

Регуляция сердечной деятельности

Регуляцию сердечной деятельности можно представить в виде многоступенчатой лестницы, где каждые ее звенья взаимосвязаны и соподчинены друг другу. Иерархическая организация нервных центров, контролирующую работу миокарда создает высокую надежность процессов нервной регуляции сердца, а также разгружает вышележащие отделы головного мозга от необходимости переработки избыточной информации. Нормальная жизнедеятельность всего организма напрямую зависит от ритмичной работы сердца. Поэтому все регулирующие влияния на сердце направлены на поддержание этого важного свойства сердечной мышцы. Уже на уровне отдельных кардиомиоцитов существует локальный уровень регуляции, обеспечивающий быстрый выброс ионов Ca^{2+} из депо в период возбуждения, и напротив, его утилизацию во время релаксации за счет активации особых белков, расположенных в миоплазме (см. тему сократимость). Механическое растяжение кардиомиоцитов автоматически приводит к выбросу ионов Ca^{2+} из депо и развитию возбуждения сердечной мышцы. При этом, чем больше притекает крови к сердцу, тем быстрее развивается возбудимость, и тем чаще оно сокращается – **закон Франка-Старлинга**. Благодаря наличию густой сети межклеточных контактов (нексусов), через которые возможна диффузия не только ионов Na^+ , K^+ , Ca^{2+} , но и биологически активных веществ с малой молекулярной массой осуществляется межклеточное регулирующее взаимодействие. Питание сердечной мышцы возможно только в короткий период расслабления (диастолы). Поступление питательных веществ почти одновременно во все участки миокарда становится возможным за счет плотной сети коронарных сосудов, в которых с током крови доставляются необходимые вещества и нексусов, через которые специальные белки «официанты» быстро разносят порции питательных веществ из локального места в соседние участки. Таким

образом, уже на уровне отдельных кардиомиоцитов и мышечных волокон осуществляется автономная регуляция сердечной деятельности вне зависимости от регулирующих влияний головного мозга. При этом сердце наделено дополнительной системой «слежения» за ее работой, расположенной внутри него самого. Это так называемая *метасимпатическая система*, представленная сетью внутрисердечных ганглиев, выполняющих функцию периферических нервных центров. Местные сердечные рефлекссы, осуществляемые этими центрами, регулируют уровень сердечной деятельности в соответствии с потребностями общей гемодинамики организма. Благодаря наличию метасимпатической системы возможна даже адаптация трансплантированного сердца (в отсутствии нервных связей с головным мозгом) к различным эмоциональным и физическим нагрузкам. Однако в естественных условиях внутрисердечная нервная система не является автономной. Она является лишь низшим звеном сложной иерархии нервных механизмов, регулирующих деятельность сердца.

Следующий уровень регуляции образован нервами, ганглии которых располагаются в центральной нервной системе. Это волокна симпатических и парасимпатических отделов вегетативной нервной системы. Они образуют так называемый *экстракардиальный уровень* регуляции сердечной деятельности.

Вегетативные нервы образованы двумя нейронами – короткими и длинными. Короткие отростки симпатических нервных волокон берут свое начало из боковых рогов пяти верхних сегментов грудного отдела спинного мозга. Отростки этих нейронов заканчиваются в шейных и верхних грудных симпатических узлах, расположенных цепочкой вдоль позвоночника. В этих узлах находятся вторые длинные нейроны, отростки которых идут к сердцу (рисунок 16).

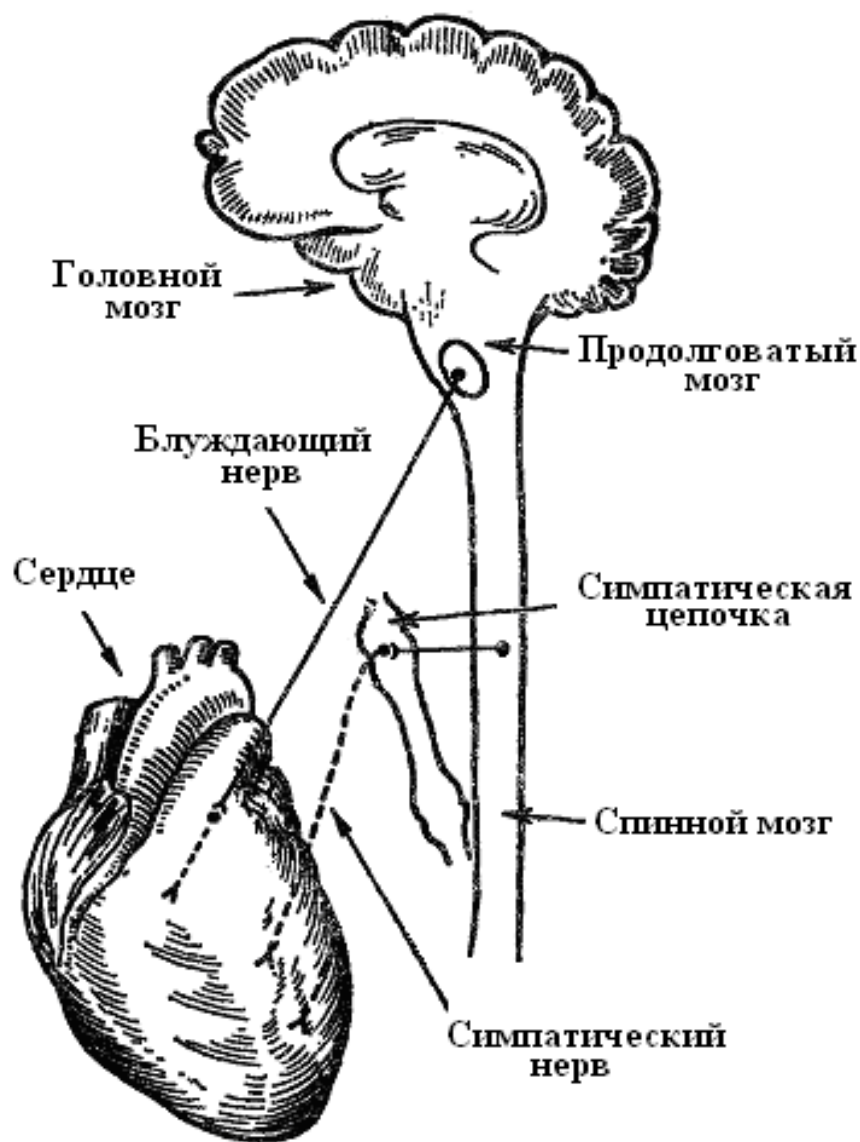


Рисунок 16 – Экстракардиальные нервы сердца

Длинные отростки парасимпатических нервных волокон располагаются в продолговатом мозге. Направляясь к сердцу в составе блуждающих нервов, парасимпатические волокна оканчиваются (т.е. образуют синапсы) на внутренних (интрамуральных) коротких нейронах сердца.

Длинные отростки симпатических волокон и короткие отростки парасимпатических нейронов разветвляются в структурах сердца и иннервируют сократительный миокард, клетки проводящей системы и гладкие мышцы коронарных сосудов. Воздействие оказываемое на сердце со стороны симпатического и парасимпатического отделов вегетативной нервной системы различны и носят антагонистический характер.



Вебер Эрнст Генрих
(1795-1878 гг.)

Влияние блуждающих нервов на сердце впервые описал немецкий анатом и физиолог, профессор Лейпцигского университета Эрнст Генрих Вебер совместно со своим братом Эдуардом Вебер в 1845 г. Раздражая электрическим током отростки блуждающих нервов, они обнаружили тормозное влияние парасимпатических нейронов на работу сердца, вплоть до полной его остановки в диастолу. Это послужило началом нового представления о торможении как

особом физиологическом явлении.

Тормозные эффекты блуждающего нерва на сердце проявляются в виде:

- ✓ Снижения частоты сердечных сокращений – **отрицательный хронотропный эффект**;
- ✓ Уменьшения амплитуды и силы сокращений сердца – **отрицательный инотропный эффект**;
- ✓ Понижения возбудимости сердечной мышцы – **отрицательный батмоторный эффект**;
- ✓ Замедления проведения возбуждения по миокарду – **отрицательный дромотропный эффект**;

- ✓ Падения скорости нарастания давления в желудочках в фазу изометрического сокращения – **отрицательный клинотропный эффект**.

Однако при продолжительном раздражении блуждающего нерва прекратившиеся вначале сокращения сердца восстанавливаются, несмотря на продолжающееся раздражение. Это явление получило название *ускользанием сердца из-под влияния блуждающего нерва*.

Влияние симпатических нейронов на деятельность сердца впервые было описано Ильей Фаддеевичом Ционом вместе с братом Маисеем в 1887 г. При электрическом раздражении симпатического нерва иннервирующего сердце они наблюдали усиление работы сердечной мышцы, которое проявлялось в виде:

- ✓ Повышения частоты сердечных сокращений – **положительный хронотропный эффект**;
- ✓ Увеличения амплитуды и силы сокращений сердца – **положительный инотропный эффект**;
- ✓ Повышения возбудимости сердечной мышцы – **положительный батмоторный эффект**;
- ✓ Улучшения проведения возбуждения по миокарду – **положительный дромотропный эффект**;



Цион Илья Фаддеевич
(1842-1912 гг.)

- ✓ Увеличения скорости нарастания давления в желудочках в фазу изометрического сокращения – **положительный клинотропный эффект**.



Отто Леви

(1873-1961 гг.)

В 1921 Леви установил, что:

- 1) при раздражении симпатического нерва изолированного сердца лягушки, перфузируемого раствором Рингера, в перфузате появляется вещество, стимулирующее сокращения другого изолированного сердца, соединенного с первым трубкой (рисунок 17);

В основе модулирующих эффектов нервов, иннервирующих сердце, лежит выделение биологически активных веществ (медиаторов), с помощью которых осуществляется передача возбуждения. Впервые это было установлено австрийским фармакологом Отто Леви, который удостоился Нобелевской премии по физиологии и медицине (1936 г.) за открытие роли ацетилхолина в передаче нервных импульсов.

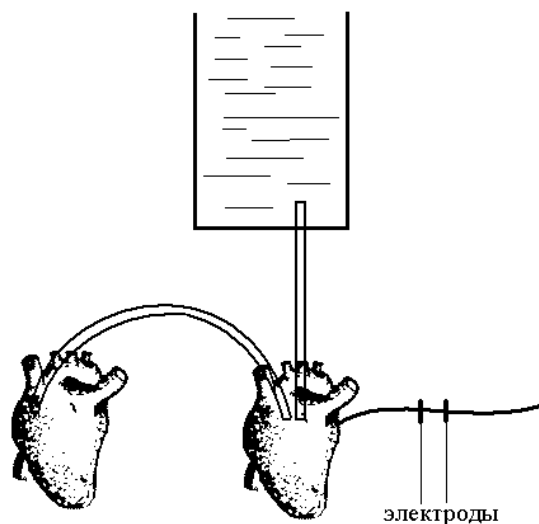


Рисунок 17 - Схема опытов Леви

2) при раздражении сердечной ветви блуждающего нерва образуется вещество, тормозящее деятельность сердца (Лёви назвал его вагус-веществом). Впоследствии было показано, что таинственное вагус-вещество расщепляется ферментом ацетилхолинэстеразой и по ряду свойств идентично ацетилхолину. Находки Лёви послужили основой для создания теории химической передачи нервного возбуждения.

Механизм парасимпатических (холинергических) влияний

В парасимпатических нейронах передача возбуждения осуществляется посредством ацетилхолина, который представляет собой сложный эфир холина и уксусной кислоты. Уксусная кислота образуется в организме в процессе распада питательных веществ, а холин специально образуется в митохондриях из ацетилкоэнзима А с помощью специального фермента – холинацетилазы (холин-ацетилтрансферазы).

Депонируется ацетилхолин в синаптических пузырьках (везикулах). В каждом из них находится несколько тысяч молекул ацетилхолина. Нервные импульсы вызывают высвобождение ацетилхолина в синаптическую щель, после чего он взаимодействует с холинорецепторами. Структура холинорецепторов окончательно не установлена. По имеющимся данным, холинорецептор нервно-мышечных синапсов включает пять белковых субъединиц ($\alpha_2, \beta, \gamma, \delta$) проходящих через всю толщу мембраны. Ацетилхолин взаимодействует с α -субъединицами. Для того, чтобы вызвать возбуждение рецептора две молекулы ацетилхолина должны связаться с двумя α -субъединицами (рисунок 18).

Холинорецепторы разной локализации обладают неодинаковой чувствительностью к фармакологическим веществам. На этом основано выделение так называемых мускариночувствительных и никотиночувствительных холинорецепторов (*м-, н-холинорецепторы*). Мускарин представляет собой алколоид из ряда ядовитых грибов, например, мухоморов, никотин – алколоид из листьев табака. Эти вещества оказывают

избирательное воздействие на м- и н-холинорецепторы, что послужило основой для создания классификации холинорецепторов. Установлена различная локализация м-холинорецепторов в организме, на чем основана их неодинаковая чувствительность к фармакологическим веществам и соответственно разделение на подтипы. Так, м-холинорецепторы, локализующиеся в ЦНС (в ретикулярной формации,

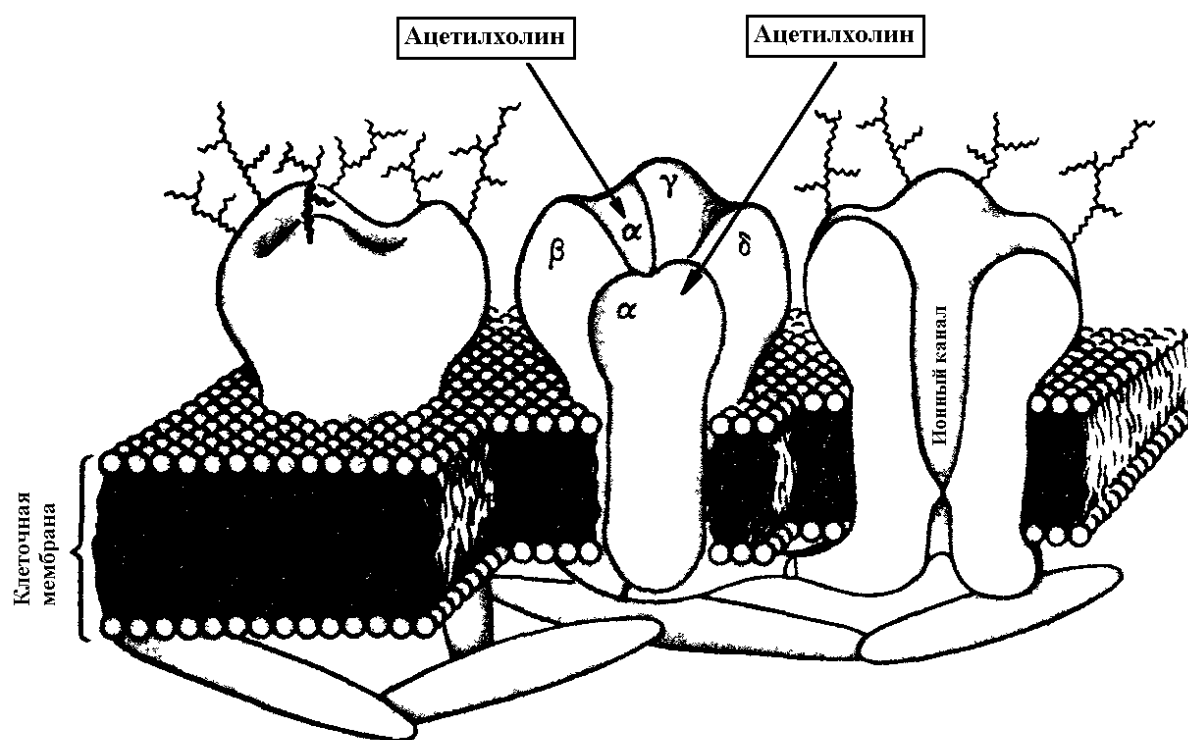


Рисунок 18 - Локализация действия ацетилхолина на модели холинорецептора

в коре головного мозга) обозначают как m_1 -холинорецепторы; в сердце – m_2 -холинорецепторы; в гладких мышцах и в эндокринных железах – m_3 -холинорецепторы. Отметим, что основные эффекты веществ, влияющих на м-холинорецепторы, связаны с их взаимодействием с постсинаптическими m_2 - и m_3 -холинорецепторами. Поэтому, как правило, для упрощения в специальной научной литературе описывают эффекты м-холинотропных препаратов.

Н-холинорецепторы находятся в ЦНС (в нейрогипофизе), в скелетных мышцах, в симпатических и парасимпатических ганглиях, в мозговом слое надпочечников. Чувствительность н-холинорецепторов к фармакологическим

веществам, расположенных в разных участках тела, неодинакова. Так, например, н-холинорецепторы скелетных мышц блокируются курареподобными препаратами, а н-холинорецепторы вегетативных ганглиев – соответственно ганглиоблокирующими веществами.

Ацетилхолин оказывает прямое стимулирующее действие на м- и н-холинорецепторы. В отношении сердечно-сосудистой системы при введении ацетилхолина преобладают его м-холиномиметические эффекты: снижение сократительной активности предсердий и желудочков (брадикардия), резкое снижение артериального давления за счет быстрого расширения сосудов (гипотензия).

Стимулирующее влияние ацетилхолина на н-холинорецепторы маскируется его м-холиномиметическим* действием. Н-холиномиметический эффект можно наблюдать лишь при блокаде м-холинорецепторов. Связано это с тем, что плотность распределения м-холинорецепторов больше и порог возбуждения у них выше, чем у н-холинорецепторов. Возбуждение н-холинорецепторов приводит совсем к противоположным эффектам. Например, при воздействии ацетилхолина в больших концентрациях на н-холинорецепторы вместо снижения артериального давления наблюдается прессорный эффект, т.е. увеличение этого показателя. Этот факт можно объяснить тем, что н-холинорецепторы в основном локализируются на симпатических нейронах и в мозговом слое надпочечников. Поскольку вегетативные нейроны смешанные, то возбуждение н-холинорецепторов приводит к цепному возбуждению рецепторов симпатических нейронов (адренорецепторов), медиатором в которых является норадреналин, вследствие чего и проявляются эффекты не ацетилхолина, а адреналина.

* Миметик (от. греч. *mimetes* - подражать) – это химическое вещество, которое по способам и механизмам воздействия на органы-эффекторы подражает естественным биологическим веществам (н: медиаторам) в силу максимальной близости их химических структур.

В регуляции высвобождения ацетилхолина принимают участие холинорецепторы, расположенные на пресинаптической мембране: M_1 - и N_1 – способствуют усилению высвобождения ацетилхолина, M_2 - и N_2 – их стимуляция снижает высвобождение ацетилхолина.

Нервный импульс, приходящий в нервное окончание холинергического нейрона стимулирует высвобождение в синаптическую щель ацетилхолина, который достигает холинорецептора и взаимодействует с ним, образуя **медиаторно-рецепторный комплекс**. Взаимодействуя с холинорецепторами миокарда и изменяя их конформацию, ацетилхолин повышает мембранную проницаемость для ионов K^+ , препятствующей развитию деполяризации. Усиленный отток K^+ из кардиомиоцита противодействует входящему току ионов Ca^{2+} . В результате чего угнетается работа сердца.

При стимуляции м-холинорецепторов в передаче сигнала важную роль играет «вторичный передатчик»: циклический аденозинмонофосфат (цАМФ) – *аденилатциклазный механизм*. Этот механизм реализуется за счет взаимодействия медиаторно-рецепторного комплекса с ферментом аденилатциклазой, что приводит к образованию цАМФ – посредника, через который запускаются специфические эффекты ацетилхолина (рисунок 19). Аденилатциклаза представляет собой белок, встроенный в мембрану. Этот фермент, выступая в роли катализатора, осуществляет образование цАМФ из Mg^{2+} или Mn^{2+} и АТФ. При этом активность аденилатциклазы зависит как от действия ацетилхолина на м-холинорецепторы, так и от функционального состояния специальных G-белков, представляющих собой целое семейство белковых молекул, выполняющих различные функции. G-белок состоит из 3-х субъединиц: α , β и γ . Среди G_α субъединиц выделяют подтип $G_{s\alpha}$ (от англ. stimulate – стимулировать) - активирующий и подтип $G_{i\alpha}$ (от англ. inhibition – сдерживание) инактивирующий аденилатциклазу. Таким образом, без $G_{s\alpha}$ -белка медиаторно-рецепторный комплекс не способен активизировать аденилатциклазу. Кроме того, в состав α -субъединицы входит центр связывающий энергетическую молекулу гуанозинтрифосфата (ГТФ-

связывающий центр), в котором происходит как синтез, так и расщепление ГТФ до ГДФ с помощью фермента ГТФ-азы.

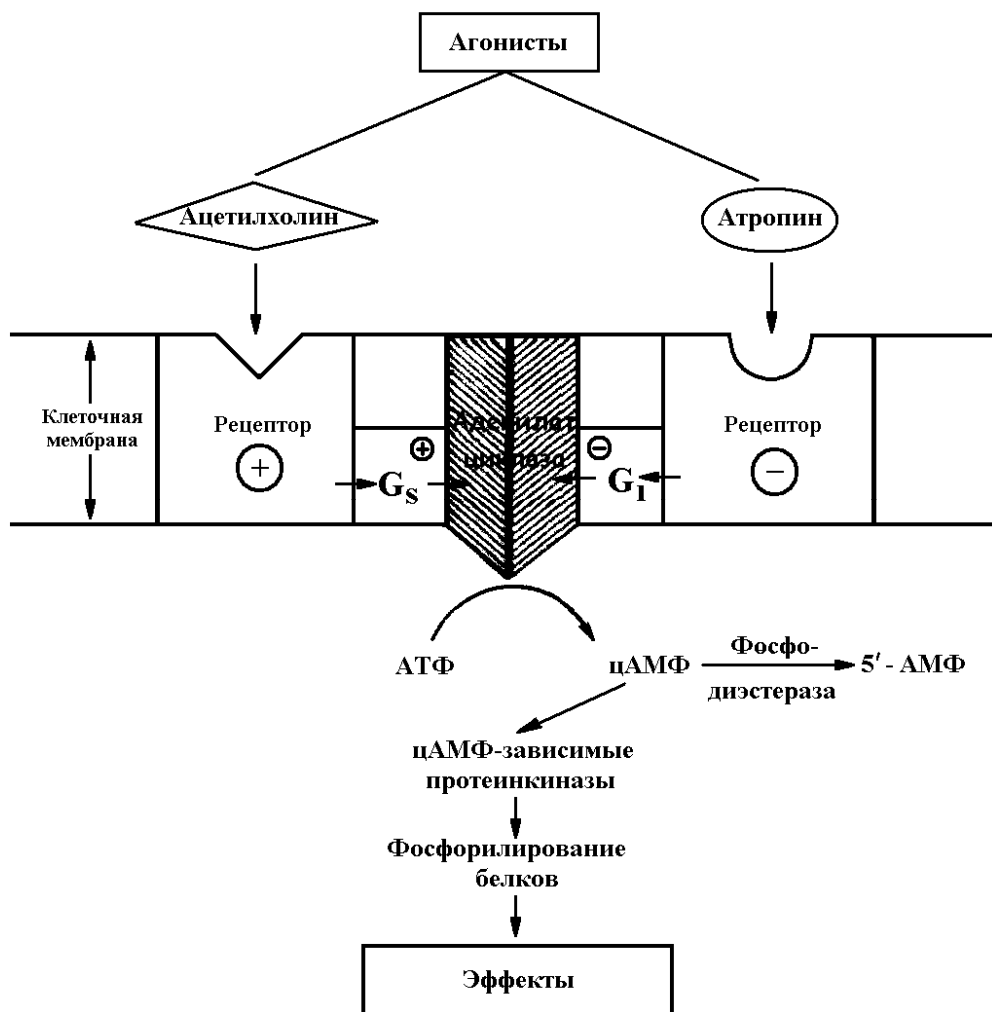


Рисунок 19 – Аденилатциклазный механизм воздействия ацетилхолина на м-холинорецепторы

Ацетилхолин, достигая рецептора, связывается с ним и образует медиаторно-рецепторный комплекс, который связывается с β -субъединицей G-белка. В результате этого значительно возрастает сродство α -субъединицы к ГТФ, которая начинает усиленно его присоединять за счет активации ГТФ-связывающего центра. Процесс присоединения ГТФ представляет собой пусковой момент для отсоединения α -субъединицы от $\gamma\beta$ -субъединиц. Присоединение ГТФ приводит также к тому, что сродство рецептора к ацетилхолину резко снижается, вследствие чего вещество

высвобождается. То есть присутствие ацетилхолина на рецепторе до появления специфического эффекта вовсе не обязательно. Вещество выполняет лишь триггерную или пусковую роль. Все остальные эффекты разворачиваются за счет активации вторичных посредников – аденилатциклазы и цАМФ.

Итак, медиаторно-рецепторный комплекс активизирует β -субъединицу, которая в свою очередь по цепному механизму приводит в активное состояние α -субъединицу. Последняя начинает усиленно присоединять ГТФ и расщеплять его с высвобождением энергии, необходимую для активации аденилатциклазы. То есть α -субъединица непосредственно участвует в активации аденилатциклазы за счет отсоединения от двух других субъединиц. Активация аденилатциклазы приводит к ускоренному образованию цАМФ и накоплению его в клетке. Одна молекула ацетилхолина может обуславливать образование до 500 молекул цАМФ.

Образовавшийся цАМФ специфически взаимодействует со специальными белками в плазме – протеинкиназами, которые в обычных условиях находятся в неактивной форме. Именно они ответственны за дальнейшую активацию необходимых белков для проявления специфического эффекта ацетилхолина. цАМФ «растормаживает» каталитическую активность протеинкиназ, что в свою очередь запускает в цитоплазме процессы фосфорилирования целого ряда функциональных и структурных белков. Фосфорилирование таких белков изменяет их активность или состояние, направленную на выполнение специфического эффекта ацетилхолина. Вместе с тем цАМФ способен непосредственно транслоцироваться в ядро и оказывать избирательное влияние на активность генома и ряда ядерных ферментов, тем самым также осуществляя проявление специфического влияния ацетилхолина.

Вполне очевидно, что бесконечное накопление цАМФ невозможно, поэтому логично существование систем, действующих в обратном направлении, то есть расщепляющие цАМФ. Действительно, концентрация цАМФ зависит не только от активности аденилатциклазной системы, но и от

фермента фосфодиэстеразы, локализуемого в цитоплазме и расщепляющего активный цАМФ до неактивного ациклического АМФ.

Скорость образования цАМФ, и соответственно активность аденилатциклазы, регулируется α -субъединицей G-белка. При накоплении достаточно высокой концентрации цАМФ, возрастает в α -субъединице активность ГТФ-азы – фермента, расщепляющего ГТФ, тем самым инактивируется аденилатциклаза и прекращается процесс образования цАМФ.

Следует отметить, что антагонисты ацетилхолина (например, атропин), не стимулируют аденилатциклазу и образование цАМФ, а наоборот, ингибируют их. В этом случае вовлекается не стимулирующий G_s -белок, а инактивирующий G_i -белок. Вследствие чего действие ацетилхолина на м-холинорецепторы становится невозможным.

На основании вышеизложенного последовательность основных событий, происходящих от момента воздействия ацетилхолина на м-холинорецептор до появления специфического эффекта по аденилатциклазному пути можно представить поэтапно:

- 1) ацетилхолин взаимодействует с рецептором с образованием медиаторно-рецепторного комплекса в плазматической мембране;
- 2) медиаторно-рецепторный комплекс взаимодействует с G-белком (с его β -субъединицей), что приводит к снижению сродства рецептора к ацетилхолину и повышает сродство G-белка к ГТФ (за счет α -субъединицы), вследствие чего ацетилхолин высвобождается и дальнейшие его эффекты зависят от работы аденилатциклазы и цАМФ;
- 3) активированная аденилатциклаза образует цАМФ из Mg^{2+} или Mn^{2+} и АТФ;
- 4) цАМФ взаимодействует с цитоплазматическими специфическими белками протеинкиназами, вследствие чего последние из неактивного состояния переходят в активное;
- 5) активированные протеинкиназы стимулируют процесс фосфорилирования – процесс активации специфических белков, которые выполняют специфические эффекты ацетилхолина;

6) проникновение цАМФ в ядро и инициация им ядерных ферментов, запускающих синтез белков, выполняющих специфический эффект ацетилхолина;

7) при достижении достаточной концентрации цАМФ происходит обратный процесс инактивации аденилатциклазы, и соответственно, уменьшения содержания цАМФ за счет повышения сродства G-белка к ГТФ-азе, расщепляющей ГТФ и таким образом, снижающей активность аденилатциклазы.

Таким образом, при аденилатциклазном пути трансформация внешнего сигнала, возникающего при воздействии ацетилхолина на рецептор во внутренний (специфический его эффект) осуществляется с помощью двух посредников, мембранного - аденилатциклазы и цитоплазматического - цАМФ. Следовательно, цАМФ представляет собой вторичный посредник после аденилатциклазы, поэтому его еще называют *вторичным мессенджером* (от англ. мессенджер – посредник).

Действие ацетилхолина очень кратковременно, так как он быстро разрушается ферментом ацетилхолинэстеразой (рисунок 20). Холин, образующийся при распаде ацетилхолина, в значительном количестве (до 50%) захватывается пресинаптическими окончаниями, затем транспортируется в цитоплазму, где вновь используется для синтеза ацетилхолина. Уксусная кислота поступает в кровь и выводится почками из организма.

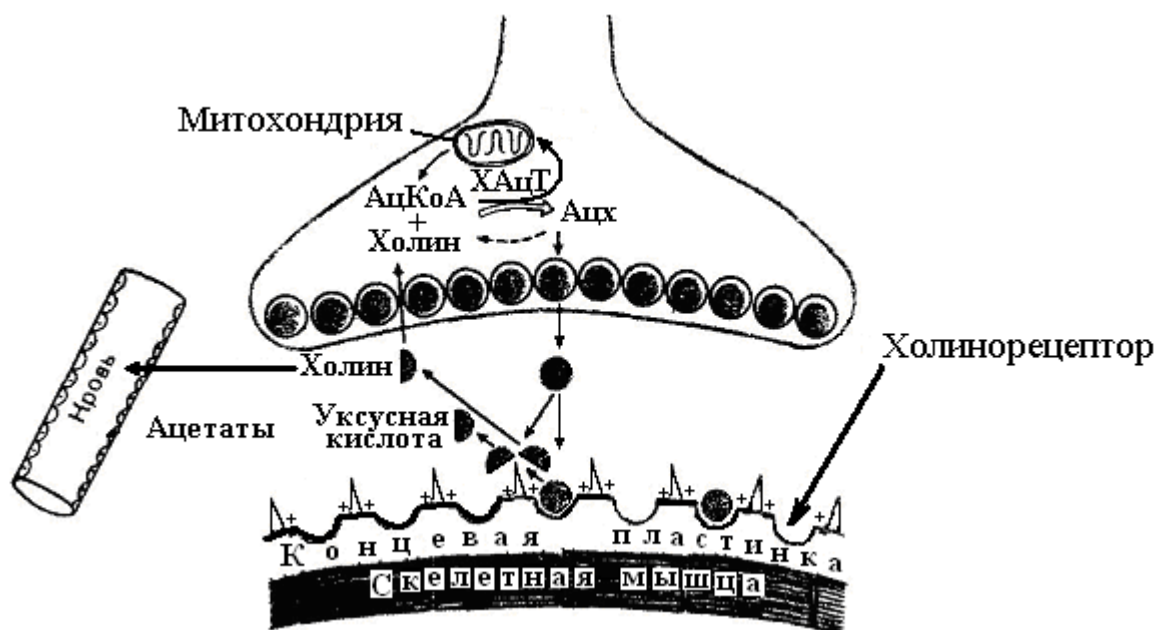


Рисунок 20 – Схематическое изображение передачи возбуждения в холинергических синапсах

АцКоА – ацетилкоэнзим А, ХАцТ – холинацетилтрансфераза, Ацх – ацетилхолин

Заблокировать действие ацетилхолина можно путем введения м-холиноблокаторов – это вещества, блокирующие м-холинорецепторы. Типичным и наиболее хорошо изученным представителем данной группы является атропин. В связи с этим еще м-холиноблокаторы называют атропиноподобными средствами. Атропин – алкалоид, содержащийся в ряде растений: красавке (*Atropa belladonna*), белене (*Hyosciamus niger*), дурмане (*Datura stramonium*), а также получен синтетическим путем. Основные эффекты атропина связаны с тем, что он блокирует периферические м-холинорецепторы мембран эффекторных клеток. Кроме того, он блокирует м-холинорецепторы в ЦНС (так как проникает через гематоэнцефалический барьер). Принцип действия атропина заключается в том, что, блокируя м-холинорецепторы, он препятствует взаимодействию с ними медиатора ацетилхолина.

Отметим, что атропин ингибируют также м-холинорецепторы на пресинаптической мембране, т.е. m_1 -холинорецепторы и m_2 -холинорецепторы. Блокируя m_2 -холинорецепторы, атропин вызывает повышенное высвобождение ацетилхолина. Однако этот эффект не проявляется, т.к. постсинаптические м-холинорецепторы блокированы

атропином. Таким образом, атропин уменьшает или устраняют эффекты раздражения холинергических нервов и, соответственно, действие ацетилхолина.

Влияние атропина на сердечно-сосудистую систему проявляется главным образом в отношении сердца, т.к. сосуды бедны холинергической иннервацией, за исключением сосудов потовых желез, некоторых сосудов скелетных мышц и сосудов половых органов. При введении атропина возникает тахикардия, которая объясняется уменьшением холинергических влияний блуждающего нерва на сердце. На этом фоне преобладает тонус адренергических нервов.

Несмотря на то, что атропин практически не влияет на сосуды и артериальное давление, вместе с тем, он препятствует гипотензивному действию ацетилхолина. Это объясняется тем, что сосуды не имеют холинергической иннервации, но в эндотелии имеются м-холинорецепторы, которые могут возбуждаться циркулирующим в крови ацетилхолином. Возбуждение эндотелиальных м-холинорецепторов ацетилхолином приводит к расширению сосудов. При этом следует отметить, что дилатация сосудов в этом случае осуществляется с помощью так называемого эндотелиального релаксирующего (расслабляющего) фактора, в роли которого могут выступать различные вещества, например, оксид азота.

Выводится атропин и его метаболиты почками. Длительность действия атропина примерно 6 часов.

Широкое применение атропин нашел в так называемой премедикации перед оперативными вмешательствами. Это связано с его способностью подавлять секрецию слюнных, носоглоточных и трахеобронхиальных желез. Кроме того, блокируя м-холинорецепторы сердца (так называемое ваголитическое действие), атропин предупреждает возможность рефлекторной остановки сердца при использовании ингаляционного наркоза, раздражающего верхние дыхательные пути.

Механизм симпатических (адренергических) влияний

Адренергические воздействия на сердечно-сосудистую систему осуществляются двумя способами – через медиаторы адренергических нейронов и посредством семейства гормонов, объединенных в группу под названием катехоламины (адреналин, норадреналин), которые образуются в мозговом слое надпочечников.

В адренергических нейронах медиатором является норадреналин. Биосинтез норадреналина осуществляется из аминокислоты – тирозина с участием ряда ферментов. В свою очередь тирозин образуется из другой аминокислоты – фенилаланина в результате присоединения к тирозину гидроксильной группы (ОН⁻). Ферменты присоединяющие гидроксильную группу называются гидроксилазами. Так, в случае с тирозином фермент, который присоединяет гидроксильную группу к фенилаланину для образования тирозина называется фенилаланингидроксилаза.

Синтез норадреналина из тирозина заключается в последовательном гидроксилировании ароматического кольца тирозина (рисунок 21). Сначала к тирозину присоединяется одна гидроксильная группа с помощью фермента

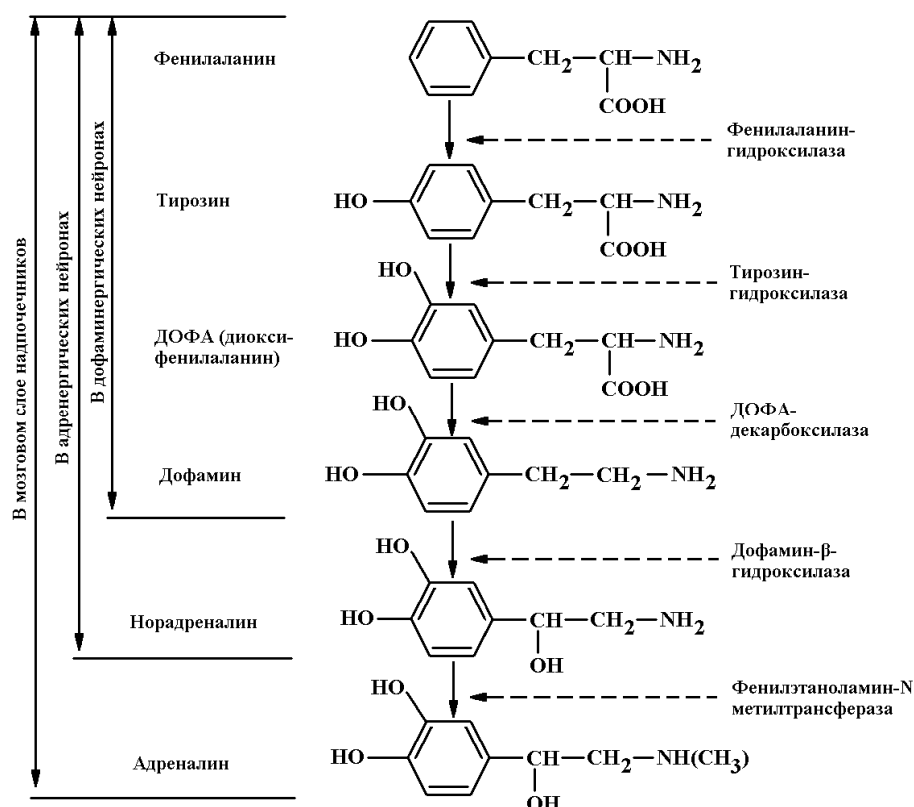


Рисунок 21 – Путь синтеза и инактивации норадреналина и адреналина

тирозингидроксилазы в результате чего образуется диоксифенилаланин (ДОФА), затем убирается карбонильная группа с помощью фермента декарбоксилазы (фермент отщепляющий карбоксильную группу COOH^-) и образуется дофамин, следующий этап – вновь присоединение гидроксильной группы к дофамину за счет дофамин- β -гидроксилазы (β означает положение гидроксильной группы в ароматическом кольце углевода) – в результате чего образуется норадреналин. Таким образом, синтез норадреналина идет в четыре этапа. Изначальными источниками для норадреналина являются аминокислоты – фенилаланин и тирозин. При этом, отметим, что в адренергических нейронах процессы химических превращений фенилаланина и тирозина заканчиваются на синтезе норадреналина, а процессы синтеза гормона адреналина в мозговом слое надпочечников идут на одну ступень дальше, где из норадреналина образуется адреналин за счет присоединения к нему метиловой группы (CH_3) с помощью фермента метилтрансферазы (фермент переносящий метиловую группу). Таким образом, норадреналин отличается от адреналина отсутствием метилового радикала в боковой цепи. Отсюда возникло и его название – аббревиатура немецкого Nitrogen ohne Radical – NOR.

Синтез норадреналина осуществляется как в теле нейрона, так и в его отростках. Так, в цитоплазме нейрона синтез норадреналина идет до формирования дофамина. Затем молекулы дофамина упаковываются аппаратом Гольджи в везикулы, которые с помощью транспортных белков поступают в нервные окончания адренергических волокон. Окончательный синтез норадреналина осуществляется уже в адренергических окончаниях в везикулах синаптических пуговок.

В ответ на нервные стимулы норадреналин высвобождается в синаптическую щель и взаимодействует с адренорецепторами. Структура адренорецептора на сегодняшний момент не выяснена. Существующие в организме адренорецепторы обладают неодинаковой чувствительностью к химическим соединениям. Исходя из этого принципа, выделяют α - и β -адренорецепторы. Альфа-адренорецепторы в свою очередь подразделяются на α_1 - и α_2 -адренорецепторы. Альфа 1-адренорецепторы локализируются на

постсинаптической мемbrane, а α_2 – адренорецепторы – пресинаптически, а также вне синапсов, т.е. на сосудах. Пресинаптические α_2 – адренорецепторы регулируют количество выделения норадреналина, т.е. работают по принципу обратной отрицательной связи (рисунок 22).

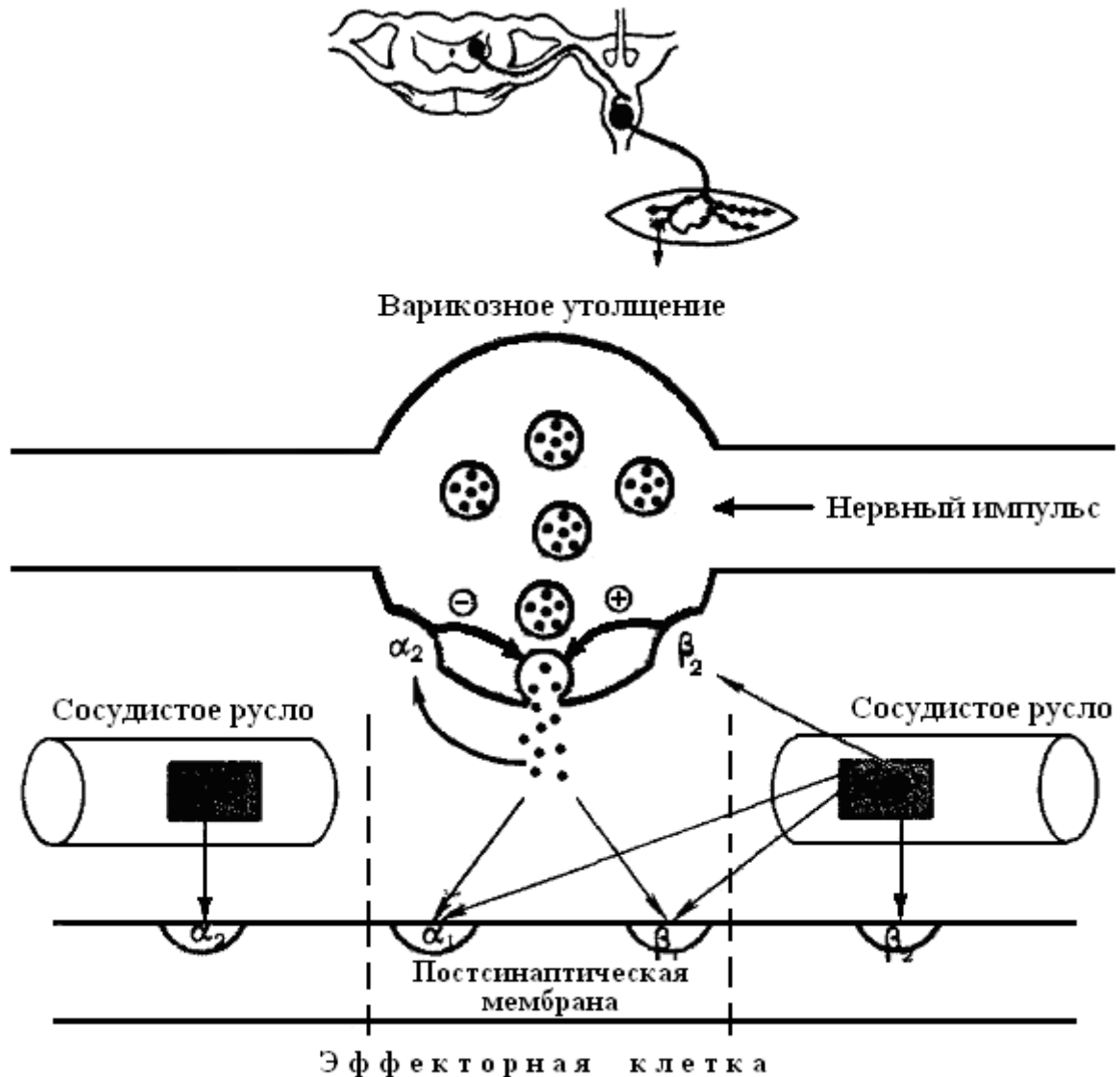


Рисунок 22 – Схема расположения иннервируемых и неиннервируемых адренорецепторов

Альфа-адренорецепторы, локализующиеся на сосудах, называют *неиннервируемые*, т.к. они локализуются индивидуально вне связи с адренергическими нейронами и возбуждаются циркулирующими в крови катехоламинами, в основном адреналином. В то время как постсинаптические α_1 - адренорецепторы стимулируются медиатором – норадреналином, вследствие чего они получили обозначение как

иннервируемые. Среди постсинаптических β -адренорецепторов выделяют β_1 - и β_2 -адренорецепторы. При этом, β_1 -адренорецепторы локализуются преимущественно в сердце, а β_2 -адренорецепторы – в бронхах, сосудах, матке. Следует иметь в виду, что преимущественная локализация тех или иных β -адренорецепторов приводится для некоторого упрощения материала. Вместе с тем во многих тканях сосуществуют оба типа рецепторов. Так, например, показано, что в сердце человека и ряда животных наряду с β_1 -адренорецепторами имеется значительное содержание и β_2 -адренорецепторов. С другой стороны, в бронхах, помимо β_2 -адренорецепторов, обнаружены также β_1 -адренорецепторы.

Большинство β_2 -адренорецепторов локализуется вне синапсов, т.е. относятся к неиннервируемым адренорецепторам, располагающимся на сосудах, а также на пресинаптической мембране. Таким образом, β_1 -адренорецепторы стимулируются норадреналином, высвобождаемый в синапсах, в то время как β_2 -адренорецепторы возбуждаются циркулирующими в крови катехоламинами, в основном адреналином. Как уже отмечалось, обнаружены также пресинаптические β_2 -адренорецепторы. В отличие от аналогичных α_2 -адренорецепторов они осуществляют положительную обратную связь, стимулируя дальнейшее выделение норадреналина.

Количественное соотношение в тканях α - и β -адренорецепторов различно. Так, в сердце, бронхах, сосудах скелетных мышц преобладают β -адренорецепторы. В сосудах почек, кишечника, кожи преобладают α -адренорецепторы.

Появление специфических эффектов воздействия как медиатора норадреналина, так и гормона адреналина осуществляется по аденилатциклазному пути: норадреналин/адреналин, воздействуя на β -адренорецепторы приводят к накоплению цАМФ, который в свою очередь через специфические протеинкиназы активирует комплекс функциональных белков. Эти белки приводят в активное состояние так называемые медленные $L(Ca^{2+})$ -каналы, в результате чего в клетку усиленно закачивается Ca^{2+} извне,

который, воздействуя на сократительные белки, приводит к повышению сократительности миокарда и повышения тонуса сосудов.

Действие норадреналина на адренорецепторы кратковременно. Это объясняется тем, что медиатор – норадреналин быстро захватывается до 80% обратно пресинаптическими окончаниями для последующего его депонирования, так называемый **нейрональный захват**.

Выделившейся норадреналин достигает постсинаптической мембраны, где взаимодействует с адренорецепторами, после чего он должен разрушаться. Однако, в отличие от ацетилхолина, который распадается под действием ацетилхолинэстеразы до холина и уксусной кислоты, норадреналин превращается под влиянием специального фермента – катехол-О-метилтрансферазой (КОМТ) в другую химическую молекулу и таким образом прекращает свое воздействие на адренорецепторы (рисунок 23). Действие этого фермента сводится к присоединению еще одной метиловой группы (CH_3) к молекуле норадреналина, вследствие чего адренорецепторы не могут узнавать его молекулу. Аналогичным образом осуществляется метаболизм катехоламинов циркулирующих в крови и достигающих своих адренорецепторов.

Активное состояние норадреналина, который депонируется в везикулах в пресинаптических окончаниях регулируется еще одним ферментом – моноаминоксидазой (МАО). Этот фермент локализуется на мембране везикул, а также в митохондриях, которые располагаются вблизи от везикул. Под влиянием МАО происходит разрушение норадреналина за счет отщепления аминогруппы (NH_2).

Итак, иннервируемые адренорецепторы – это рецепторы, к которым непосредственно подходят нервные симпатические окончания и поэтому они возбуждаются преимущественно медиатором норадреналином, а неиннервируемые адренорецепторы – циркулирующим в крови гормоном адреналином, образующимся в мозговом слое надпочечников.



Рисунок 23 – Схема депонирования и разрушения медиатора в адренергическом синапсе

МАО – моноаминоксидаза, КОМТ – катехол-О-метилтрансфераза, ПреАР – пресинаптические адренорецепторы

Объяснение в тексте

Мозговое вещество образованно из адреналовой ткани, которая, в свою очередь, содержит включения, окрашивающиеся в желто-коричневый цвет особым химическим веществом – двуххромовоокислым калием, что послужило поводом назвать клетки мозговой ткани хромаффинными клетками. Следует отметить, что клетки хромаффинной ткани расположены не только в мозговом слое надпочечников. В виде отдельных скоплений они встречаются на поверхности аорты, в области каротидного синуса, среди клеток симпатических ганглиев. В процессе эмбриогенеза хромаффинные клетки образуются из тех же эктодермальных клеток, что и симпатическая нервная система, и являются, по существу, гомологами постганглионарного симпатического нейрона.

Выделение в кровь адреналина происходит *трансдукционным способом*, при котором восприятие возбуждения клетками мозгового слоя

надпочечников осуществляется обычным способом по нервным волокнам, а ответная реакция проявляется в виде выделения гормонов. Поэтому клетки хромоаффинной ткани мозгового слоя надпочечников называют *трансдукторами*. К клеткам хромоаффинной ткани подходят симпатические нейроны, из которых при стимуляции выделяется не норадреналин, а холинергический передатчик – ацетилхолин, который, в свою очередь, воздействуя на хромоаффинные клетки, способствует выделению в кровь смеси, содержащую около 80% адреналина и 20% норадреналина. Трансдукторы содержат в себе нейросекреторные тельца, которые продуцируют гормоны (адреналин и норадреналин). Они образуют аксоны, которые не имеют синапсов, а свободно заканчиваются вокруг сосудов, с которыми образуют так называемые *гемальные тельца*. Выделившиеся в кровь гормоны, в частности катехоламины, действуют как на неиннервируемые, так и на постсимпатические адренорецепторы.

Стимуляция определенных адренорецепторов сопровождается типичными для их активации эффектами. Так, для стимуляции α -адренорецепторов характерно повышение функции различных органов, за исключением желудочно-кишечного тракта, функции которого угнетаются (падает тонус мышц кишечника, снижается секреция желез). Напротив, при стимуляции β -адренорецепторов обычно наблюдается снижение функции иннервируемого органа, за исключением сердца (стимуляция β_1 -адренорецепторов сопровождается увеличением частоты и силы сердечных сокращений) (таблица 1).

Особенно выражено влияние катехоламинов на сердечно-сосудистую систему и в первую очередь на уровень артериального давления. Так, адреналин стимулируя α_1 -адренорецепторы сосудов, вызывает резкое повышение уровня артериального давления. Отметим, что уровень артериального давления напрямую зависит от общего периферического сопротивления (ОПС), которое создается просветом артериол – самых мелких сосудов артериальной системы. Чем более сужены артериолы, тем больше сопротивление току крови, выбрасываемой сердцем в кровяное русло и тем выше уровень артериального давления. Напротив, при расслаблении

стенок артериол ОПС снижается и артериальное давление уменьшается. Соответственно, путем регуляции ОПС можно контролировать уровень артериального давления.

Таблица 1 – Основные эффекты, связанные со стимуляцией постсинаптических α - и β -адренорецепторов

α -адренорецепторы	β -адренорецепторы
Сужение сосудов	Расширение сосудов
Сокращение сфинктеров желудочно-кишечного тракта	Повышение частоты и силы сердечных сокращений
Сокращение миометрия	Снижение моторики и тонуса кишечника
Сокращение капсулы селезенки	Снижение тонуса миометрия
Сокращение радиальной мышцы радужки (мидриаз)	Снижение тонуса мышц бронхов
	Гликогенолиз
	Липолиз

Различают систолическое артериальное давление (САД) – это давление, развиваемое кровью в артериальных сосудах в момент завершения систолы. Оно отражает работу сердца. Диастолическое артериальное давление (ДАД) – самый низкий уровень давления, развиваемый сосудах в период захлопывания полулунных клапанов. Диастолическое артериальное давление отражает силу сопротивления сосудов, то есть характеризует состояние ОПС. Для удобства на практике пользуются условным значением среднего артериального давления (СрАД), которое определяется по формуле: $ДАД + (САД - ДАД) / 3$.

В зависимости от дозы адреналина ОПС может понизиться, повыситься или не измениться (рисунок 24). Чаще всего при введении адреналина в средних дозах наблюдается снижение ОПС (проявляется снижением ДАД), что связано с преобладанием эффекта возбуждения β_2 -

адренорецепторов сосудов и их расширением. Тем не менее, СрАД вследствие увеличения САД повышается. Прессорное действие адреналина обычно сменяется небольшой гипотензией. Последняя связана с более длительным возбуждением β_2 -адренорецепторов. В высоких дозах адреналин может повышать и ОПС.

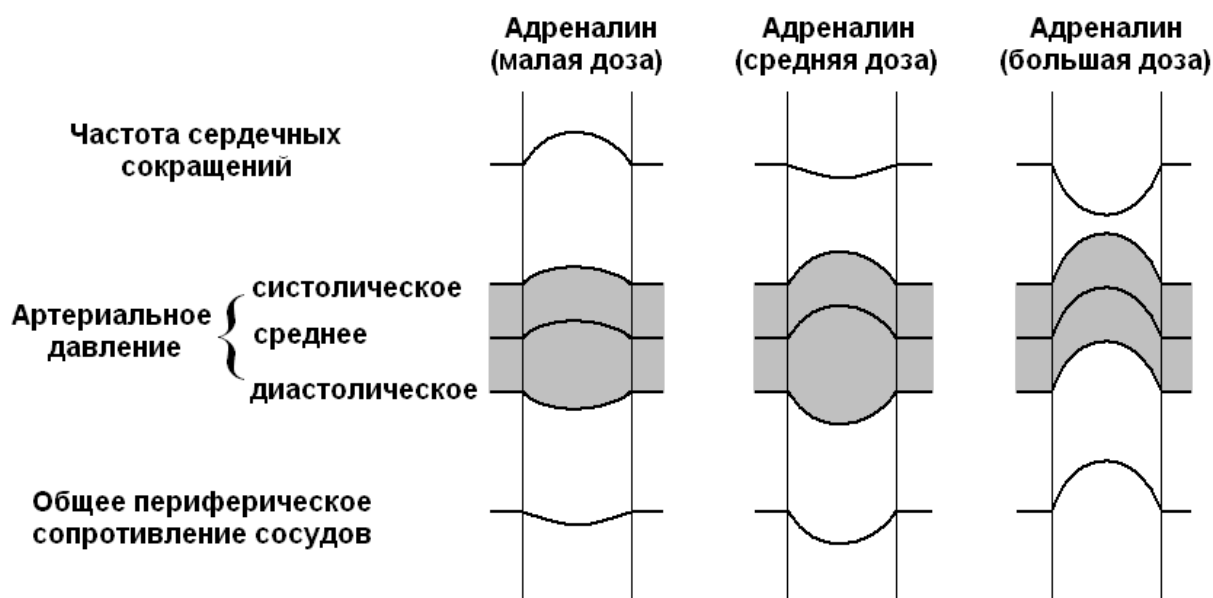


Рисунок 24 - Влияние адреналина на гемодинамические показатели сердечно-сосудистой деятельности в различных дозах

В зависимости от дозы адреналина также различаются его эффекты, вызываемые со стороны сердца. В малых дозах, адреналин, стимулируя β_1 -адренорецепторы сердца, увеличивает силу и частоту сердечных сокращений. В средних дозах обычно прессорная реакция сопровождается рефлекторной брадикардией связанной с возбуждением механорецепторов сосудов (барорефлекс), однако она кратковременна. В этом случае стимулирующее действие адреналина на сердце маскируется компенсаторной барорефлекторной реакцией.

Параллельно с изменением работы сердечно-сосудистой системы адреналин активно влияет на уровень обмена веществ. Под влиянием адреналина усиливается метаболизм и повышается потребление кислорода клетками. Таким образом, в целом адреналин повышает уровень энергетического обмена. Это свойство адреналина обеспечивается двумя его

эффектами – повышением *гликогенолиза* (увеличение в крови глюкозы за счет расщепления гликогена) и *липолиза* (увеличение в крови содержания свободных жирных кислот за счет жировых депо) (рисунок 25).

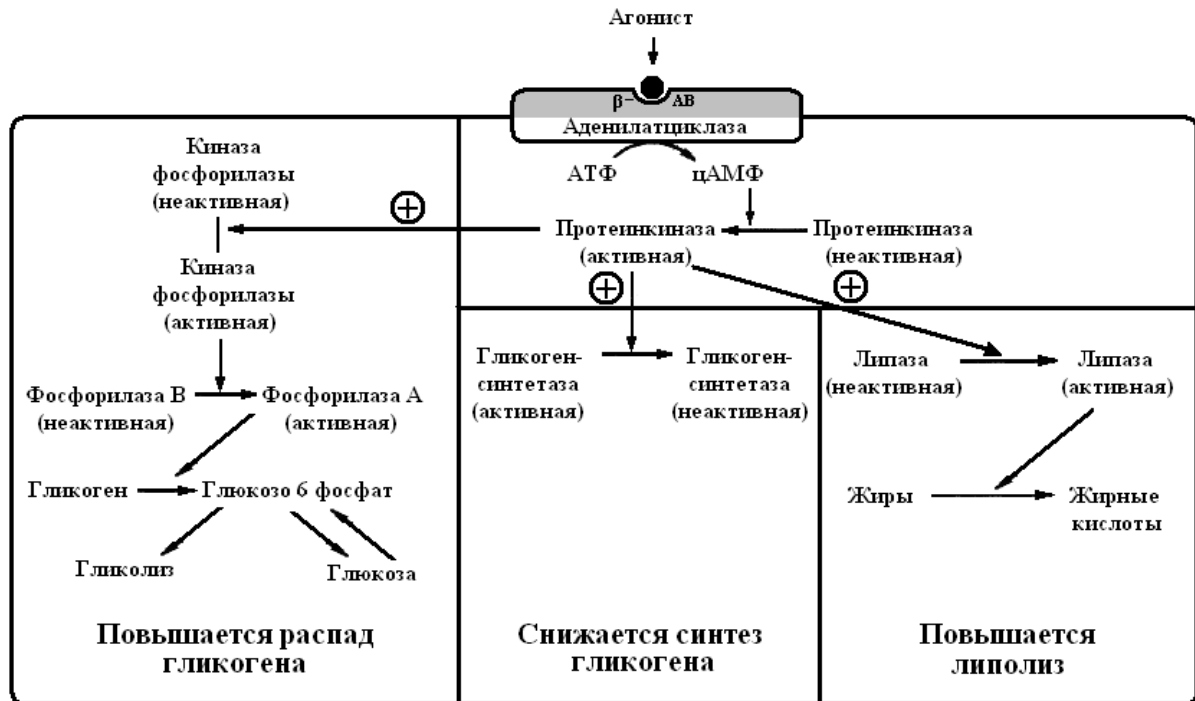


Рисунок 25 – Влияние адреналина на энергетический обмен

Гликогенолитическое действие адреналина связано со стимулирующим влиянием на β_2 -адренорецепторы клеток печени и активацией мембранного фермента аденилатциклазы. Последняя приводит к накоплению цАМФ, который стимулирует специфические белки – протеинкиназы. Они в свою очередь запускают реакции расщепления гликогена до глюкозы с помощью фермента фосфорилазы, которая из неактивной формы под действием протеинкиназ переходит в активную и непосредственно воздействует на гликоген, расщепляя его до глюкозы. Следует отметить, что адреналин не только расщепляет гликоген, но и препятствует его образованию. Повышение липолиза связано с активирующим влиянием накапливающегося цАМФ на фермент триглицеридлипазу, расщепляющую жиры до жирных кислот и глицерина.

Действует адреналин кратковременно (1-2 мин), т.к. происходит его быстрый нейрональный захват, а также ферментативное расщепление при участии КОМТ, и отчасти, МАО. Продуктами превращения адреналина (и норадреналина) являются 3-метокси-4-оксиминдальная кислота (ванильминдальная кислота), 3-метокси-4-оксифенилгликоль, а также норметанефрин и метанефрин (в виде сульфатов). Метаболиты и небольшие количества неизмененного адреналина выводятся почками.

Заблокировать симпатические влияния на сердечно-сосудистую систему можно путем введения адреноблокаторов, которые в зависимости от избирательного воздействия на разные типы адренорецепторов подразделяются на следующие классы: средства, блокирующие α -адренорецепторы; средства, блокирующие β -адренорецепторы, средства, блокирующие α - и β -адренорецепторы.

Средства, блокирующие α -адренорецепторы (α -адреноблокаторы)

α -адреноблокаторы значительно снижают артериальное давление за счет блокады α -адренорецепторов сосудов, а также «извращают» действие адреномиметиков, в частности адреналина. Последнее проявляется в том, что на фоне действия адреналина на α -адренорецепторы он не повышает артериальное давление, а снижает его. Это связано с тем, что в условиях блокады α -адреноблокаторов проявляется эффект стимулирующего влияния адреналина на β_2 -адренорецепторы сосудов, что сопровождается их расширением (снижается тонус гладких мышц).

К синтетическим препаратам, блокирующим α_1 - и α_2 -адренорецепторы, относятся фентоламин и тропafen.

Фентоламин (регитин) характеризуется выраженным, но кратковременным α -адреноблокирующим (гипотензивным) действием (10-15 мин при внутривенном введении). Кроме того, он вызывает тахикардию за

счет блокады пресинаптических α_2 -адренорецепторов, выполняющих функции отрицательной обратной связи.

Тропафен проявляет все те же свойства, что и фентоламин - за счет блокады α -адреноблокаторов вызывает гипотензию на фоне тахикардии, обусловленной его блокирующим действием на пресинаптические α_2 -адренорецепторы. Отличается от фентоламина более продолжительным действием (измеряется часами).

Из естественных адреноблокаторов можно выделить алкалоиды спорыньи, которые отличаются от синтетических препаратов более выраженным и пролонгированным действием, сопровождающимся резким падением артериального давления на фоне быстро нарастающей тахикардии.

В медицинской практике препараты, блокирующие α_1 - и α_2 -адренорецепторы, используют редко. Наиболее важным эффектом α -адреноблокаторов является расширение периферических сосудов. С ним связано применение этих препаратов при различных нарушениях периферического кровообращения. Иногда α -адреноблокаторы применяют при гипертонических кризах. Редкость использования этих препаратов для лечения гипертензии связана с их побочным эффектом – развитием тахикардии.

Рассмотренные препараты блокируют как пост-, так и пресинаптические α -адренорецепторы (α_1 - и α_2). При этом, блокада пресинаптических α_2 -адренорецепторов нарушает физиологическую авторегуляцию выделения медиатора норадреналина. В результате нарушения отрицательной обратной связи происходит избыточное высвобождение норадреналина. С этой точки зрения для практической медицины более интересны адреноблокаторы, действующие преимущественно на постсинаптические α_1 -адренорецепторы. Благодаря функционирующим пресинаптическим α_2 -адренорецепторам сохраняется механизм отрицательной обратной связи, и, следовательно, повышенного выделения норадреналина не происходит. При этом не возникает выраженной тахикардии.

К препаратам, обладающим преимущественным влиянием на постсинаптические α_1 -адренорецепторы, относится празозин. По α_1 -адреноблокирующей активности превосходит фентоламин в 10 раз. Основной эффект празозина – снижение артериального давления. Этот эффект обусловлен снижением тонуса артериальных, и в меньшей степени, венозных сосудов. Пульс изменяется мало. Действие его наступает через 30-60 мин и сохраняется в течение 6-8 ч. Применяют празозин в качестве антигипертензивного средства.

Средства, блокирующие β -адренорецепторы (β -адреноблокаторы)

Наиболее широко применяемым β -адреноблокатором является пропранолол (анаприлин, обзидан, индерал). Он блокирует β_1 - β_2 -адренорецепторы сердца и сосудов, а также других органов.

Блокируя β_1 -адренорецепторы сердца, пропранолол вызывает брадикардию и уменьшает силу и частоту сердечных сокращений. Снижается автоматизм миокарда.

При болюсном (быстрая внутривенная инъекция) введении пропранолола артериальное давление изменяется незначительно. Гипотензивный эффект пропранолола проявляется лишь при длительном его применении. Это связано с постепенным уменьшением ритма сердечных сокращений и снижением нагрузки на сосуды. Пропранолол практически полностью всасывается из пищеварительного тракта. Значительная часть его метаболизируется в печени, 90% связывается с белками плазмы. Период полураспада соответствует 4 ч. Пропранолол и его метаболиты выделяются почками.

Применяют пропранолол при лечении стенокардии (нарушение работы сердца вследствие недостаточного снабжения кислородом сердечной мышцы за счет нарушения коронарного кровообращения). Бета-блокаторы ингибируют β_1 -адренорецепторы миокарда, что приводит к уменьшению работы сердца и снижению его потребности в кислороде. Также β -

адреноблокаторы применяют при лечении гипертонической болезни. При длительном введении этих препаратов наблюдается постепенное и стойкое снижение артериального давления. Эффективны β -адреноблокаторы при различного рода аритмиях, например при мерцательной аритмии предсердий. В результате угнетения β_1 -адренорецепторов пропранолол снижает автоматизм и увеличивает время проведения возбуждения от предсердий к желудочкам. Пропранолол используют для устранения тахикардий различной этиологии (при тиреотоксикозе – увеличенное содержание тироксина в крови).

Возможны побочные эффекты: сердечная недостаточность, сердечный блок – нарушение проведения возбуждения от предсердий к желудочкам.

Синтезированы соединения, блокирующие преимущественно β_1 -адренорецепторы - метапролол, биспролол, атенолол, талинолол. Все эти препараты хорошо всасываются из желудочно-кишечного тракта, поэтому эффективны при приеме внутрь в виде таблеток. Максимальный эффект развивается через 1,5 ч и сохраняется около 5-6 ч.

Средства, блокирующие α - и β -адренорецепторы (α - и β -адреноблокаторы)

Препаратом, блокирующим оба типа адренорецепторов (β_1 , β_2 , α_1), является лабетолол. Применяют лабетолол в качестве антигипертензивного препарата. Лабетолол хорошо всасывается при энтеральном введении. Действует 8-10 ч.