

Миогенные реакции изолированных артерий на медленное изменение перфузионного давления

Лаборатория физиологии кровообращения Института физиологии им. И. П. Павлова РАН,
Санкт-Петербург
e-mail: chernjav@kolt.infran.ru

Реферат

Изучение миогенных реакций перфузируемых раствором Кребса–Хензеля артериальных сегментов хвостовой артерии крысы линии Вистар *in vitro* проведено путем анализа зависимости «давление – диаметр», исследуемой в условиях непрерывного повышения перфузионного давления от 0 до 110 мм рт. ст. и последующего его снижения с постоянной скоростью 5 мм рт. ст./мин. В этих экспериментальных условиях показано наличие трех типов зависимости «давление – диаметр», т. е. трех типов статической характеристики сосуда. Впервые выявлен качественно новый тип статической характеристики «давление-диаметр». Особенностью его является то, что в некотором интервале при повышении давления происходит скачкообразное уменьшение диаметра сосуда, а при снижении давления — скачкообразное увеличение его диаметра.

Ключевые слова: перфузионное давление, миогенная реакция, «давление – диаметр», артериальный сегмент, диаметр артерии, статическая характеристика сосуда, скачкообразные изменения диаметра сосуда.

Dvoretzky D. P., Bedrov Y. A., Chernjavskaya G. V. Myogenic reactions of isolated arteries on the slow change of the perfusion pressure

Department of Circulation Physiology, Department of applied mathematics of
Pavlov Institute of Physiology of Russian Acad. Sci., Saint-Petersburg
e-mail: chernjav@kolt.infran.ru

Abstract

In *in vitro* experiments, segments of the Wistar rat arteries were perfused with the Krebs–Henselite solution. Increase of the perfusion pressure with the velocity of 5 mm Hg/min from 0 to 110 mm Hg with its subsequent drop with the same velocity down to zero were performed. The analysis of the dependence “pressure – diameter” in these conditions showed existence of three types such dependence. It means the existence of three types of the vessel static characteristic and, consequently – of the three types of the myogenic reactions. The quality new type of the myogenic reaction was discovered for the first time. The peculiarity of this myogenic reaction type is that in some interval of perfusion pressure the jump-like decrease or increase of vessel diameter were observed in dependence on increasing or decreasing of the pressure.

Keywords: perfusion pressure, myogenic reaction, “pressure – diameter” dependence, diameter of artery, arterial segment, vessel static characteristic, jump-like diameter change.

Введение

Со времени открытия Бейлиссом в 1902 г. [1] миогенной реакции кровеносных сосудов изучение зависимости диаметра отдельных участков артериального или венозного русла от изменений внутрисосудистого давления стало предметом многочисленных исследований [2–4, 6–9, 11, 12, 14]. Методом изучения миогенных реакций во многих приведенных выше экспериментальных исследованиях являлось получение и анализ зависимости «давление – диаметр». Эту зависимость принято называть статической характеристикой сосуда [4]. Кровеносный сосуд, с точки зрения теории управления, представляет собой нелинейную динамическую систему. Эта система может находиться как в статическом, так и в динамическом состоянии. Динамическое состояние

сосуда определяется изменениями его различных параметров (например, внутрисосудистое давление, диаметр сосуда), тогда как статическое состояние характеризуется установившимся постоянством этих параметров. Одним из широко используемых в экспериментальных исследованиях подходов для получения статической характеристики является методика перфузии сосудистых сегментов *in vitro* с измерением установившихся величин диаметра сосуда в ответ на изменения в нем давления. При этом последовательно ступенчато, т. е. в динамическом режиме, на несколько минут повышают или понижают перфузионное давление и регистрируют величину диаметра сосуда, соответствующую заданному значению давления. Сосуд за несколько

минут не достигает установившегося состояния и находится в динамическом состоянии. Получаемая таким методом статическая характеристика представляет собой последовательность значений диаметра, соответствующих задаваемым значениям давления. В связи с этим статическая характеристика, получаемая в условиях динамического режима изменения внутрисосудистого давления, может не соответствовать реальной. Кроме того, известно, что реакции артериальных гладких мышц на динамическое и статическое изменение трансмурального давления различны [13].

Целью нашего исследования было изучение миогенных реакций изолированных артериальных сосудов путем получения статической характеристики «давление – диаметр» сосудов с помощью медленного, непрерывного повышения внутрисосудистого давления с постоянной скоростью (т. е. в статическом, а точнее, псевдостатическом режиме), и сопоставление ее со статической характеристикой, получаемой при последовательных ступенчатых повышениях внутрисосудистого давления (т. е. в динамическом режиме).

Материал и методы исследования

Эксперименты проведены *in vitro* на сосудах сегментах хвостовых артерий крыс линии Вистар. Сосудистые сегменты длиной 7 мм помещались в термостатированную камеру (37 °C). Осуществлялась перфузия и суперфузия сосудов оксигенированным (95 % O₂+5 % CO₂) раствором Кребса–Хензелята. При медленном (5 мм рт. ст./мин) повышении внутрисосудистого давления от 0 до 110 мм рт. ст. и при его снижении до 0 с той же скоростью перфузионное давление в сосуде регистрировалось электромагнитометром. Диаметр сосуда измерялся с помощью миниатюрной телевизионной камеры. Измеряемые параметры фиксировались и обрабатывались на персональном компьютере MultiSync FE700+ по программе Labview в режиме on-line. Для каждого сосуда получена кривая зависимости «давление – диаметр». Было исследовано 32 сосуда сегмента.

Результаты исследования и их обсуждение

Проведенные исследования миогенных реакций показали, что в условиях непрерывного, медленного повышения внутрисосудистого давления от 0 до 110 мм рт. ст. и при его снижении до 0 с той же скоростью наблюдаются три типа зависимости «давление – диаметр», т. е. три типа статической характеристики. В частности, непрерывное повышение внутрисосудистого давления в ряде опытов сопровождалось относительно монотонным увеличением диаметра сосуда (рис. 1, а), в других случаях это возрастание диаметра переходило в его плавное уменьшение с последующим менее выраженным возрастанием (рис. 1, б). В ряде опытов повышение давления вначале сопровождалось монотонным увеличением диаметра сосуда, а затем при некоторой величине давления происходило скачкообразное уменьшение диаметра сосуда, и при дальнейшем повышении давления диаметр снова возрастал (рис. 1, в). При снижении

давления от 110 мм рт. ст. до 0 при первых двух описанных типах зависимости «давление – диаметр» происходит плавное уменьшение диаметра сосуда, при третьем типе при некоторой величине давления диаметр сосуда скачкообразно увеличивается, при дальнейшем снижении давления диаметр монотонно уменьшается.

Отметим, что первые два типа зависимости «давление – диаметр», т. е. миогенных реакций наблюдаются как при применяемом нами непрерывном повышении давления, так и при его ступенчатых по-

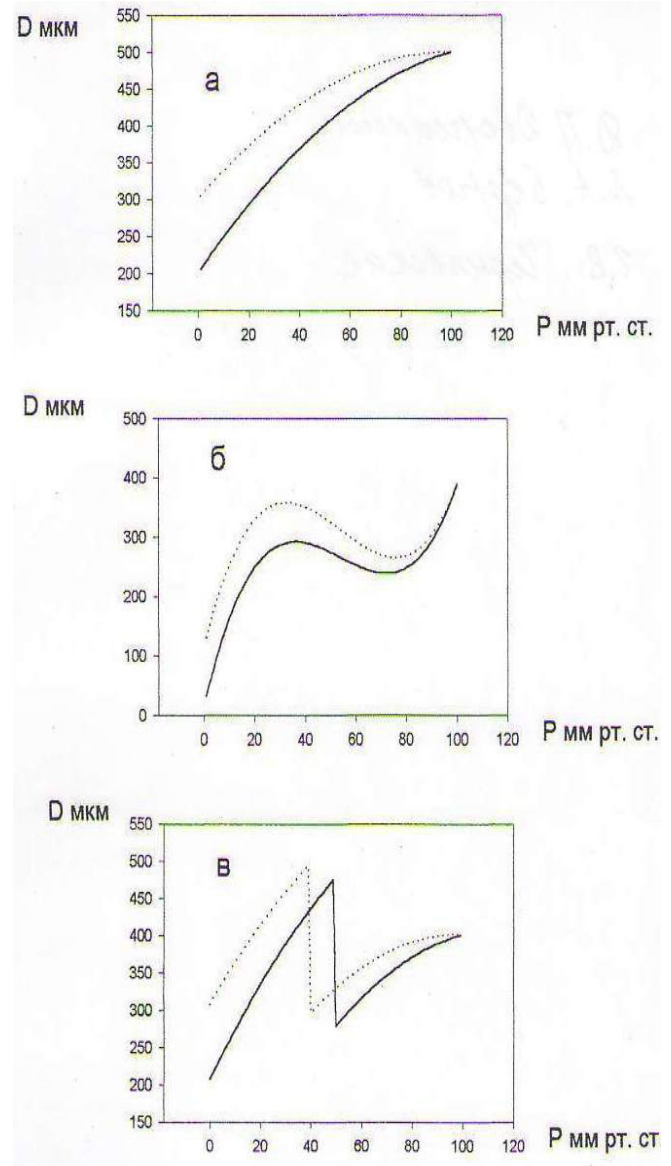


Рис. 1. Типы кривых «давление – диаметр» изолированного сегмента хвостовой артерии в условиях медленного непрерывного повышения и последующего снижения перфузионного давления: а — монотонная кривая «давление – диаметр»; б — кривая «давление – диаметр» по типу эффекта Бейлисса; в — скачкообразная кривая «давление – диаметр».

По оси абсцисс — перфузионное давление в мм рт.ст., по оси ординат — диаметр сосуда в мкм. Сплошная линия — кривая в условиях повышения перфузионного давления, прерывистая линия — кривая в условиях снижения перфузионного давления

вышениях [2, 4, 6, 10, 11, 14]. Величина ступеньки варьирует в опытах разных авторов от 10 до 80 мм рт. ст. В цитируемых исследованиях длительность ступеньки (1–4 минуты) выбирается такой, чтобы значение диаметра, соответствующее ее концу, было близко к установившемуся. В получаемой при этом кривой «давление – диаметр» при повышении внутрисосудистого давления в интервале от 0 до 30–50 мм рт. ст. происходит либо монотонное увеличение диаметра (рис. 1, а), либо после монотонного увеличения диаметра при дальнейшем росте давления диаметр сосуда уменьшается до некоторого минимума, после чего на фоне роста давления диаметр сосуда снова увеличивается (рис. 1, б). Именно последний тип реакции получил название реакции Бейлисса. Получаемые таким методом статические характеристики представляют собой последовательность значений диаметра, соответствующих задаваемым значениям давления. Следует отметить, что за 1–4 минуты сосуд не достигает установившегося состояния. Поэтому получаемые в таких методических условиях статические характеристики сосуда могут быть далеки от реальных. Отметим, что в наших экспериментах повышение внутрисосудистого давления происходило в том же диапазоне и в среднем за то же время, что и при ступенчатых повышениях давления в отмеченных выше работах. Как было отмечено, первые два типа зависимости «давление – диаметр» наблюдаются как при применяемом нами непрерывном повышении давления, так и при его ступенчатых повышениях. Однако третий тип зависимости «давление – диаметр» в известной нам литературе не описан, поэтому рассмотрим его более подробно.

Итак, при непрерывном, медленном повышении внутрисосудистого давления и достижении им значения P_1 (рис. 1, в; 2) происходит скачкообразное уменьшение диаметра сосуда до величины D_1 , а при непрерывном, медленном снижении внутрисосудистого давления и достижении им значения P_2 происходит скачкообразное увеличение диаметра сосуда до величины D_2 . Значение давления P_1 , при котором происходят скачкообразные уменьшения диаметра сосуда, больше, чем значение давления P_2 , при котором происходят скачкообразные увеличения диаметра. В результате наличия двух скачкообразных изменений диаметра сосуда, происходящих при значениях давления P_1 и P_2 ($P_1 > P_2$), на кривой «давление – диаметр» можно выделить интервал, в пределах которого каждому значению давления соответствуют два установившихся состояния сосуда. Причиной скачкообразного уменьшения диаметра сосуда при медленном повышении в нем давления является переход сосуда из одного установившегося состояния в другое установившееся состояние. Причиной скачкообразного увеличения диаметра сосуда при медленном снижении в нем давления также является переход сосуда из одного установившегося состояния в другое. Следует подчеркнуть, что только в условиях непрерывного медленного повышения и снижения внутрисосудистого давления наблюдается миогенная реакция сосуда, по форме качественно отличающаяся от получаемых при ступенчатых из-

менениях давления. В указанных условиях кривая миогенной реакции при повышении давления состоит из двух монотонно возрастающих фрагментов, прерываемых скачкообразным уменьшением диаметра сосуда, тогда как при снижении давления имеют место два монотонно убывающих фрагмента, прерываемых скачкообразным увеличением диаметра. При снижении внутрисосудистого давления во всех описанных типах зависимости «давление – диаметр» наблюдается статический гистерезис рассматриваемых кривых [5]. Проявление статического гистерезиса состоит в том, что кривая «давление – диаметр» при повышении давления всегда находится ближе к оси абсцисс, чем кривая при снижении давления.

При типе зависимости «давление – диаметр», представленной на рис. 1, в и 2, статический гистерезис имеет некоторые особенности, обусловленные наличием двух скачкообразных изменений диаметра в интервале давления P_1 – P_2 . При этом типе зависимости на кривой в пределах интервала давления P_1 – P_2 каждому значению давления соответствуют два установившихся состояния сосуда с разными диаметрами. Наличие статического гистерезиса проявляется в том, что при одном и том же значении внутрисосудистого давления диаметр сосуда в условиях повышения давления меньше, чем при его снижении.

Анализ полученных нами кривых «давление – диаметр» третьего типа показывает, что происходящий при увеличении давления скачкообразный переход сосуда из одного установившегося состояния в другое сопровождается тем, что величина диаметра сосуда резко уменьшается. Существенным следствием этого скачка является значительное уменьшение чувствительности сосуда к изменениям давления.

Чувствительность обычно определяется как величина приращения диаметра при повышении внутрисосудистого давления на некоторую заданную величину. Из рис. 2 видно, что увеличение диаметра сосуда при повышении в нем давления существенно больше до скачка, чем после него. Физиологическая значимость понятия чувствительности связана с тем, что оно дает возможность количественно оценить ауторегуляторные свойства сосуда. При одном и том же изменении давления тот сосуд будет иметь лучшие ауторегуляторные свойства, у которого изменения диаметра будут меньше. Таким образом, чем больше чувствительность сосуда, тем менее выражены его ауторегуляторные свойства.

Результаты наших экспериментов показали, что скачкообразные уменьшения диаметра сопровождаются уменьшением чувствительности сосуда к изменениям давления, а аналогичные увеличения диаметра — ее увеличением. Это позволяет предполагать, что скачкообразные изменения диаметра связаны с некоторым механизмом, реализуемым сосудистыми миоцитами. Роль этого механизма сводится к следующему. При увеличении давления до некоторого уровня происходит скачкообразное увеличение тонуса сосуда и уменьшение его чувствительности к изменениям давления. При снижении давления до определенного уровня происходит скач-

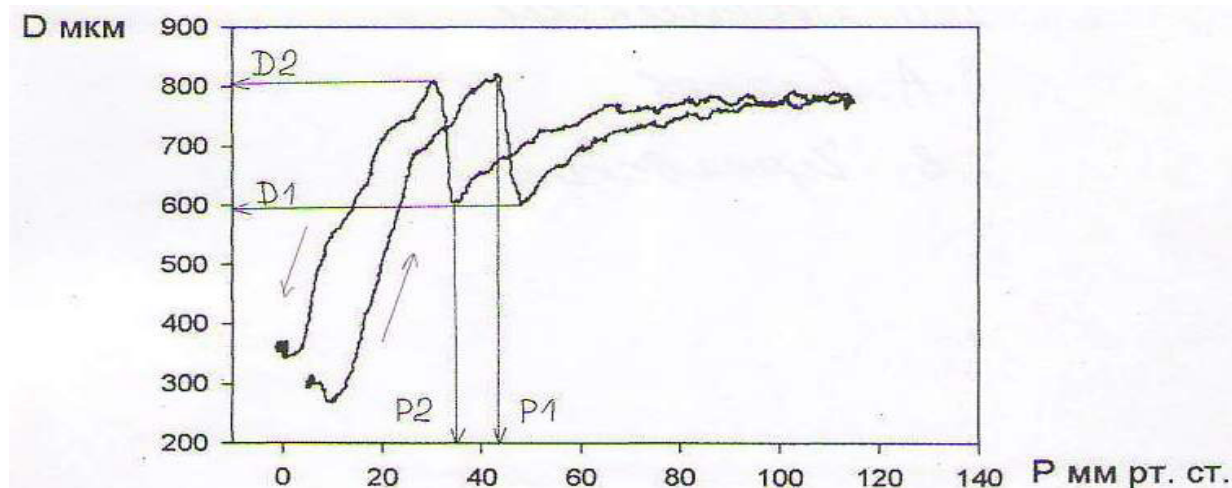


Рис. 2. Скачкообразная кривая «давление – диаметр», полученная при медленном, непрерывном повышении и последующем снижении внутрисосудистого давления. P1 и P2 — значения давления, при котором происходит скачкообразное уменьшение и увеличение диаметра соответственно. D1 — значение диаметра сосуда после его скачкообразного уменьшения, D2 — значение диаметра сосуда после его скачкообразного увеличения. Стрелка вверх — повышение внутрисосудистого давления; стрелка вниз — понижение внутрисосудистого давления

скачкообразное уменьшение тонуса сосуда и увеличение его чувствительности к изменениям давления. Только в условиях нашего эксперимента с непрерывным медленным повышением и снижением внутрисосудистого давления наблюдается миогенная реакция сосуда, по форме отличающаяся от получаемых при ступенчатых изменениях давления. Вероятно, это подтверждают литературные данные [13] о том, что реакции артериальных гладких мышц на динамическое и статическое изменение трансмурального давления различны. Кроме того, динамические, ступенчатые сдвиги внутрисосудистого давления могут изменить функциональное состояние миоцитов.

Скачкообразные изменения диаметра сосуда при медленном непрерывном изменении давления обусловлены переходом его в другое установившееся состояние. После этого перехода имеет место изменение ауторегуляторных свойств. Это наглядно отражается в том, что после перехода сосуда в новое установившееся состояние величина приращения диаметра при повышении внутрисосудистого давления на заданную величину становится меньше, а при снижении внутрисосудистого давления она увеличивается. Таким образом, после скачкообразного уменьшения диаметра наблюдается существенное уменьшение чувствительности сосуда к изменениям давления, т. е. этот скачок усиливает регуляторные свойства сосуда.

Таким образом, в проведенных нами экспериментах при медленном непрерывном изменении давления в сосудах наблюдаются три описанных выше типа зависимости «давление – диаметр», т. е. три вида миогенных реакций, тогда как при описанных в литературе ступенчатых повышениях давления — только два, монотонный и реакция Бейлисса. Возможным объяснением этого различия является то, что быстрые ступенчатые изменения внутрисосудистого давления нарушают функциональное состояние миоцитов. Это проявляется в том, что миоциты в течение

ступенчатого подъема давления не успевают перейти в новое установившееся состояние. Следствием нарушений функционального состояния миоцитов является то, что зависимость «давление – диаметр», получаемая при ступенчатых повышениях давления, вероятно, не является реальной статической характеристикой сосуда.

Выводы

Таким образом, эксперименты, проведенные в условиях медленного, непрерывного повышения внутрисосудистого давления показали наличие трех типов миогенной реакции, т. е. трех типов статической характеристики сосуда, а не двух, хорошо известных по литературным данным и наблюдавшихся при ступенчатых повышениях внутрисосудистого давления. Впервые выявлен качественно новый тип статической характеристики «давление – диаметр». Особенностью его является то, что в физиологическом диапазоне изменений давления существует интервал, в пределах которого при медленном увеличении или уменьшении давления происходит скачкообразное уменьшение или увеличение диаметра сосуда соответственно. Впервые показано, что в результате наличия двух скачкообразных изменений диаметра сосуда на кривой «давление – диаметр» можно выделить интервал, в пределах которого каждому значению давления соответствуют два установившихся состояния сосуда. Скачкообразное уменьшение диаметра сосуда сопровождается существенным уменьшением его чувствительности к изменениям давления. Таким образом, этот скачок усиливает регуляторные свойства сосуда. Полученная статическая характеристика «давление – диаметр» дает количественные представления о происходящем в результате скачка увеличении сократительной активности миоцитов.

Работа поддержана грантом РФФИ N 04-01-00860

Литература

1. Bayliss, W. M. On the local reaction of the arterial wall to changes of internal pressure / W. M. Bayliss // *J. Physiol.* — 1902. — Vol. 28. — № 1. — P. 220–231.
2. D'Angelo, G. Calcium and mechanotransduction of the myogenic response / G. D'Angelo, M. J. Davis, G. A. Weininger // *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* — 1997. — Vol. 273. — № 42. — P. H175–H182.
3. Davis, M. J. Signaling mechanisms underlying the vascular myogenic response / M. J. Davis, M. A. Hill // *Physiol. Rev.* — 1999. — Vol. 79. — P. 387–424.
4. Davis, M. J. Myogenic responses of isolated arterioles: test for a rate-sensitive mechanism / M. J. Davis, P. J. Sikes // *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* — 1990. — Vol. 259. — № 28. — P. H1890–H1900.
5. Dobrin, P. B. Vascular mechanics / P. B. Dobrin // *Handbook of physiology. Sect. 2: The cardiovascular system. Vol. 2: Vascular smooth muscle.* — Bethesda, 1980. — P. 65–102.
6. Golding, E. M. Comparison of the myogenic response in rat cerebral arteries of different calibers / E. M. Golding, C. S. Robertson, R. M. Jr. Bryan // *Brain Res.* — 1998. — Vol. 785. — № 2. — P. 23–29.
7. Hill, M. A. Transient increases in diameter and $[Ca^{2+}]_i$ are not obligatory for myogenic constriction / M. A. Hill [et al] // *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* — 2000. — Vol. 278. — № 2. — P. H345–H352.
8. Jackson, P. A. Myogenic response and wall mechanics of arterioles / P. A. Jackson, B. R. Duling // *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* — 2000. — Vol. 257. — № 26. — P. H345–H352.
9. Johnson, P. C. The myogenic response / P. C. Johnson // *Handbook of physiology. Sect. 2: The cardiovascular system. Vol. 2: Vascular smooth muscle.* — Bethesda, 1980. — P. 409–442.
10. Knot, H. J. Regulation of arterial diameter and wall $[Ca]$ in cerebral arteries of rat by membrane potential and intravascular pressure / H. J. Knot, M. T. Nelson // *J. Physiol. (L.)*. — 1998. — Vol. 508. — № 1. — P. 199–209.
11. Meininger, G. A. Adrenergic facilitation of myogenic response in skeletal muscle arterioles / G. A. Meininger, J. E. Faber // *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* — 1991. — Vol. 260. — № 29. — P. H1424–H1432.
12. Schubert, R. The myogenic response: established facts and attractive hypotheses / R. Schubert, M. J. Mulvany // *Clin. Sci. (L.)*. — 1999. — Vol. 96. — № 4. — P. 313–326.
13. Seow Chun, Y. Response of arterial smooth muscle to length perturbation / Y. Seow Chun // *J. Appl. Physiol.* — 2000. — Vol. 89. — № 5. — P. 2065–2072.
14. Speden, R. N. The maintenance of arterial constriction at different transmural pressures / R. N. Speden // *J. Physiol. (L.)*. — 1973. — Vol. 229. — № 3. — P. 361–381.