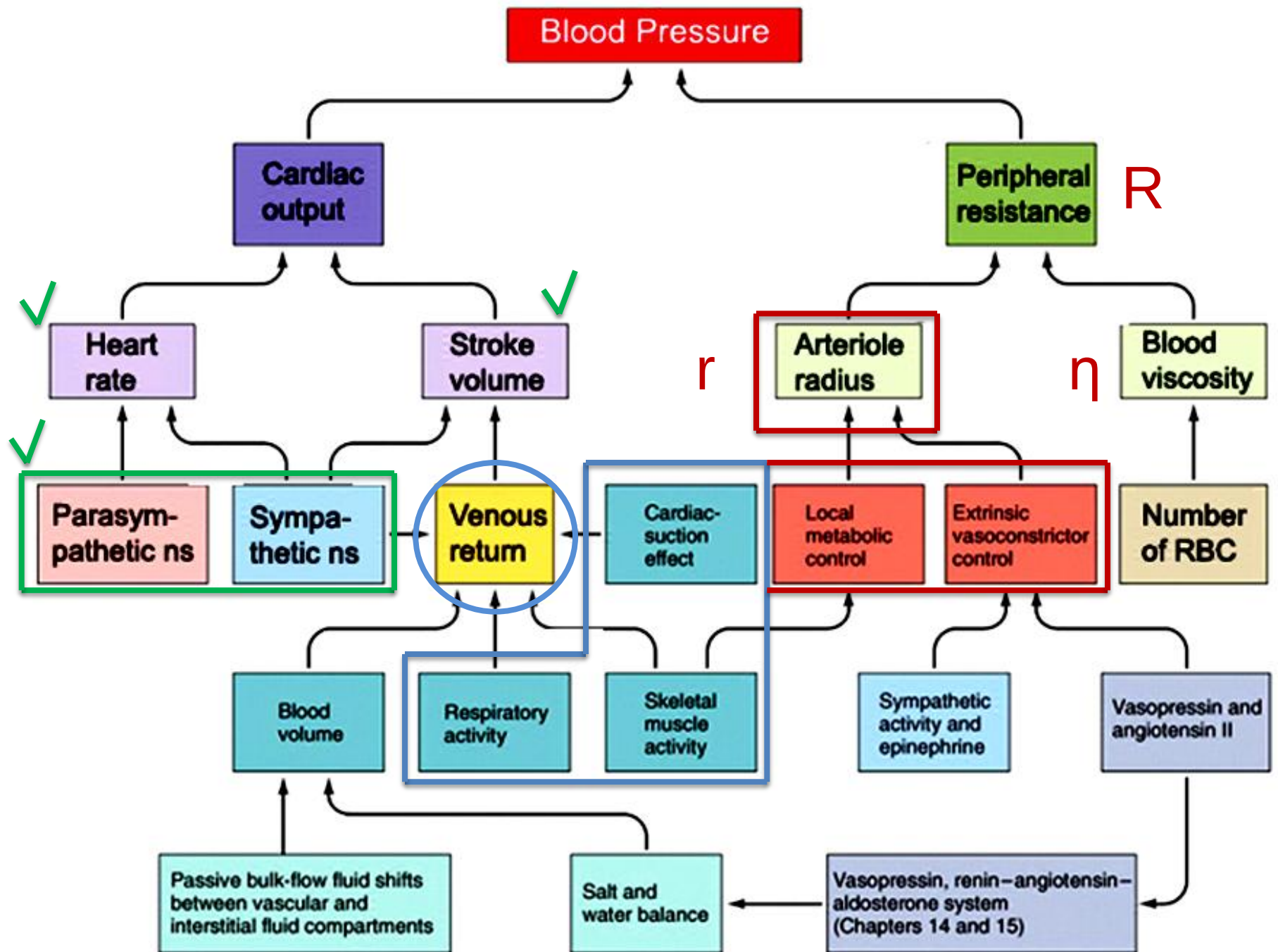


Лекция 12. Регуляция системной и местной гемодинамики.

Функциональные системы
поддерживающие нормальный уровень
кровяного давления.

Изменение давления крови
определяется тремя факторами:

- Сердечный выброс.
- Периферическое сопротивление.
- Объем циркулирующей крови.



Регуляция гемодинамики

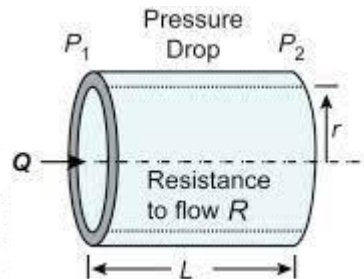
ФАКТОРЫ, ОПРЕДЕЛЯЮЩИЕ КРОВЯНОЕ ДАВЛЕНИЕ

Законы гидродинамики:

$$Q = \frac{P_1 - P_2}{R}; \quad R = \frac{8 \cdot \eta \cdot \ell}{\pi \cdot r^4}, \text{ где:}$$

η – вязкость крови; ℓ – длина сосуда;

r^4 – радиус просвета сосуда

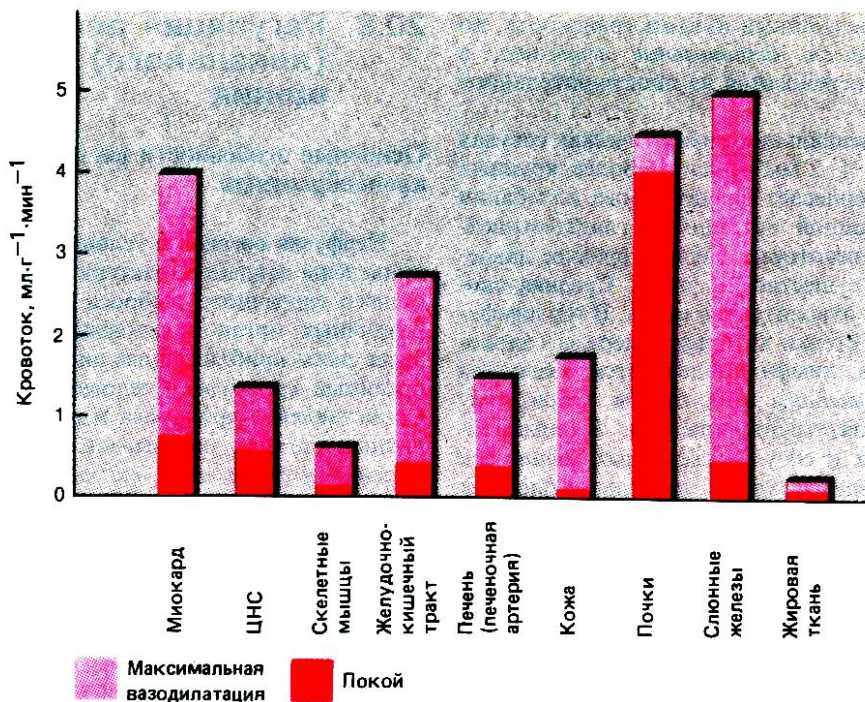
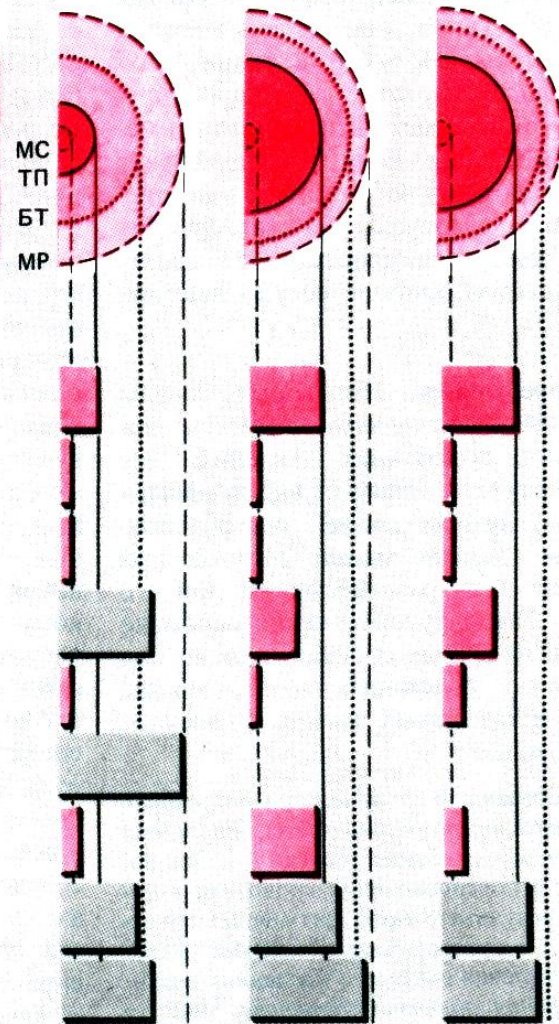


МС – максимальное сужение
 ТП – тонус покоя
 БТ – базальный сосудистый тонус
 МР – максимальное расширение

Мышечные

Кожные

Чревные



Мозговая артерия

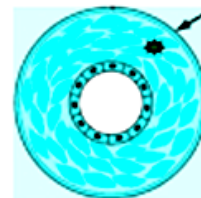
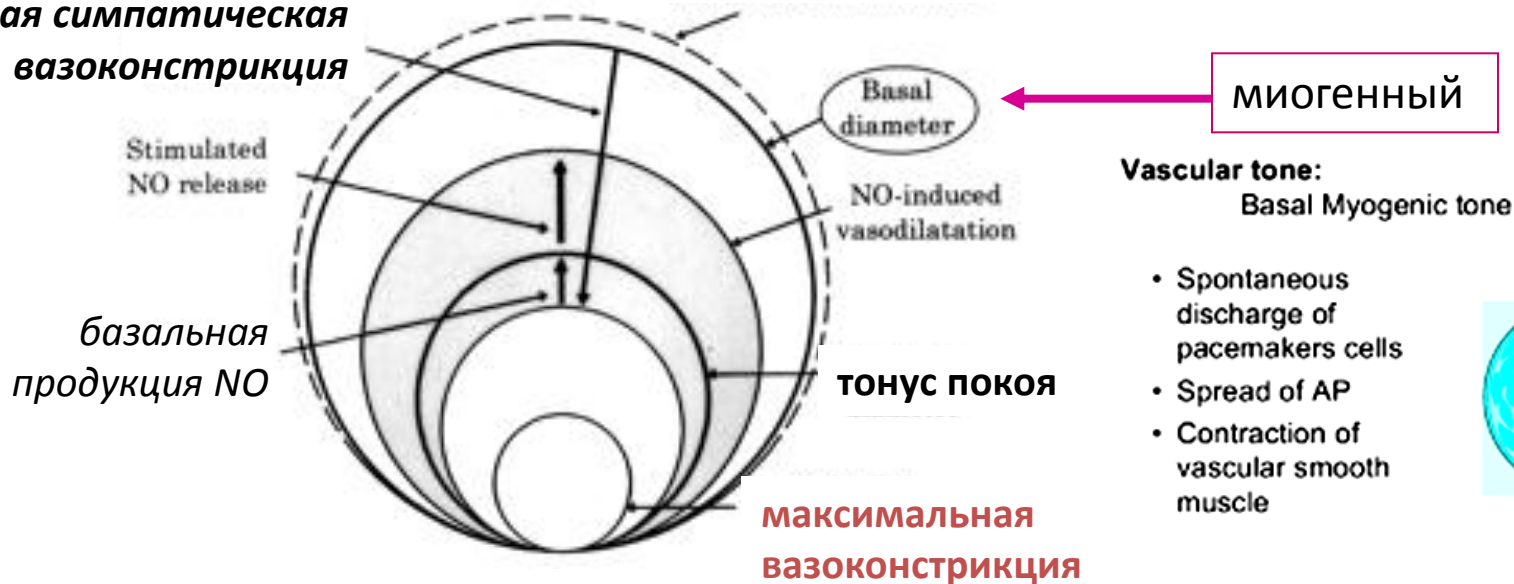
Максимальная вазодилатация



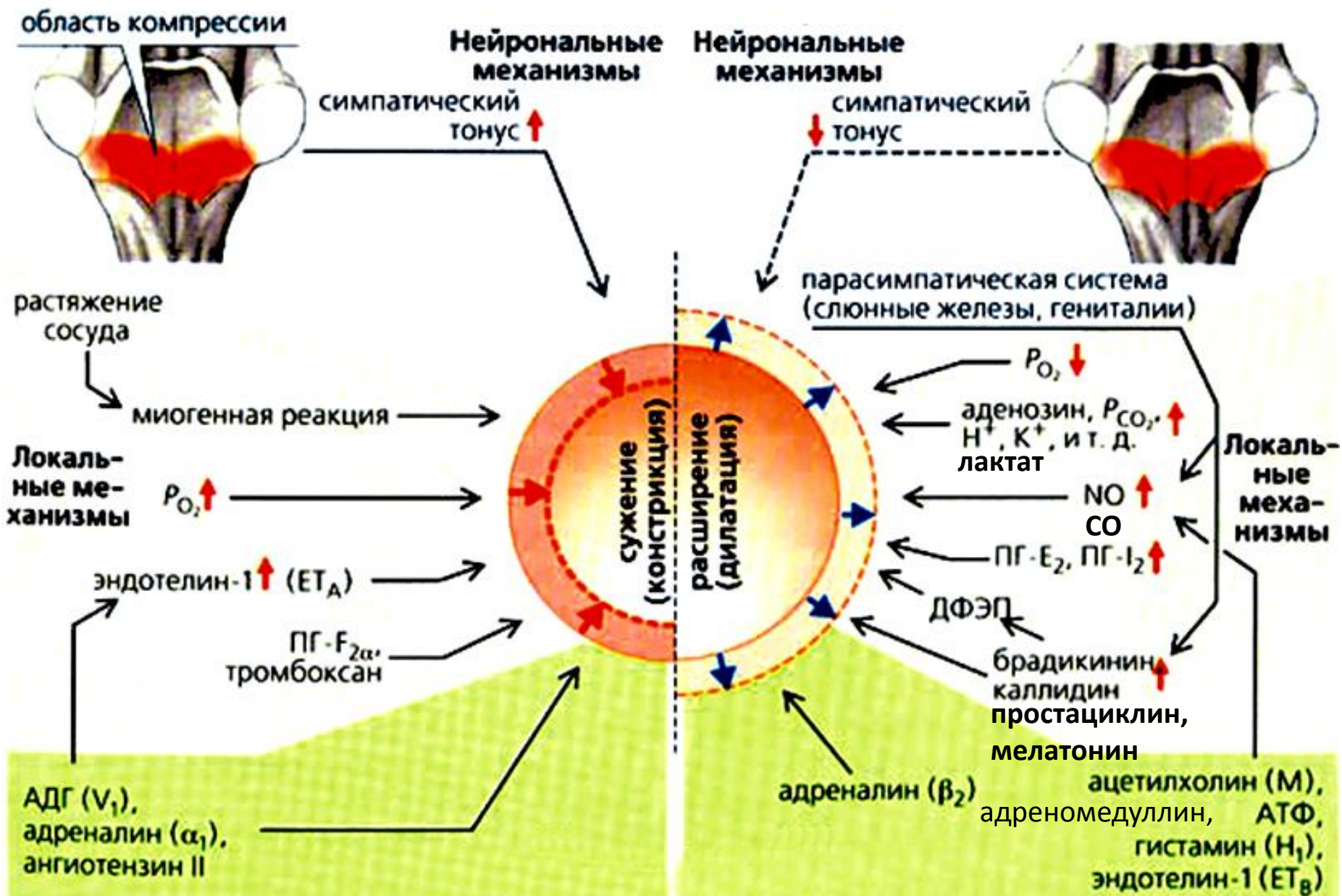
Периферическая артерия

максимальная вазодилатация

Тоническая симпатическая вазоконстрикция



Вазоконстрикция и вазодилатация

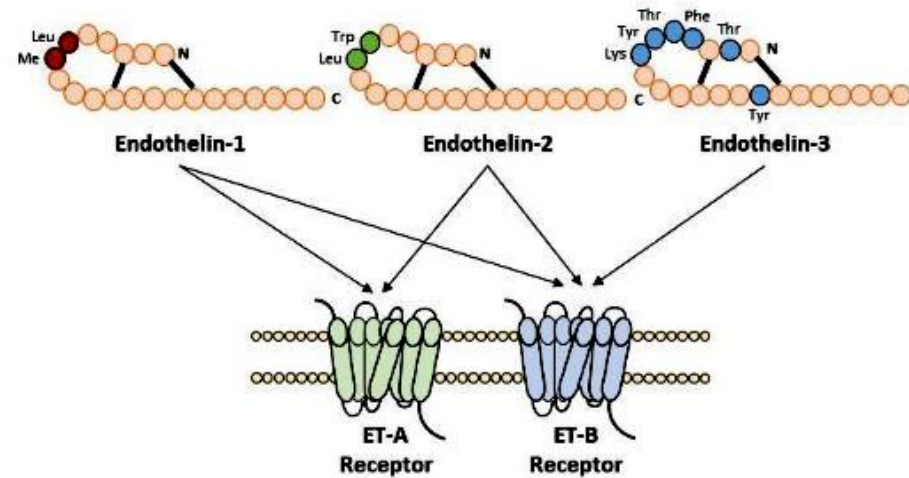
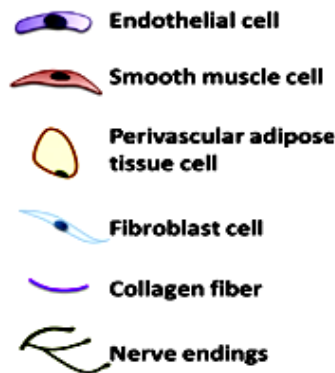
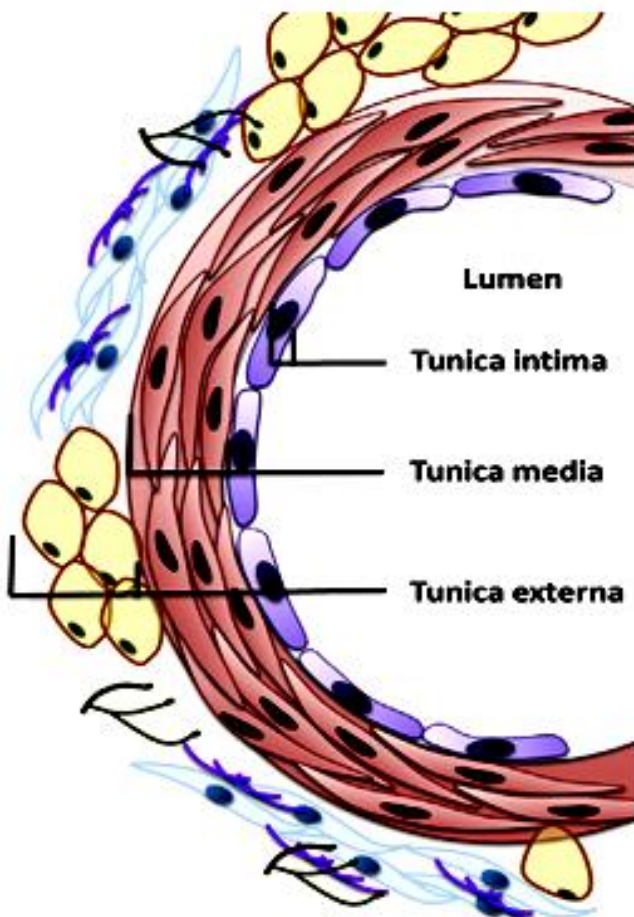


Локальные (местные, тканевые) механизмы.

- Метаболическая вазодилатация (изменение P_{O_2} , P_{CO_2} , pH, K^+ , аденозин)

- Сигнальные метаболиты эндотелиального происхождения:

- **NO** - вазодилатация,
- **эндотелин-1** – вазоконстрикция/
вазодилатация.



Vasodilators
NO
PGI₂
EDHF
H₂S

Vasoconstrictors
Ang II
ET-1
TXA₂
ROS (eg. O^{••})
PGH₂

Procoagulant factors
vWF
TF
PAF
TxA₂
PAI-1

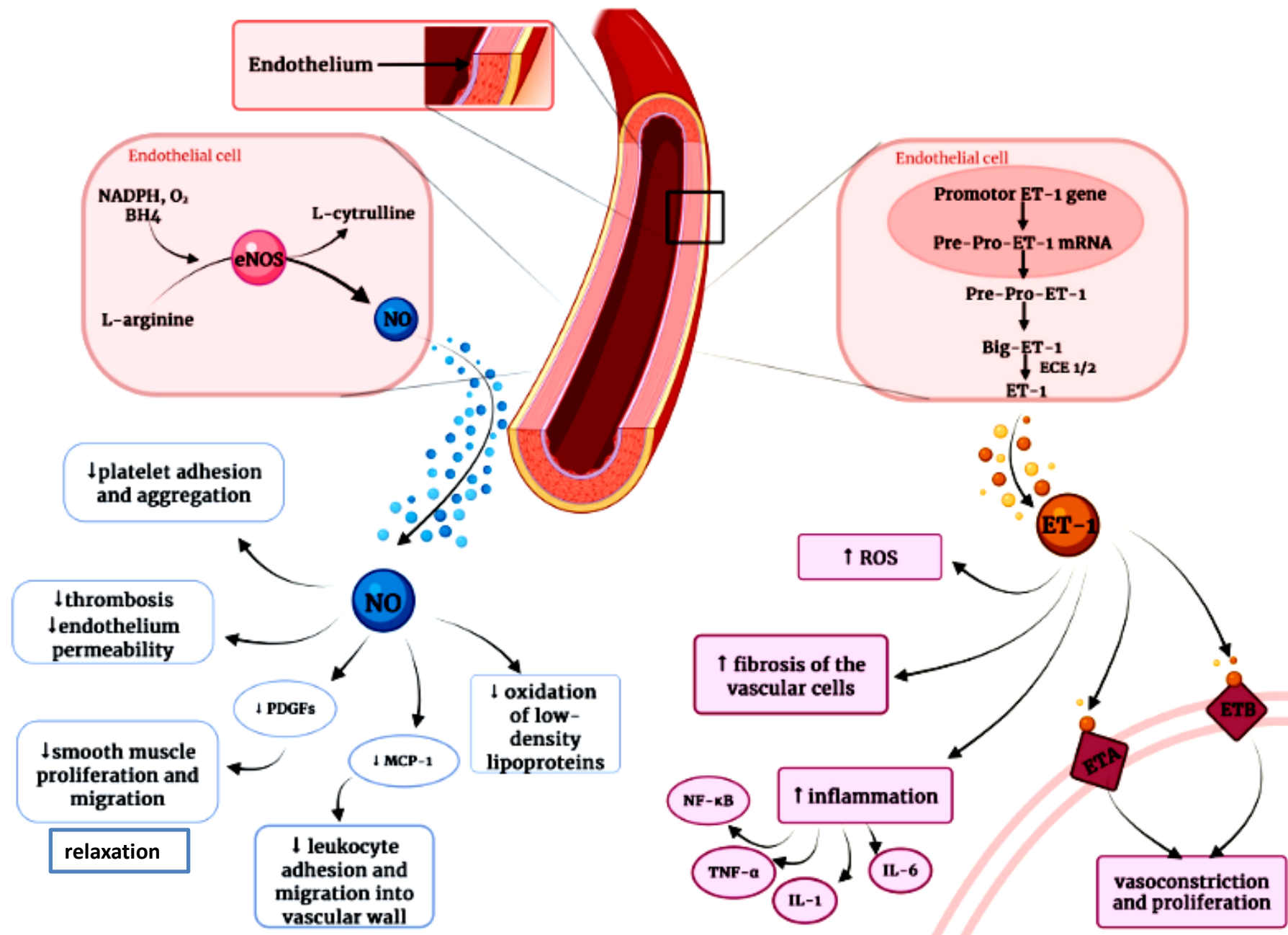
Anticoagulant factors
Antithrombin III
HSPG
Thrombomodulin
PGI₂
tPA

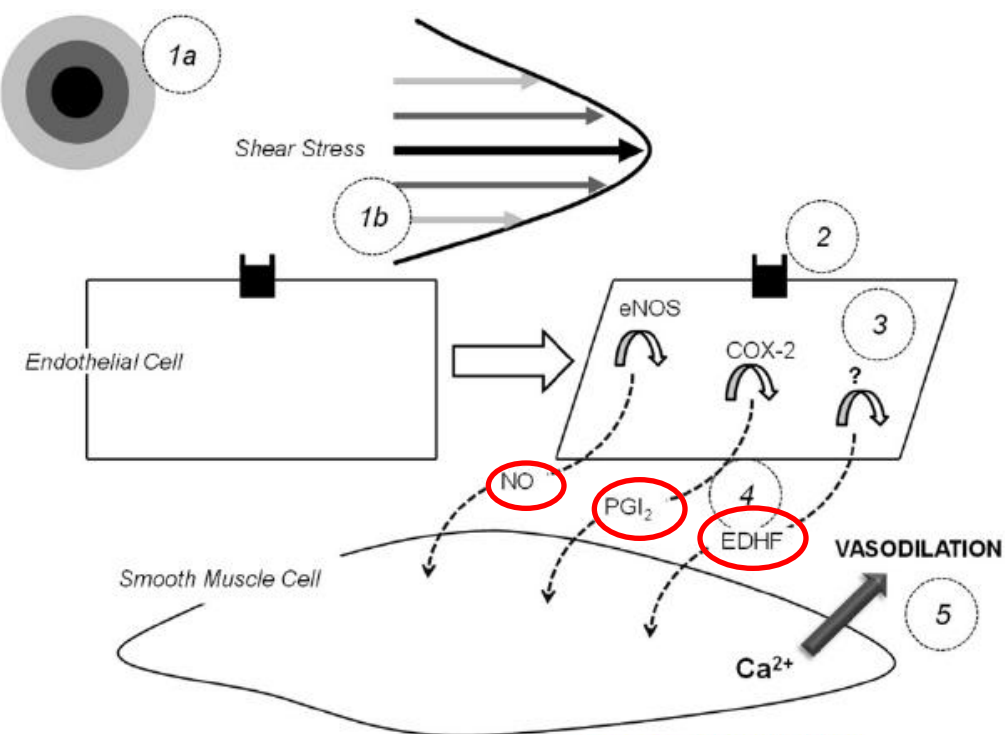
VSMC proliferation
NO
TXA₂
ROS (eg. O^{••})
PGH₂

Permeability
NO
PGI₂
ROS

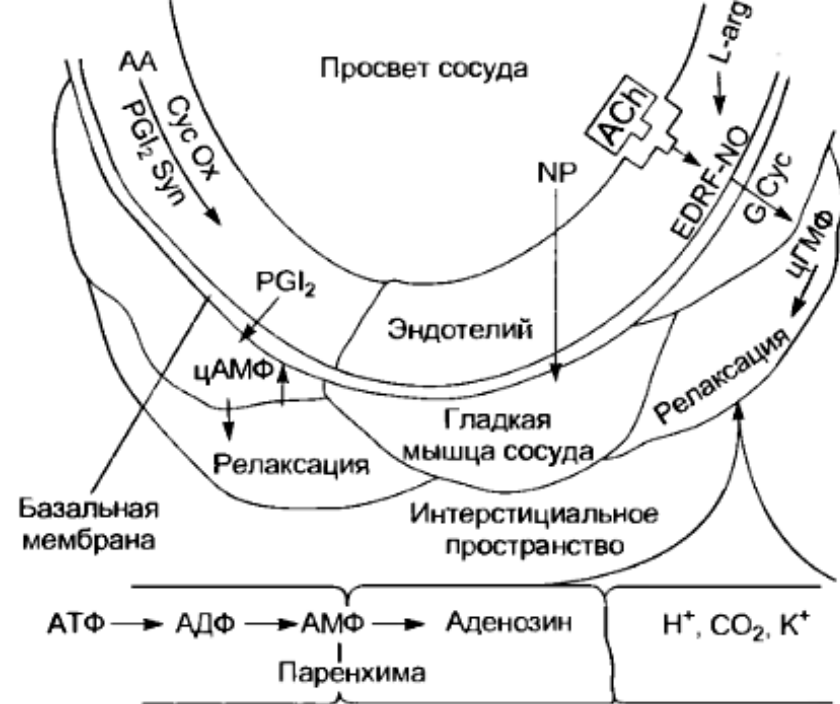
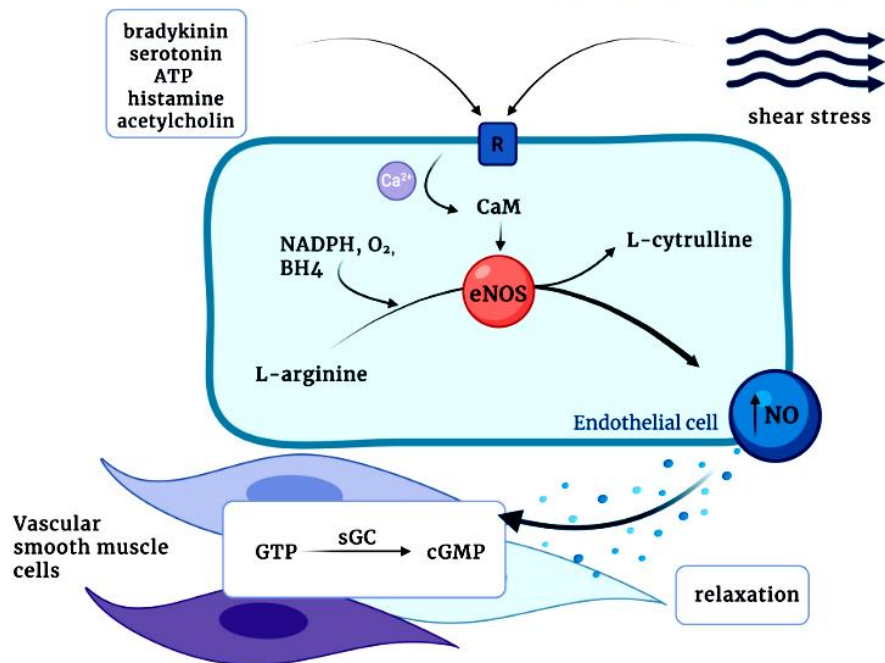
Inflammatory mediators
Leukotrienes
Chemoattractants (eg. CCL2, CCL3, CCL5)
CAMs (selectins, integrins, immunoglobulins)
Interleukins

Angiogenic factors
VEGF (VEGFA, VEGFB)
PDGF
TGF-β
FGF
EGF

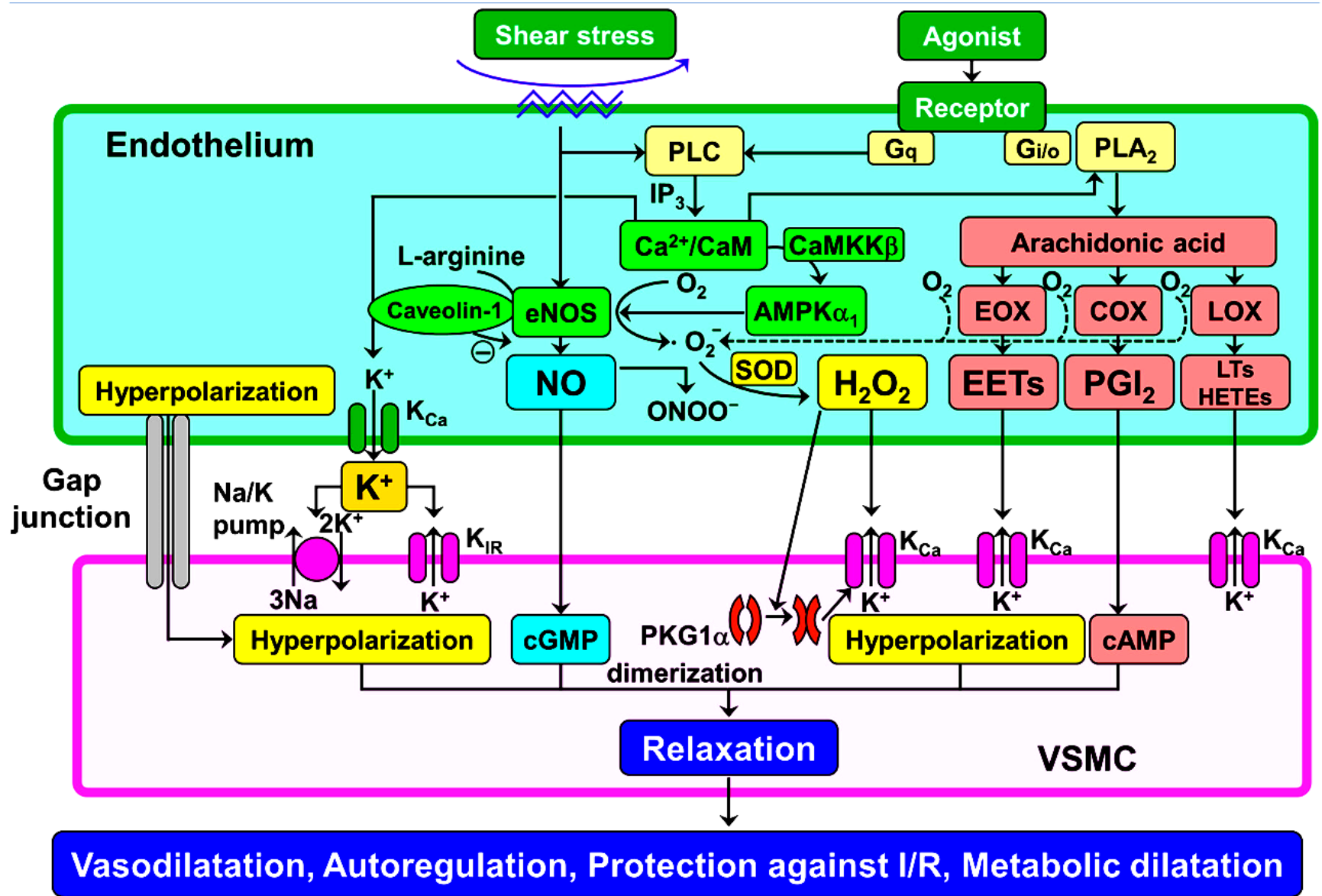




Biomedicine & Pharmacotherapy 190 (2025) 118415

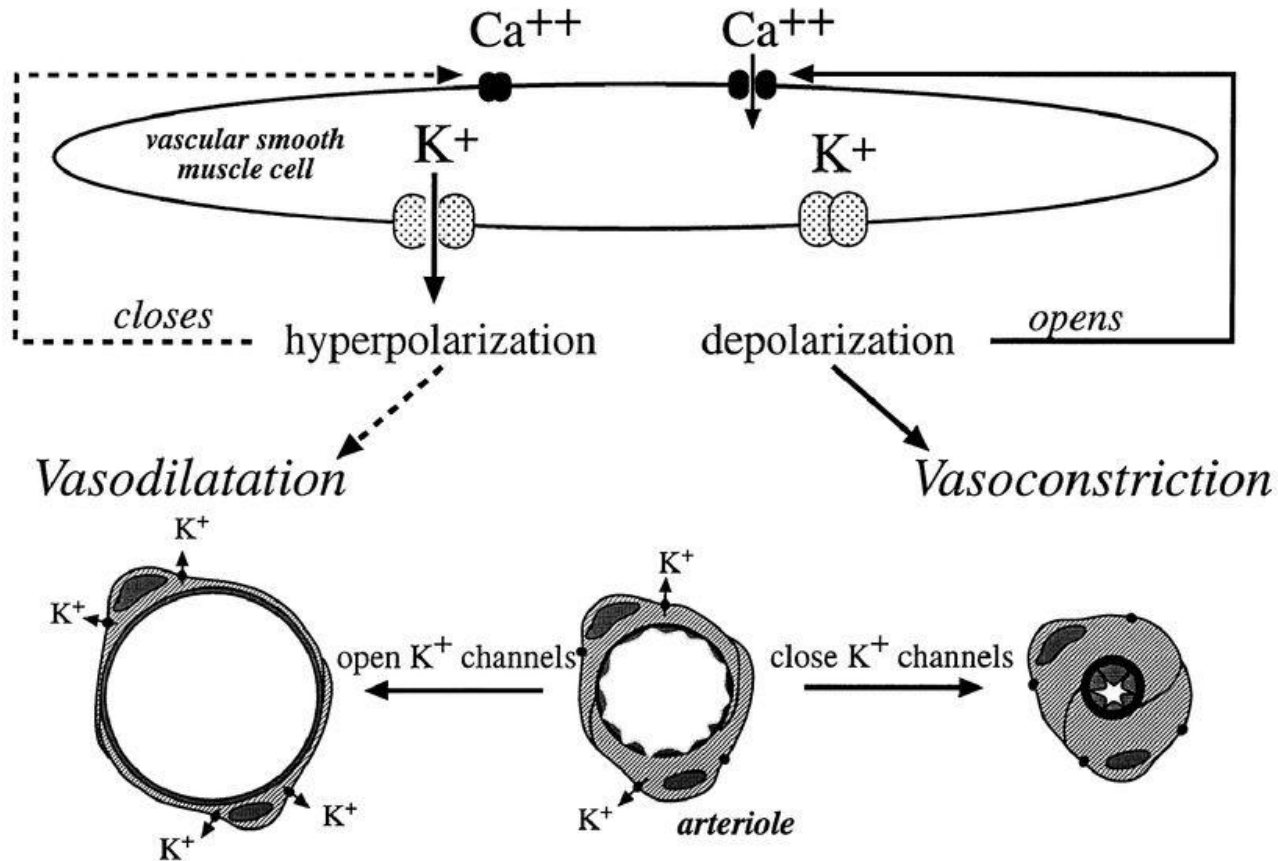


EDHF – эндотелиальный фактор гиперполяризации.



K⁺ channels and vascular smooth muscle tone

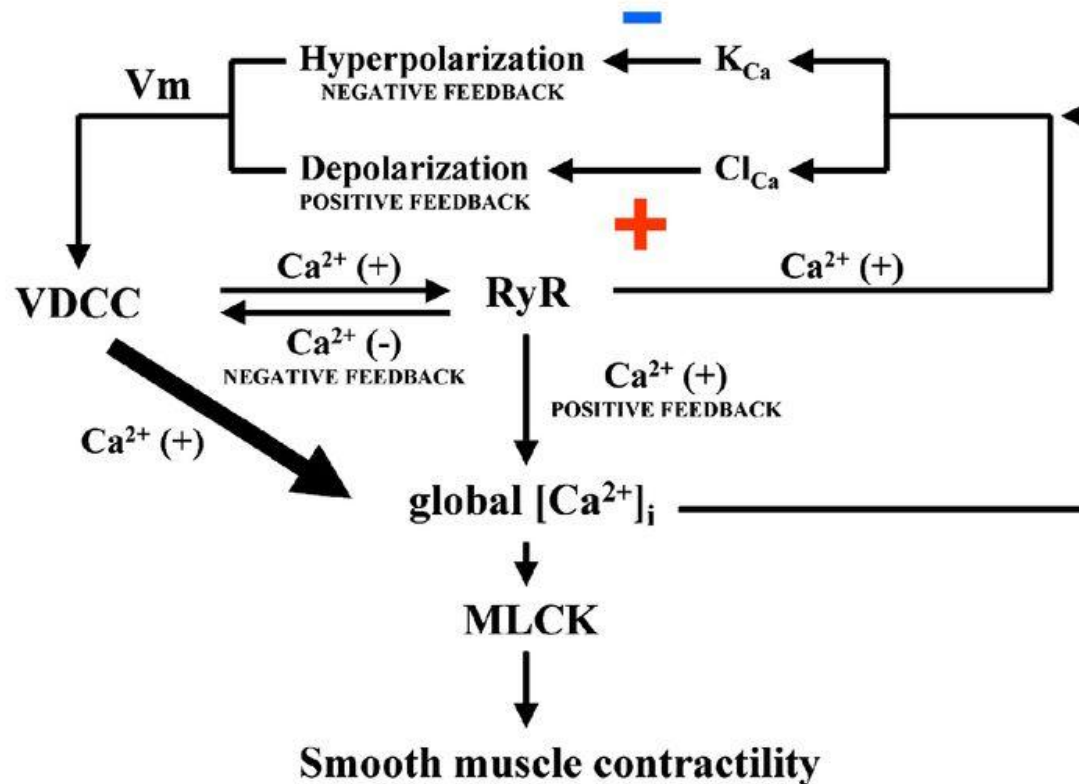
Jackson WF, Hypertension. 2000;35:173-178



Possible relationships among voltage-dependent Ca^{2+} channels, ryanodine-sensitive Ca^{2+} -release (RyR) channels, large-conductance Ca^{2+} -sensitive K^+ (BKCa) channels, and Ca^{2+} -activated Cl^- (ClCa) channels to regulate smooth muscle contractility.

Jaggard JH et al., Am J Physiol Cell Physiol 2000;278:C235-C256

Ca^{2+} Signaling Elements



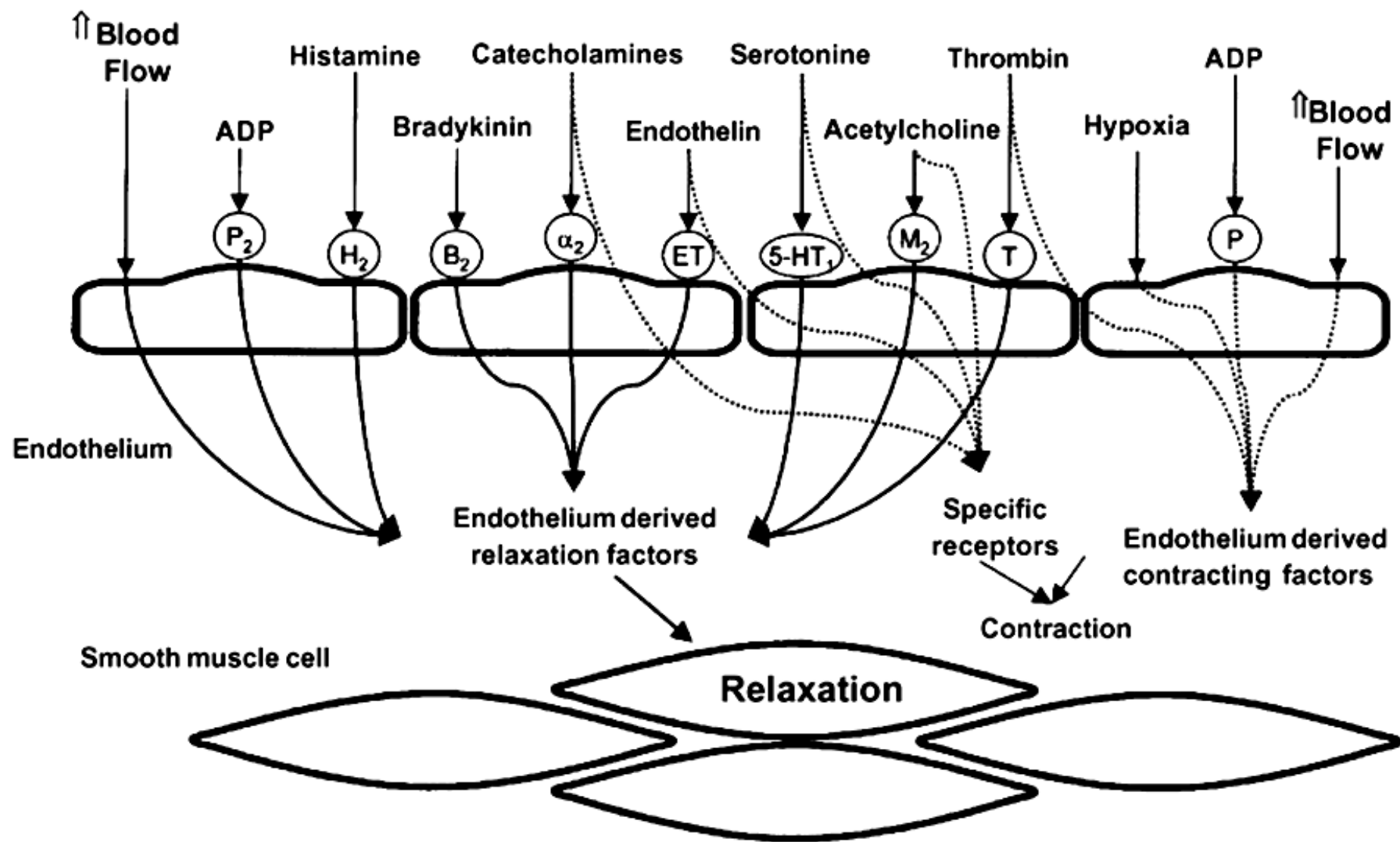
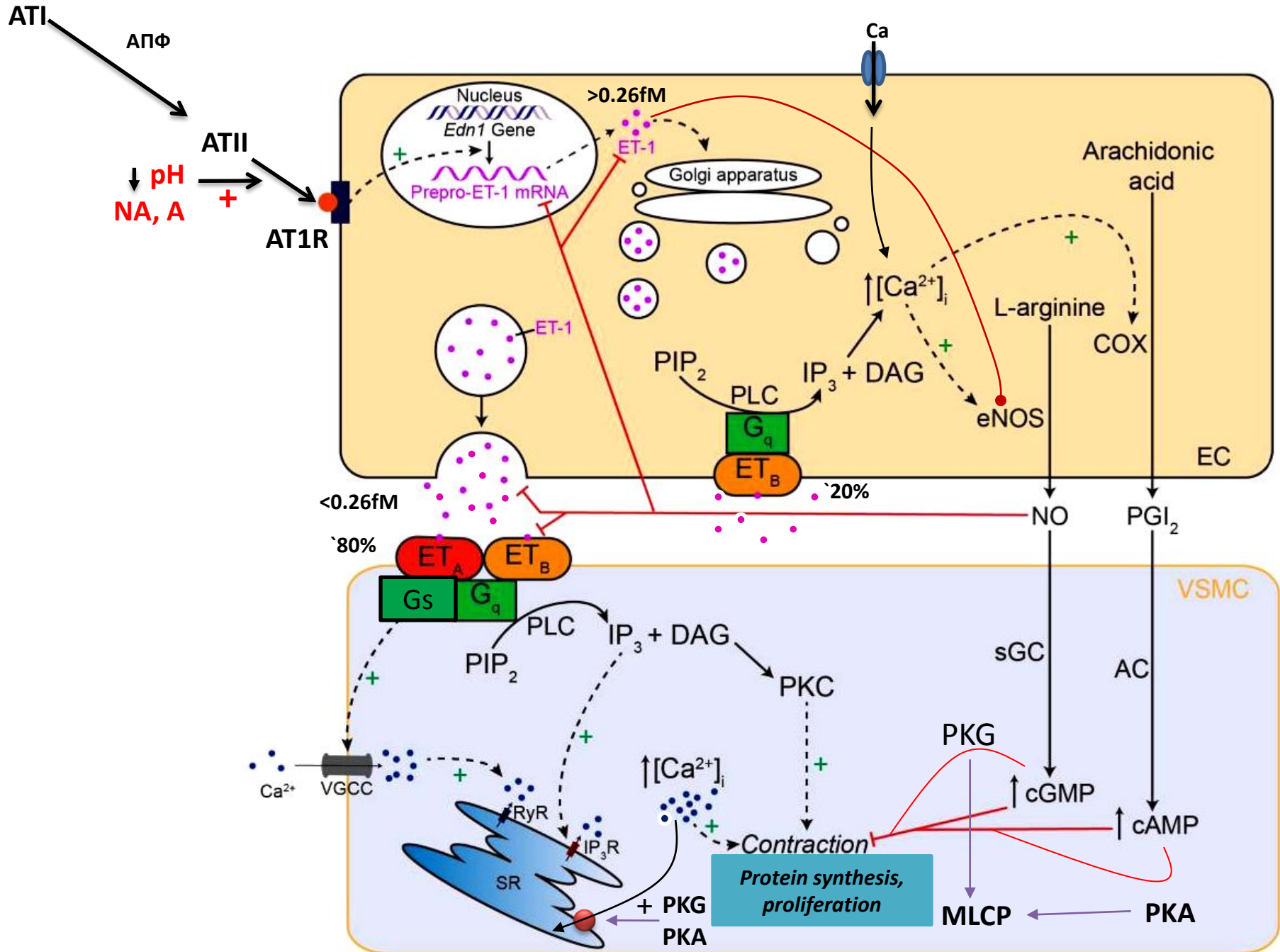


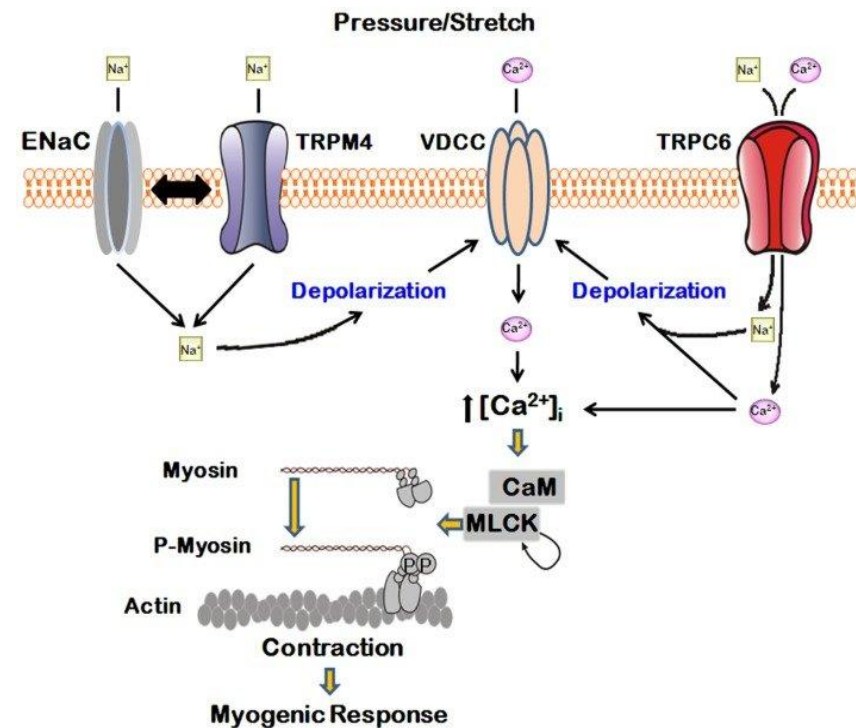
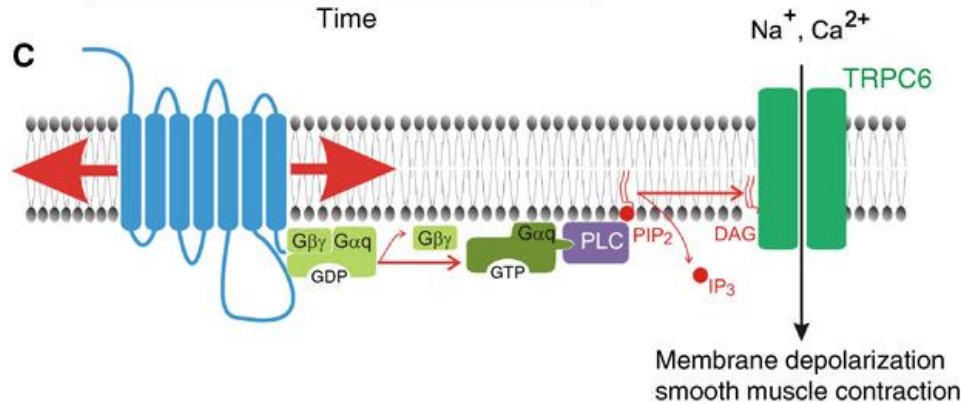
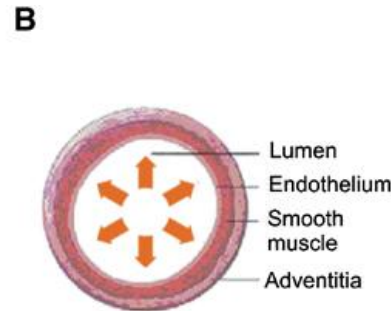
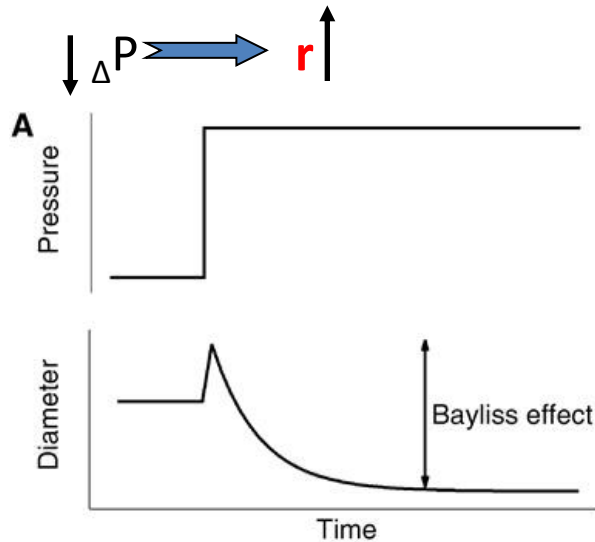
Table 1. Factors Involved in Maintaining Endothelial Physiological Functions.

Substance	Precursor Compound	Effect	Other Effects	Secretion	Refs.
NO	L-arginine	Vasodilatation	Maintains basal tone of vessels; inhibits PLT activation, adhesion secretion and aggregation; promotes platelet disaggregation; inhibits leukocyte adhesion; inhibits smooth muscle cell migration and proliferation	Paracrine/Constitutive and induced by thrombin, ADP, BK, substance P, muscarinic agonists, shear stress, cyclic strain, cytokines	[11,15]
PGI ₂	AA	Vaso-dilatation	Delays platelet aggregation and deposition	Paracrine/Induced at sites of vascular perturbation	[14,16]
PAF	AA	Vasoconstriction	Favors leukocyte adhesion at cell surface	Juxtacrine/Induced by hypoxia and ischemia	[11,17]
ETs	Prepro-ET-1	Vasoconstriction	Mitogen for VSMCs; modulates effect of numerous compounds	Paracrine/Induced by shear stress, hypoxia, and ischemia	[18,23]
TxA ₂	AA	Vasoconstriction	Platelet aggregation	Typically produced by PLTs, but also by ECs	[11,19]
Potassium ions, H ₂ O ₂ , lipid mediators (EETs)	Endothelial-derived molecule, AA	Vaso-dilation via hyper-polarization	Modulation of vascular tone, involvement in vasomotion	Secreted by ECs, following various stimuli	[14,20]
Calcium ions (Ca ²⁺)	Mobilized intra-cellularly	Activates NO and EDH signaling	Facilitates negative feedback during vasoconstriction	Transferred between ECs and VSMCs via MEJs	[14,21]
Electrical signals	Hyperpolarizing current (via MEJs)	Hyper-polarization of VSMCs	Enables bidirectional signaling, supports myoendothelial feedback	Conducted through MEJs	[14,22]

AA: Arachidonic Acid; BK: Bradykinin; EETs: Epoxyeicosatrienoic Acids; PAF: Platelet Activating Factor; PLTs: Platelets. Other acronyms as in the text.



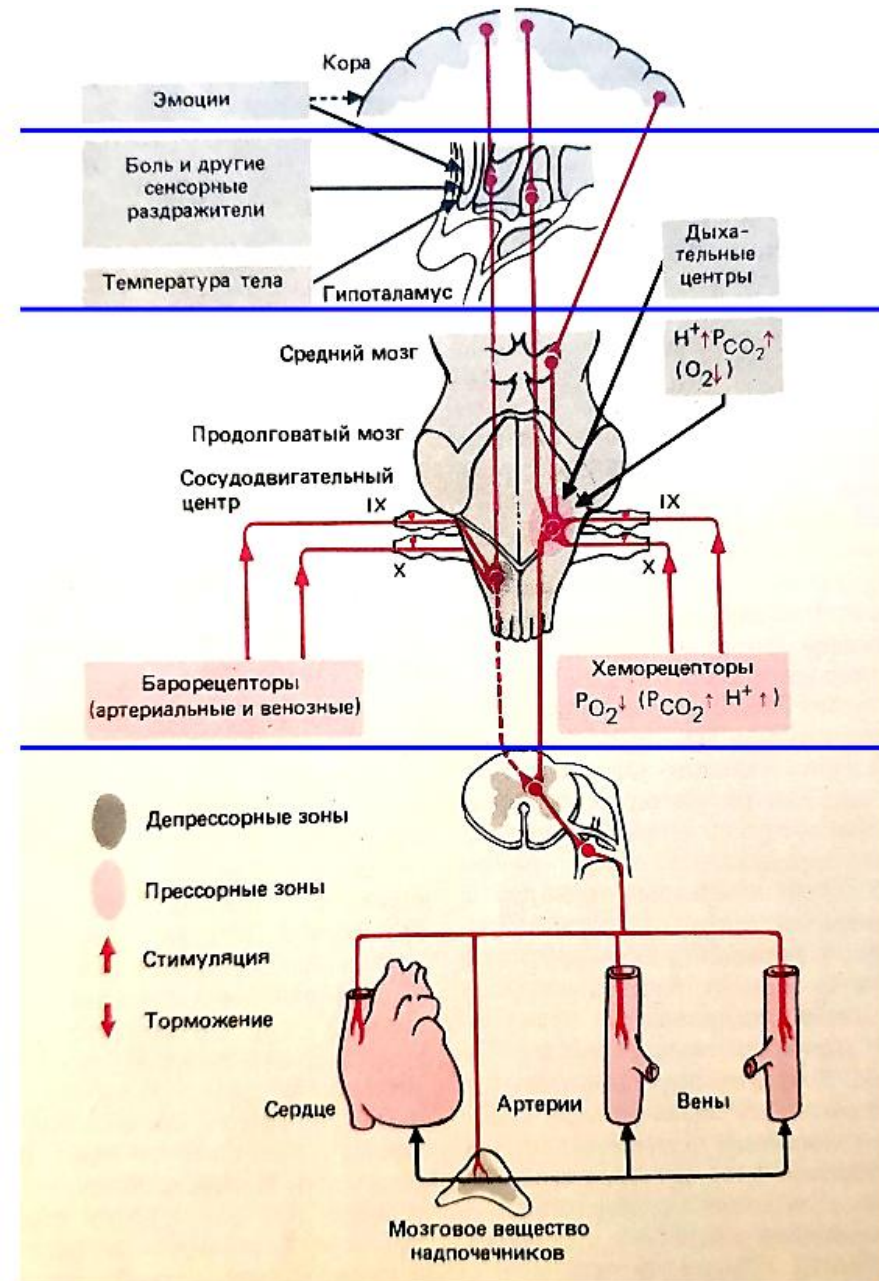
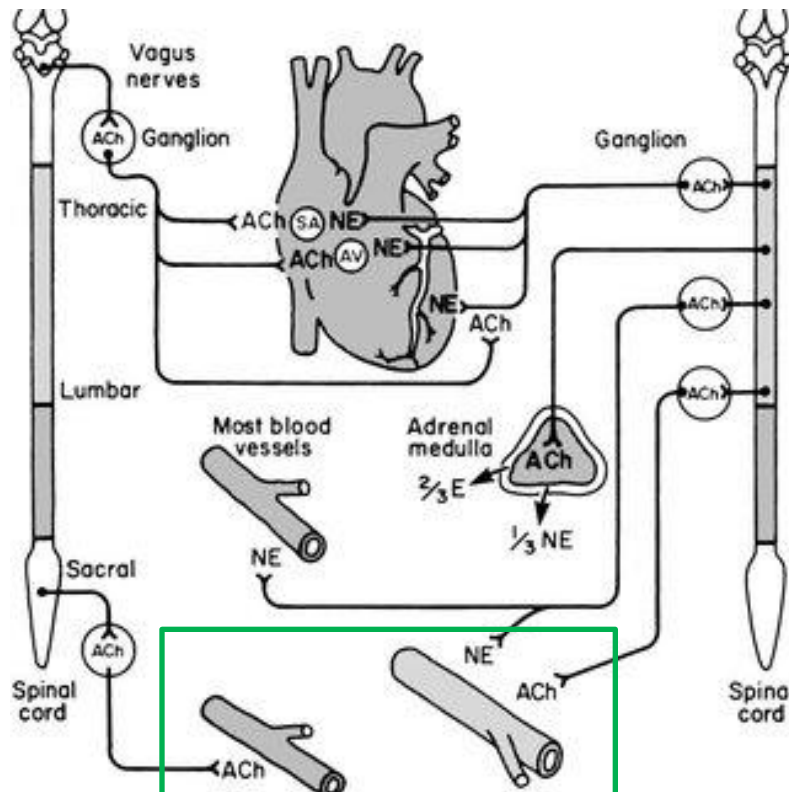
- *Миогенная ауторегуляция* (поддержание постоянства Q кровотока при изменении ΔP) – Эффект Бейлиса -Остроумова
 $\uparrow \Delta P \rightarrow r \downarrow$
 $\downarrow \Delta P \rightarrow r \uparrow$ (при быстрых изменениях давления).



Регуляция системной гемодинамики

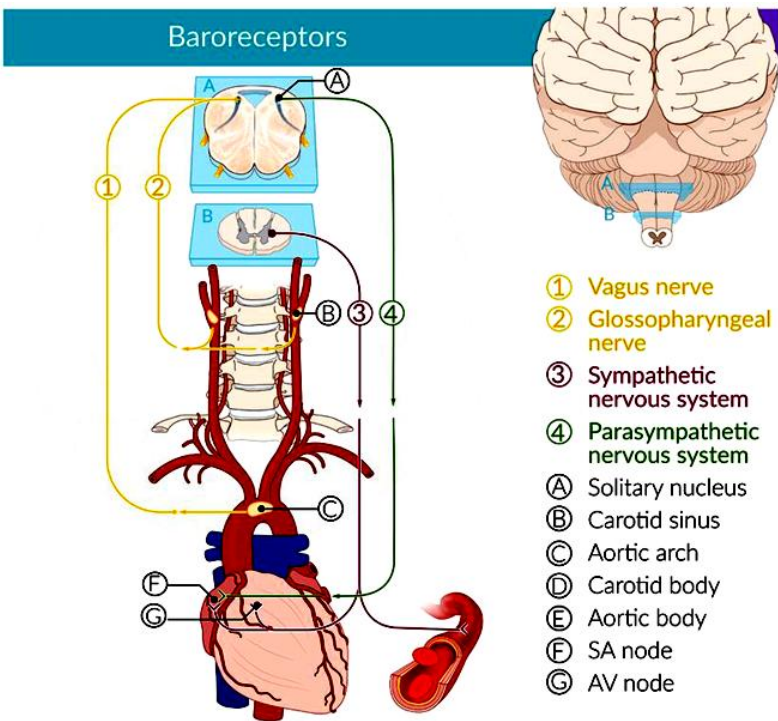
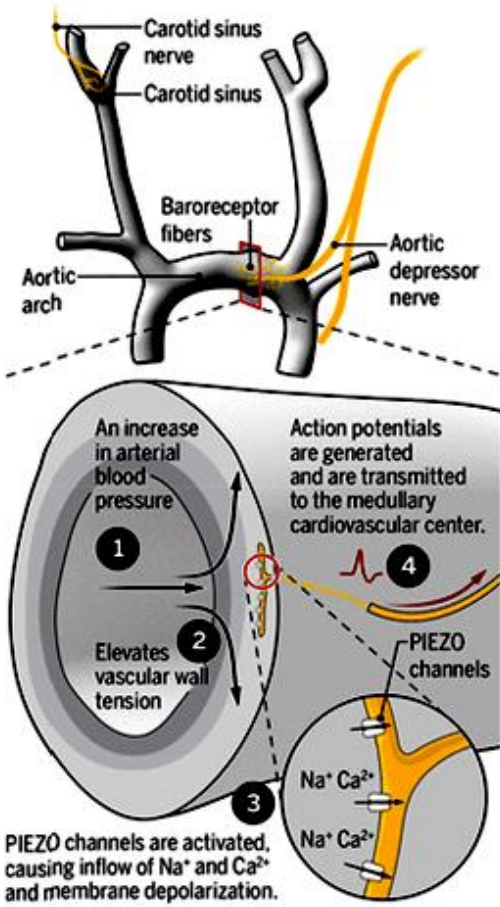
Выделяют три группы механизмов:

1. Механизмы кратковременного действия (быстрые).
2. Механизмы промежуточного действия.
3. Механизмы длительного действия (медленные).

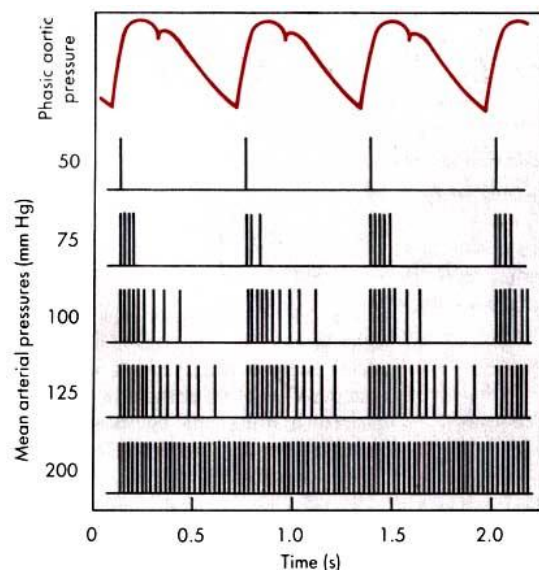
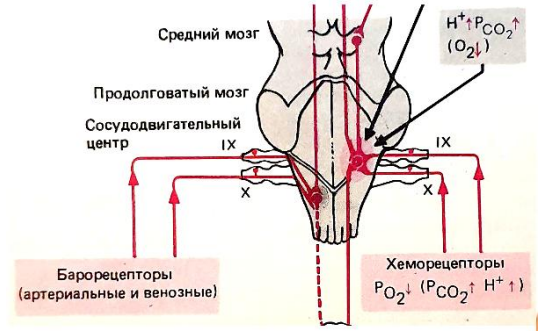


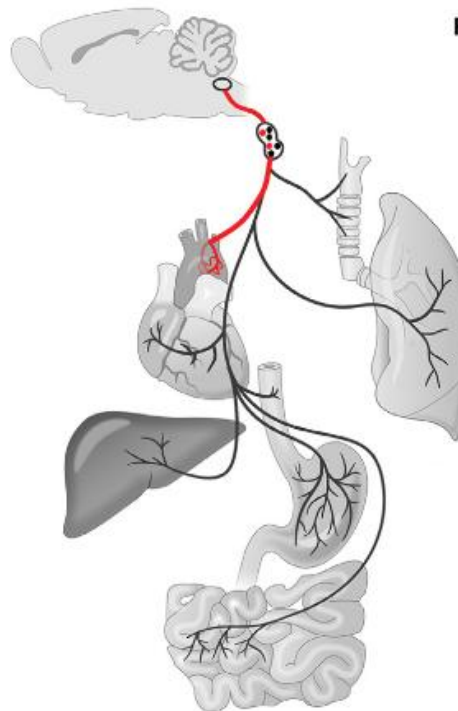
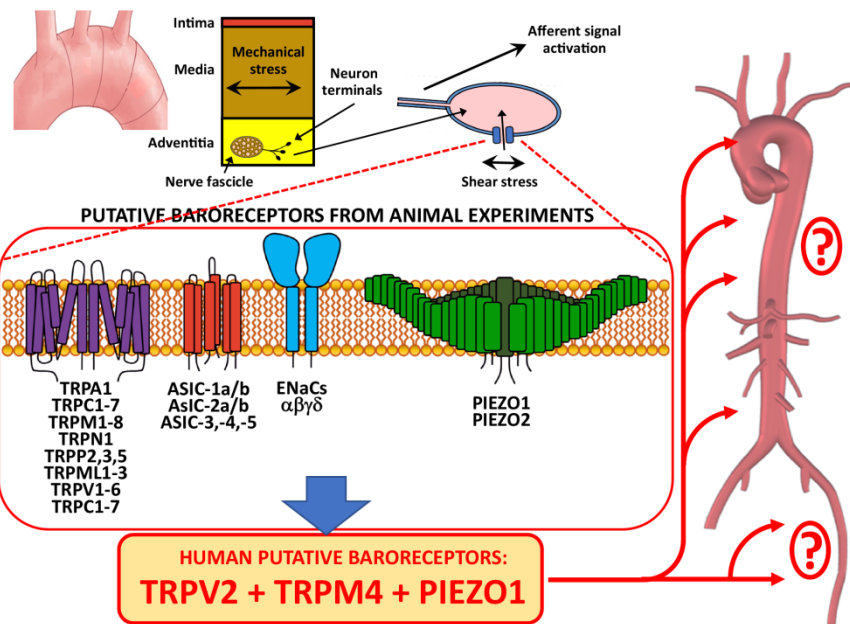
1. Высокоскоростные (немедленные реакции) механизмы кратковременного действия.

Arterial baroreceptors
Arterial blood pressure is continuously monitored by PIEZO1- and PIEZO2-expressing sensory neurons, which innervate the aortic arch and the carotid sinus. PIEZO-mediated activation of sensory nerves is responsible for the baroreceptor reflex, which maintains blood pressure and heart function.

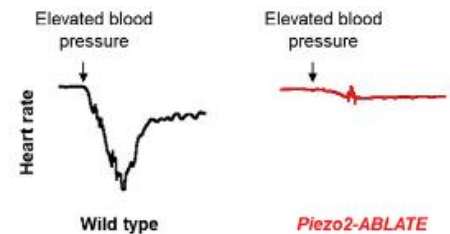


Стволовые центры

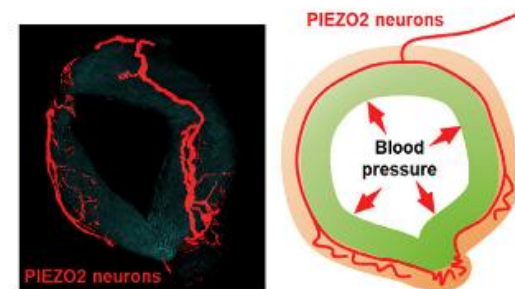


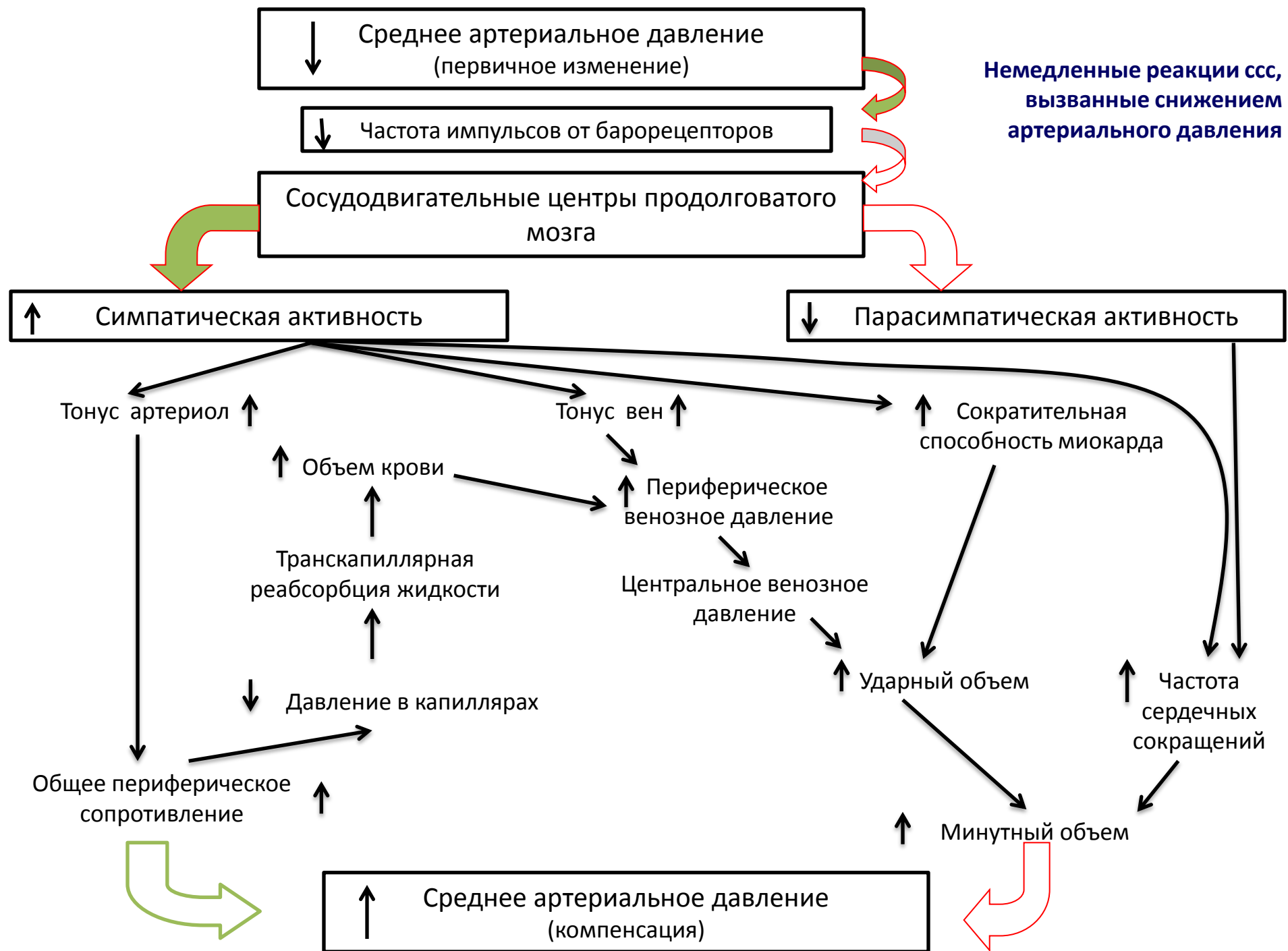


PIEZO2 neurons mediate the baroreceptor reflex



PIEZO2 neurons form aortic claws





Хеморецепторы

Стволовые центры

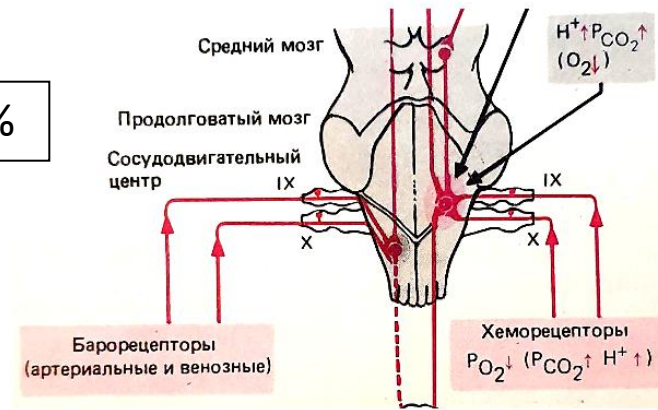
30% периферические

центральные

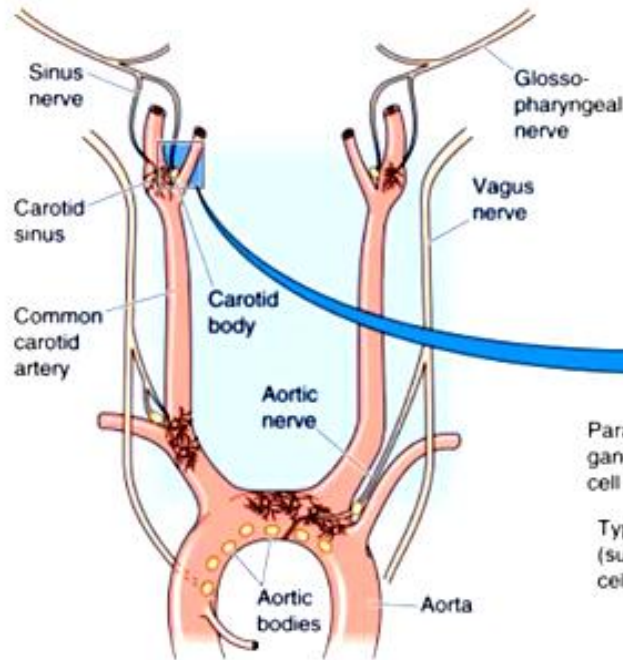
70%

аортальные тельца (O_2 , CO_2 , pH)
каротидные тельца (CO_2 , O_2 , pH)

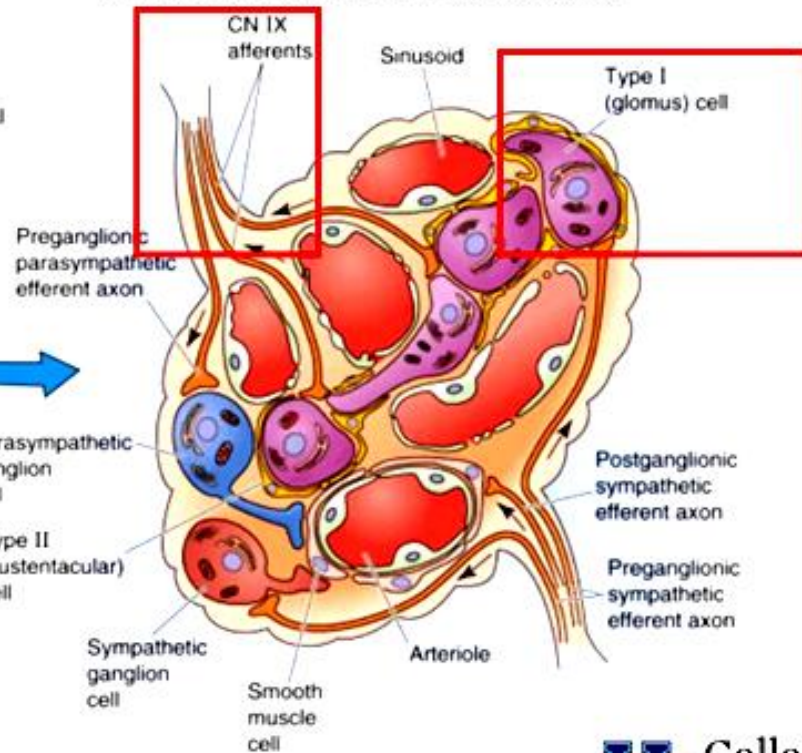
ствол мозга
(CO_2 , менее к O_2)



A LOCATION OF CAROTID AND AORTIC BODIES



B MICROSCOPIC ANATOMY OF CAROTID BODY



Hypoxia

glycogen → glucose → pyruvate → **mitochondrial inhibition**

↑ lactate → **Olfr78**

↑ ROS → **↓ MgATP** → **AMPK**

↓ ATP → **AMPK**

AMPK → **ion channel activity**

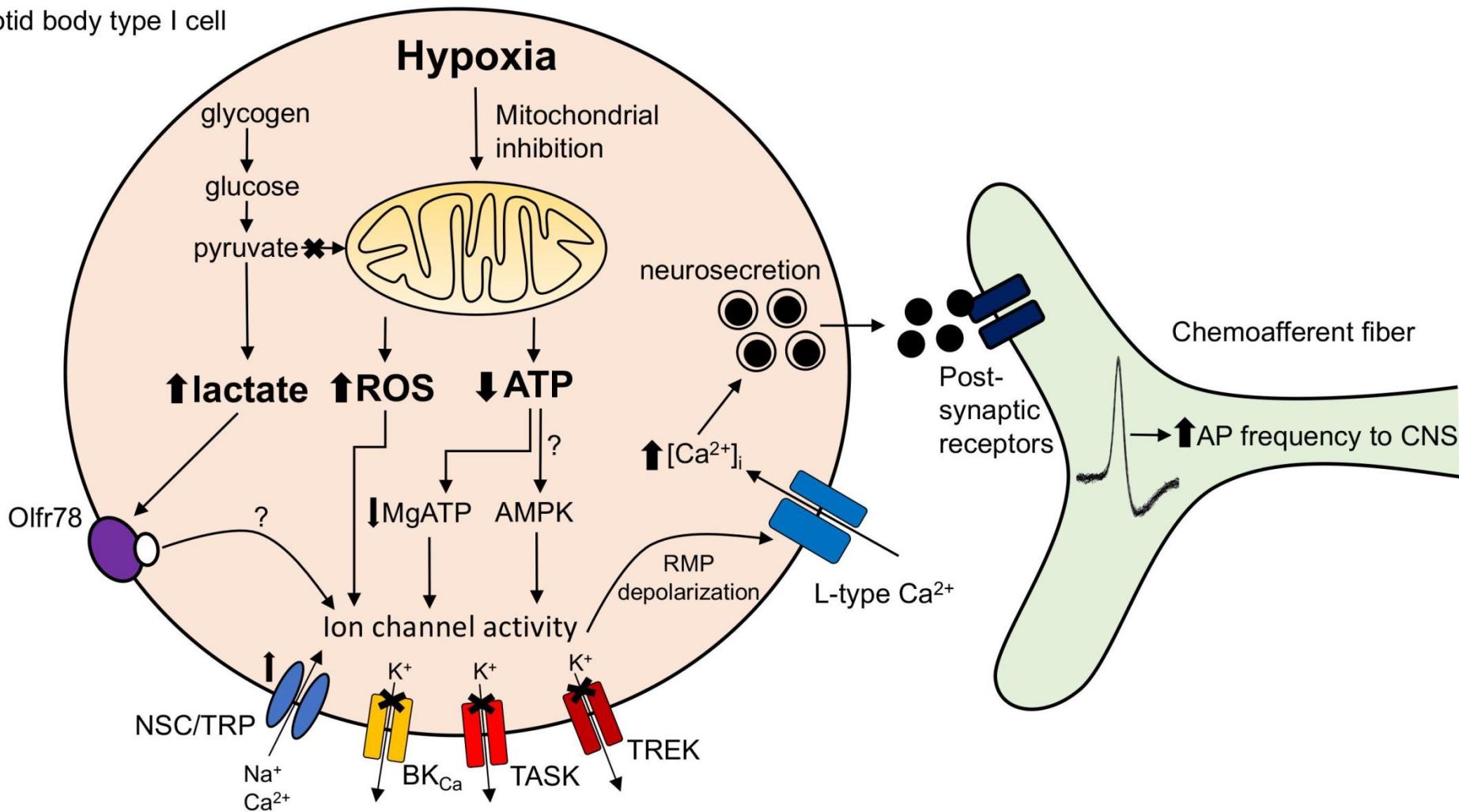
ion channel activity → **RMP depolarization**

RMP depolarization → **L-type Ca^{2+}** → **↑ $[\text{Ca}^{2+}]_i$**

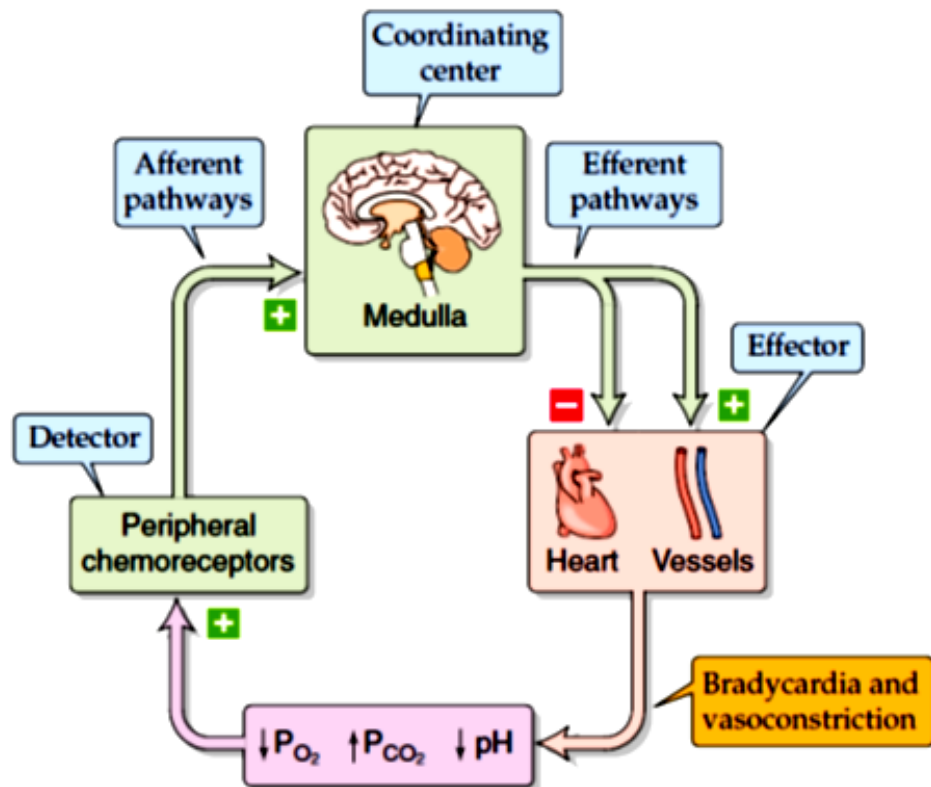
↑ $[\text{Ca}^{2+}]_i$ → **neurosecretion** → **Post-synaptic receptors** → **↑ AP frequency to CNS**

ion channel activity also includes:

- NSC/TRP** (increased activity) → **Na^+ Ca^{2+}**
- BK_{Ca}** (inhibited)
- TASK** (inhibited)
- TREK** (inhibited)



A INTRINSIC CARDIOVASCULAR RESPONSE



B INTEGRATED RESPONSE

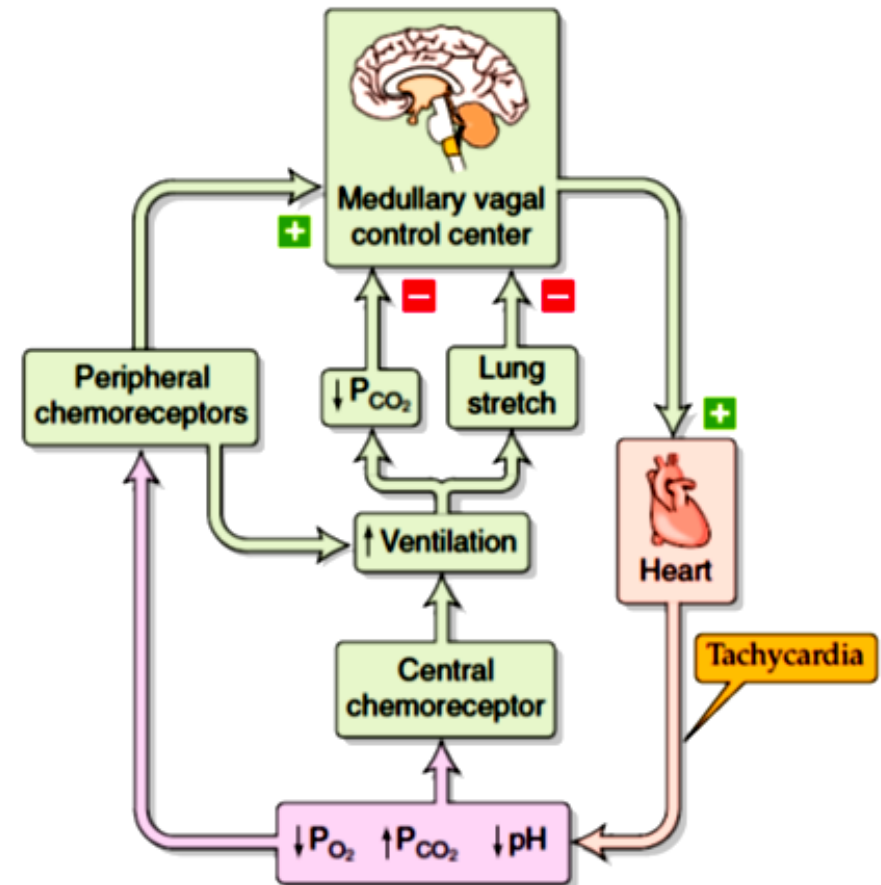


Figure 23-6 Chemoreceptor control of the cardiovascular system. In this example, we assume that a decrease in P_{O_2} , an increase in P_{CO_2} , or a decrease in pH is the primary insult (*violet box*). In **A**, the bradycardia occurs only when ventilation is fixed or prevented (e.g., breath-holding). In **B**, the effects of breathing overcome the intrinsic cardiovascular response, producing tachycardia.

- Симпатическая иннервация ГМК сосудов – вазоконстрикция/вазодилатация – артериолы – венулы.

Adrenergic Receptors

Alpha

+++ Norepinephrine
+ Epinephrine

Beta

+++ Epinephrine
+ Norepinephrine

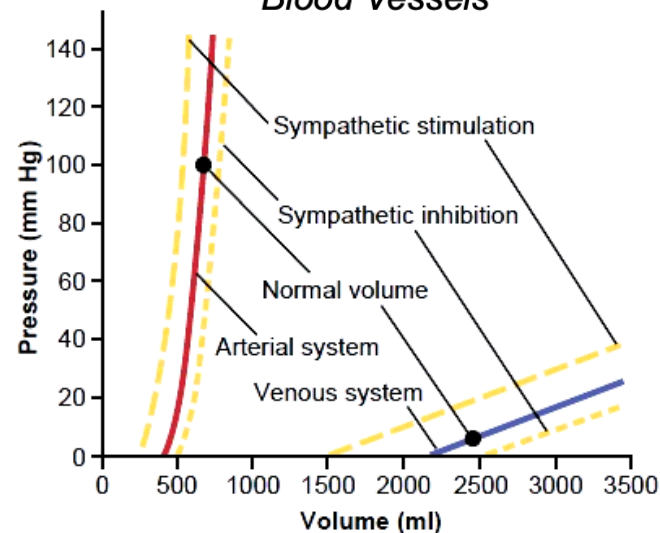
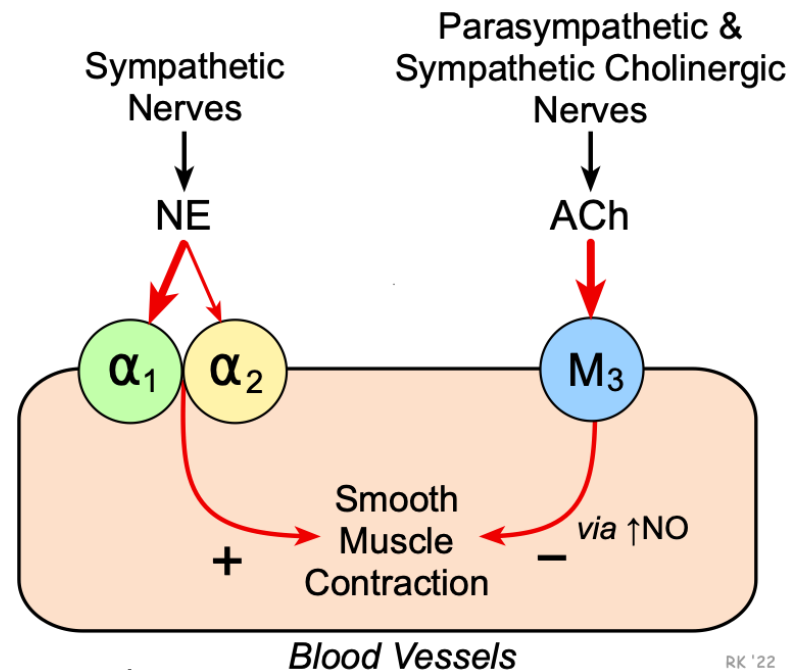
Smooth muscle contraction

Smooth muscle relaxation

- Парасимпатическая иннервация ГМК

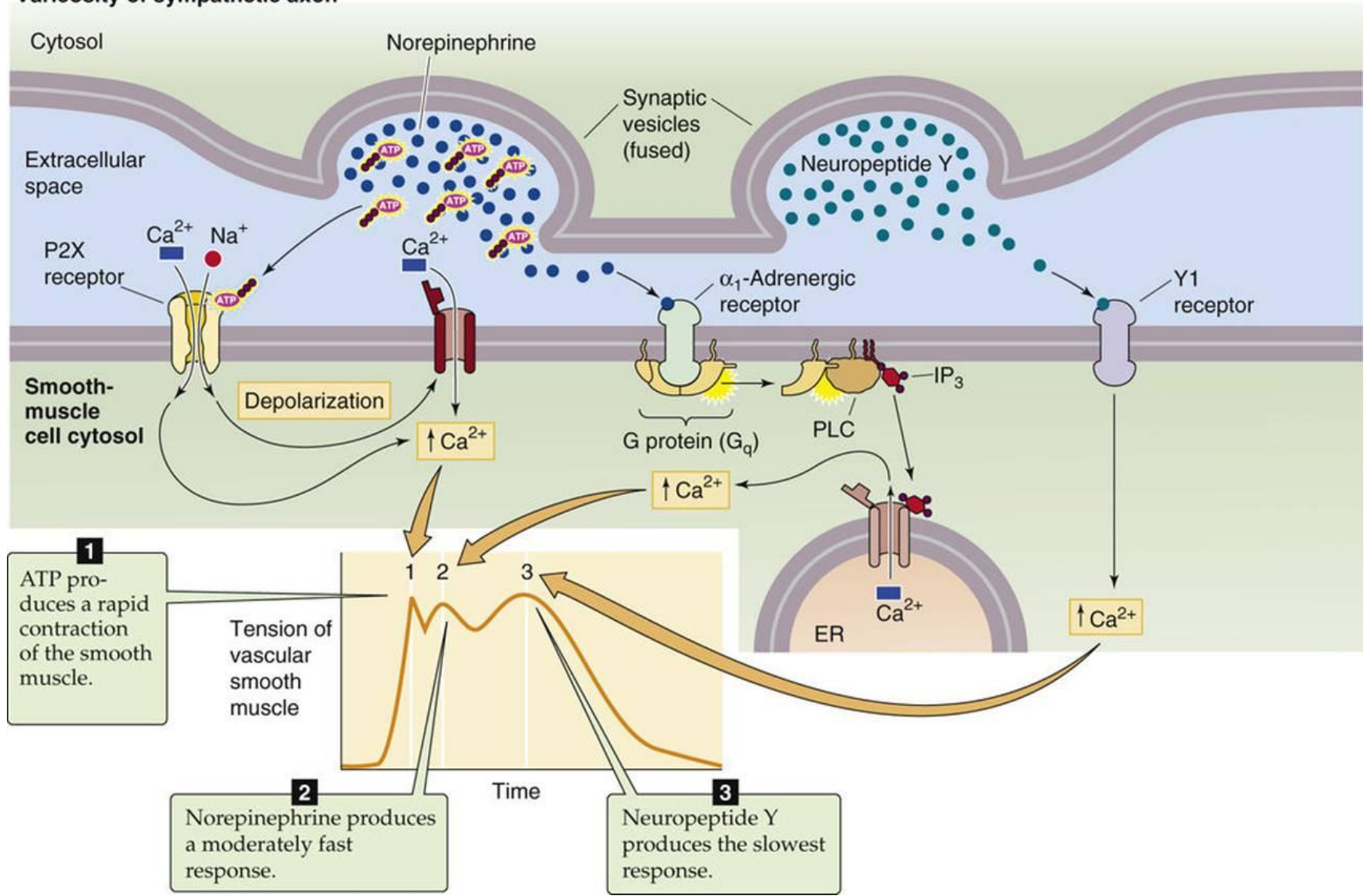
сосудов – вазодилатация.

(сосуды мягких оболочек мозга,
желез, наружных половых органов)



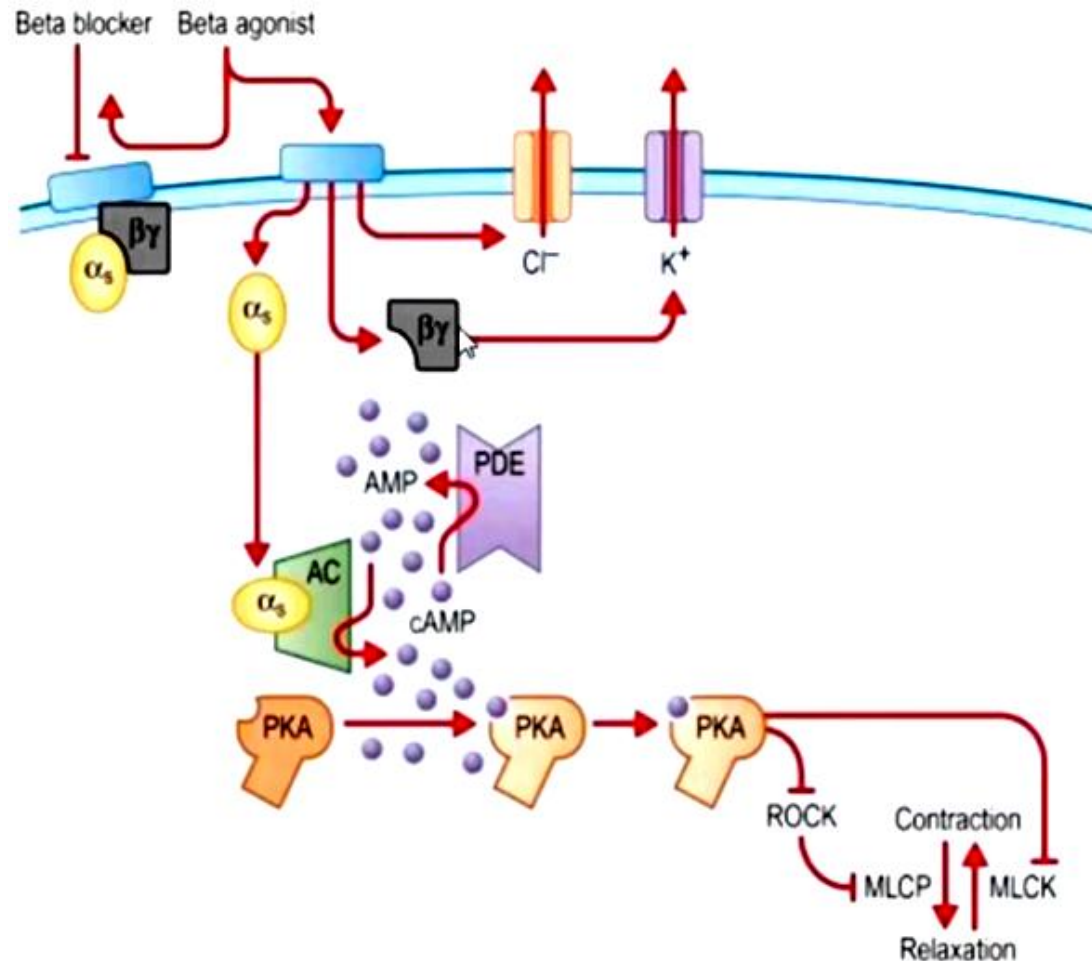
“Volume-pressure curves” of the systemic arterial and venous systems, showing the effects of stimulation or inhibition of the sympathetic nerves to the circulatory system.

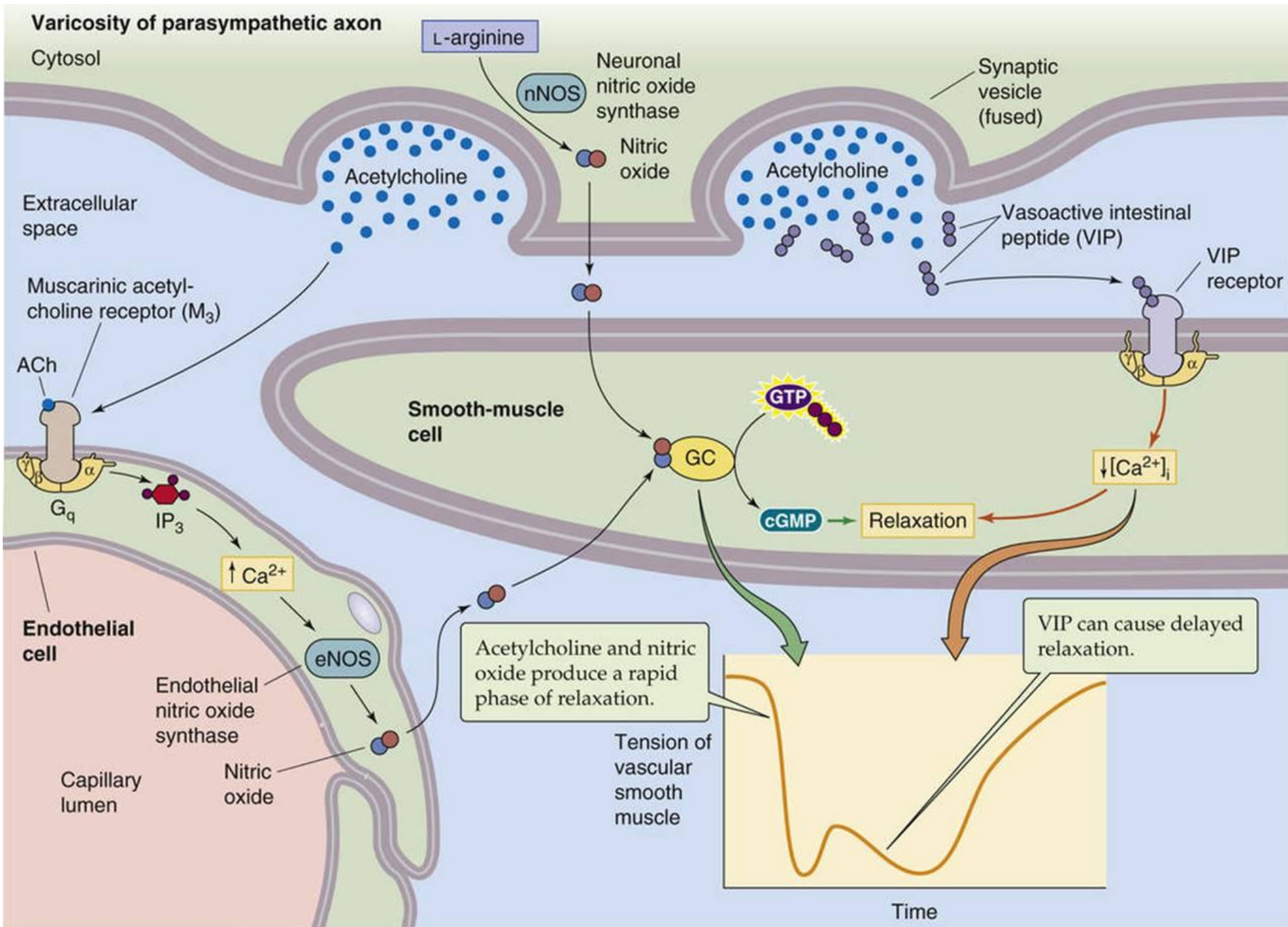
Varicosity of sympathetic axon



β_2 -receptor also:

- activates transduction pathways (Na/H exchanger regulatory protein) without Gs involvement
- couples directly to K^+ channels linked to relaxation of airway smooth muscle.
- targets Rho kinases (ROCK), which are needed for contraction

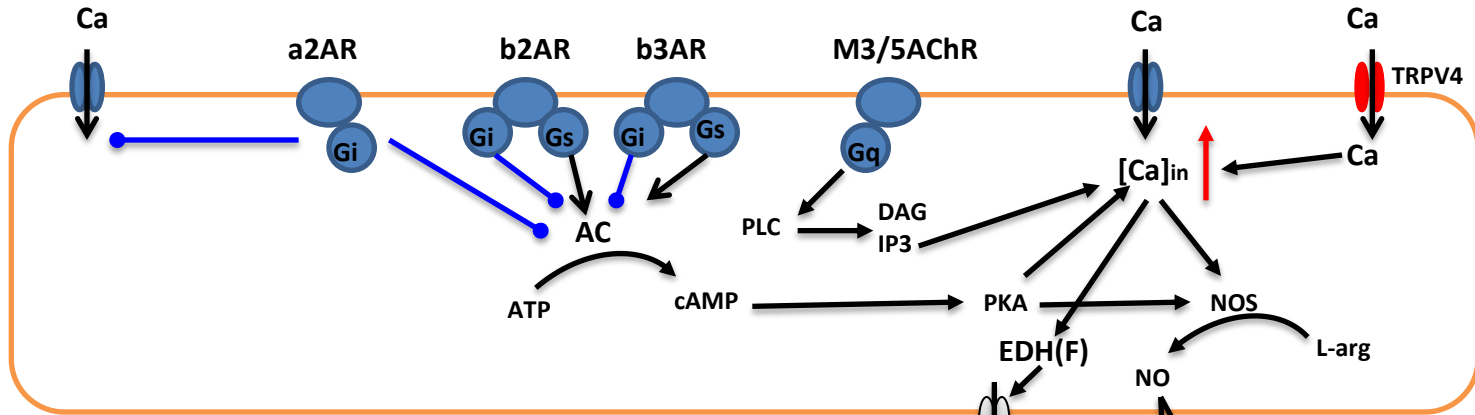




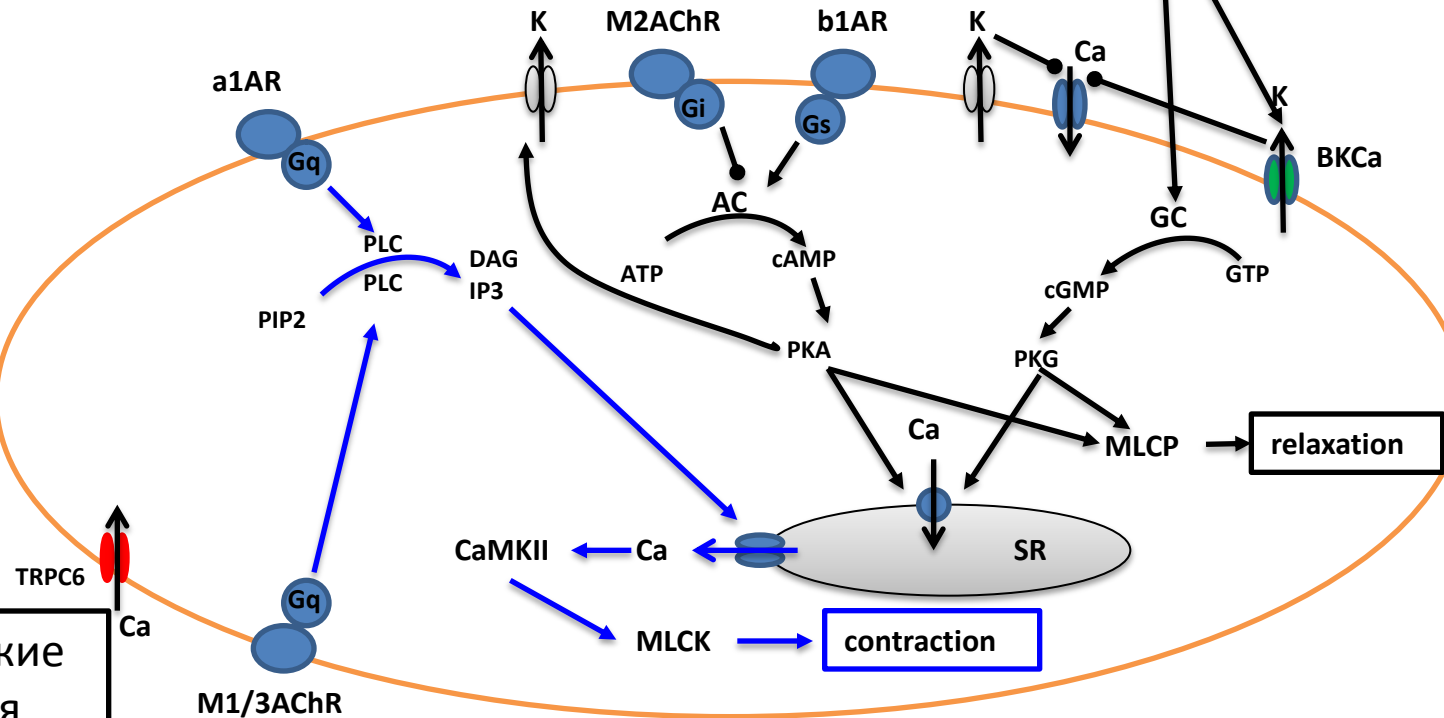
A, NA, ACh

Напряжение сдвига

EC



VSMC



TRPC6

Ca

M1/3AChR

contraction

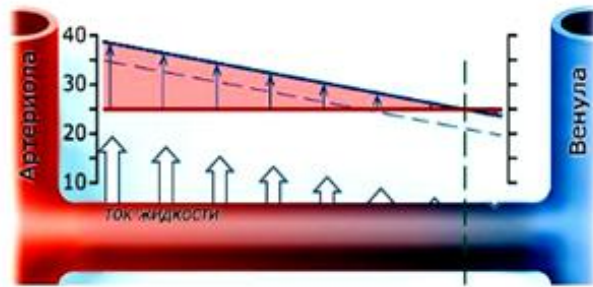
relaxation

Механические
воздействия

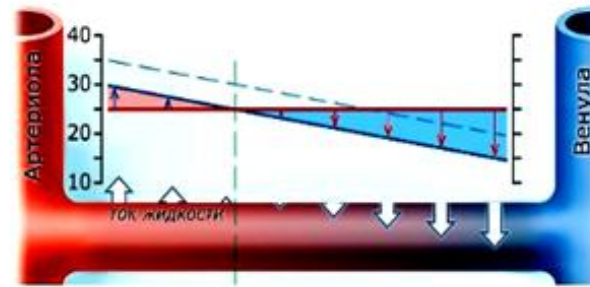
2. Промежуточные по времени регуляторные механизмы

Ответ развивается от 30 минут до нескольких часов

- Изменение транскапиллярного объема кровотока (фильтрация – реабсорбция).



Б. Снижение прекапиллярного сопротивления (вазодилатация)

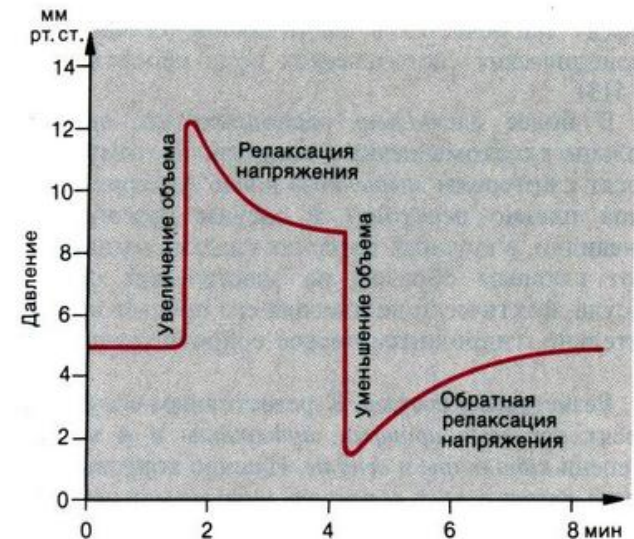


В. Повышение прекапиллярного сопротивления (вазоконстрикция)

- Релаксация напряжения в сосудистой стенке (изменение напряжения ГМК в ответ на изменение давления – объема крови).

Если внезапно *увеличить* объем изолированного участка сосуда, то давление в нем сначала резко повысится, а затем будет *постепенно снижаться* при том же объеме. Через несколько минут давление лишь немногим больше, чем до увеличения объема.

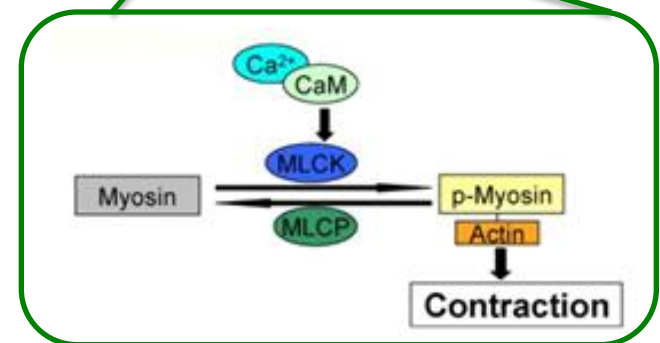
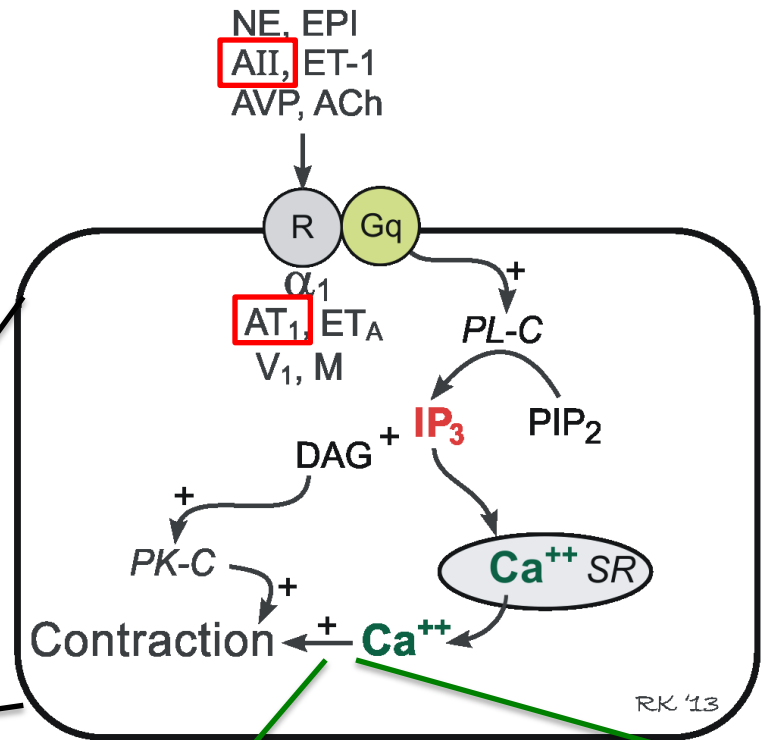
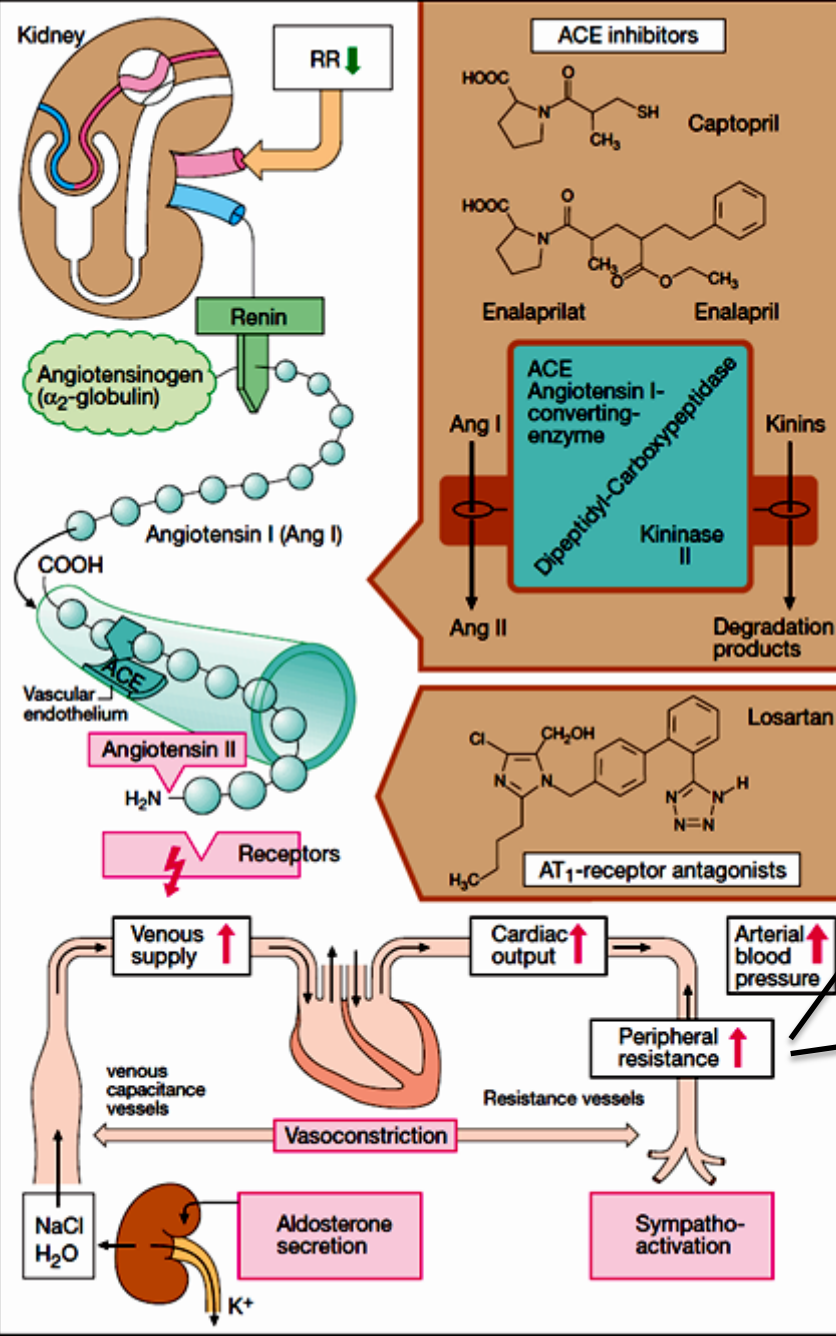
Это медленное снижение давления связано с тем, что после первоначального растяжения эластических волокон развивается как бы приспособление тонуса гладких мышц к увеличенному растяжению



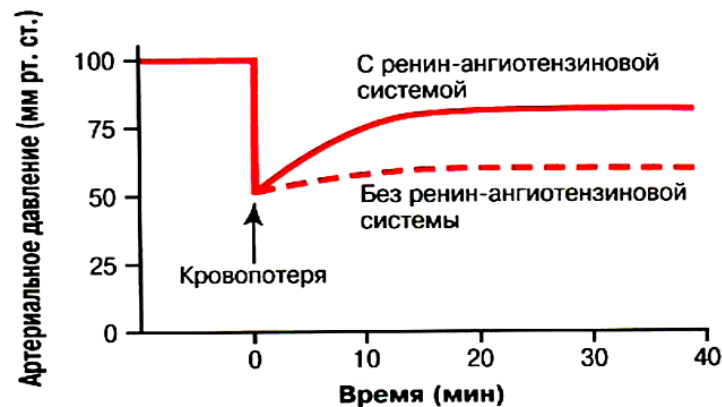
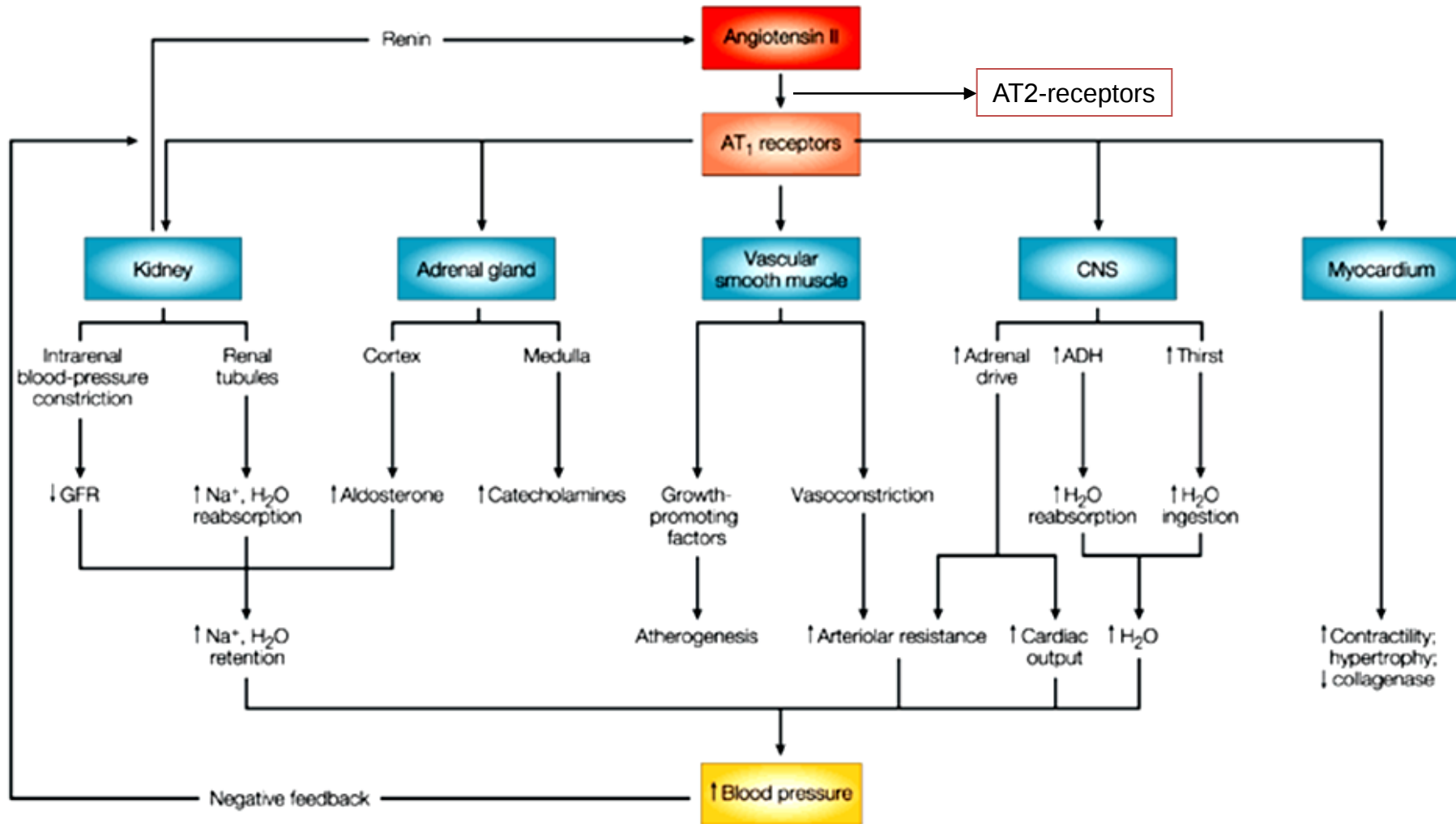
- Ренин-ангиотензиновая система

$\downarrow \Delta P > \text{ренин} > \text{АТГ} > \text{АТ}_1 > \text{АТ}_2 > \text{вазоконстрикция}$

РЕНИН-АНГИОТЕНЗИНОВАЯ СИСТЕМА



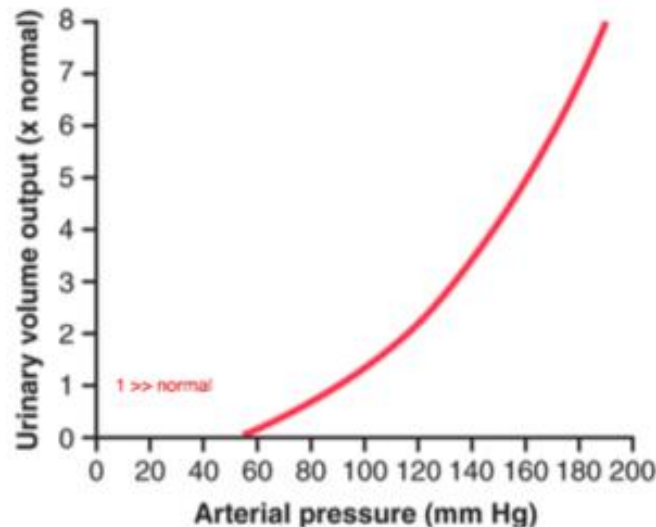
Renin-angiotensin-aldosterone system and inhibitors



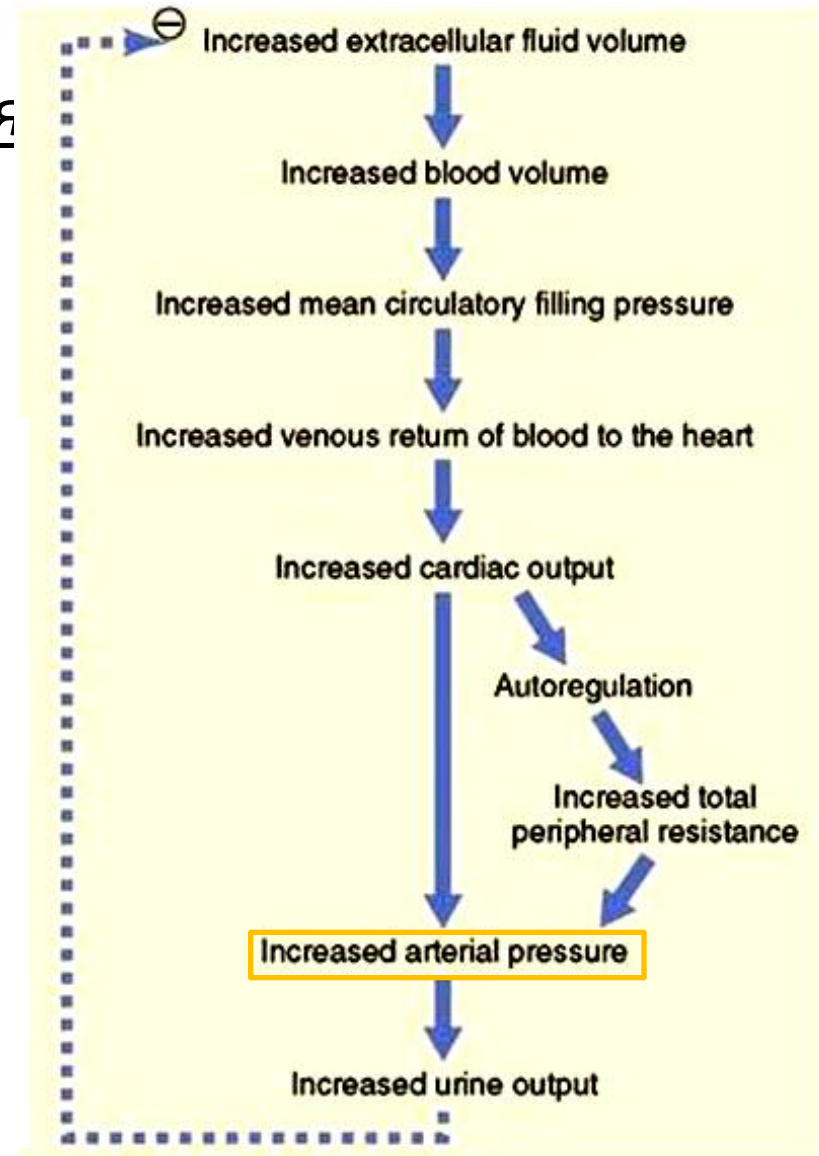
3. Регуляторные механизмы длительного действия

- Почечная система контроля объема крови.

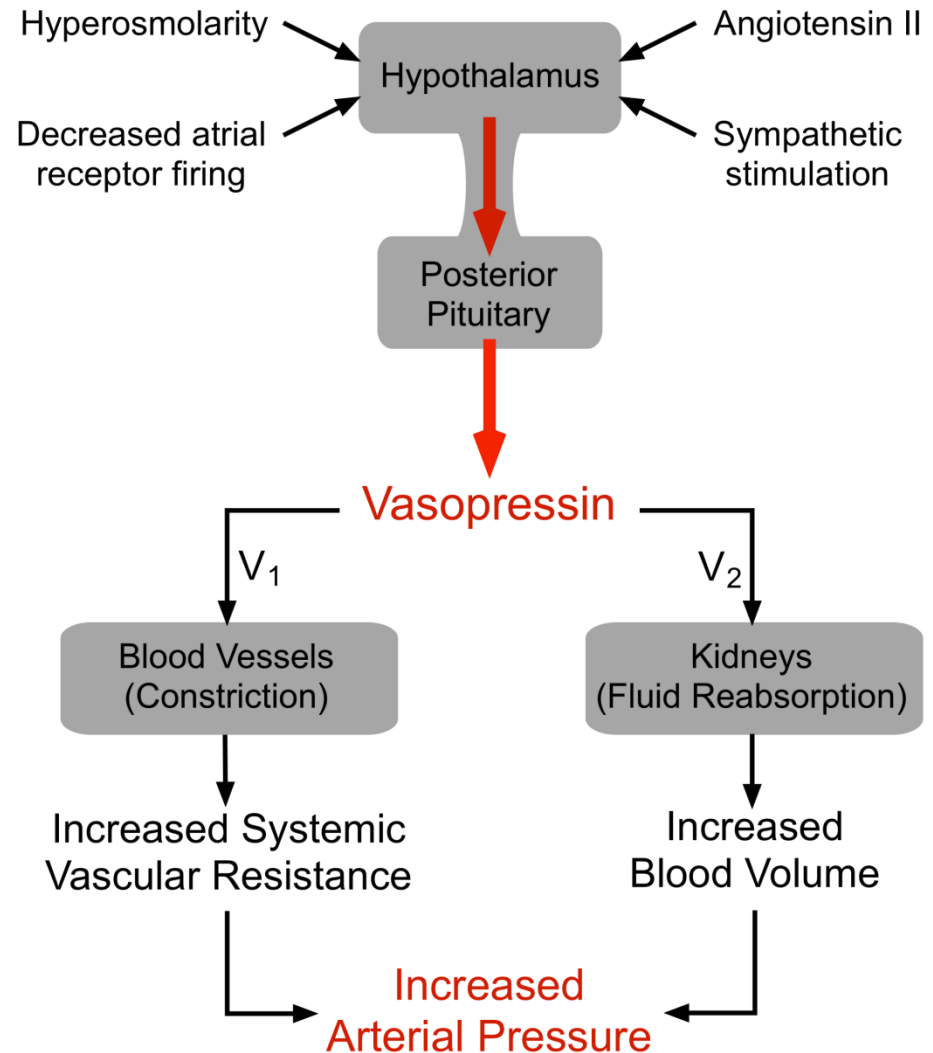
Effect of arterial pressure on urinary volume



SCHOOL OF
MEDICINE

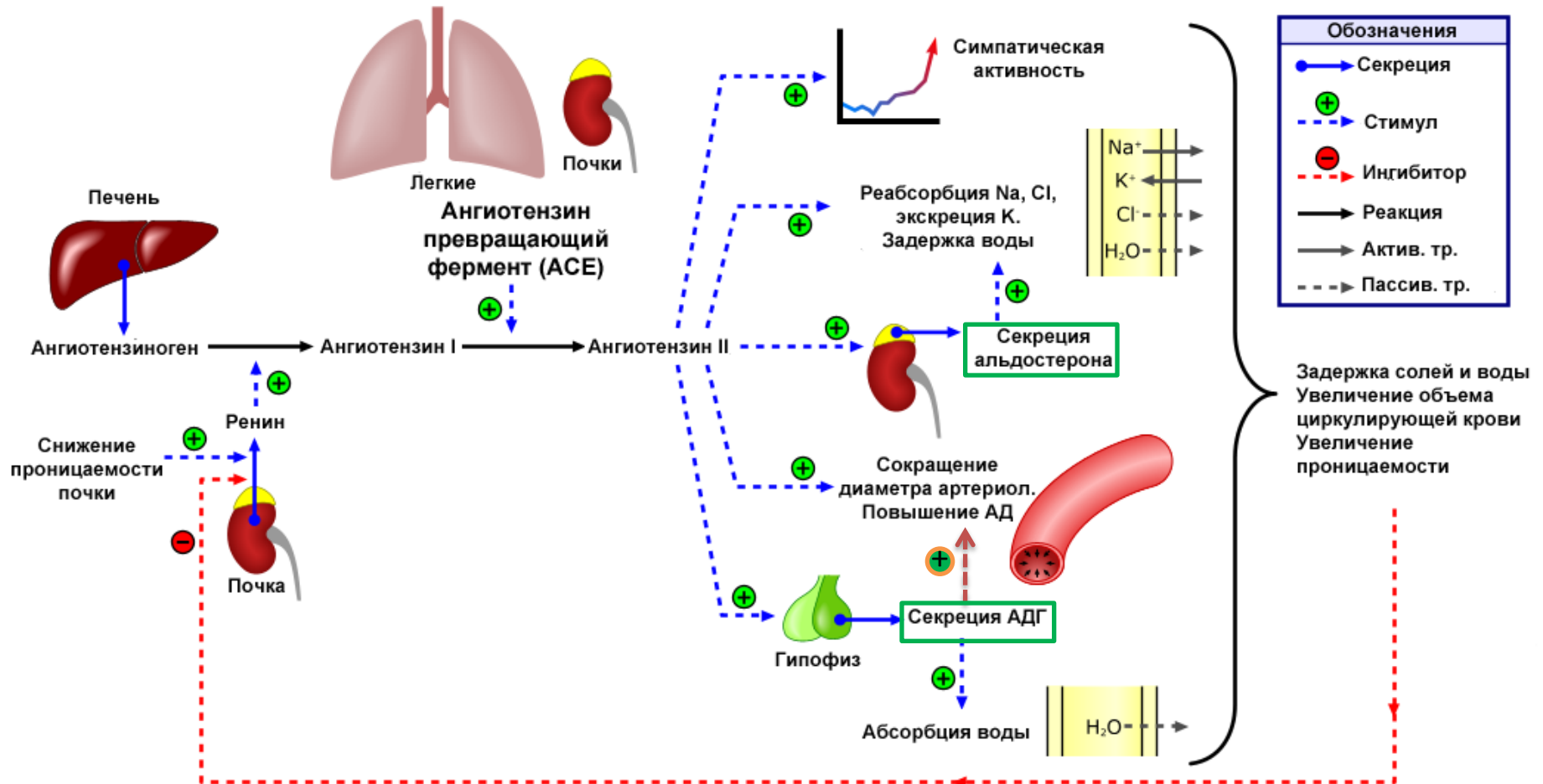


- Система антидиуретического гормона (вазопресин). Роль гипоталамуса в регуляции АД.



- Система альдостерона.

РЕНИН-АНГИОТЕНЗИН-АЛЬДОСТЕРОНОВАЯ СИСТЕМА

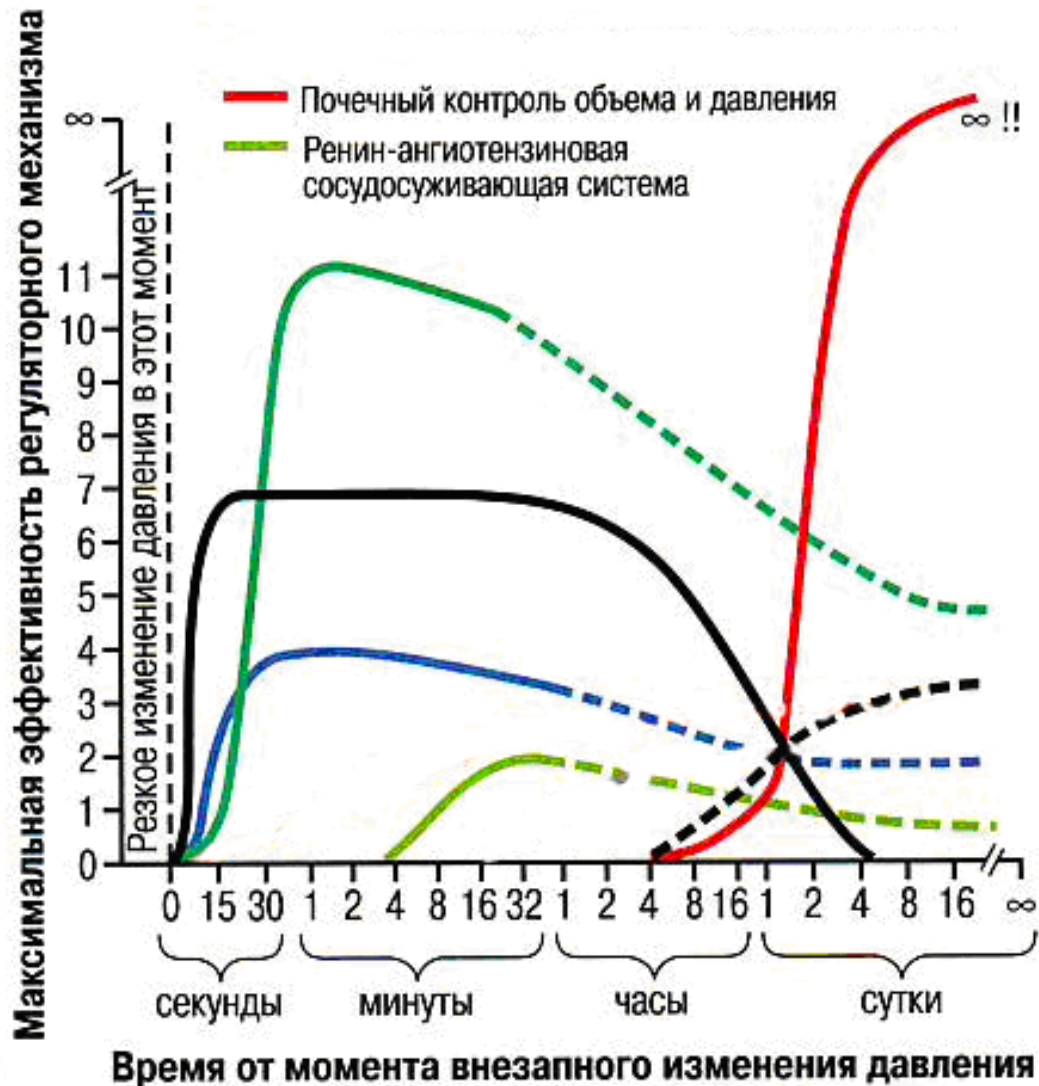


AT₁R

- Стимуляция СНС.
- Стимуляция образования альдостерона.
- Гипертрофия кардиомиоцитов.
- Пролиферация ГМК сосудистой стенки.

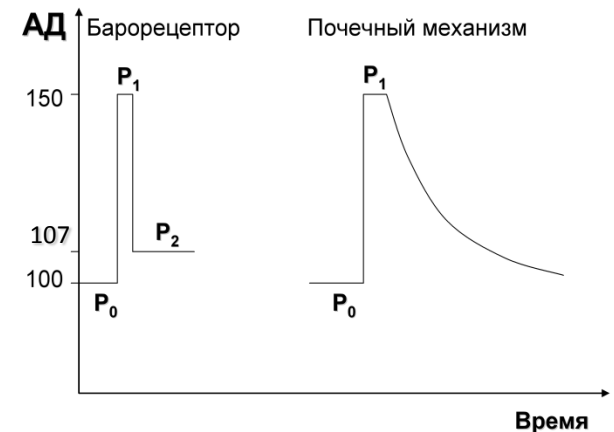
Кардио-висцеральные рефлексы с рецепторов низкого давления



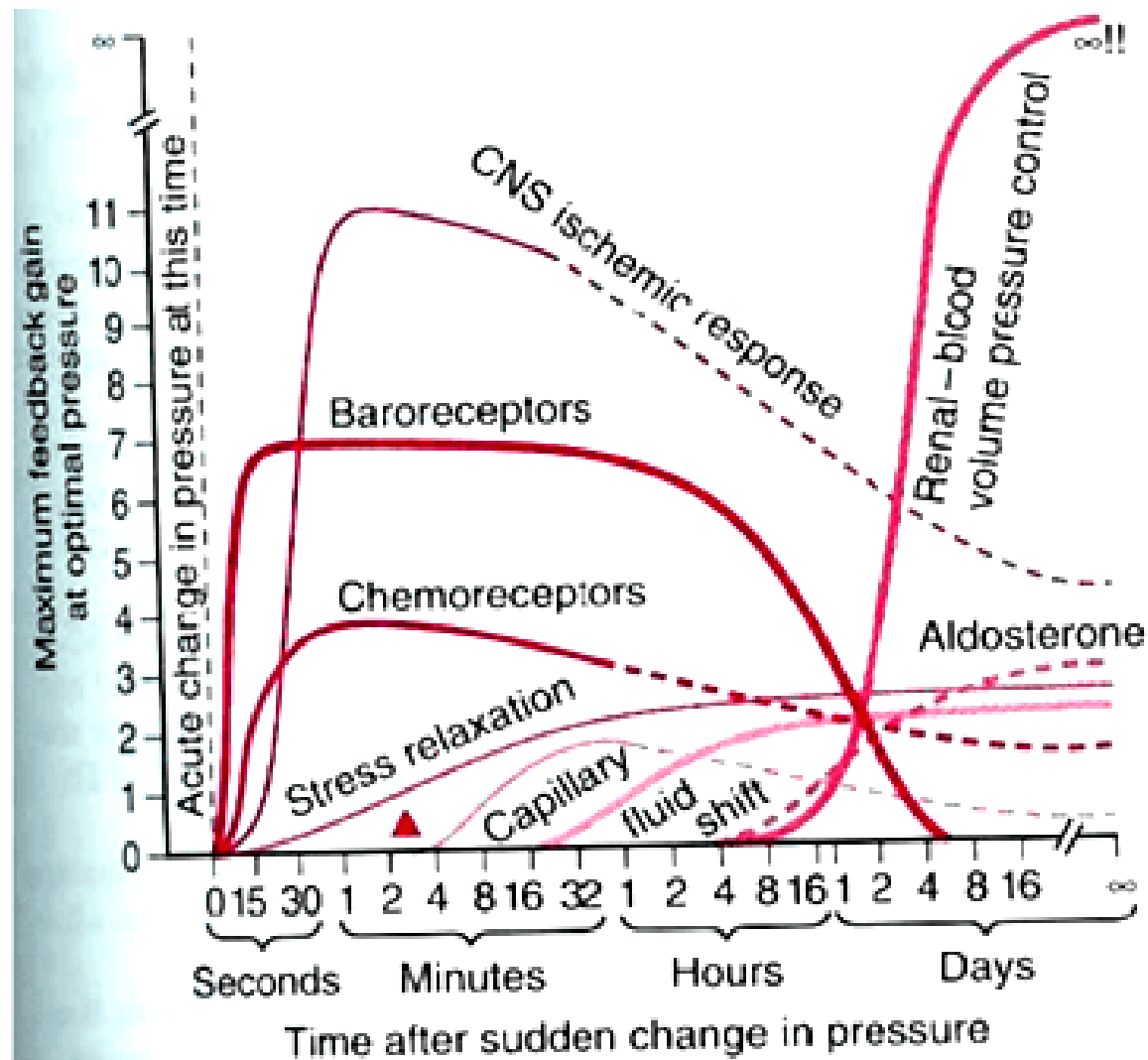


Сравнительные возможности различных механизмов регуляции АД в разные временные периоды от начала резкого изменения уровня давления.

Возможности почечного механизма контроля над уровнем жидкости в организме не ограничены временными рамками.



Расчет эффективности регуляторного механизма (ЭРМ);
 $ЭРМ = \frac{P_1 - P_0}{P_2 - P_0}$; если $P_2 - P_0$ стремится к 0, то $ЭРМ \rightarrow \infty$



Законы гидродинамики:

$$Q = \frac{P_1 - P_2}{R}; \quad R = \frac{8 \cdot \eta \cdot \ell}{\pi \cdot r^4}, \text{ где:}$$

η – вязкость крови; ℓ – длина сосуда;

r^4 – радиус просвета сосуда

Endothelial secretions

- Nitric oxide
- Prostacyclin
- EDHF

Metabolic

- CO_2
- Lactate
- Adenosine
- Potassium ions

Paracrine secretions

- Histamine

Intrinsic and auto regulation

- Myogenic response to blood pressure
- Vasodilators of functional hyperaemia
- Endothelial secretions
- Paracrine secretions
- Distribute blood flow to individual organs tissues to match oxygen demand

Endothelial secretions

- Endothelin

Paracrine secretions

- Thromboxane

Myogenic

- Stretch

Vasodilation



Neuronal
↓ Sympathetic tone

Humoral

- Atrial natriuretic peptide

Extrinsic regulation

- Neuronal mechanisms
- Humoral mechanisms
- Maintain mean arterial pressure (MAP)
- Distribute blood flow during thermoregulation and exercise

Vasoconstriction



Neuronal
↑ Sympathetic tone

Humoral

- Angiotensin II
- Noradrenaline
- Adrenaline
- Vasopressin