

А.В. Требухов, Е.Е. Требухова

Антиконстрикторный эффект эндотелия магистральных артерий как фактор стабилизации периферического кровотока

Постановка задачи. Исследование ауторегуляторных реакций стенки магистральных артерий при действии потока и давления широко проводилось в нашей стране и за рубежом [1–3, 7–8]. Однако несмотря на это вопрос о вкладе эндотелия в модуляцию гемодинамических свойств и параметров стенки магистральных артерий при действии подобных факторов в условиях реального организма остается до сих пор нерешенным.

Целью настоящей работы явилось исследование вклада эндотелия в модуляцию биомеханических свойств и гемодинамических параметров магистральных артерий в условиях естественного сердечного цикла.

Материалы и методы исследования. В качестве объекта исследования был выбран участок левой общей сонной артерии кролика породы «Серый великан», обоего пола, в возрасте 6 мес., с массой тела $3,5 \pm 0,5$ кг. Исследование проводилось в условиях острого опыта под кетаминным наркозом. В ходе препаровки, с тщательным соблюдением гемостатической техники, выделялся участок левой общей сонной артерии кролика. Регистрацию диаметра сосуда производили контактными прецизионными датчиками емкостного типа по методике, описанной в [3]. Регистрация изменения внутрисосудистого давления осуществлялась прямым способом, при помощи артериального катетера, введенного в просвет сосуда через наружную сонную артерию и соединенного с датчиком артериального давления хирургического полиграфа «Салют». Одновременная запись кривых диаметра и давления производилась на самопишущем устройстве Н3031.

Результаты и их обсуждение: Поцикловые изменения давления и внешнего диаметра сосуда в условиях сердечного цикла, зарегистрированные на общей сонной артерии кролика, приведены на рисунке 1а.

Взаимоотношения изменения интрамурального давления и диаметра сосуда, как следует из рисунка, не однотипны – синхронность хода кривых диаметра и давления варьирует, различаясь в фазы анакроты и катакроты пульсовой волны. В фазу анакроты пульсовой волны форма кривой диаметра близко соответствует пульсовой кривой давления, в то время как

в катакроту, на преддиокротическом участке, характерно отставание изменения кривой диаметра сосуда от изменения кривой давления, нивелирующиеся на постдиокротическом участке исследуемых кривых. С целью анализа вязко-упругих свойств стенки артерии в ходе сердечного цикла был проведен количественный, поцикловый расчет величин диаметра и давления (табл.).

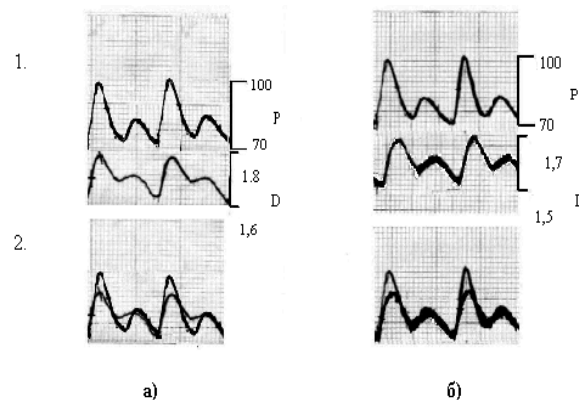


Рис. 1. Зарегистрированные одновременные изменения диаметра (Dмм) общей сонной артерии кролика и давления (P мм рт. ст.) в ходе сердечного цикла: 1 – а) интактный сосуд; б) деэндоотелизованный сосуд; 2 – соотношение кривых диаметра и давления (обозначения, как в пункте 1)

Полученные закономерности отражены на рисунке 2. Ход кривых диаметра сосуда от давления различен для анакроты и катакроты пульсовой волны. Ветвь разгрузки кривой диаметр-давление располагается выше, чем ветвь нагрузки для аналогичных точек давления, т.е. имеет место динамический гистерезис. Феноменология статического гистерезиса, описанного в литературе в условиях изотонических нагрузок стенки артерии, обусловлена изменением упруго-вязких свойств сосудистой стенки, которые в свою очередь определяются деятельностью комплекса ее компонентов – гладкой мускулатуры, эластина и коллагена [5].

В условиях динамических нагрузок, где действие фактора имеет периодический характер, эластин и коллаген не могут играть существенной роли в процессе подобной релаксации стенки артерии. Быстрая перестройка механических свойств артерии за период одного сердечного

Антиконстрикторный эффект эндотелия магистральных артерий...

Зависимость прироста внешнего диаметра D (относительно единицы) и модуля упругости (E) стенки сонной артерии кролика от давления (P) крови в ходе сердечного цикла (n , S_x , при $p < 0.05$).

Параметр	Точки пульсовой кривой						
	Катакрота				Анакрота		
	1	2	3	4	1	2	3
Интактный сосуд (n=16)							
P (мм.рт.ст.)	105,0	86,5	66,2	75,1	63,3	83,8	105,0
S_x	$\pm 3,5$	$\pm 3,0$	$\pm 2,5$	$\pm 2,5$	$\pm 2,0$	$\pm 3,0$	$\pm 3,5$
D (мм)	1,00	0,93	0,75	0,78	0,65	0,81	1,00
S_x	± 0	$\pm 0,02$	$\pm 0,05$	$\pm 0,05$	$\pm 0,06$	$\pm 0,05$	± 0
$S_{гист.} (d/p) (cm^2)$	$2,04 \pm 0,12$						
$E \times 10^6 \text{ н/м}^2$	2,50	0,61	1,10	0,30	0,59	1,01	2,21
S_x	$\pm 0,16$	$\pm 0,04$	$\pm 0,07$	$\pm 0,02$	$\pm 0,04$	$\pm 0,07$	$\pm 0,15$
Деэндотелизованный сосуд (n=8)							
P (мм.рт.ст.)	105,00	85,93	69,00	75,43	62,60	86,07	105,00
S_x	$\pm 4,69$	$\pm 4,69$	$\pm 4,20$	$\pm 4,20$	$\pm 4,52$	$\pm 2,43$	$\pm 4,69$
D (мм)	1,00	0,84	0,70	0,74	0,61	0,85	1,00
S_x	$\pm 0,00$	$\pm 0,02$	$\pm 0,04$	$\pm 0,03$	$\pm 0,05$	$\pm 0,01$	$\pm 0,00$
$S_{гист.} (d/p) (cm^2)$	$0,5 \pm 0,08$						
$E \times 10^6 \text{ н/м}^2$	0,10	0,14	0,45	0,13	0,07	0,12	0,10
S_x	$\pm 0,007$	$\pm 0,009$	$\pm 0,03$	$\pm 0,008$	$\pm 0,005$	$\pm 0,008$	$\pm 0,007$

цикла может быть объяснена работой функционально-лабильного компонента стенки – гладкой мускулатуры, активность которой, как известно, находится под сложным как нейрогенным, гуморальным, так и ауторегуляторным (миогенным) контролем. Степень влияния нейрогенного фактора в данном случае исключалась особенностью проведения препаровки, а гуморальные факторы ввиду их относительной временной инертности могут играть лишь фоновую роль и не могут вызвать столь быстрого изменения активности мускулатуры. Од-

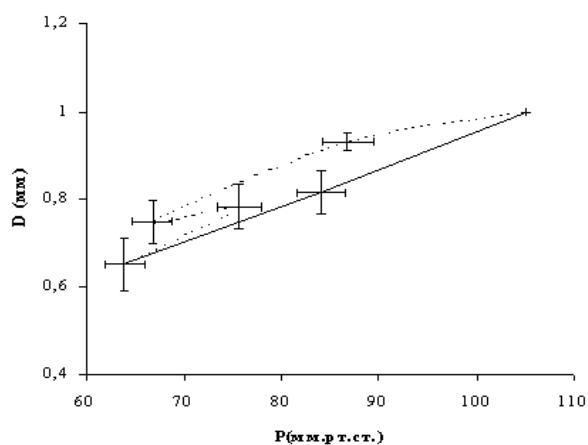


Рис. 2. Изменения диаметра (относительно единицы) общей сонной артерии (деэндотелизованный сосуд) кролика и давления в течение одного сердечного цикла ($n=16$, S_x)

нако известно, что механогенные факторы – прежде всего внутрисосудистое давление и поток – способны модулировать активное состояние гладкой мускулатуры, действуя как непосредственно на нее, так и через систему эндотелия. Для исследования роли эндотелия в этом процессе была проведена серия опытов с сосудами, эндотелий которых был разрушен по методике Хаятина [6]. На рисунке 16 представлены поцикловые кривые изменения давления и диаметра деэндотелизованного сосуда, зарегистрированные в ходе сердечного цикла. Как видно из рисунка, деэндотелизация артерии способствует тонизации сосуда и снижению его исходного диаметра, при этом его прирост не претерпевает значительных изменений в величине. Сравнительное сопоставление пульсовых кривых диаметра и давления для интактного и деэндотелизованного сосуда выявляет изменение формы пульсовой кривой диаметра, и следовательно, ее зависимость от целостности эндотелиального слоя.

Из рисунков 2–3 следует, что кривые диаметр – давление для стенки интактного и деэндотелизованного сосудов демонстрируют феномен динамического гистерезиса, проявление которого различно в исследуемых случаях. Вариабельной частью исследуемых кривых, зависимой от целостности эндотелия, как следует из рисунка, является участок кривой,

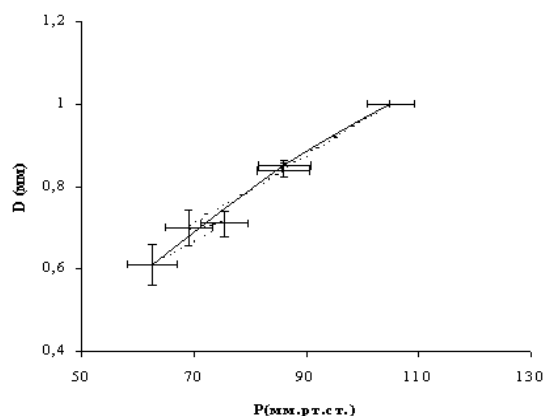


Рис. 3. Изменения диаметра (относительно единицы) общей сонной артерии (деэндоотелизованный сосуд) кролика и давления в течение одного сердечного цикла (n=8, Sx)

соответствующий фазе катакроты пульсовой волны. При этом форма кривой нагружения остается инвариантной к наличию эндотелия. Подобное изменение диаметра сосуда при действии на его стенку давления свидетельствует об изменении упруго-вязких свойств сосудистой стенки при ее деэндоотелизации. Для количественной оценки степени релаксации стенки артерии по приведенным зависимостям кривых диаметр-давление производился расчет площадей петель динамического гистерезиса для каждого из рассматриваемых случаев. Средние расчетные значения площадей гистерезиса приведены в таблице. Как следует из полученных данных, удаление эндотелия сопровождается достоверным ($p < 0,05$) уменьшением площади петли гистерезиса. Относительный прирост диаметра артерии при изменении внутрисосудистого давления и потока, как было показано выше, больше в случае деэндоотелизованного сосуда, чем интактного. Прирост диаметра сосуда зависит от степени исходной тонизации его активного компонента, и чем она больше, тем меньше исходный диаметр сосуда и, соответственно, тем больше его относительный прирост. Для дальнейшего анализа и детальной оценки состояния активности гладкомышечного аппарата сосуда, оценки вклада и участия других компонентов стенки в процесс противостояния действующему на сосуд динамического растяжения необходимо оценить механические характеристики стенки артерии. Для оценки усредненной жесткости материала стенки использовался эффективный дифференциальный модуль упругости (E), предложенный Hudets [9]. Расчет модуля упругости артериальной стенки для 16 сосудов показал, что зависимость E от давления (P) в

ходе сердечного цикла, в диапазоне 1052,5 до 631,9 мм рт.ст. не линейна (табл.). Во всех исследуемых случаях зависимость E-P в цикле нагрузки-разгрузки сосуда давлением в ходе сердечного цикла демонстрирует выраженную в той или иной мере геометрическую форму «восьмерки».

Модуль упругости интактной сосудистой стенки (E) для сонной артерии в процессе сердечного цикла изменяется от $2,5 \times 10^6 \pm 0,16$ н/м² (систола) до $0,3 \times 10^6 \pm 0,02$ н/м² (диастола). Модуль упругости интактного сосуда (рис. 4а) минимален в начале фазы анакроты пульсовой кривой и достигает максимума в начале фазы катакроты. При снижении артериального давления в сосуде (фаза катакроты) жесткость стенки снижается ниже соответствующих значений жесткости в фазе анакроты пульсовой волны. При появлении дикротического зубца на пульсовой кривой давления модуль упругости вновь повышается, превосходя по своим значениям аналогичные точки участка кривой, соответствующей анакrote. В постдикротической части пульсовой кривой модуль упругости стенки сосуда вновь снижается, достигая значения $0,3 \times 10^6 \pm 0,02$ н/м². К концу диастолы модуль упругости стенки сосуда возрастает, достигая начальных значений жесткости сосуда в систолический период (фаза катакроты). Модуль упругости стенки деэндоотелизованного сосуда ниже, чем интактного, и в процессе сердечного цикла изменяется от $0,1 \times 10^6 \pm 0,007$ н/м² (систола) до $0,07 \times 10^6 \pm 0,005$ н/м² (диастола) (рис. 4б). Тенденция изменения модуля упругости стенки деэндоотелизованного сосуда в ходе пульсовой волны давления однотипна и не претерпевает в ходе цикла выраженных изменений. В фазу катакроты модуль упругости снижается по сравнению со значениями модуля, соответствующими ветви нагружения (период анакроты). К периоду, совпадающему с появлением на пульсовой кривой дикротического зубца, модуль нарастает, достигая максимальных значений, после чего вновь снижается до величин, близких по значению к аналогичным точкам модуля упругости для фазы анакроты. На основании вышеизложенного можно заключить, что активность гладких мышц артериальной стенки вариабельна по отношению к фазам пульсовой волны и зависит от интактности эндотелия. Проведенное изучение механических свойств сосудистой стенки в диапазоне давлений от 105 2,5 до 631,9 мм рт. ст. показало, что восходящая ветвь (анакрота) петли гистерезиса кривой диаметр - дав-

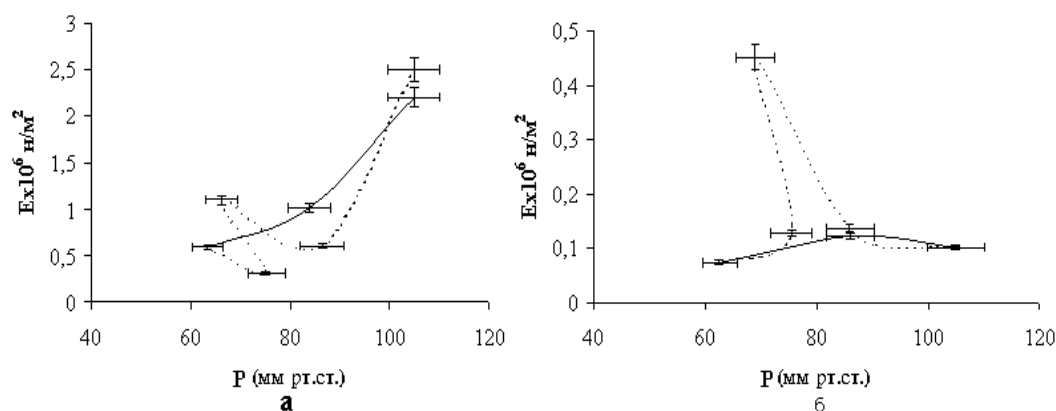


Рис. 4. Зависимость модуля упругости (E) от давления (P) для стенки сонной артерии кролика в ходе сердечного цикла для интактного сосуда (n=16) (а) и деэндотелизованного сосуда (б) (n=8)

ление, в данном диапазоне осцилляций давлений, определяется функционированием активной гладкой мускулатурой и эластина, а нисходящая ветвь (катакрота) – пассивными элементами сосудистой стенки и пассивной гладкой мускулатурой – в начале катакроды, с ее активацией в постдиастолических областях диастолических давлений. В цикле нагрузка – разгрузка сосуда давлением имеет место явление гистерезиса кривой модуль упругости – давление. Изменение модуля упругости сосудистой стенки деэндотелизованного сосуда не выявило достоверных различий ($P > 0,05$) в его величине в фазу нагружения и разгрузки сосуда давлением, указывая на активность гладкомышечного аппарата сосудистой стенки в течение всего осцилляторного цикла. Эндотелий способен модулировать активное состояние гладкой мускулатуры сосуда соответственно фазам пульсовой волны давления, что может быть объяснено с позиций взаимоотношений расхода крови и величины давления в ходе сердечного цикла. Известно, что давление и расход крови в начале систолы растут одновременно лишь до определенного предела, при достижении которого нарушается их синфазность, скорость кровотока при этом снижается быстрее, чем величина давления, что связывают с появлением отраженных компонентов волны давления [5]. Для физиологической интерпретации полученных результатов и оценки роли эндотелия в исследуемом процессе, было проведено исследование изменения потока в системе на математической модели, в основе которой был положен закон Хагена – Пуазейля [4]. Цель исследования – на основании полученных в эксперименте данных изучить влияние эндотелия, опосредованное активностью гладких мышц, на трансформацию величины скорос-

ти потока в ходе сердечного цикла. Моделирование процесса проводилось в трех вариантах – первый (опыт 1) – интактный сосуд (ин.); второй (опыт 2) – деэндотелизованный сосуд (д.э); третий (контроль) – жесткая трубка (ж.т.), т.е. сосуд с неизменным при росте давления диаметром, равном максимальному (т.е. систолическому) диаметру интактного сосуда. Полученные в результате расчетов кривые представлены на рисунке 5.

Как следует из рисунка, наибольшая крутизна как нарастания, так и спада величины кровотока у жесткой трубки. Прирост величины кровотока здесь линейный, максимум его значений наступает в систолический пик пульсовой кривой, а скорость снижения кровотока – в катакроду. Форма кривой объемная скорость потока – давление (Q–P) для реальных сосудов отлична от аналогичной кривой для жесткой трубки. Прирост кровотока в сегменте сосуда, как следует из проведенных расчетов, нелинейный. Крутизна нарастания скорости потока в системе зависит от диаметра сосуда и величины градиента давления. Нелинейность прироста кровотока в системе для реального сосуда зависит от активности его гладкомышечного аппарата, определяющего его диаметр и соответственно гидродинамические свойства. В период анакроды кривые зависимости Q–P у интактного и деэндотелизованного сосудов совпадают, а крутизна спада кривой в период катакроды варьирует и зависит от присутствия (функциональной активности) эндотелия. Скорость снижения кровотока в период катакроды у деэндотелизованного сосуда больше, чем в период анакроды, а у интактного сосуда эти соотношения обратные. Скорость снижения величины кровотока в случаях жесткой трубки и деэндотелизованного сосуда превышает скорость кровотока в период анакроды

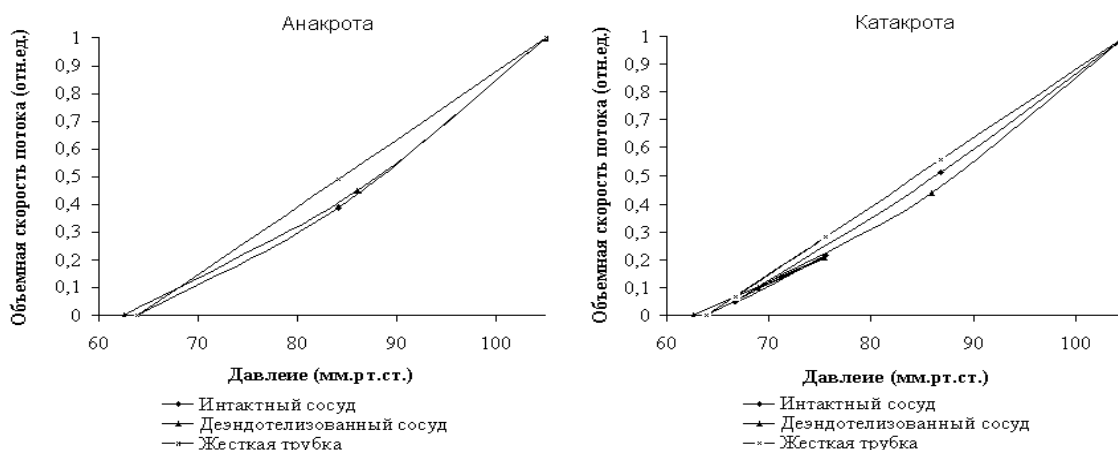


Рис. 5. Относительный прирост объемной скорости кровотока в сосуде в ходе сердечного цикла (значение потока приведены относительно единицы)

ты (рис. 5 – катакрота «жт.» (жесткая трубка), «дэ» (денудотелизованный сосуд)), в то время как у интактного сосуда («ин.») она меньше и плавнее. Быстрое снижение кровотока в период катакроты, происходящее со снижением давления, очевидно, не может не сказаться на коэффициенте полезного действия функций артерий как магистралей и соответствующей эффективности доставки крови на периферию сосудистого русла.

Выводы

1. Зависимость диаметр-давление при динамических нагрузках сосуда трансмуральным давлением в ходе сердечного цикла демонстрирует феномен гистерезиса.
2. Эндотелий магистральных артерий при динамических нагрузках сосуда давлением ока-

зывает константное релаксирующее действие на гладкую мускулатуру стенки сосуда, эффект которого зависит от величины трансмурального давления.

3. Зависимость модуля упругости стенки артерии от давления в ходе сердечного цикла носит сложный нелинейный характер.

4. В диапазоне давлений от 105 до 631,9 мм.рт.ст. восходящая ветвь петли гистерезиса (фаза анакроты) кривой диаметр – давление определяется функционированием активной гладкой мускулатуры и эластина, а нисходящая ветвь (фаза катакроты) – пассивными элементами сосудистой стенки.

5. Антиконстрикторный эффект эндотелия способствует оптимизации магистральной функции артерий и стабилизации периферического кровотока.

Литература

1. Смешко В.Н., Хаютин В.М. Чувствительность артерий мышечного типа к скорости кровотока // Физиологический журнал СССР. 1979. Т. 65. №2.
 2. Дворецкий Д.П., Ярцев В.Н., Караченцева О.В., Гранстрем М.П. Реактивность изолированных артерий. Роль их динамического растяжения // Российский физиологический журнал. 1998. Т. 84. №1-2.
 3. Филатова О.В., Филатов К.Н. Взаимодействие давления и потока в эндотелий-зависимой регуляции диаметра артериальных сосудов. // Успехи физиологических наук. 1994. Т. 25. №4.
 4. Джанколи Д. Физика. М., 1989.
 5. Каро К., Педли Т., Шротер Р., Сид У. Механика кровообращения. М., 1981.

6. Хаютин В.М. Регуляция просвета артерий, определяемая чувствительностью эндотелия к скорости течения и вязкости крови // Вестник АМН СССР. 1987. №6.
 7. Фолков Б., Нил Э. Кровообращение. М., 1976.
 7. Dartsch P.C. Betz E. Response of cultured endothelial cells to mechanical stimulation // Basic. Res. Cardiol., 1989. Vol. 84. №3.
 8. Rubanyi G.M. Endothelium – dependent pressure – induced contraction of isolated canine carotid arteries // Am. J. Physiology. 1988. Vol. 255.
 9. Hudetz A.G. Incremental elastic modulus for orthotropic incompressible arteries // J. Biomech., 1979. V. 12.