Костный мозг,
- печень,
- селезенка

Механизмы транспорта

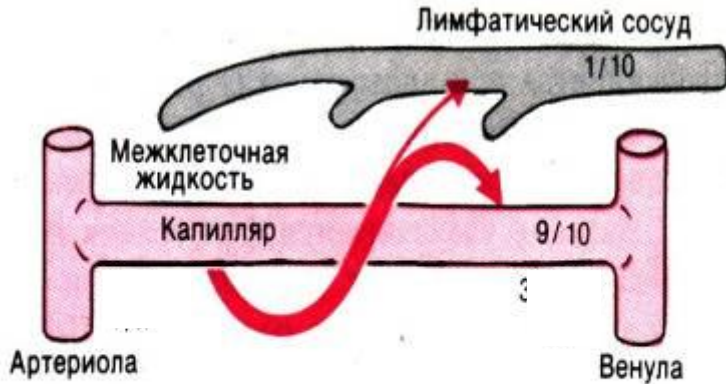
веществ через стенку

капилляра:

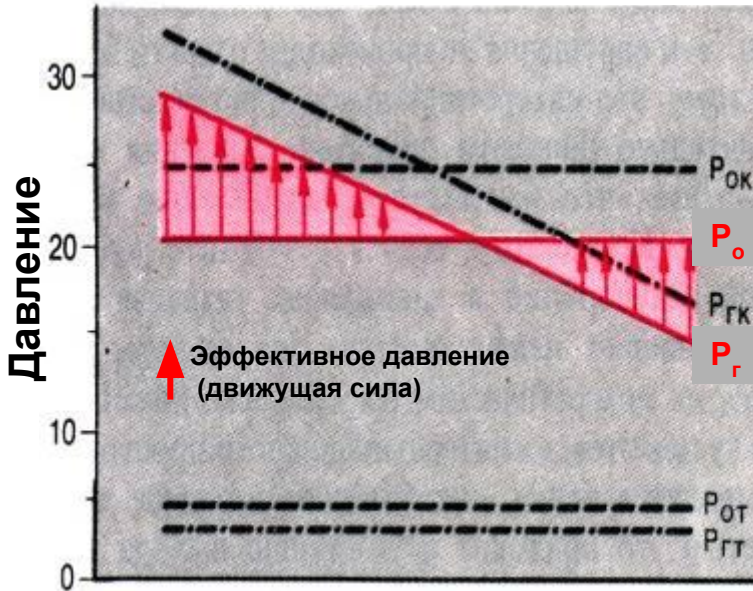
- ❑ **Диффузия** (жирорастворимые вещества – через мембраны, водорастворимые – через поры)
- ❑ **Пиноцитоз** (белки)
- ❑ **Фильтрация-реабсорбция** (перенос жидкости, облегчает диффузии водорастворимых веществ)



На артериальном конце капилляра преобладает фильтрация, на венозном - реабсорбция



мм рт.ст. **Фильтрация** **Реабсорбция**



онкотическое давление крови

результатирующее онкотическое давление

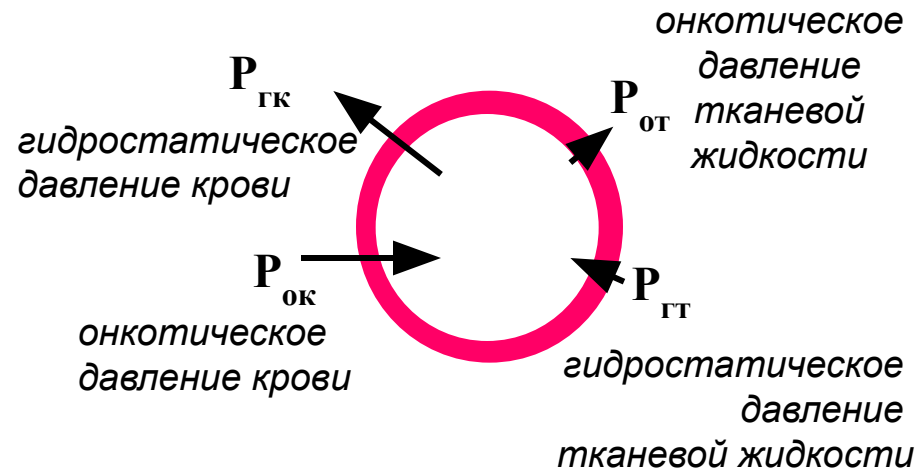
гидростатическое давление крови

результатирующее гидростатическое давление

онкотическое давление тканевой жидкости

гидростатическое давление тканевой жидкости

Уравнение Старлинга-Лэндиса



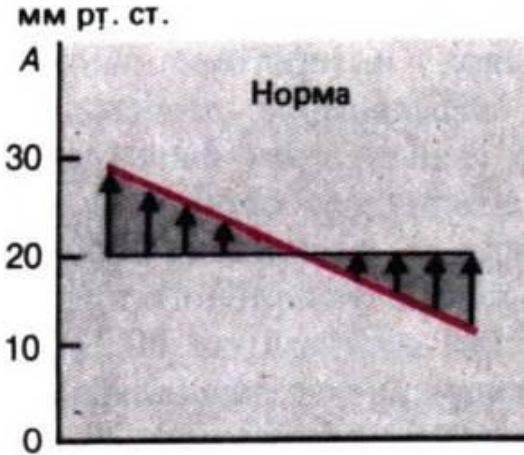
$$V = K \cdot [(P_{ГК} + P_{ОТ}) - (P_{ГТ} + P_{ОК})]$$

V – объем жидкости (фильтрация-реабсорбция) за 1 мин;

K – коэффициент фильтрации

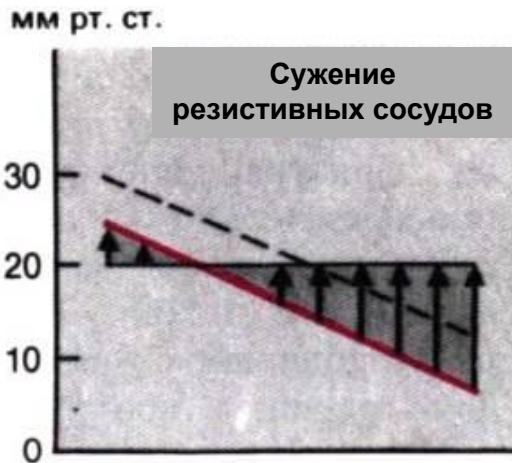
(характеризует проницаемость капилляров)

Соотношение фильтрации и реабсорбции изменяется в зависимости от тонуса резистивных сосудов

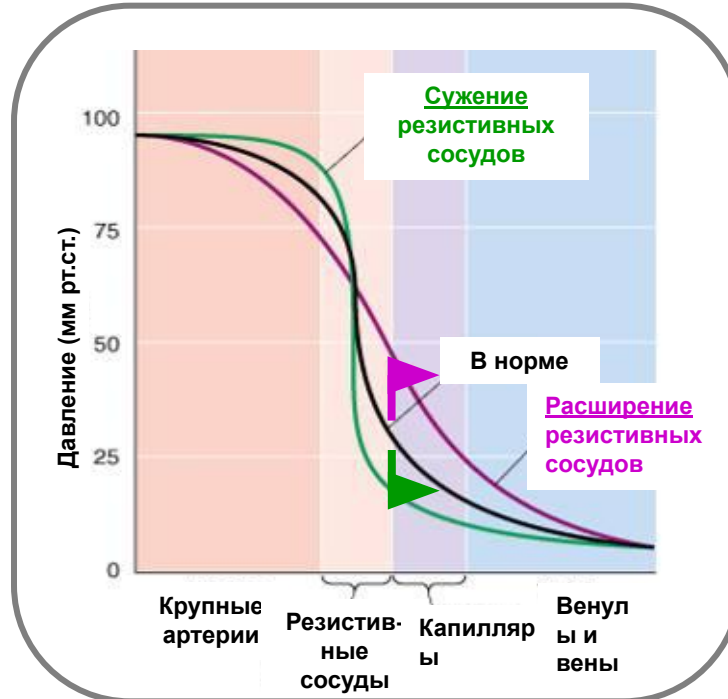


**В норме
фильтрация
приблизительно
равна
реабсорбции**

**Снижение
давления
на входе в
капилляры**



**Фильтрация <<
реабсорбции**
(увеличение объема
циркулирующей крови)



**Повышение
давления на
входе в
капилляры**



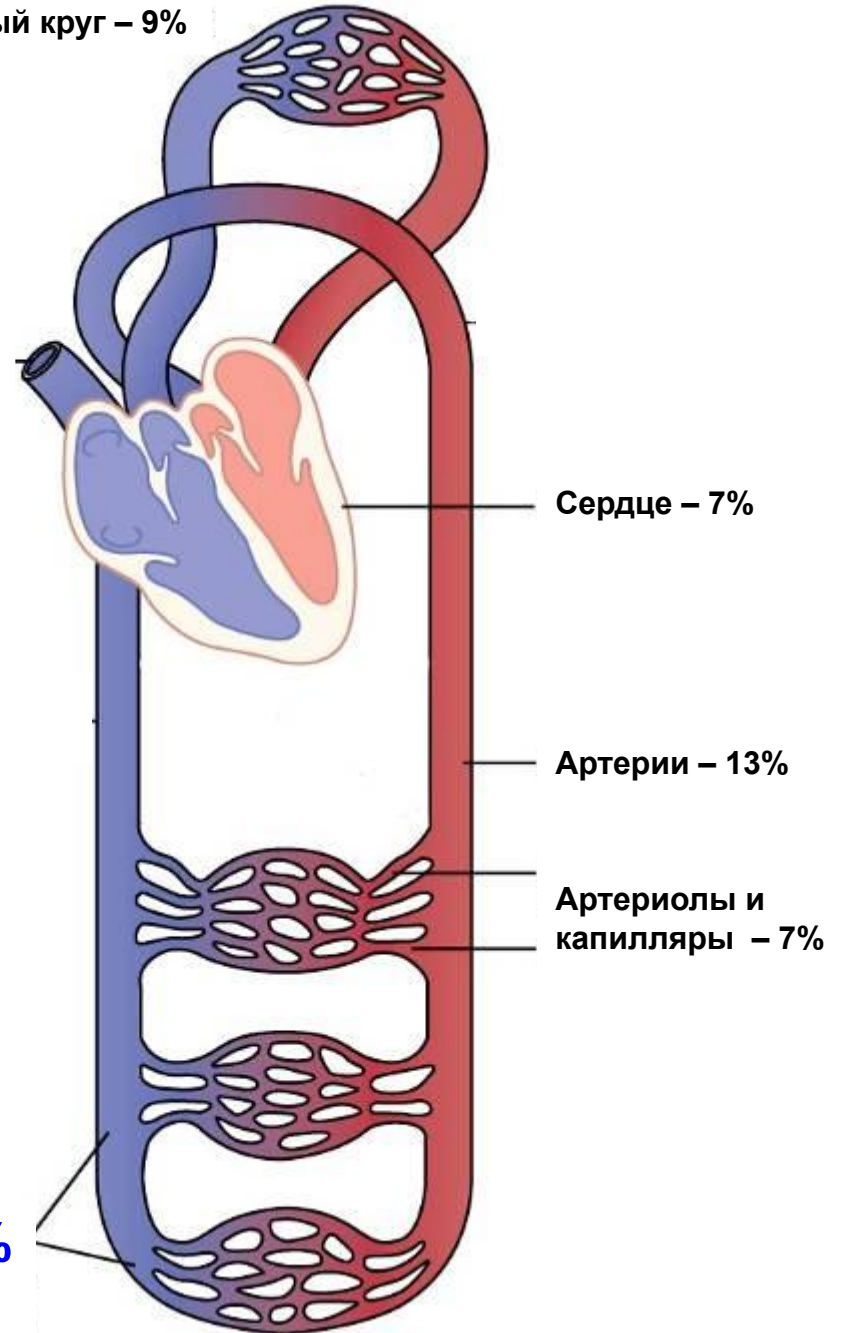
**Фильтрация >>
реабсорбции**
(может развиться отек тканей)

Распределение объема крови в сердечно-сосудистой системе человека

Суммарный
объем крови = 5 л

Вены и венулы – 64%

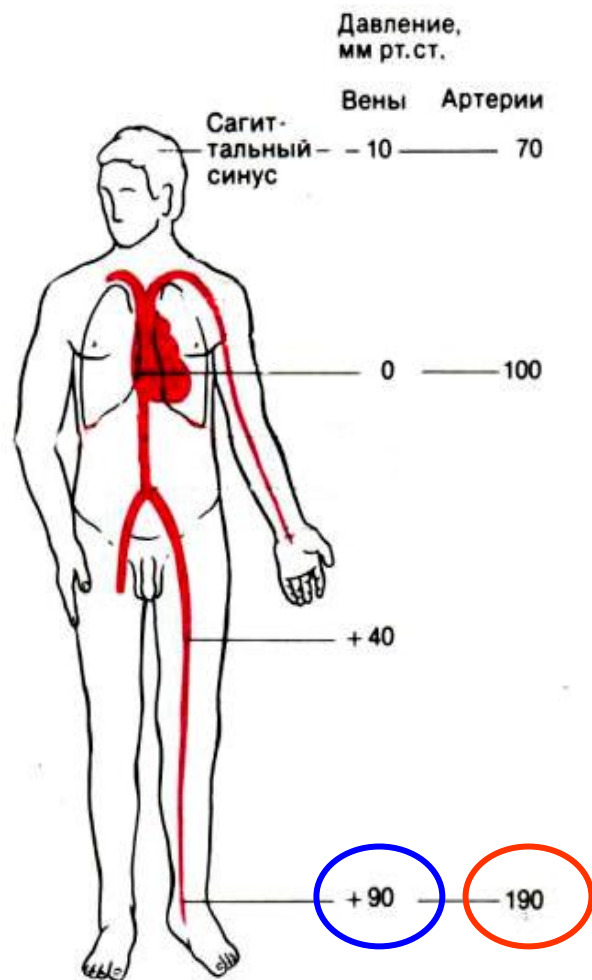
Малый круг – 9%



Движение крови по венам

Влияние гидростатического давления на венозное и артериальное давление

у спокойно стоящего человека

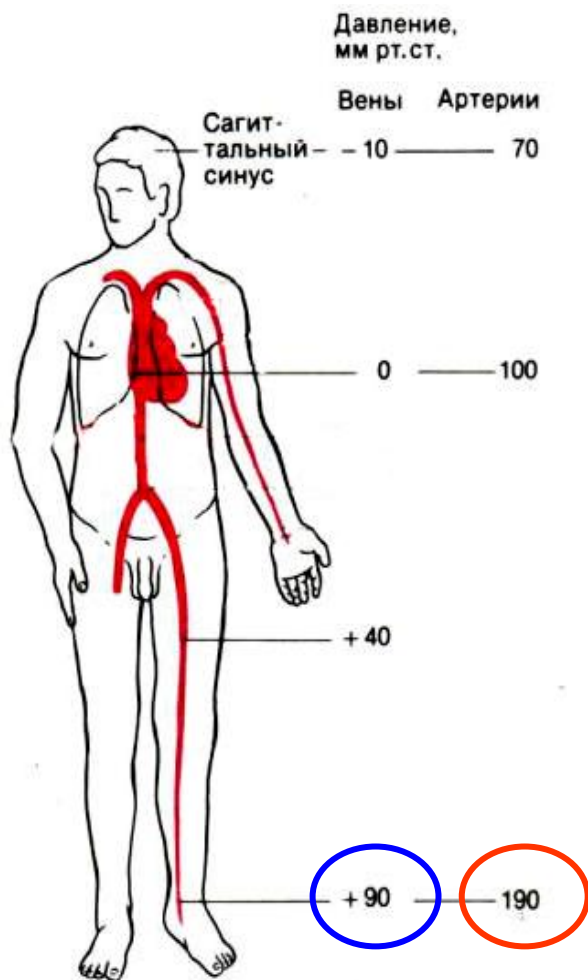


Движение крови по венам

Влияние гидростатического давления

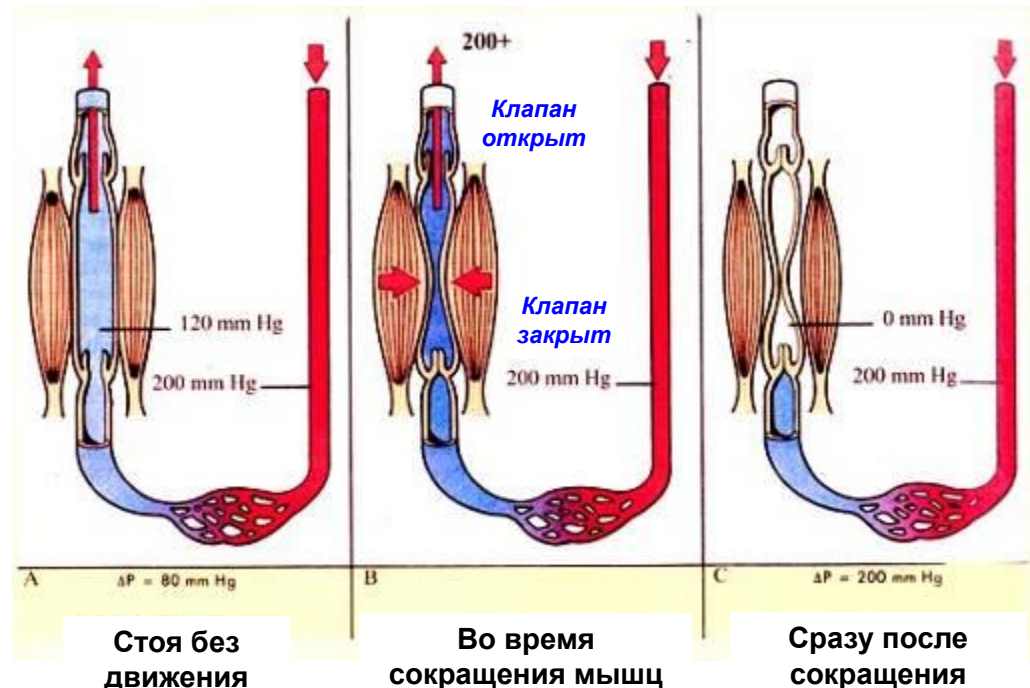
на венозное и артериальное давление

у спокойно стоящего человека



Факторы, способствующие возврату крови по венам к сердцу:

1. Мышечный насос



2. Присасывающее влияние грудной клетки («дыхательный насос»)

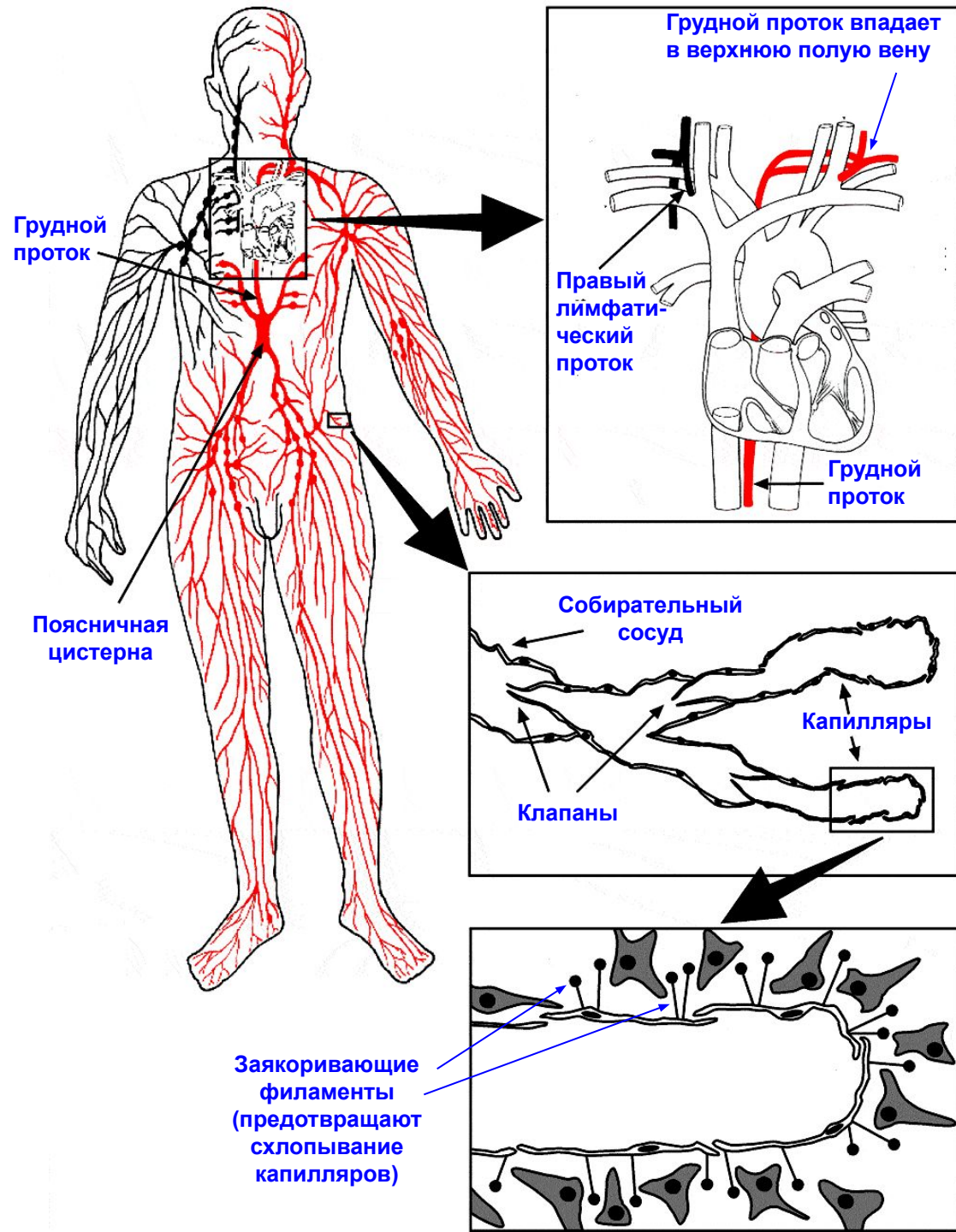
3. Присасывающее влияние сердца

Лимфатическая система: дренажная функция

В сутки образуется около 2 л
лимфы

(10 % жидкости, которые не
реабсорбировались после
фильтрации в капиллярах).

Содержание белка в лимфе
в 3 раза выше, чем в крови
(около 20 г/л)



Движение лимфы



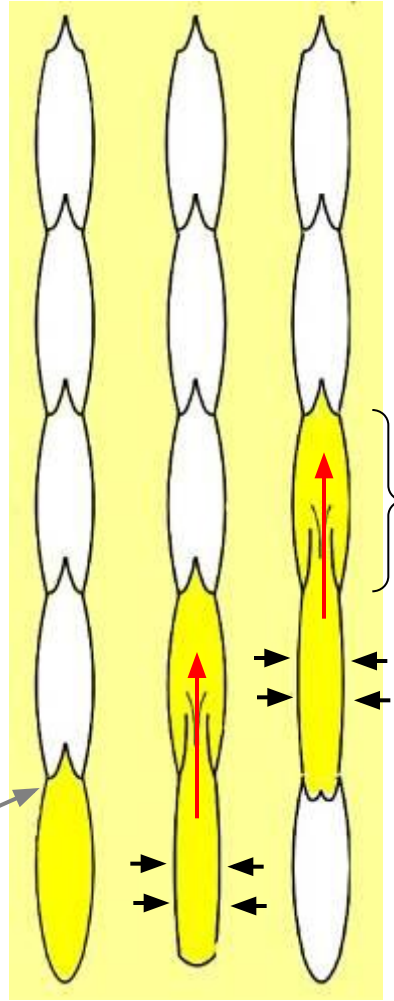
Лимфатические капилляры слепо замкнуты



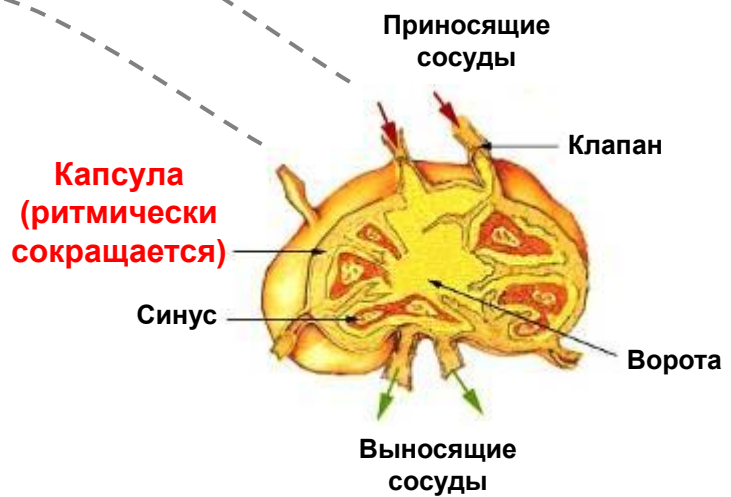
Капилляры впадают в лимфатические сосуды, которые имеют гладкомышечную стенку и обладают автоматией.

Состоят из лимфангионов, которые поочередно сокращаются

Однонаправленный ток лимфы обеспечивается работой клапанов

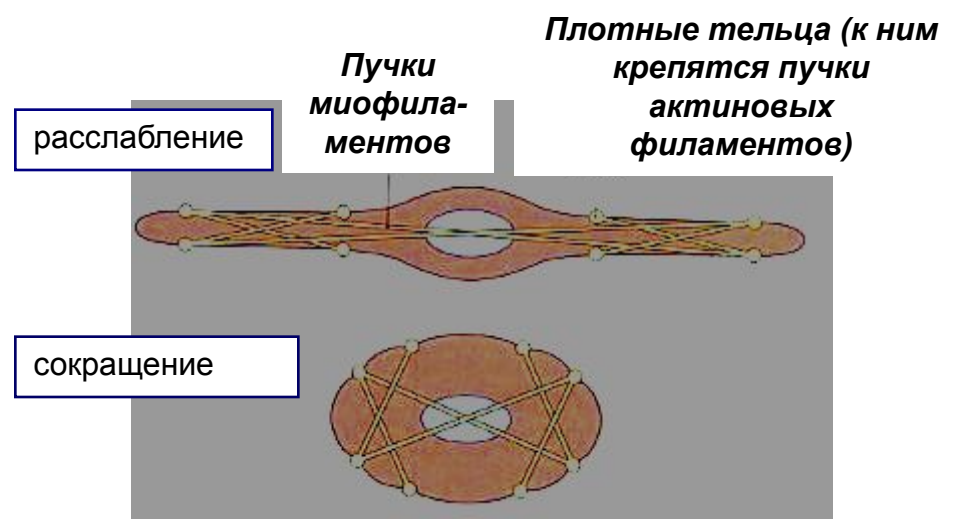


Строение лимфатического узла



Клапан в лимфатическом сосуде

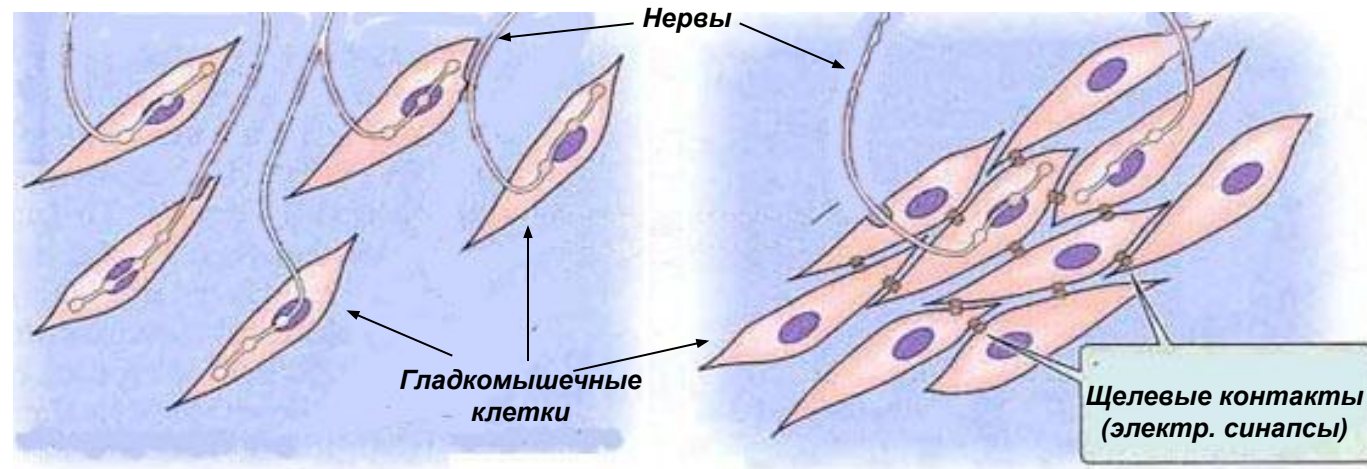
Гладкая мышца



Типы гладкомышечной ткани

Мультиунитарная

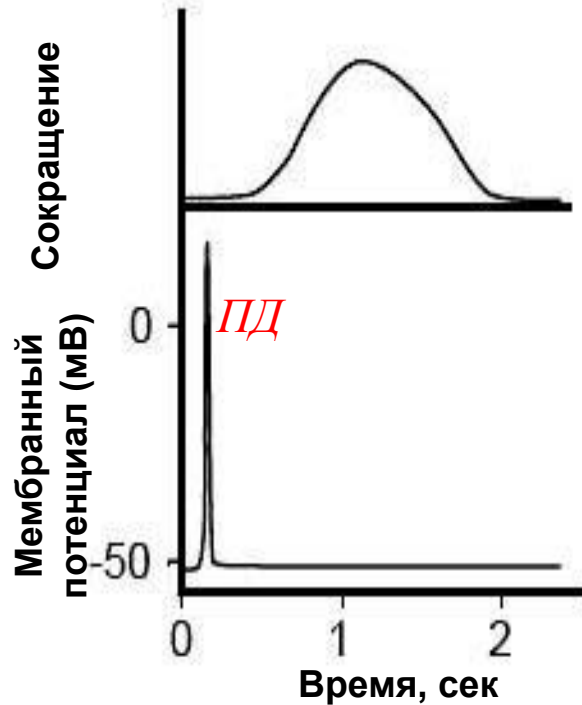
Унитарная



Цилиарная мышца, мышца радужки, пилосректора, семявыносящий проток, крупные артерии эластического типа

Большинство органов: сосуды, желудочно-кишечный тракт, мочевой пузырь, матка и мн. др.

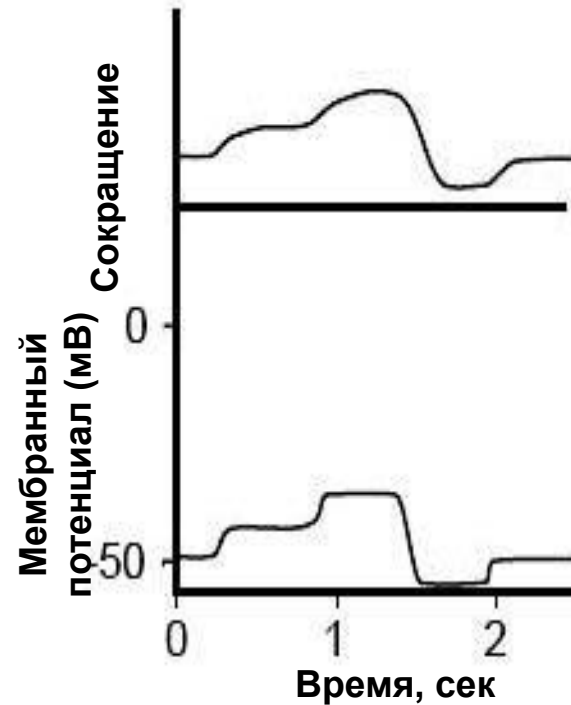
Фазический и тонический типы гладких мышц



Фазические:

сокращению предшествует ПД

(матка, мочевой пузырь, вены, «трубчатые» отделы желудочно-кишечного тракта)

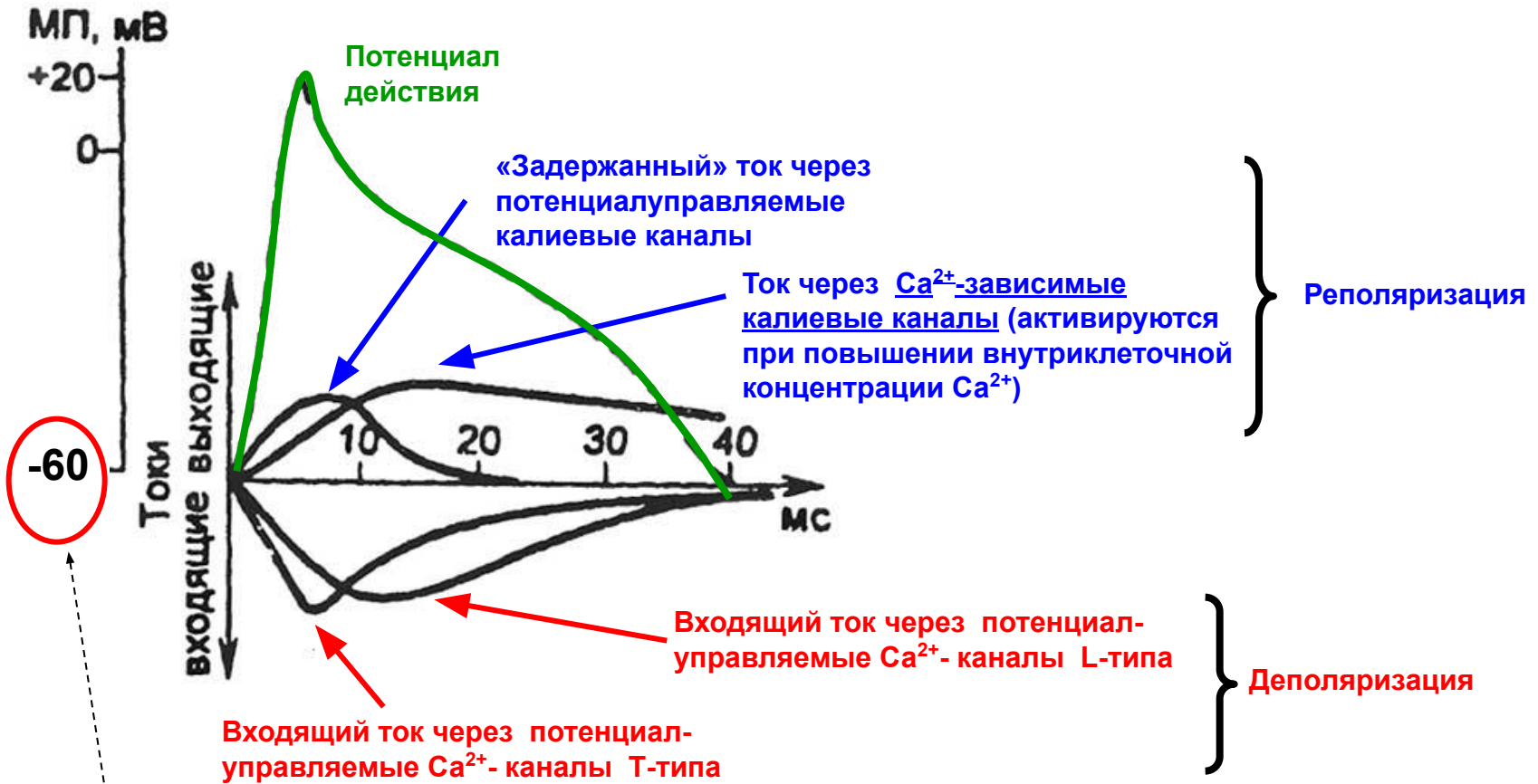


Тонические:

не генерируют ПД, сокращению предшествует сравнительно небольшая деполяризация, а расслаблению – гиперполяризация мембраны

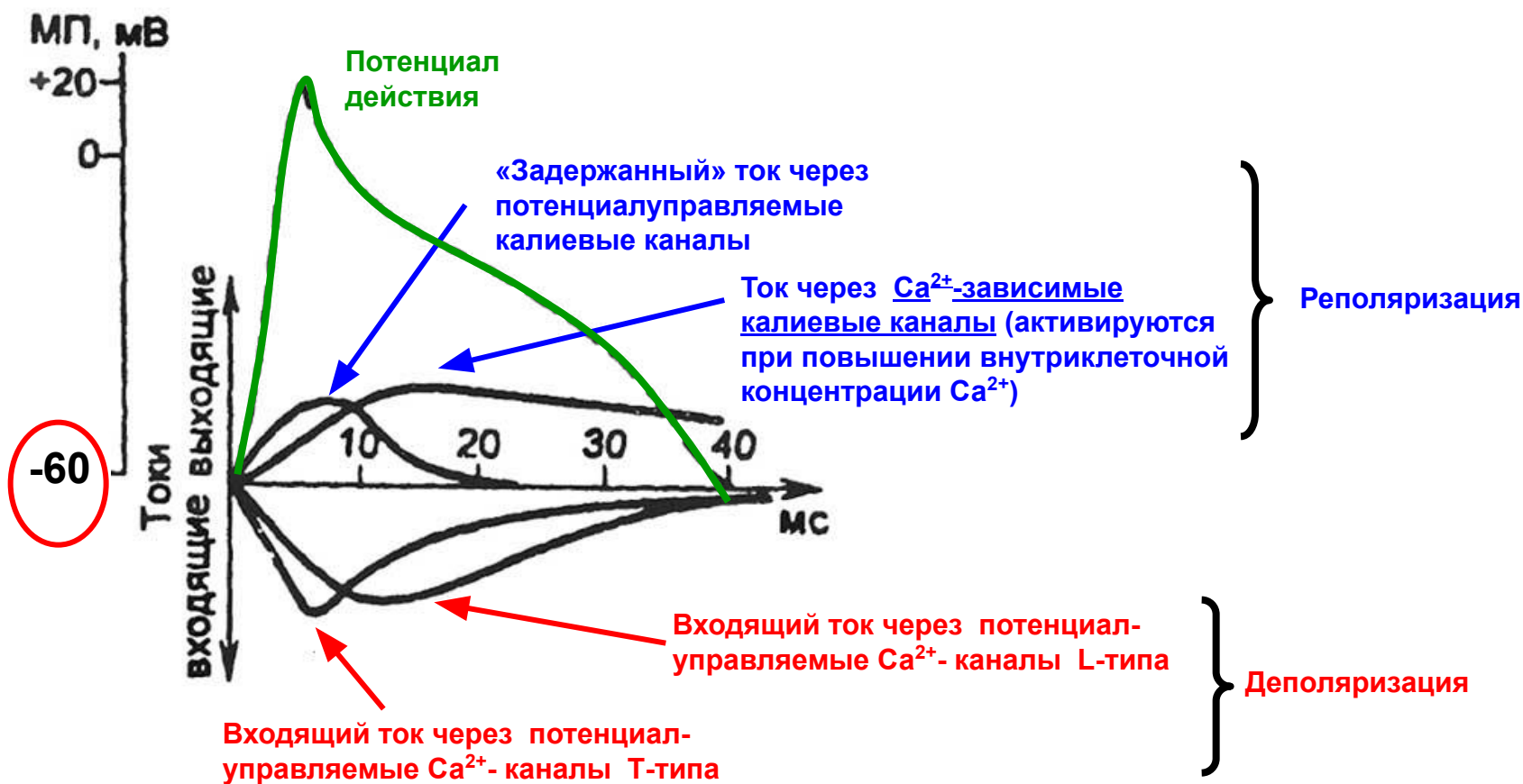
(артерии и артериолы, бронхи, сфинктеры желудочно-кишечного тракта)

Потенциал покоя и потенциал действия гладкомышечных клеток



Потенциал покоя ниже, чем в скелетной и сердечной мышцах

Потенциал покоя и потенциал действия гладкомышечных клеток

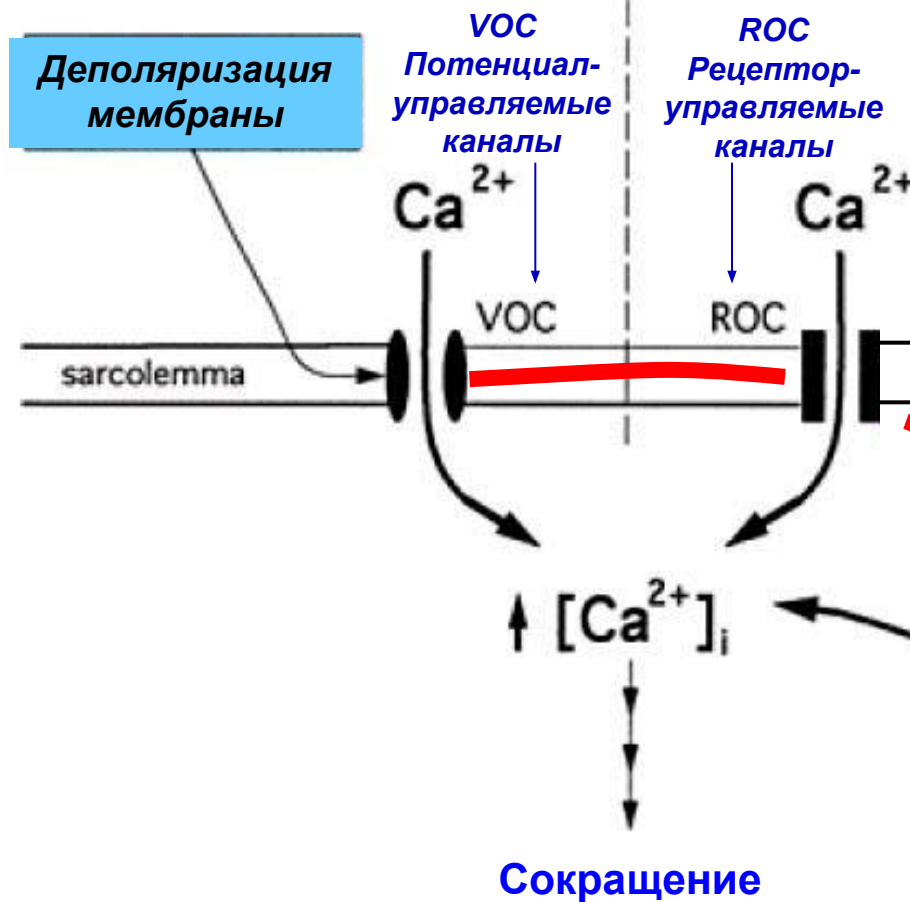


Некоторые другие ионные каналы, которые важны для работы гладкой мышцы:

- АТФ-зависимые K^+ каналы (активируются при снижении внутриклеточной концентрации АТФ : расслабление сосудов при недостатке кислорода)
- Механочувствительные каналы (неселективные катионные): растяжение гладкомышечных клеток приводит к их деполяризации и сокращению («миогенная реакция»)

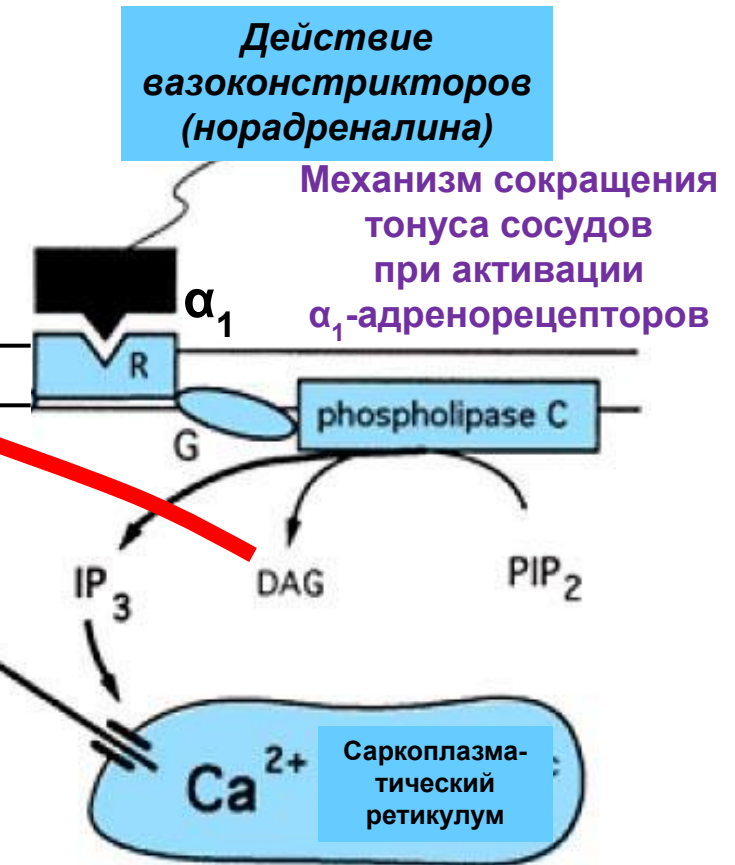
Два механизма запуска сокращения гладкой мышцы

Электромеханическое сопряжение



Вход Ca^{2+} приводит к деполяризации мембраны и активации потенциал-управляемых каналов

Фармакомеханическое сопряжение



Действие вазоконстрикторов (норадреналина)

Механизм сокращения тонуса сосудов при активации α_1 -адренорецепторов

Что такое «рецептор-управляемые кальциевые каналы»?

TRP-каналы в сосудах

Полимодальные:
могут
активироваться
стимулами
различной природы

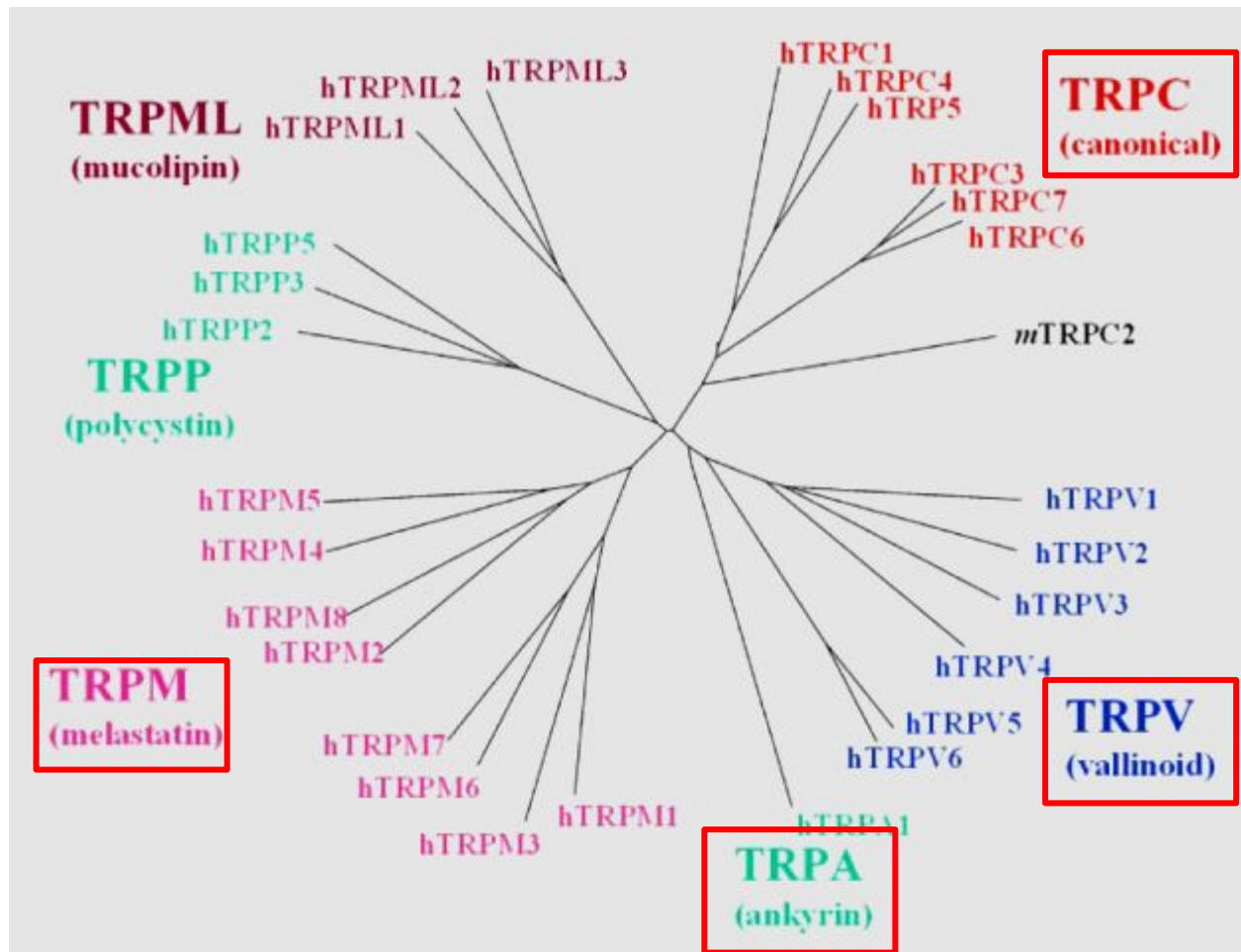
Некоторые функции:

Stretch-activated channels
(каналы, активируемые
растяжением)

Receptor-operated channels
(рецептор-управляемые каналы)

Store-operated channels
(депо-управляемые каналы)

Конститутивно активные



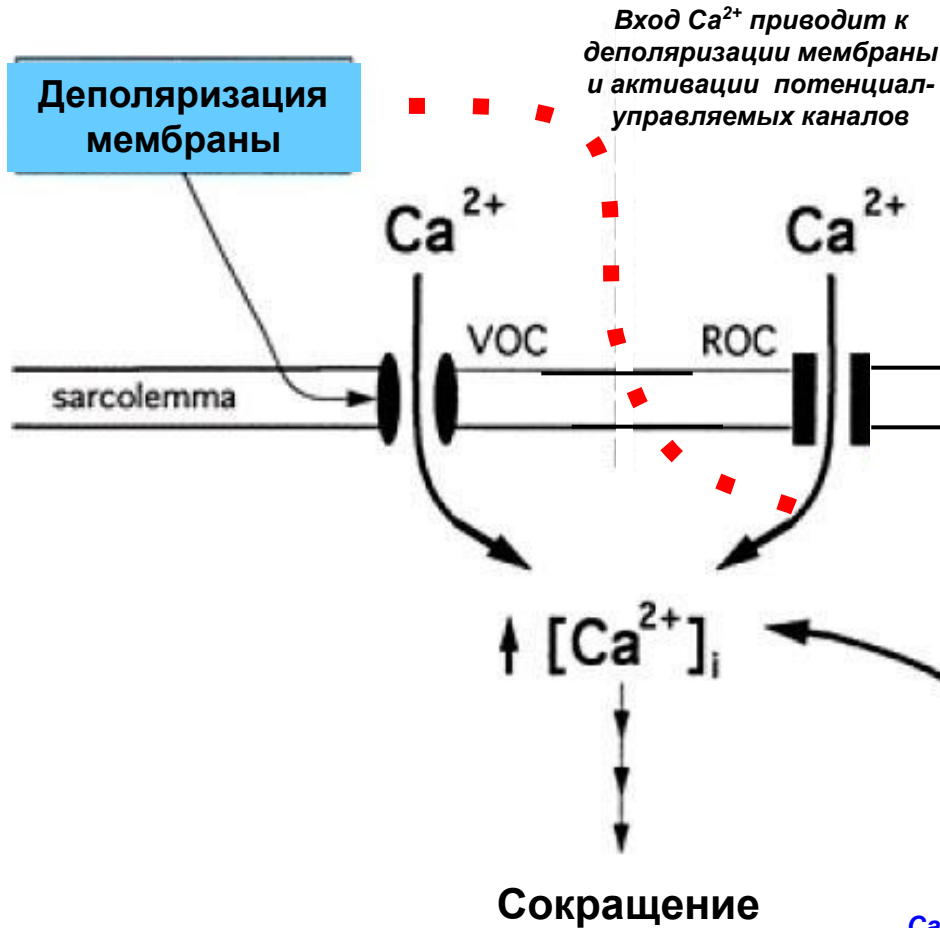
**«Неселективные катионные каналы»,
но селективность может сильно различаться, например:**

TRPM4 - одинаково проницаемы для ионов натрия и калия, но не кальция – деполяризация мембраны

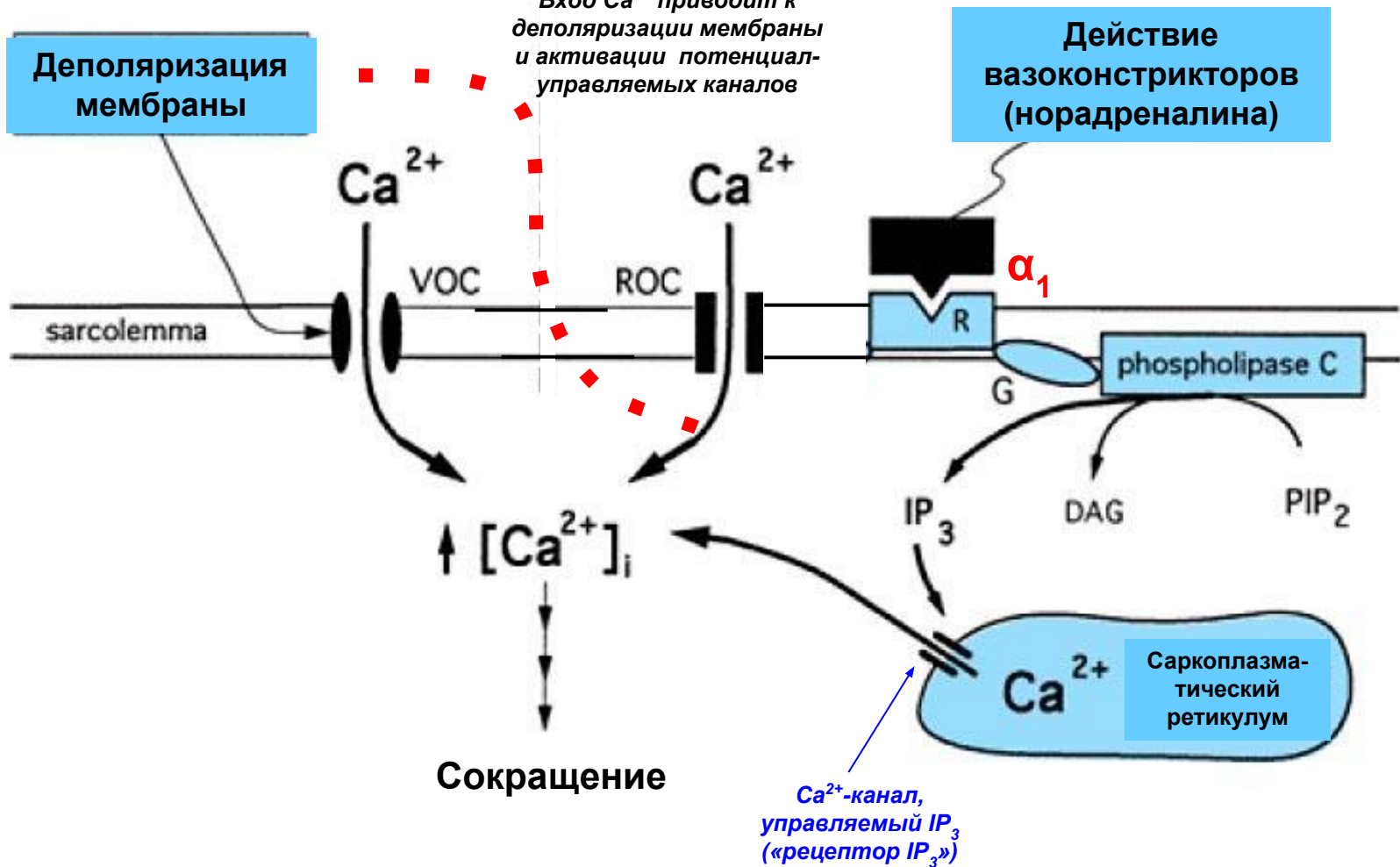
TRPV4 пропускают ионы кальция и калия, но не натрия («доставка кальция без деполяризации»)

Активация рецептор-управляемых каналов может приводить к деполяризации мембраны и запускать электромеханическое сопряжение

Электромеханическое сопряжение



Фармакомеханическое сопряжение



Agonist	Response	Receptor	Second Messenger
Norepinephrine and epinephrine from sympathetic stimulation	Contraction* (predominant) Relaxation†	α_1 -AR β_2 -AR	InsP3 cAMP
Acetylcholine from parasympathetic stimulation	Contraction‡ (direct) Relaxation‡ (indirect)	Muscarinic receptor on SMC Muscarinic receptor on EC	
Angiotensin II	Contraction§	AT-II receptor	InsP3
Vasopressin	Contraction§	Vasopressin receptor	InsP3
Endothelin	Contraction§	Endothelin receptor	InsP3
Adenosine	Relaxation ^[Verbar]	Adenosine receptor	cAMP

*The predominant effect of sympathetic stimulation is smooth muscle contraction caused by the abundance of α_1 -AR relative to β_2 -AR in smooth muscle.

†Activation of β_2 -AR on smooth muscle modulates the degree of smooth muscle contraction during sympathetic stimulation. Therapeutic β_2 -AR agonists are important for the relaxation of bronchial smooth muscle during asthmatic attacks.

‡Vascular smooth muscles are poorly innervated by the parasympathetic system. During vagal stimulation, however, acetylcholine (ACh) can become elevated in the coronary circulation and result in coronary relaxation (mediated by binding of ACh to endothelial cells). Note that this effect of ACh is indirect because binding of ACh to endothelial cells results in release of the smooth muscle relaxant nitric oxide from the endothelial cells. In regions of the coronary circulation with damaged endothelium, binding of ACh to coronary smooth muscle could promote contraction (vasospasm; direct effect).

§A variety of hormones can elevate InsP3 in smooth muscle and thereby result in smooth muscle contraction. Such hormones include angiotensin II, vasopressin, and endothelin, along with the neurotransmitters norepinephrine and acetylcholine. As noted above, however, each hormone/transmitter binds to a specific receptor type.

^[Verbar]During periods of intense muscular activity, adenosine can be released from the working muscle, diffuse to the neighboring vasculature, and promote vasodilation. Thus, adenosine is acting as a local factor to increase blood flow to a specific region (i.e., working muscle).

AR, adrenergic receptor; EC, endothelial cell; InsP3, inositol 1,4,5-trisphosphate; SMC, smooth muscle cell.

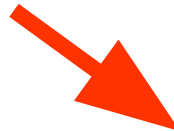
Актин = «рельсы»



Миозиновый мотор
КПД 50-80%

(у двигателей внутреннего сгорания – всего 20-30%)

Основные пути активации актомиозинового взаимодействия



«Актиновый путь»:

для взаимодействия надо освободить актиновые рельсы, по которым едет паровоз

«Миозиновый путь»:

для взаимодействия надо запустить миозиновый мотор

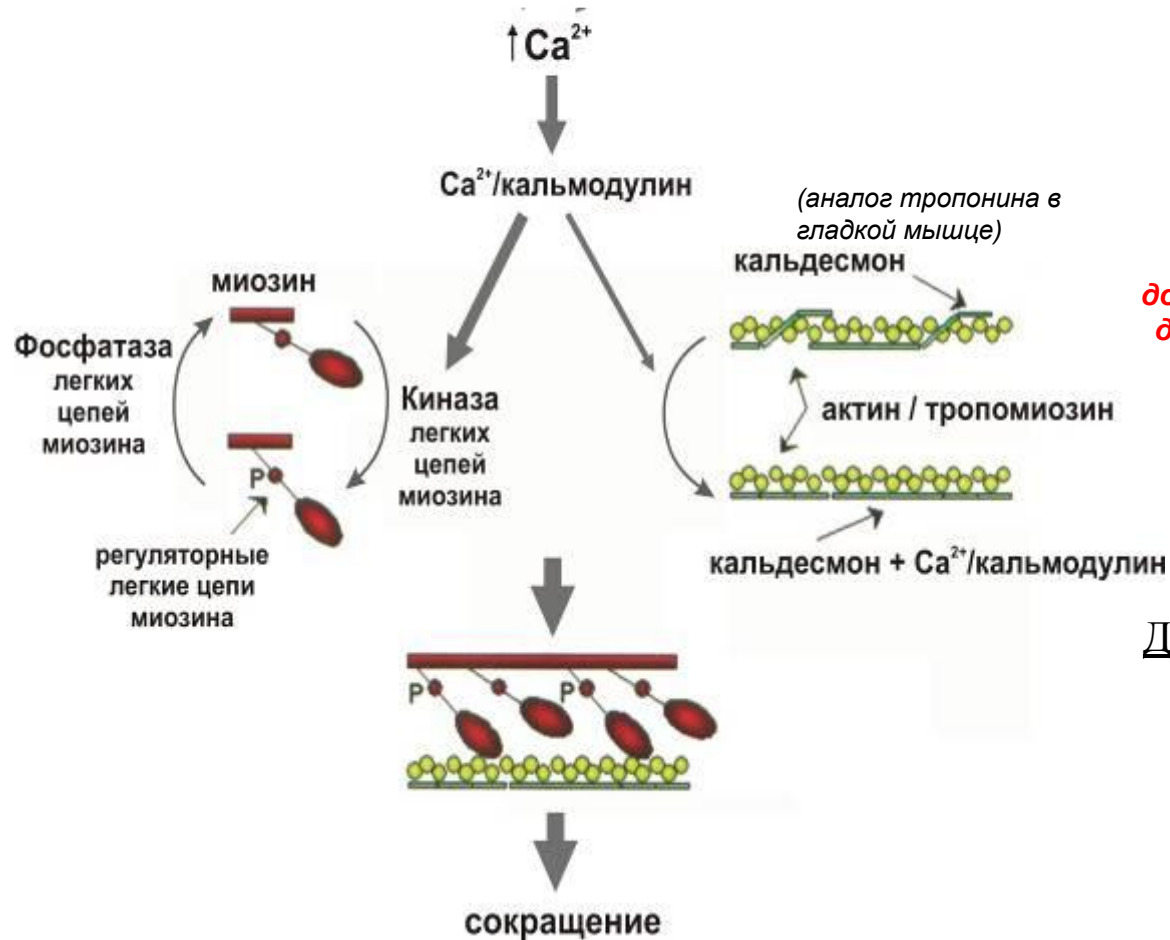
Ca²⁺: взаимодействие с тропонином-тропомиозиновым комплексом (скелетная и сердечная мышца)

Гладкая мышца

Сигнальные пути, регулирующие взаимодействие актина и миозина в гладкомышечных клетках

В отличие от скелетной и сердечной мышцы в гладкой мышце преобладает миозиновый тип регуляции сокращения

Фосфорилирование регуляторных легких цепей миозина: миозин становится способным взаимодействовать с актином

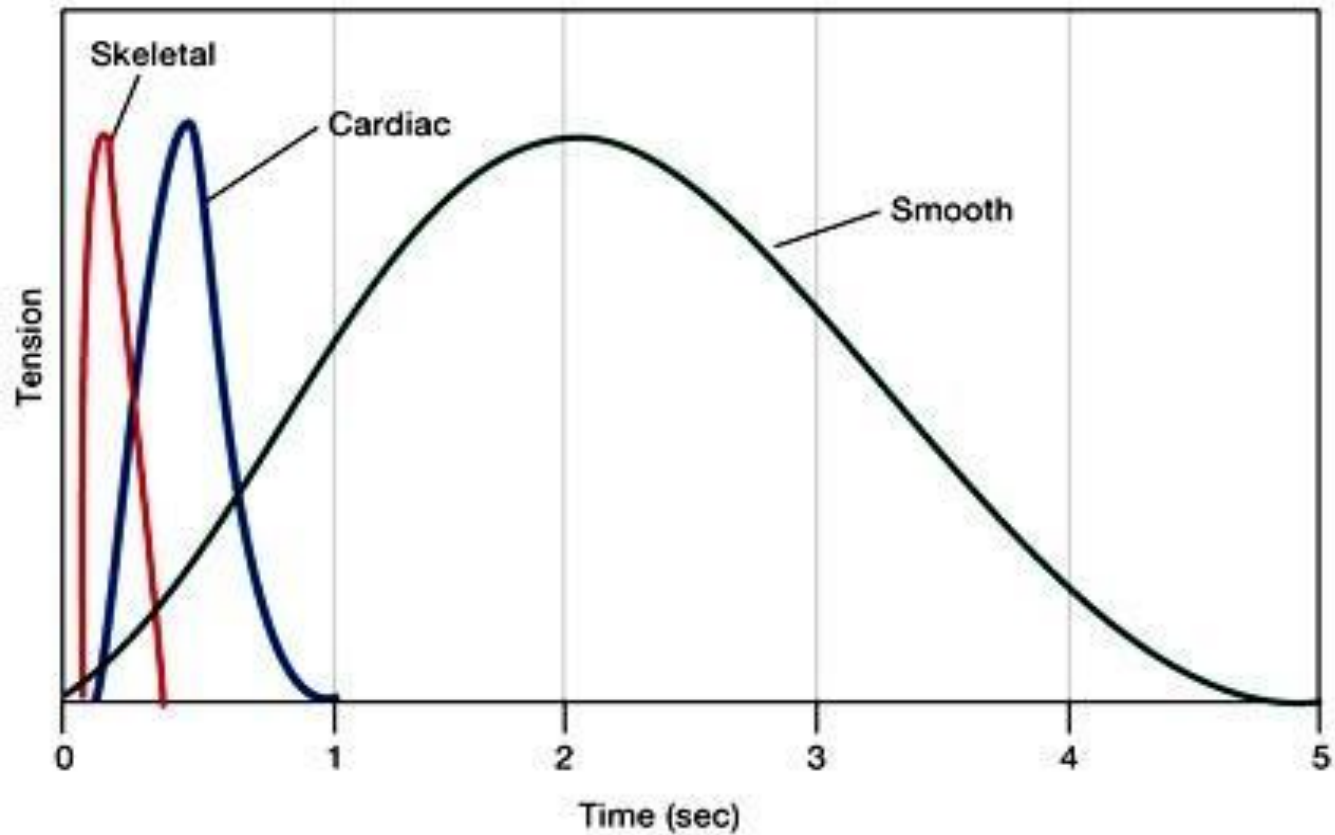


Увеличение доступности актина для взаимодействия с миозином

Основной путь активации актомиозина

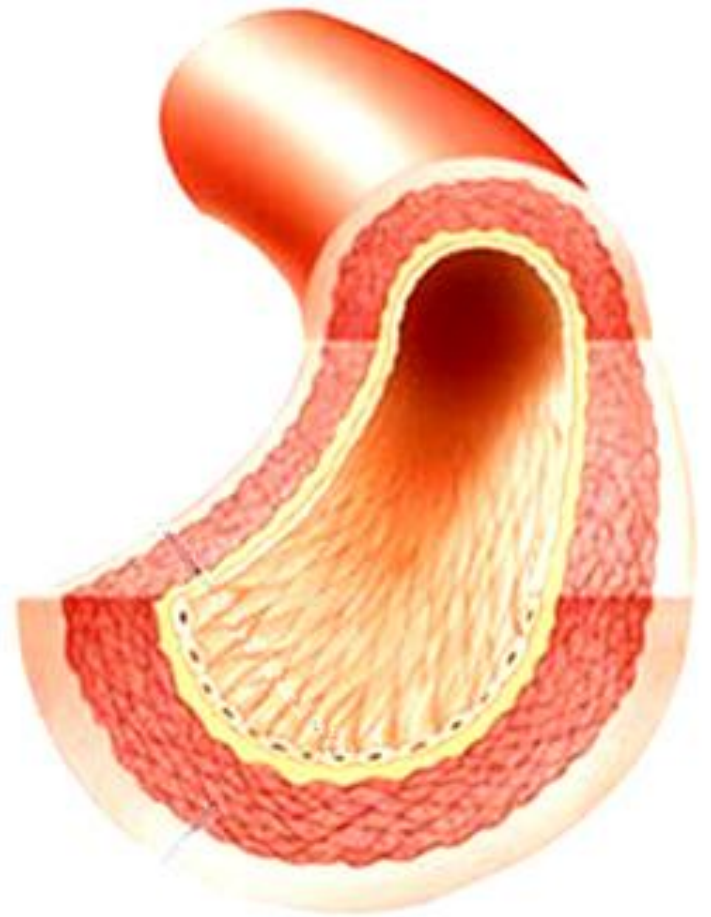
Дополнительный путь

Сравнение динамики сокращения скелетной, сердечной и гладкой мышц



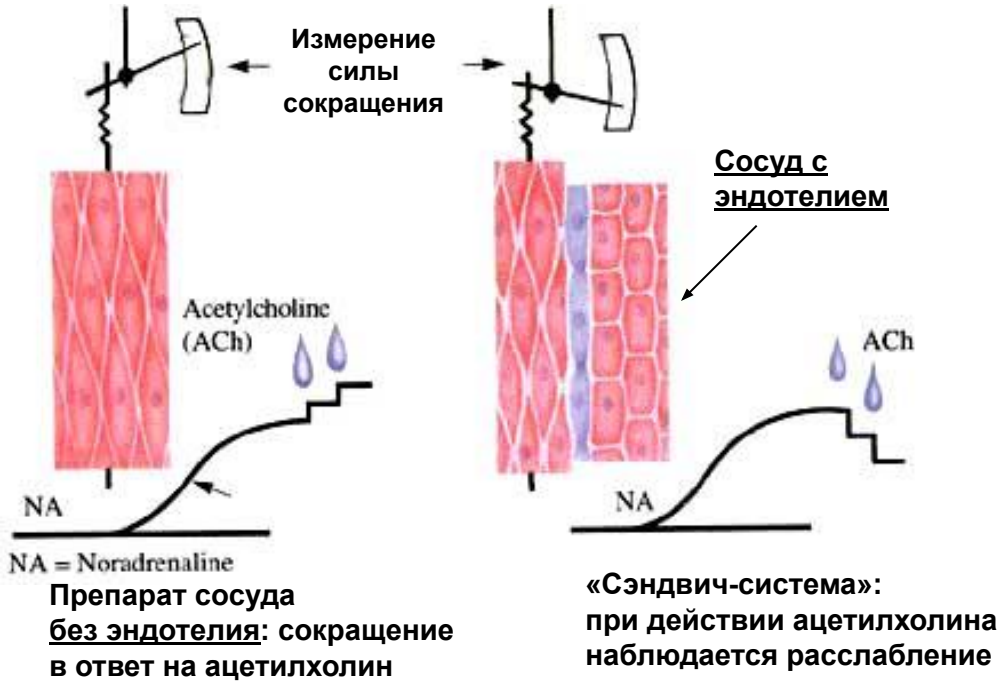
Роль эндотелия в регуляции тонуса сосудов

- ❖ Почему нитроглицерин расслабляет гладкую мышцу сосудов и снижает артериальное давление? (Впервые он был использован для лечения стенокардии в 1867 г.)
- ❖ Почему физиологи долгое время не могли понять, как ацетилхолин и некоторые другие регуляторы влияют на тонус сосудов?



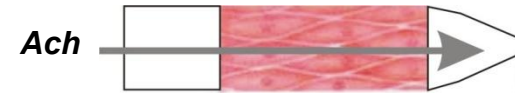
Как было доказано, что эндотелий секретирует регуляторные факторы (начало 80-х гг. XX века)

1. «Сэндвич» - система

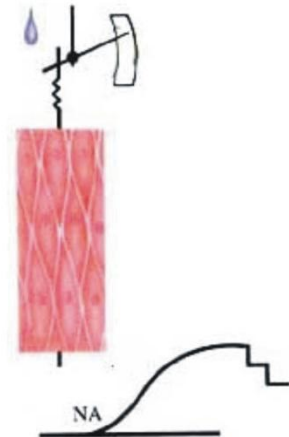


2. Система «донор-детектор»: определение времени жизни секретируемого вещества

«Донор»: препарат сосуда с эндотелием, подвергается действию ацетилхолина

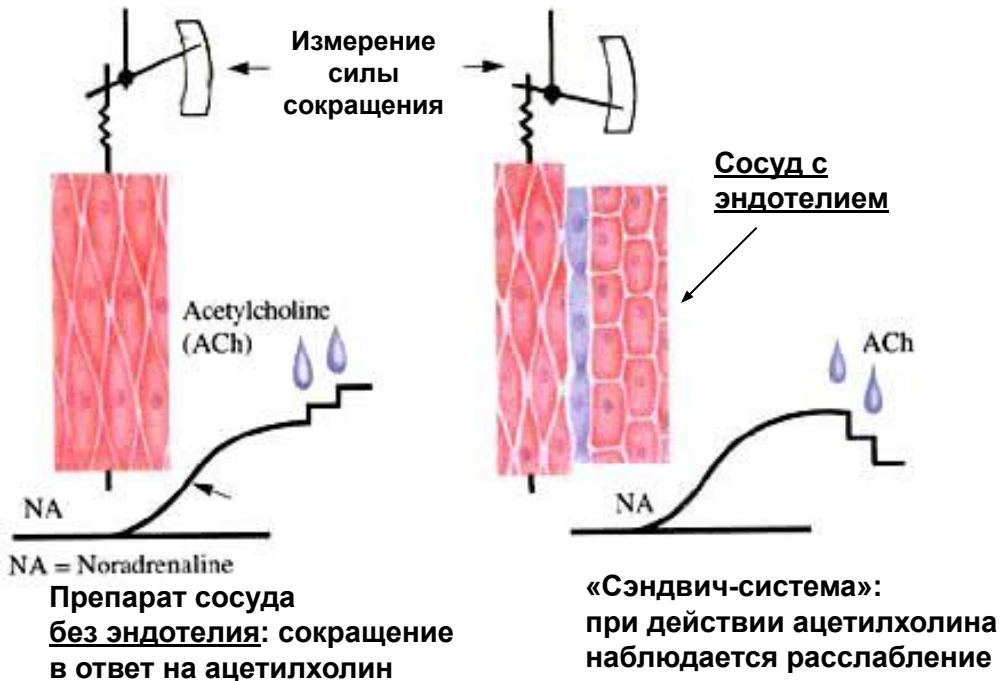


«Детектор»: препарат сосуда без эндотелия, расслабляется под действием факторов, секретируемых эндотелием «донора»



Как было доказано, что эндотелий секретирует регуляторные факторы (начало 80-х гг. XX века)

1. «Сэндвич» - система

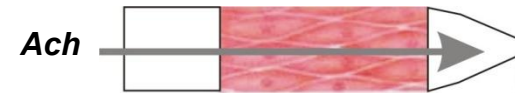


Эндотелием секретируются:

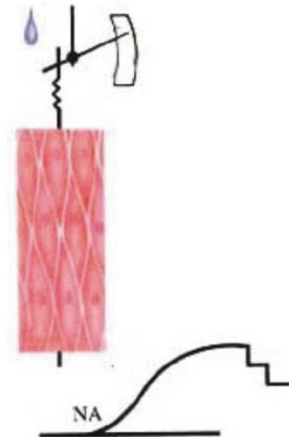
- Оксид азота (NO)
- Продукты метаболизма арахидоновой кислоты
- Эндотелин (пептид)

2. Система «донор-детектор»: определение времени жизни секретируемого вещества

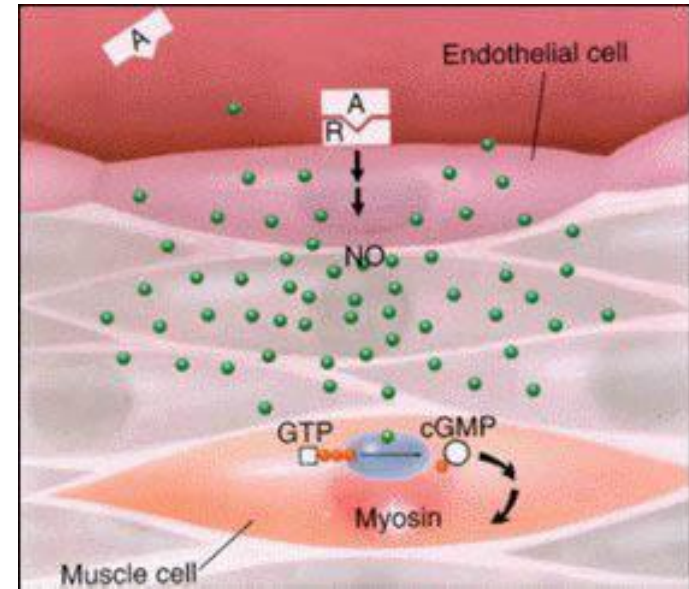
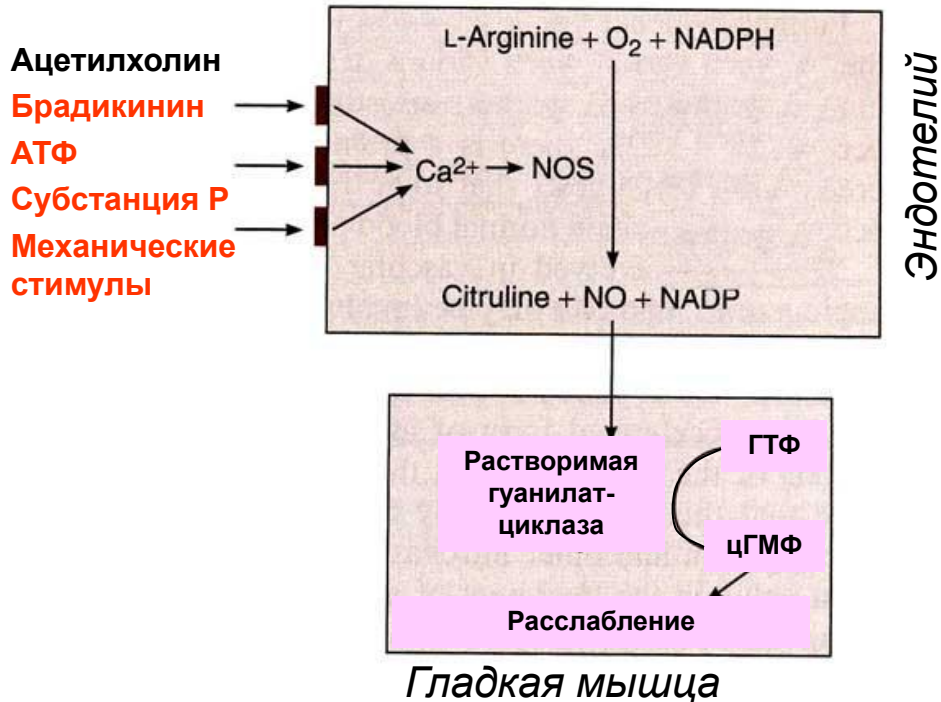
«Донор»: препарат сосуда с эндотелием, подвергается действию ацетилхолина



«Детектор»: препарат сосуда без эндотелия, расслабляется под действием факторов, секретируемых эндотелием «донора»



Синтез и механизм действия NO

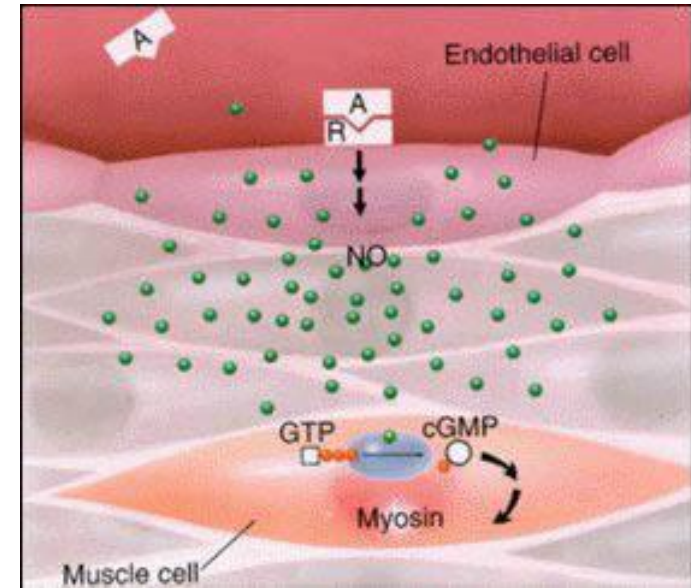
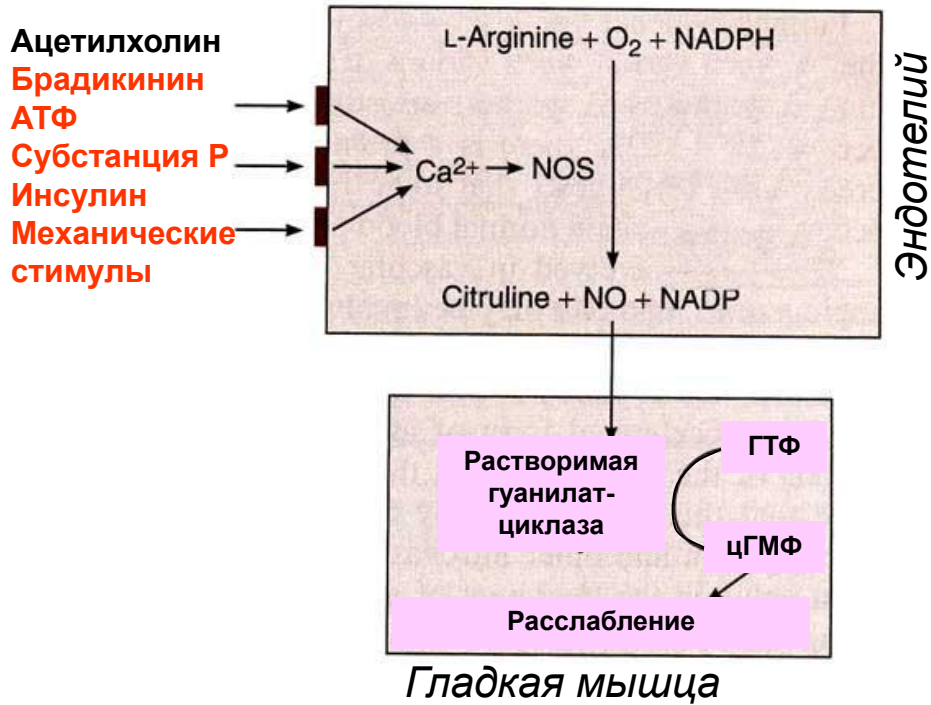


В эндотелии могут экспрессироваться две изоформы NO-синтазы (NOS):

- 1) Конститутивная (eNOS) – активность зависит от концентрации Ca^{2+} (функционирует в норме)**
- 2) Индуцибельная (iNOS) (экспрессируется при воспалении, при повреждении эндотелия токсическими веществами, при шоковых состояниях и др): в 1000 раз активнее, Ca^{2+} -независима, вызывает неконтролируемое расширение сосудов (например, при шоке)**

Кроме того, существуют нейрональная и митохондриальная изоформы

Синтез и механизм действия NO

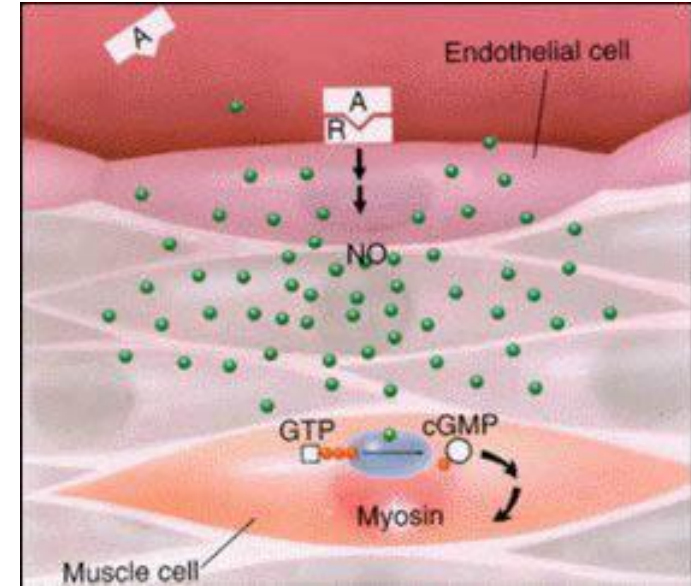
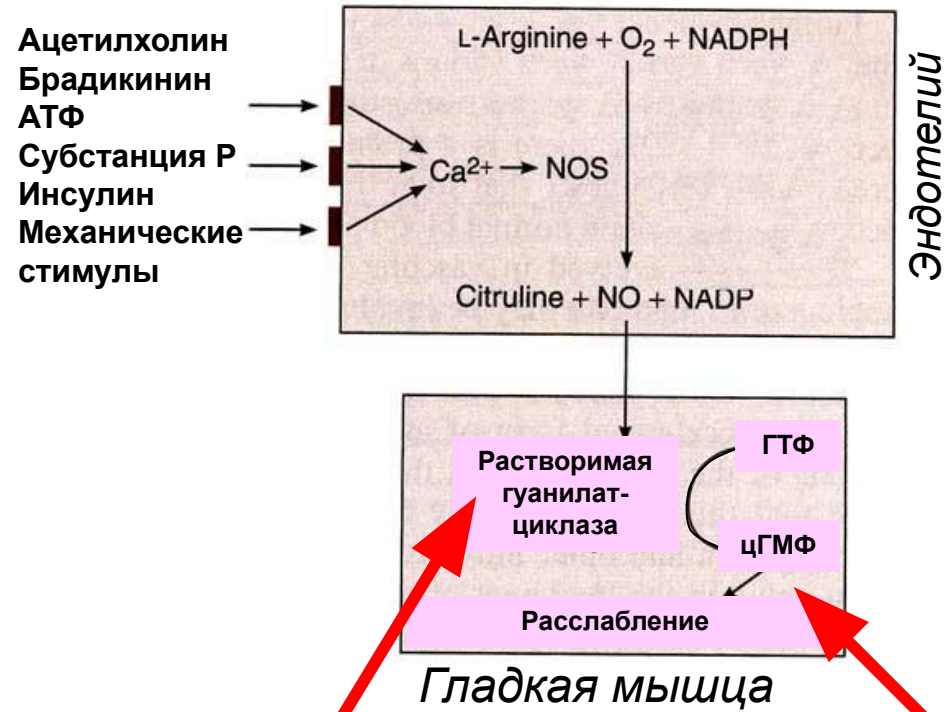


цГМФ активировать протеинкиназу G. Это приводит:

- К активации K^+ -каналов, гиперполяризации мембраны гладкомышечной клетки, закрытию Ca^{2+} -каналов и к уменьшению концентрации Ca^{2+} в цитоплазме;
- К повышению активности Ca^{2+} -насосов наружной мембраны и ретикулума;
- К снижению способности миозина активироваться при повышении Ca^{2+} («уменьшению чувствительности сократительного аппарата к Ca^{2+} »).

Т.е. действие протеинкиназы G направлено на те же «мишени», что и действие протеинкиназы A

Способы фармакологической коррекции недостаточности NO-пути



Активация гуанилатциклазы экзогенными донорами NO

НИТРОГЛИЦЕРИН

Ингибирование фосфодиэстеразы, (фермента, который разрушает цГМФ)

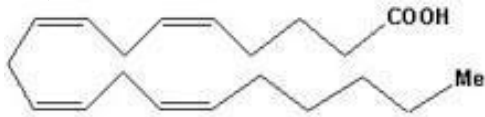
СИЛДЕНАФИЛ

Синтез и метаболизм арахидоновой кислоты

Фосфолипиды
мембраны

↑ Ca²⁺

Фосфолипаза A₂



Липоксигеназа

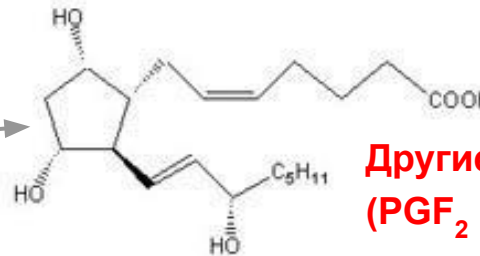
Лейкотриены

Арахидоновая к-та

Циклооксигеназа (COX)

- COX1 (конститутивная)
- COX2 (индуцибельная – появляется при воспалении)

Простагландин H₂



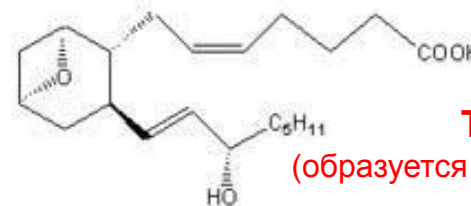
**Другие простагландины
(PGF₂ PGE₂ PGD₂)**

Эффекты простагландинов
очень разнообразны (могут
вызвать как сокращение, так
и расслабление гладкой
мышцы сосудов)

**Простациклин
(PGI₂)**



Простациклин стимулирует
аденилатциклазу, что ведет к
расслаблению гладкой мышцы сосудов,
торможению агрегации тромбоцитов и
их адгезии к эндотелию



Тромбоксан (TXA₂)

(образуется главным образом в тромбоцитах)

Тромбоксан – функциональный
антагонист простациклина (выделяется из
активированных тромбоцитов)
Вызывает сокращение сосудов и
агрегацию тромбоцитов

Синтез и метаболизм арахидоновой кислоты

Фосфолипиды
мембраны

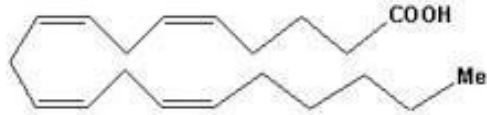
Глюкокортикоиды (кортизол)

↑ Ca²⁺

Фосфолипаза A₂

Липоксигеназа

Лейкотриены



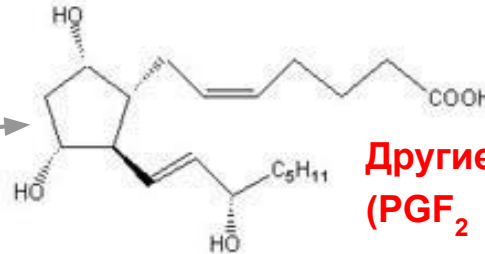
Нестероидные противовоспалительные препараты (аспирин, парацетамол)

Арахидоновая к-та

Циклооксигеназа (COX)

- COX1 (конститутивная)
- COX2 (индуцибельная – появляется при воспалении)

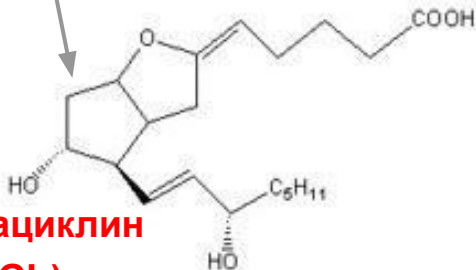
Простагландин H₂



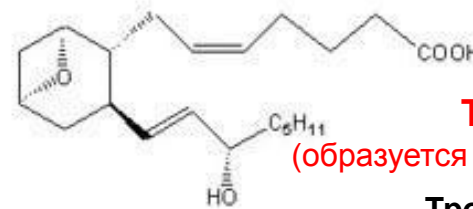
Другие простагландины (PGF₂ PGE₂ PGD₂)

Эффекты простагландинов очень разнообразны (могут вызвать как сокращение, так и расслабление гладкой мышцы сосудов)

Простациклин (PGI₂)



Простациклин стимулирует аденилатциклазу, что ведет к расслаблению гладкой мышцы сосудов, торможению агрегации тромбоцитов и их адгезии к эндотелию



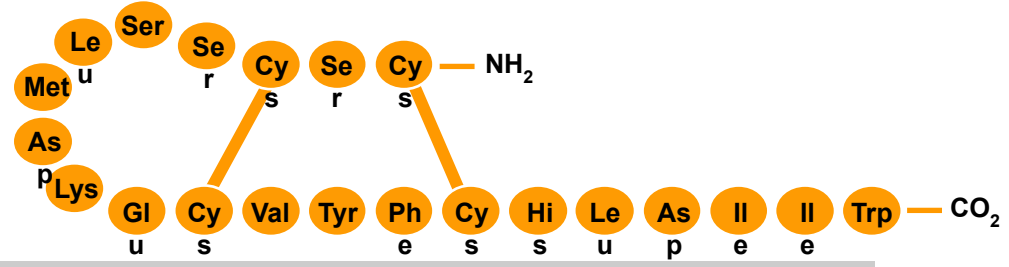
Тромбоксан (TXA₂)

(образуется главным образом в тромбоцитах)

Тромбоксан – функциональный антагонист простациклина (выделяется из активированных тромбоцитов)
Вызывает сокращение сосудов и агрегацию тромбоцитов

ЭНДОТЕЛИН:

Пептид, секретируемый эндотелием
 Состоит из 21 а/к остатка
 Имеет 2 типа рецепторов: ET_A и ET_B



Ангиотензин II
 Вазопрессин
 Цитокины
 Активные формы кислорода

NO
 Простаглицлин
 Предсердный натрийуретический гормон

Активация ET_B – рецепторов на эндотелии приводит к повышению синтеза NO и расслаблению сосуда (отрицательная обратная связь)

Избыточная продукция эндотелина (ET-1) - это одна из причин развития артериальной гипертензии

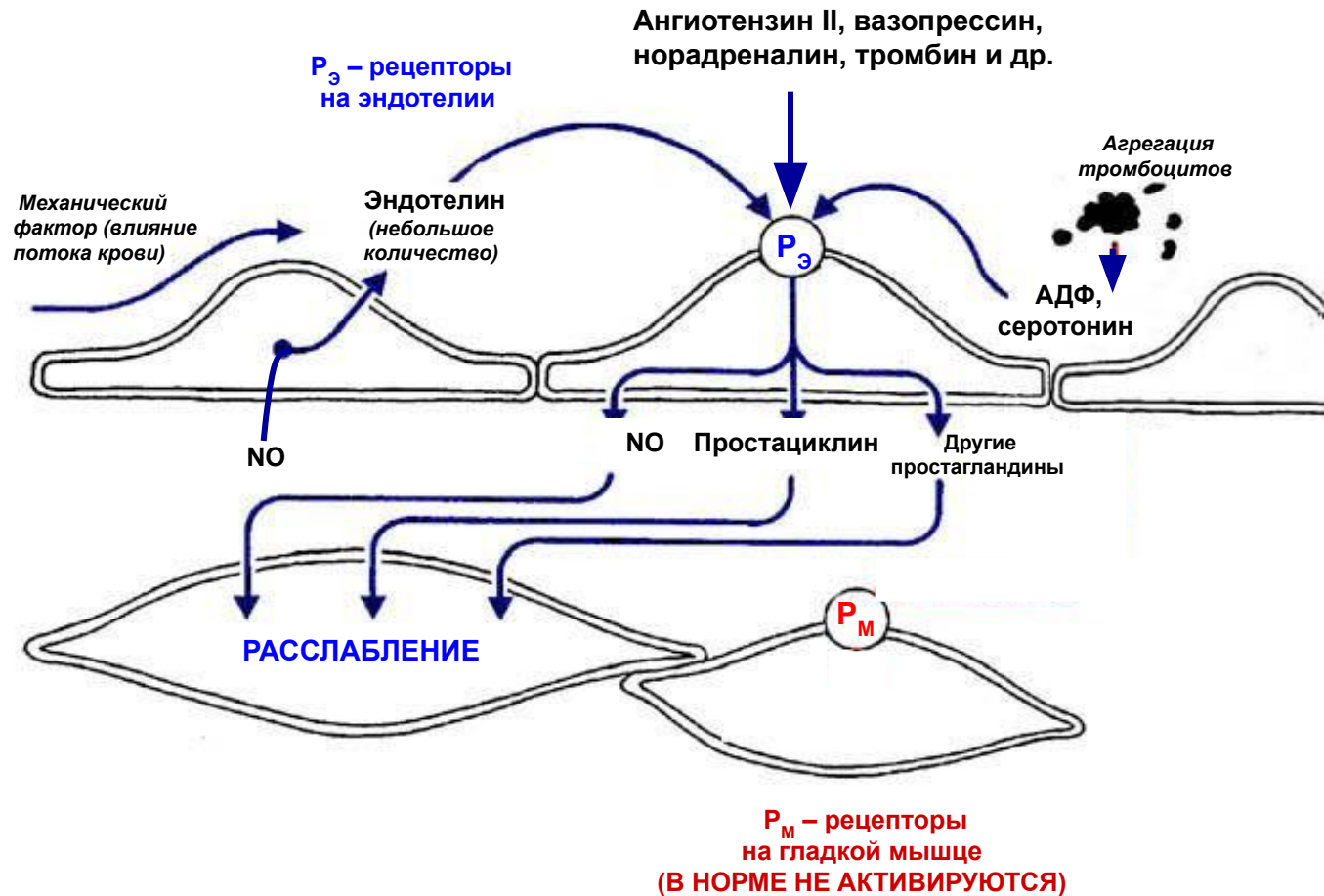


PLC – фосфолипаза C
 IP₃ –инозитол-3-фосфат

«Антиконстрикторное действие эндотелия»

В НОРМЕ эндотелий :

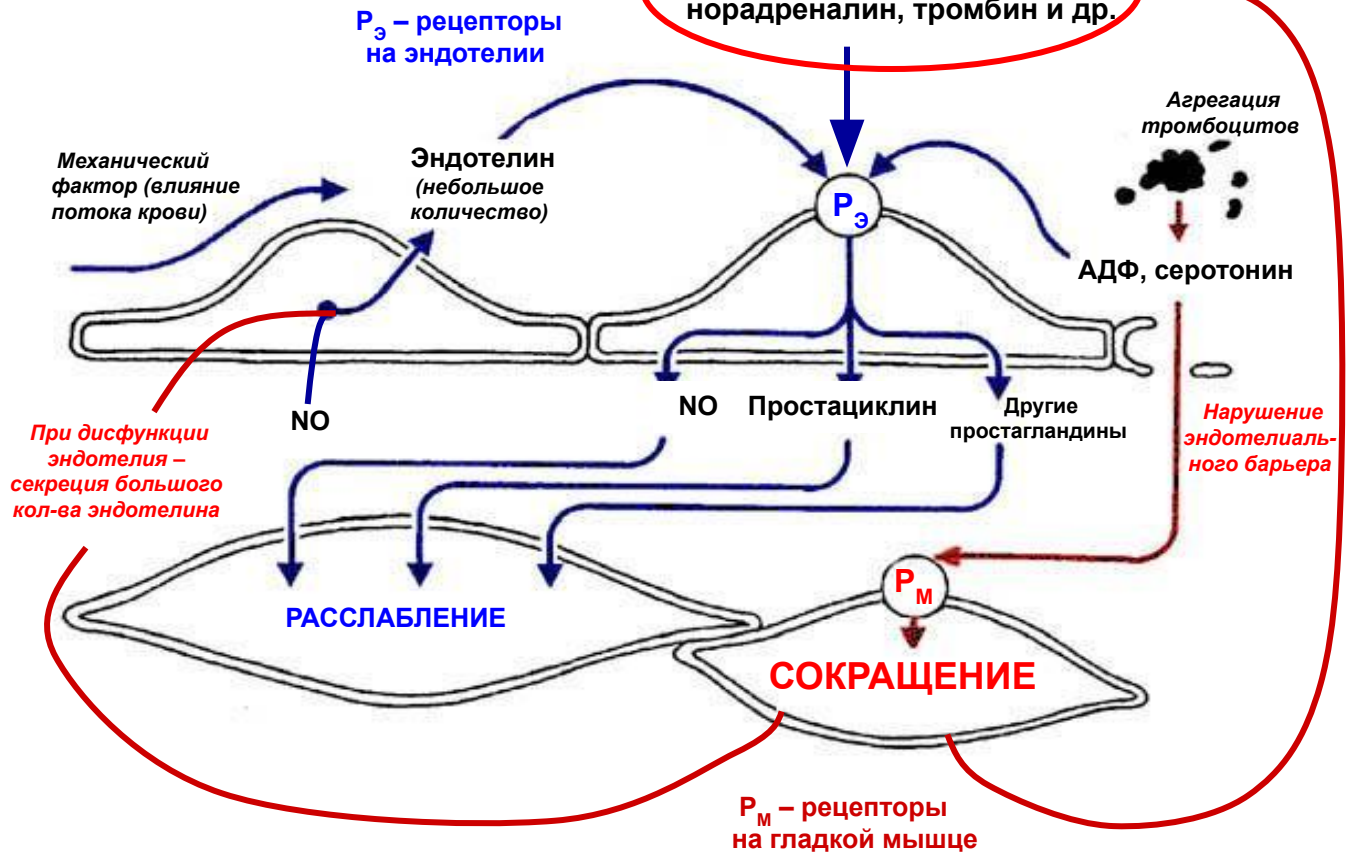
- способствует расширению сосудов;
- препятствует образованию тромбов;
- препятствует разрастанию гладкой мусцы



«Антиконстрикторное действие эндотелия»

В НОРМЕ эндотелий :

- способствует расширению сосудов;
- препятствует образованию тромбов;
- препятствует разрастанию гладкой мускулы



При заболеваниях сердечно-сосудистой системы (атеросклероз, артериальная гипертензия, сердечная недостаточность и др.):

- 1) нарушается «барьерная» роль эндотелия;
- 2) нарушается способность эндотелия секретировать факторы, вызывающие расслабление гладкой мускулы

«Дисфункция эндотелия»

При этом наблюдаются:

- повышение секреции сосудосуживающих факторов (эндотелина);
- усиление агрегации и адгезии тромбоцитов, повышение риска образования тромбов;
- усиление пролиферации клеток гладких мышц, гипертрофия стенки сосуда.

- ❑ Давление крови по ходу кровеносного русла снижается. Линейная скорость кровотока также снижается от аорты к капиллярам, но затем увеличивается.
- ❑ Поступление крови к органам регулируется путем изменения сопротивления мелких артерий и артериол (изменения их просвета).
- ❑ Строение и проницаемость капилляров в разных органах различается и определяется функцией органа.
- ❑ Почти $2/3$ объема крови находится в «венозной емкости».
- ❑ Сокращение гладкомышечных клеток может запускаться путем как электромеханического, так и фармакомеханического сопряжения.
- ❑ Для сокращения гладкой мышцы необходима активация моторной функции миозина (путем фосфорилирования его легких цепей).
- ❑ Эндотелий секретирует вазоактивные факторы: оксид азота, продукты метаболизма арахидоновой кислоты и эндотелин.
- ❑ В здоровом организме активность эндотелия препятствует спазмированию сосудов.

Скорость потока крови, объем, давление крови и сопротивление сосудов большого круга

