

ПРИРОДА

№ 11, 2001 г.

О.С. Тарасова, Мартьянова А.А., Родионов И.М.

Роль медиаторов в регуляции артериального давления

© “Природа”

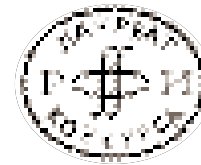
**Использование и распространение этого материала
в коммерческих целях
возможно лишь с разрешения редакции**



Сетевая образовательная библиотека “VIVOS VOCO!”
(грант РФФИ 00-07-90172)

vivovoco.rsl.ru
www.ibmh.msk.su/vivovoco

Роль медиаторов в регуляции артериального давления



О.С.Тарасова, А.А.Мартьянов, И.М.Родионов

Нервная система человека состоит из миллиардов нервных клеток — нейронов. С помощью отростков они связаны друг с другом, образуя сложные сети. Передача сигнала от клетки к клетке происходит через специальные контакты (синапсы) за счет химических посредников (медиаторов). В нервных окончаниях медиаторы запасаются в синаптических пузырьках, внутреннее содержимое которых отделено от цитоплазмы мембраной. Нервный импульс вызывает слияние пузырьков с наружной мембраной, в результате чего медиатор «выливается» в щель между окончанием и клеткой-мишенью. Чем чаще приходят к окончанию нервные импульсы, тем больше медиатора оказывается в синаптической щели и тем сильнее нервное влияние на орган-мишень. Взаимодействие нервных клеток между собой и с другими клетками организма лежит в основе важных функций мозга (сознания, памяти, эмоций), обеспечивает управление поведением, регуляцию работы внутренних органов.

Клетками нервной системы вырабатываются разные медиаторы: аминокислоты (глицин, аспарагиновая и глутаминовая кислоты) и их производные (норадреналин, серотонин, дофамин и др.), пептиды



Ольга Сергеевна Тарасова, кандидат биологических наук, старший преподаватель кафедры физиологии человека и животных биологического факультета Московского государственного университета им.М.В.Ломоносова. Занимается изучением нервной регуляции тонуса кровеносных сосудов, взаимодействием системных и локальных регуляторных механизмов.



Андрей Александрович Мартьянов, кандидат биологических наук, старший научный сотрудник той же кафедры. Область научных интересов — нейрофизиология, иммунология, пептидная регуляция эмоций и поведения, аутоиммунная регуляция физиологических функций.



Иван Михайлович Родионов, доктор биологических наук, профессор той же кафедры. Специалист в области физиологии автономной нервной системы и кровообращения.

© О.С.Тарасова, А.А.Мартьянов,
И.М.Родионов

и некоторые другие соединения. Еще сравнительно недавно считалось, что каждая нервная клетка оперирует только одним медиатором. В 1935 г. английский физиолог Г.Дэйл писал, что если некое вещество идентифицировано как медиатор в одном синапсе, то оно служит медиатором и во всех других синапсах, образуемых нейроном. Это утверждение, вошедшее в физиологию как принцип Дэйла, справедливо и в наши дни, только оказалось, что слово «медиатор» следует употреблять не в единственном, а во множественном числе. Открытие сосуществования нескольких медиаторов в одном синапсе стало важным достижением физиологии конца XX в.

Зачем нужны разные медиаторы, выделяющиеся из одного нервного окончания? В некоторых случаях «разделение труда» между ними уже выяснено. Так, в парасимпатических нервных волокнах, иннервирующих слюнную железу, содержатся два медиатора: ацетилхолин и вазоактивный интестинальный пептид. Первый стимулирует выделение слюны, а второй расширяет кровеносные сосуды, обеспечивая кровоснабжение железы. Однако в большинстве случаев сосуществования медиаторов роль каждого из них не совсем ясна. Вероятно, используя несколько медиаторов, нейрон более тонко

управляет работой подчиненных ему клеток. Как это происходит, мы рассмотрим на примере симпатической регуляции тонуса кровеносных сосудов.

Медиаторы симпатических нейронов

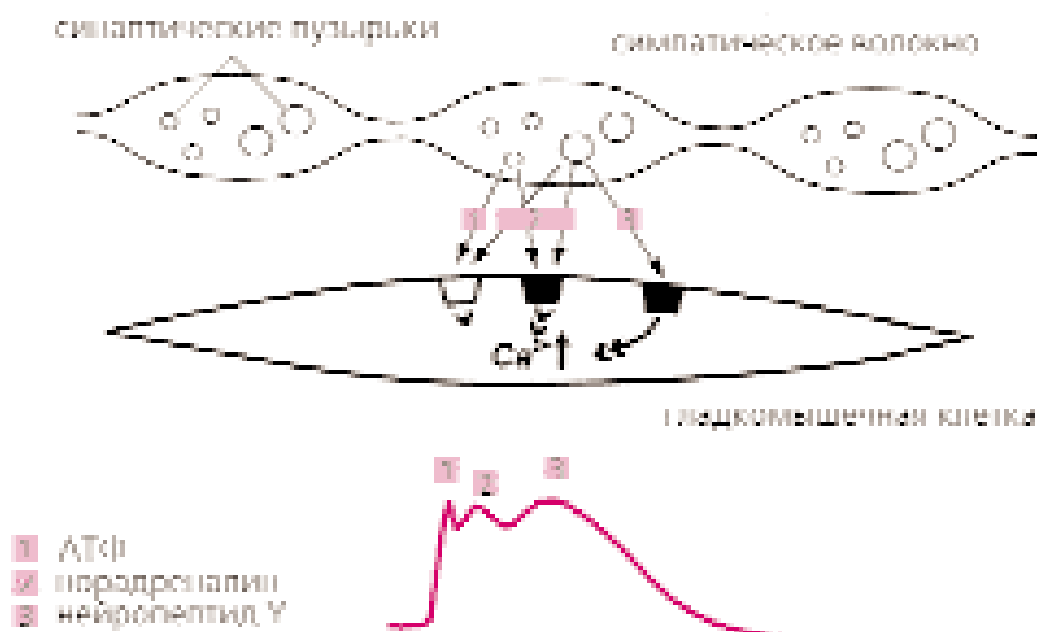
Симпатические нервы оплетают кровеносный сосуд, как побеги повилики — растение. Сравнение не случайное: у симпатических волокон тоже есть «присоски» — расширения, в которых содержатся синаптические пузырьки. Еще в начале XX в. было установлено, что медиатором симпатических нейронов служит норадреналин. Сейчас найдены его «помощники»: аденозинтрифосфат (АТФ) и нейропептид Y. АТФ, хранитель и носитель энергии в клетке, выступает здесь в другой роли — посредника при межклеточной передаче сигнала.

Если в нервном окончании находятся два или более медиаторов, синаптические пузырьки обычно неоднородны. В расширениях симпатических волокон присутствуют большие и малые пузырьки. И те и другие содержат норадреналин и АТФ; помимо того, в крупных пузырьках есть еще и нейропептид Y. Все три медиатора оказывают одинаковое дей-

ствие: вызывают сокращение гладкой мышцы стенки сосуда, но весьма различаются по скорости развития и затухания эффекта. Самый быстродействующий из них — АТФ. Норадреналин и в особенности нейропептид Y действуют медленнее. Чем же это обусловлено?

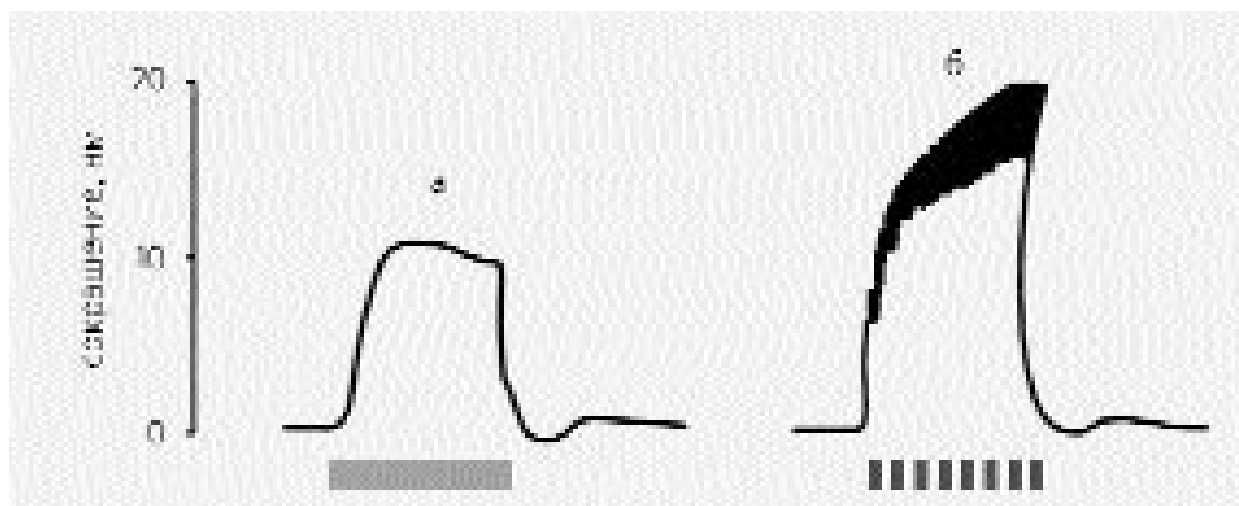
Сокращение мышечной клетки связано с повышением в ее цитоплазме концентрации ионов кальция [1]. Медиаторы, каждый по-своему, воздействуют на гладкомышечную клетку, связываясь со специфическими рецепторами — белковыми молекулами в ее поверхностной мембране. Рецепторы АТФ образуют в мембране каналы, через которые ионы кальция могут проникать в клетку. При взаимодействии с медиатором канал открывается (т.е. при действии АТФ путь к сокращению очень короткий). Иначе действуют норадреналин и нейропептид Y. Каждый из них запускает в гладкомышечной клетке длинную цепочку биохимических реакций, которые приводят к повышению внутриклеточной концентрации кальция (он входит не только через каналы, расположенные в наружной мембране, но и выбрасывается из внутриклеточных депо). У нейропептида Y цепь реакции длиннее, поэтому и вызываемое им сокращение развивается медленнее. Каждый из медиаторов увеличивает чувствительность гладкомышечных клеток к действию остальных. Нейропептид Y вызывает лишь слабое сокращение, но значительно увеличивает сократительные ответы на норадреналин и АТФ.

Импульсная активность симпатических нейронов нерегулярна: высокочастотные залпы в ней чередуются с периодами молчания. Это важно, так как для регуляции тонуса сосудов существенна не только средняя частота следования импульсов, но и характер их распределения во времени (паттерн импульсации). Сокращение сосуда при раздражении нервов электрическими импульсами с неравномерной последовательностью оказывается более значительным, чем при равномерной стимуляции. Ранее это объясняли тем,



Контакт между симпатическим окончанием и гладкомышечной клеткой сосуда (вверху) и сократительный ответ сосуда на нейрогенное влияние медиаторов.

Сократительный ответ сосуда на раздражение симпатических нервов: а — стимуляция импульсами, следующими равномерно с частотой 2 Гц; б — неравномерная стимуляция тем же количеством импульсов (пачки импульсов чередуются с периодами молчания). В обоих случаях длительность раздражения равна 20 с.



что при неравномерной стимуляции из симпатических нервов выделяется больше норадреналина, или тем, что «порционное» действие медиатора более благоприятно для сокращения гладкой мышцы сосуда. С открытием множественности медиаторов это явление получило еще одно объяснение: паттерн импульсации влияет на состав смеси медиаторов, выделяющихся из симпатических нервов. При неравномерной стимуляции секреция медиаторов, сопутствующих норадреналину, увеличивается, поэтому сократительный ответ оказывается больше.

Каков механизм отдельного выделения медиаторов из нервного окончания? Это более или менее ясно для нейропептида Y, поскольку он содержится только в крупных синаптических пузырьках. Крупные пузырьки сливаются с мембраной и выплескивают свое содержимое в синаптическую щель преимущественно при высокой частоте стимуляции (или в том случае, если импульсы сгруппированы в высокочастотные пачки). Вклад АТФ в сокращение сосудов, напротив, более значителен, если частота импульсации невелика. При частой импульсации АТФ участвует лишь в начальной фазе реакции, а затем его секреция и вклад в сократительный ответ становятся все меньше и меньше. Полагают, что мелкие пузырьки симпатических окончаний также неоднородны: в одних содержится больше АТФ, в других — меньше, причем пузырьки, содержащие много АТФ, срабатывают первыми. Совсем недавно обнаружено, что наряду с медиаторами из симпатических

нервов выделяются ферменты, которые расщепляют АТФ и тем самым укорачивают его действие.

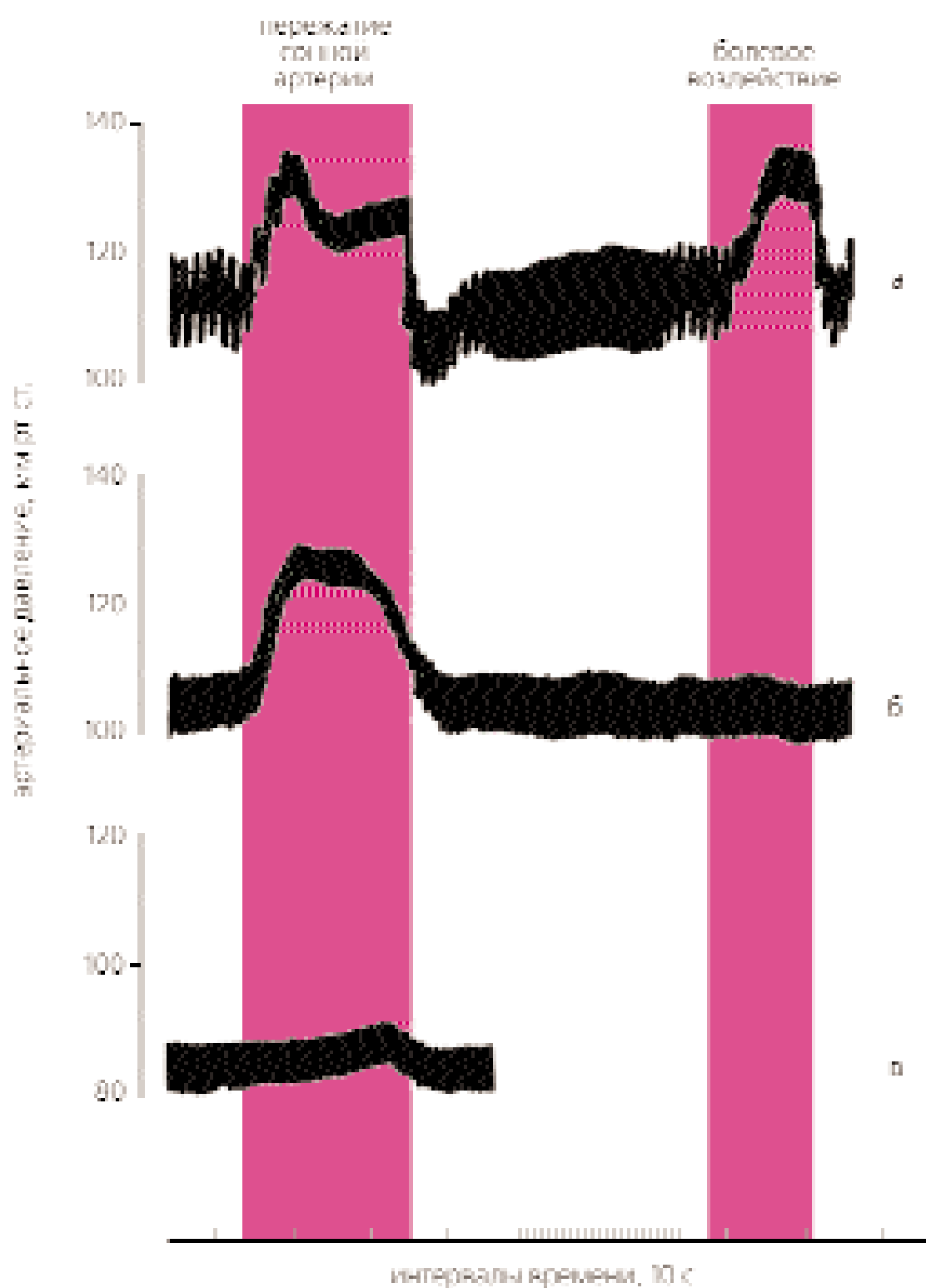
Таким образом, стало ясно, что, во-первых, для регуляции тонуса кровеносных сосудов симпатические нервы используют не один, а несколько медиаторов; во-вторых, временные характеристики сократительных ответов, вызываемых такими медиаторами, существенно различаются; и наконец, медиаторы могут выделяться в разных соотношениях, что зависит от частоты и паттерна импульсов в симпатических нервах. Но следует отметить, что эти наблюдения были сделаны в опытах, в которых симпатические нервы раздражали электрическим током. Когда мы начали исследования, нас интересовало: соответствует ли это естественному ходу событий, когда паттерн импульсов формируется не по воле экспериментатора, а в результате работы нейронов, управляющих активностью симпатических нервов?

Роль норадреналина и АТФ в рефлекторной регуляции артериального давления

В первой половине XX в. американский физиолог У.Кеннон установил, что роль симпатической нервной системы заключается в мобилизации регуляторных возможностей организма при экстремальных воздействиях. Действительно, животные с разрушенной симпатической системой при сильном стрессе оказываются нежизне-

способными, хотя в нормальных условиях они похожи на здоровых собратьев, так как в спокойном состоянии отсутствие симпатической регуляции компенсируется активностью других систем [2, 3].

Позже выяснилось, что не все так просто. Наряду с «авральными» задачами у симпатической нервной системы есть и «повседневные». Важнейшая из них — поддержание уровня артериального давления. Даже в состоянии покоя по сосудодвигательным нервам с небольшой средней частотой следуют импульсы (один—три в секунду). Такая импульсация поддерживает сосуды в частично суженном состоянии. Если частота импульсов увеличивается, сосуды сужаются еще больше, а если уменьшается — расширяются. Активность симпатической системы формируется вазомоторным центром, который расположен в продолговатом мозге. Она может быть усилена или заторможена сигналами от других отделов головного мозга или от различных рецепторов. В спокойном состоянии основной механизм, регулирующий активность симпатических сосудодвигательных нервов, — барорецепторный рефлекс. Рецепторы, измеряющие уровень артериального давления (барорецепторы), расположены в стенках крупных артериальных сосудов — преимущественно в дуге аорты и в сонных артериях (в каротидных синусах). При повышении давления рецепторы посылают к вазомоторному центру импульсы, тормозящие его активность. При снижении артериального давления тормозящее влияние ослабевает [4, 5].



Влияние блокаторов на рефлекторную регуляцию артериального давления (опыт на наркотизированной крысе): а — до введения блокаторов; б — после блокады действия норадреналина; в — после блокады двух медиаторов (норадреналина и АТФ).

Барорецепторы частично формируют и паттерн симпатической импульсации. Артериальное давление — величина непостоянная, оно меняется при каждом ударе сердца, при дыхательных движениях, а также — по другим причинам. Это приводит к изменению частоты импульсов, идущих от барорецепторов в продолговатый мозг, и соответственно порождает нерегулярность импульсов в сосудодвигательных симпатических нервах.

Барорецепторы можно «обмануть», пережимая сонную артерию. При этом в ответ на снижение давления крови в каротидном синусе

системное артериальное давление повысится (так называемый прессорный синокаротидный рефлекс). Рефлекторное повышение давления можно вызвать и другим путем, например раздражая болевые рецепторы или волокна, идущие от них в центральную нервную систему. Мы исследовали участие в прессорных ответах двух медиаторов — норадреналина и АТФ. Для этого блокировали действие медиаторов на рецепторы, расположенные на мембране гладкомышечных клеток кровеносных сосудов.

Блокада адренорецепторов

практически полностью устраняла повышение артериального давления в ответ на болевое раздражение, прессорный синокаротидный рефлекс при этом изменялся мало. После блокады рецепторов АТФ, напротив, ответ на боль почти не изменялся, но ответ на пережатие сонной артерии уменьшался более чем вдвое [6]. Таким образом, при разных стимулах — боли и падении давления крови — подъем давления опосредуется разными медиаторами. Возможный механизм этого был назван ранее: различие характера импульсации в сосудодвигательных симпатических нервах. При синокаротидном рефлексе активность в сосудодвигательных нервах остается нерегулярной, только пачки импульсов более мощные. При болевом воздействии одновременно активируется большое количество симпатических волокон, к тому же в каждом волокне активность становится непрерывной и высокочастотной. При синокаротидном рефлексе в сосудодвигательных нервах она остается нерегулярной, только пачки импульсов становятся более мощными. По-видимому, непрерывная импульсация служит сигналом для выделения норадреналина, а при нерегулярной, кроме норадреналина, выделяется и АТФ. Эти опыты впервые продемонстрировали возможность раздельного использования разных медиаторов для регуляции артериального давления при самостоятельной работе симпатической нервной системы.

Влияние блокаторов норадреналина и АТФ на колебания артериального давления

Барорецепторный рефлекс — один из многих механизмов, регулирующих уровень артериального давления. В чем же заключается его уникальная роль? Ответом на этот вопрос послужили эксперименты, проведенные более 30 лет назад в лаборатории американского физиолога А.Гайтона. У собак под наркозом перерезали нервы,

идущие в продолговатый мозг от каротидных синусов и от дуги аорты, и вживляли катетер для регистрации артериального давления. В течение двух-трех дней после операции артериальное давление было повышенным, затем оно возвращалось к норме, так как вазомоторный центр «привыкал» к отсутствию тормозящих импульсов от барорецепторов. Однако колебания давления сильно отличались от нормальных. Любые возмущающие факторы — шум, свет, движения животного, дыхание — вызывали значительные изменения давления. У животного с нормально функционирующим барорефлексом колебания давления при тех же воздействиях были значительно меньше. Это говорит о том, что роль барорецепторного рефлекса состоит в минимизации изменений давления крови, возникающих по разным причинам (т.е. в уменьшении вариабельности давления). Почему это важно? Нестабильность давления, возникающая при нарушении работы барорефлекса, неблагоприятно сказывается на состоянии сердечно-сосудистой системы: она провоцирует развитие атеросклероза и артериальной гипертензии, приводит к повреждению мелких артериальных сосудов.

Итак, по данным Гайтона, барорефлекс минимизирует колебания давления; а по нашим наблюдениям, барорефлекторные влияния на сосуды опосредуются преимущественно АТФ. Учитывая и те и другие результаты, можно ожидать, что блокада рецепторов АТФ приведет к увеличению вариабельности артериального давления. Отличие наших экспериментов от опытов Гайтона состояло в том, что барорефлекс прерывался не перерезкой чувствительных нервов, а блокадой действия медиатора, передающего сигналы от симпатических нервов к сосудам, т.е. затрагивался не афферентный, а эфферентный путь проведения сигнала. Так как блокада действия норадреналина приводила к падению давления, чтобы избежать этого, одновременно с блокатором крысе вводили вещество, сокра-

щающее гладкую мышцу сосудов и поддерживающее давление на нормальном уровне. Наши ожидания подтвердились: колебания артериального давления увеличивались только после блокады действия АТФ, а блокада действия норадреналина к такому эффекту не приводила [7, 8].

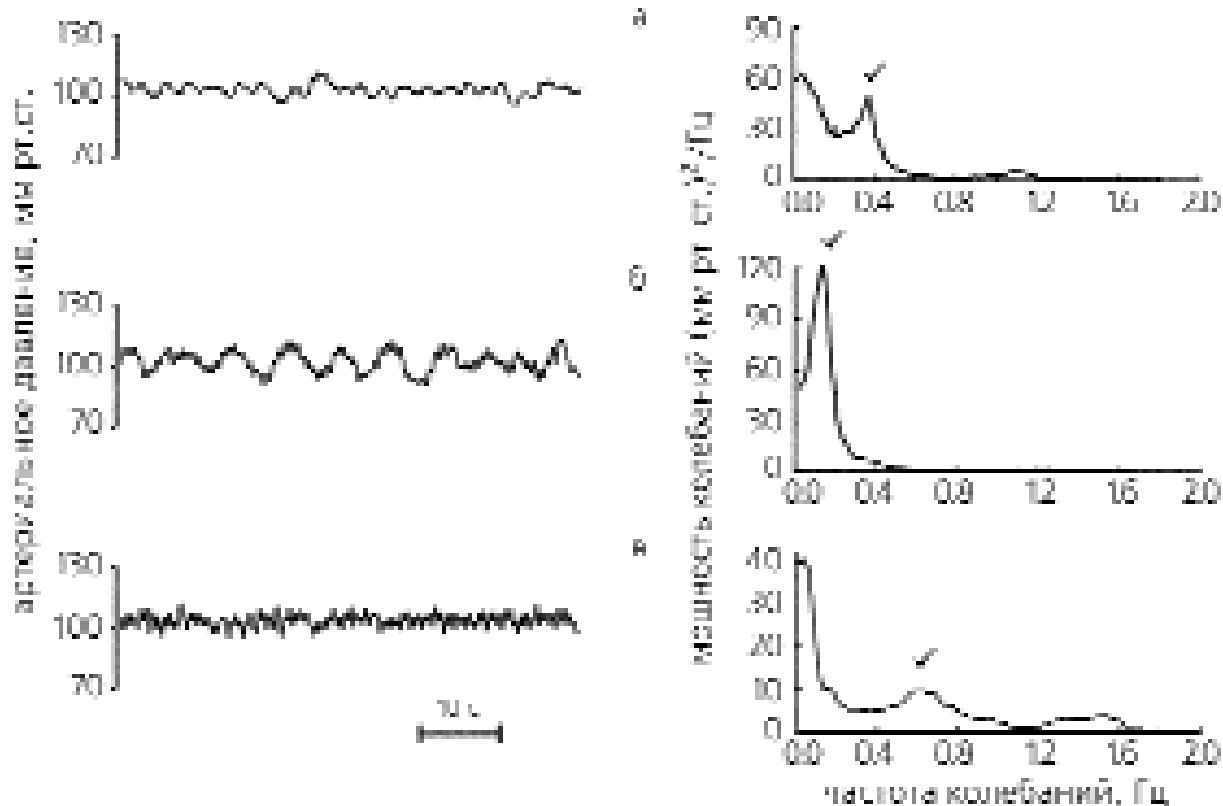
Почему же без участия АТФ барорецепторный рефлекс не способен поддерживать уровень артериального давления стабильным? Вспомним, что АТФ — это медиатор, действующий быстро. По-видимому, только быстрое реагирование позволяет эффективно предотвращать значительные отклонения давления от нормального уровня.

О чем могут рассказать колебания артериального давления

При записи артериального давления случайные отклонения (возникающие, например,

при движении тела) накладываются на регулярные колебания, порождаемые различными процессами, протекающими в организме (работой сердца, дыханием и др.). Разделить регулярные и случайные события позволяет метод спектрального анализа. При этом кривую представляют в виде суммы синусоид (гармоник), каждая из которых характеризуется своей частотой и амплитудой. Результаты разложения сигнала на гармоники принято отображать в виде графика спектра мощности, где по оси абсцисс отложена частота колебаний, а по оси ординат — их мощность (которая пропорциональна квадрату амплитуды). Наличие гармонических колебаний проявляется на спектре мощности в виде пика на соответствующей частоте.

В норме (до введения блокаторов) на записи артериального давления крысы видны колебания, период которых равен 2—3 с, а на спектре мощности им соответствует пик на частоте 0.4 Гц. Известно, что у крыс такие ко-



Колебания артериального давления у бодрствующих крыс. Слева приведены примеры записей, справа — спектры мощности, вычисленные для таких записей. В норме (а) видны колебания давления с частотой около 0.4 Гц. После блокады действия АТФ (б) или норадреналина (в) частота этих колебаний изменяется. Каждая точка записей соответствует значению среднего артериального давления в отдельном сердечном цикле; колебания с частотой 1—1.5 Гц обусловлены дыхательными движениями.

лебания давления отражают работу барорефлекса. Они отсутствуют, если дуга барорефлекса разорвана, причем независимо от того, на афферентном (при денервации барорецепторов) или эфферентном (при разрушении симпатической системы) уровне это происходит. Как же так: барорефлекс должен сглаживать колебания давления, а он их порождает?! Действительно, сглаживает, но — другие. Если барорефлекс не работает, появляются более медленные, высокоамплитудные колебания давления — они-то и дестабилизируют систему. Частота барорефлекторных колебаний давления (волн Майера) зависит от размеров тела: у человека она равна 0.1 Гц, у собак — 0.2 Гц, у кроликов — 0.3 Гц, а у мышей еще выше, чем у крыс.

Блокада рецепторов норадреналина или АТФ приводила к изменению характера колебаний давления (см. рис.4). После блокады рецепторов АТФ колебания становились более редкими (пик смещался к 0.2 Гц), амплитуда их уве-

личивалась. Напротив, после подавления действия норадреналина частота колебаний увеличивалась до 0.6 Гц [9]. Для ответа на вопрос, почему наблюдаются именно такие изменения частоты, рассмотрим происхождение волн Майера.

Барорефлекторным колебаниям давления соответствуют колебания частоты импульсов в чувствительных нервах, идущих от барорецепторов, а также в сосудодвигательных симпатических нервах. Поскольку для дуги барорецепторного рефлекса давление крови становится одновременно и входным сигналом, и регулируемой переменной, дуга замыкается, превращаясь как бы в петлю. В ней возникают колебания, частота которых определяется временем прохождения сигнала по всей петле и зависит от скорости в каждом из ее звеньев.

Таких звеньев два: нейрональное (от барорецепторов, на входе, до сосудов, на выходе) и механическое (реакция сосудов на действие медиаторов). На схеме первое

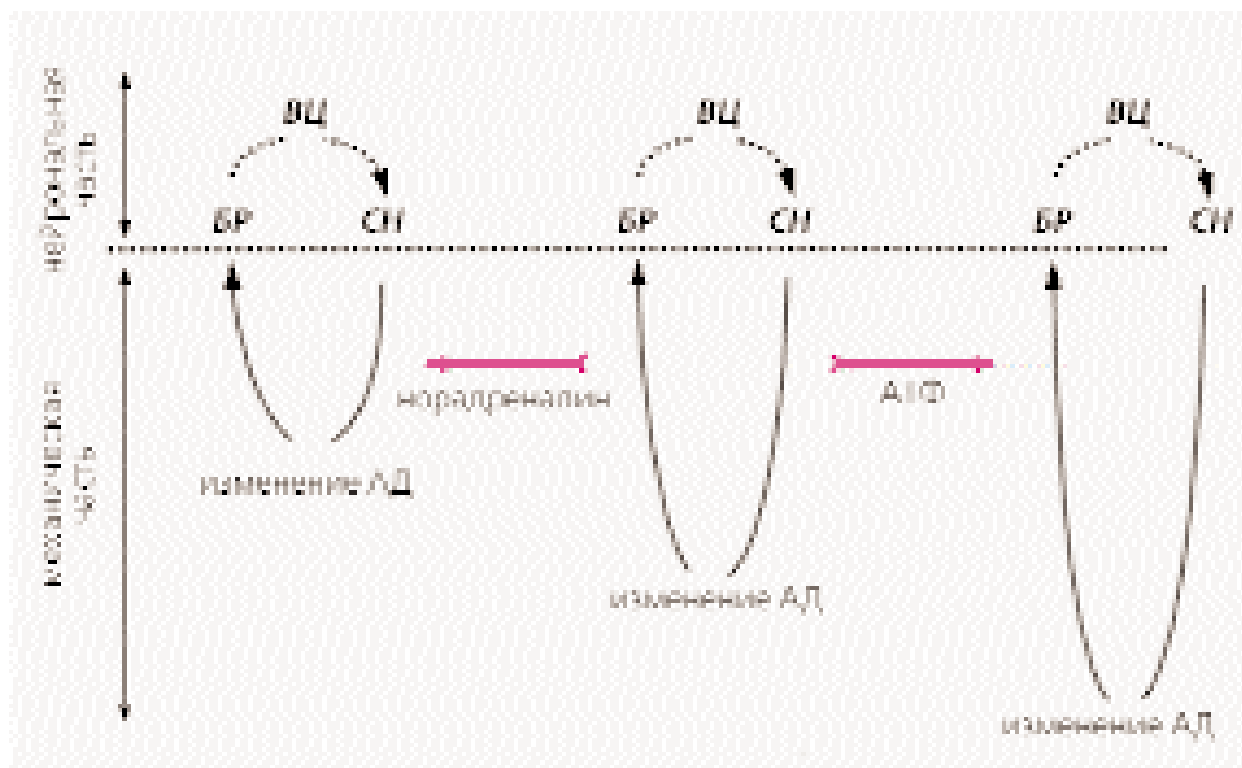
из них значительно короче второго, так как время, за которое сигнал проходит по нервным путям, существенно меньше времени сосудистого ответа. Поэтому именно время сосудистого ответа должно определять частоту барорефлекторных колебаний давления.

В норме эти колебания обусловлены изменениями сосудистого тонуса под действием двух медиаторов — норадреналина и АТФ. По видимому, блокада действия «медленного» медиатора (норадреналина) приводит к уменьшению длительности сосудистого ответа и соответственно к увеличению частоты колебаний давления. Напротив, после блокады действия «быстрого» медиатора (АТФ) частота колебаний уменьшается. При этом сосудистая система менее подвижна, но сильнее «раскачивается» при возмущении извне.

Еще раз о функциональном значении множественности медиаторов

Таким образом, два медиатора, обладающие однонаправленными (сосудосуживающими), но различающимися по скорости и длительности эффектами, могут дополнять действие друг друга, что обеспечивает эффективную регуляцию сосудистого тонуса. В отсутствие возмущающих (стрессорных) воздействий средний уровень артериального давления поддерживается в основном норадреналином (что подтверждается снижением давления при блокаде его рецепторов), а АТФ быстро корректирует тонус сосудов, как бы подправляя действие норадреналина. При стрессе (эмоциях, активной работе и т.д.) высокочастотная импульсация в симпатических нервах способствует выделению нейропептида Y, который помогает норадреналину поддерживать сосуды в суженном состоянии.

Явление множественности медиаторов может иметь еще одно важное значение. Кеннон полагал, что активация симпатической сис-



Схематическое объяснение барорефлекторных колебаний артериального давления (АД). Изменение АД действует на барорецепторы (БР), сигнал передается в вазомоторный центр (ВЦ), что приводит к изменению частоты импульсации в сосудодвигательных нервах (СН) и снова — к изменению уровня АД. Частота колебаний АД определяется в основном длительностью механического ответа гладкой мышцы сосудов. Блокада действия норадреналина или АТФ приводит к изменению времени сосудистого ответа и, следовательно, к изменению частоты колебаний АД.

темы происходит во всем организме и затрагивает не только кровеносные сосуды и сердце. Действительно, при стрессе наряду с сужением кровеносных сосудов повышаются частота и сила сердцебиения, сокращаются гладкие мышцы, поднимающие волосяной покров, тормозится работа кишечника, усиливается потоотделение, расширяются зрачки. Дальнейшие исследования показали, что в некоторых ситуациях симпатическая система может работать не как единое целое, а как набор независимых функциональных блоков. Например, у человека при вставании из положения лежа частота импульсов в сосудодвигательных нервных волокнах значительно повышается, а в волокнах, регулирующих потоотделение, — почти не изменяется.

Вместе с тем управление работой органа зависит не только от того, каковы сигналы, приходящие из центральной нервной системы, но и от того, как они передаются клеткам-мишеням и воспринимаются этими клетками. Клетки разных органов могут иметь разные рецепторы к медиаторам (например, для сосудов сердца и мозга действие АТФ не суживающее, а расширяющее). Может различаться и набор медиаторов в симпатических окончаниях. Так, нейропептид Y выполняет роль медиатора только в артериях, но не в венах, причем в артериях скелетных мышц его несравнимо больше, чем в артериях

кожи. Содержание АТФ велико в симпатических окончаниях, иннервирующих мелкие артерии и артериолы. Именно к этим сосудам направлены сигналы, возникающие в барорецепторах каротидного синуса и дуги аорты; активность прочих эффекторов они затрагивают лишь в небольшой степени или не затрагивают вообще. Таким образом, множественность медиаторов, особенности их распределения в разных органах и возможность отдельного использования обеспечивают более тонкое, гармонично согласованное, а иногда и независимое управление эффекторными органами даже при генерализованном изменении активности в симпатических нервах. ■

Работа выполнена при поддержке Российского фонда фундаментальных исследований. Проекты 99-04-49634 и 01-04-48932.

Литература

1. Авдонин П.В., Ткачук В.А. Рецепторы и внутриклеточный кальций. М., 1994. С.85—95.
2. Родионов И.М., Ярыгин В.Н., Мухаммедов А.Н. Иммунологическая и химическая десимпатизация. М., 1988.
3. Голубинская В.О., Мартыянов А.А., Тарасова О.С., Родионов И.М. // Вестн. МГУ. Сер.16, Биология. 1998. №1. С.12—16.
4. Ноздрачев А.Д., Баженов Ю.И., Баранникова И.А. и др. Начала физиологии. СПб., 2001. С.460—519, 751—762.
5. Физиология человека / Ред. Р.Шмидт и Г.Тевс. М., 1996. Т.2. С.343—361, 524—544.
6. Tarasova O.S., Rodionov I.M. // Acta Physiol. Scand. 1992. V. 146. P. 441—448.
7. Родионов И.М., Косяков А.Н., Тарасова О.С. и др. // Бюл. эксперим. биологии и медицины. 1995. № 11. С.461—464.
8. Tarasova O.S., Golubinskaya V.O., Kosiakov A.N. et al. // J. Auton. Nerv. Syst. 1998. V. 70. P. 66—70.
9. Golubinskaya V.O., Tarasova O.S., Borovik A.S. et al. // J. Auton. Nerv. Syst. 1999. V. 77. P.13—20.