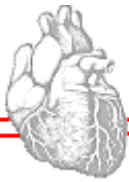


Sistemul Cardiovascular

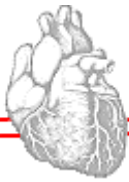
Cursul 9

Introducere în hemodinamică



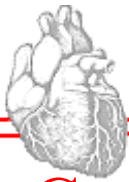
1. Circulația sanguină

- Funcția circulației este de a asigura nevoile țesuturilor, respectiv:
 - să transporte substanțe nutritive spre țesuturi;
 - să preia de la acestea produșii de catabolism și să-i îndepărteze;
 - să transporte hormonii dintr-o parte a corpului în alta;
 - să mențină homeostazia mediului intern, absolut necesară pentru o supraviețuire și funcționare optimă a celulelor.
- Circulația este împărțită în:
 - *circulația sistemică (marea circulație sau periferică);*
 - *circulația pulmonară (mica circulație).*



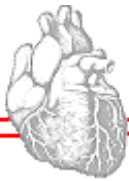
Caracterele morfo-funcționale ale vaselor sanguine

- Vasele sanguine au caracteristici speciale în fiecare țesut, dar există trăsături generale :
 - **Arterele** au rolul de a **transporta sângele** către țesuturi, la un regim de presiune înalt.
 - au perete vascular puternic, cu multe fibre elastice, care se destind dacă \uparrow fluxul de sânge (vase elastice).
 - **Arteriiolele** = cele mai mici ramificații ale sistemului arterial.
 - rol de **conducte de control** al fluxului sanguin local;
 - prezintă un perete muscular bine dezvoltat, care poate determina închiderea completă a arteriolei sau dilatarea ei semnificativă \Rightarrow reglarea fluxului sanguin local în funcție de nevoile tisulare.



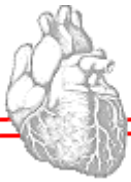
Caracterele morfo-funcționale ale vaselor sanguine

- **Capilarele** permit **schimburile transcapilare** între sânge și lichidul interstițial,
 - asigură nutriția țesuturilor și îndepărtarea produșilor de catabolism;
 - pereții capilari sunt foarte subțiri \Rightarrow un strat de celule endoteliale pe o membrană bazală și au numeroși *pori capilari* minusculi, permeabili pentru apă și substanțe cu masa moleculară mică.
- **Venulele colectează** sângele de la capilare.
- **Venele** funcționează ca și **conduce de transport pentru sânge** de la țesuturi înapoi la inimă și servesc ca **rezervoare de sânge** la un regim de joasă presiune,
 - peretele venos este subțire, prezintă fibre musculare netede care prin contracție sau relaxare pot controla întoarcerea venoasă, în funcție de nevoile circulației.



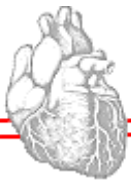
Caracteristicile structurale ale vaselor sanguine

Caracteristici ale vaselor	Aorta	Artere	Arteriole	Capilare	Venule	Vene	Vene cave
Diametrul	2 cm	4 mm	30 μm	8 μm	40 μm	5 mm	3 cm
Grosime perete	2 mm	1 mm	20 μm	1 μm	2 μm	0,5 mm	1,5 mm
Grosime/raza	1/5	1/2	>1	1/4	1/10	1/5	1/10
Endoteliu							
Elastina							
Muschi neted							
Colagen							



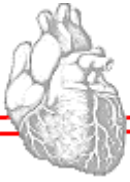
Repartiția volumului de sânge

- **În circulația sistemică** - 84% din volumul sanguin total:
 - în vene - **64%** (volumul de sânge „nestresat” din vasele cu complianță mare - **unstressed volume**);
 - în artere - **13%** (volumul de sânge „stresat” din vasele cu complianță redusă - **stressed volume**);
 - în arteriole și capilare - **7%**. \Rightarrow în capilare se găsește un volum \downarrow sânge, cu toate că aici au loc schimburile transcapilare.
- **În circulația pulmonară și inimă** - **16%** din volumul sanguin total, din care:
 - în inimă - 7% ;
 - în vasele pulmonare 9%.



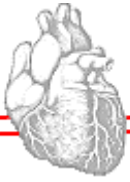
1. Caracteristicile morfo-funcționale ale fibrelor musculare netede din peretele vascular

- Structural, fibra musculară netedă este o celulă alungită, cu o lungime de 100-500 microni și diametrul 2-6 microni,
- Tipurile de fibre musculare netede:
 - **Tipul unitar**: cu organizare de tip *sincițiu funcțional*, deoarece prezintă **gap junctions**, care asigură comunicarea intercelulară și trecerea rapidă a stimulului de la o celulă la alta. Prezintă automatism.
 - **Tipul multiunitar**: fără gap junctions, fiecare fibră acționând separat. Nu prezintă automatism. Sunt sub control nervos.
- Organite speciale: **corpi denși** pe care se fixează miofilamentele de actină (îndeplinesc acest rol deoarece fibra musculară netedă nu prezintă benzi Z).

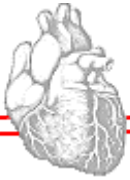


■ Proteine contractile:

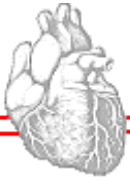
- **miozina** - în cantitate ↓ (de 15 ori mai redusă decât actina) și **actina**;
- organizate în miofilamente groase (de miozină) și subțiri (de actină), fără dispoziție ordonată în discuri (ca în cazul mușchiului striat);
- enzimă specială **myosin light chain kinaza (MLCK)**, cu rol ⇒ activarea lanțurilor ușoare ale miozinei (MLC) ⇒ inițierea cuplajului acto-miozinic;
 - **MLCK** este activată de o proteină reglatoare specifică (**calmodulina**) în prezența ionilor de Ca^{++} ;
 - **MLCK** este inactivată de o **fosfatază specifică** .



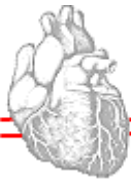
- **Proteine reglatoare:**
 - tropomiozina - cu rolul de a bloca situsurile de legare ale actinei,
 - locul troponinei este preluat de caldesmonă și calmodulină.
- **Unitatea morfo-funcțională:** mai multe miofilamente de actină, fixate de corpii denși și dispuse în apropierea unui miofilament de miozină.
- **Funcțional** fibra musculară netedă poate dezvolta o forță egală cu cea a mușchiului striat, dar cu o viteză de scurtare mai mică (datorită ↓ ATP-azelor miozinice).
- **Necesarul energetic** = ↓ (1/10-1/100 din necesarul mușchiului scheletic).
- **Sursa de energie:** glicoliza anaerobă și fosforilarea oxidativă.



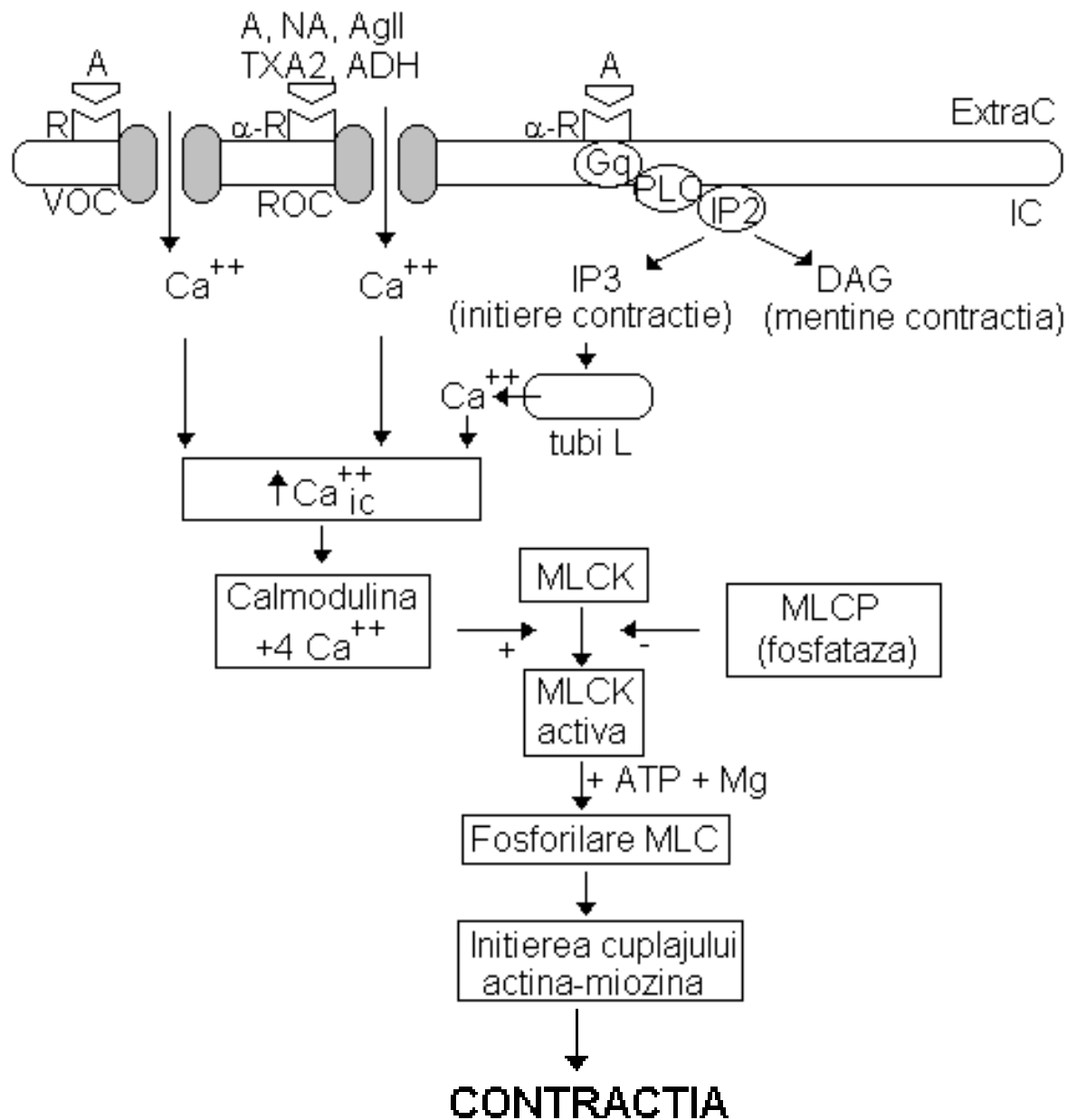
- **Potențialul de repaus** = între - 45 și - 75 mV.
- **Potențialul de acțiune:**
 - În fibrele de tip unitar (cu automatism): de la potențialul de repaus → se depolarizează lent → potențialul prag, când se declanșează PA,
 - activitatea lor este modulată de mecanismele reglatoare neuro-umorale (sistemul nervos vegetativ și substanțe biologice active).
 - În fibrele de tip multiunitar (fără automatism): declanșarea PA se face sub acțiunea unor stimuli,
 - activitatea lor este controlată de mecanismele reglatoare neuro-umorale;

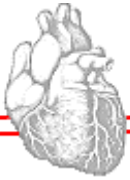


- prezintă o puternică inervație simpatică - plexurile nervoase perivasculare, ale căror terminații eliberează catecolamine cu acțiune pe receptorii adrenergici vasculari.
- Cuplajul excitație-contrație: necesită creșterea Ca^{++} citosolic.
- Sursa de Ca^{++} :
 - în vasele mari este intracelulară (tubii L);
 - în vasele mici intra- și extracelulară (de aceea blocantele canalelor de Ca^{++} pot reduce influxul de Ca^{++} în aceste fibre, determinând vasodilatație).

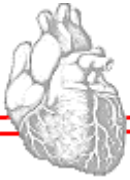


Cuplajul excitație-contrație farmaco-mecanică și mecanismul contracției în fibra musculară netedă





- **Cuplajul mecanic:** PA \Rightarrow deschiderea canalelor de Ca^{++} membranare \Rightarrow influx de Ca^{++} \Rightarrow activarea fosforilării miozinei și inițierea contracției.
- **Cuplajul farmaco-mecanic:** nu este inițiat de un PA, ci de diferiți agenți farmacologici \Rightarrow acționează pe receptorii specifici de pe suprafața fibrei musculare netede \Rightarrow \uparrow Ca^{++} citosolic prin:
 - a) **deschiderea canalelor de Ca^{++} membranare** \Rightarrow influx de Ca^{++} \Rightarrow \uparrow Ca^{++} citosolic. Cele mai importante tipuri de canale de Ca^{++} sunt:
 - de tip VOC - operate de voltaj - deschise de adrenalină;
 - de tip ROC - operate de receptor - deschise de adrenalină, noradrenalină, Ag II, TXA2, ADH .



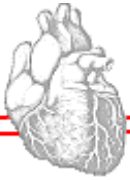
b) sinteză mesager secund_{IC} (mII_{IC}) ⇒ deschidere canale de Ca⁺⁺ de pe cisternele tubilor L ⇒ ↑ Ca⁺⁺ citosolic.

Ex: acțiunea adrenalinei pe receptorii α-adrenergici membranari → din inozitol difosfat (IP₂) se formează:

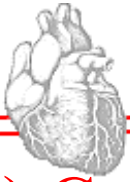
1) **inozitol trifosfat (IP₃)** - care inițiază contracția (prin activarea ieșirii Ca⁺⁺ din cisternele tubilor L);

2) **diacil glicerol (DAG)** - care menține contracția.

- **Mecanismul contracției** în fibra musculară netedă necesită ↑ Ca⁺⁺ citosolic ⇒ calmodulina + Ca⁺⁺ activează **MLCK** ⇒ Activarea lanțurile ușoare ale miozinei (le fosforilează) în prezența de ATP și a ionilor de Mg⁺⁺ ⇒ Activarea miozinei va antrena cuplajul acto-miozinic cu producerea contracției musculare.

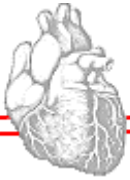


- **Mecanismul relaxării în fibra musculară netedă :**
 - prin activarea **pompelor de Ca^{++}** \Rightarrow eflux de Ca^{++} \Rightarrow $\downarrow\text{Ca}^{++}$ citosolic;
 - sub acțiunea unui **mII_{IC}**: AMPc sau GMPc \Rightarrow \uparrow efluxul de K^+ \Rightarrow hiperpolarizarea și hipoexcitabilitatea fibrei musculare.
- **Tonusul miogenic bazal** - fibrele musculare netede din peretele majorității arteriolelor prezintă o activitate contractilă spontană, independentă de controlul neuro-umoral.
 - Dacă \uparrow presiunea \Rightarrow peretele arteriolelor este întins \Rightarrow ca răspuns apare contracția fibrelor musculare netede \Rightarrow vasoconstricția.
 - Mecanismul stă la baza **autoreglării miogene** a fluxului sanguin.

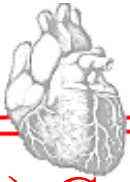


a) Controlul nervos al tonusului vascular

- SNVS formează plexuri nervoase perivasculare.
 - SNVS adrenergic - eliberează catecolamine cu acțiune pe receptorii adrenergici vasculari:
 - Rec α -adrenergici mediază vasoconstricția (VC);
 - Rec β_2 -adrenergici mediază vasodilatația (VD) (în special în vasele din mușchii scheletici, coronare, cerebrale).
 - SNVS colinergic - eliberează acetilcolina (ACh) → acționează indirect, prin intermediul NO (a cărei producție o stimulează) ⇒ VD;
 - acțiune în special în vasele din mușchii scheletici.

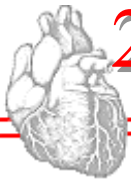


-
- **SNVP** - eliberează Ach → sinteză NO → vasodilatație,
 - are rol mult mai redus decât SNVS pe tonusul vascular.
 - **Sistemul nervos non adrenergic non colinergic (NANC)** - eliberează peptide cu rol VD sau VC,
 - are rol în special în vasele cerebrale și din tubul digestiv.



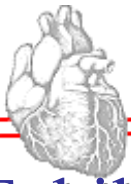
b) Controlul umoral și metabolic al tonusului vascular

- **Controlul umoral** al tonusului vascular este realizat de:
 - **Substanțe VC:** adrenalina, noradrenalina, Ag II, ADH (vasopresina);
 - **Substanțe VD:** adrenalina, estrogenii, progesteronul;
 - **Factori locali VC/VD:** histamina, serotonina, bradikinina (mediatorii inflamației), leucotrienele, TXA₂.
- **Controlul metabolic** este realizat prin cataboliții cu rol VD, dintre care rolul major pare deținut de **adenozină**, produsă în hipoxie ($\downarrow PO_2$), $\uparrow H^+$ (acumulare de acid lactic, corpi cetonici), $\uparrow K^+$, $\uparrow PCO_2$.



2. Rolul celulei endoteliale în vasomotricitate

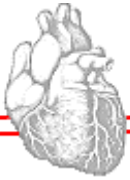
- Tip de celulă epitelială care:
 - tapetează suprafața internă a întregului sistem vascular;
 - la nivelul inimii formează endocardul.
- Endoteliul nu este o simplă barieră mecanică, ci are o serie de roluri fiziologice din ce în ce mai bine conturate:
 - Secretă factori VD și VC (în mod normal în echilibru).
 - Secretă factori pro- și antiagreganți plachetari + factori de control al coagulării (normal în echilibru).
 - Realizează o suprafață netedă, lucioasă, electroneutră, antiagregantă ⇒ menține echilibrul fluido-coagulant.
 - Controlează procesul de adeziune și migrare leucocitară, prin expresia diferitelor clase de molecule de adeziune.
 - Controlează mitogeneza.



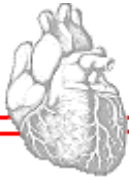
Echilibrul dintre sistemele de factori endoteliali VD și VC

a) Sistemul tromboxan A₂/prostaglandină I₂ (TXA₂/PGI₂)

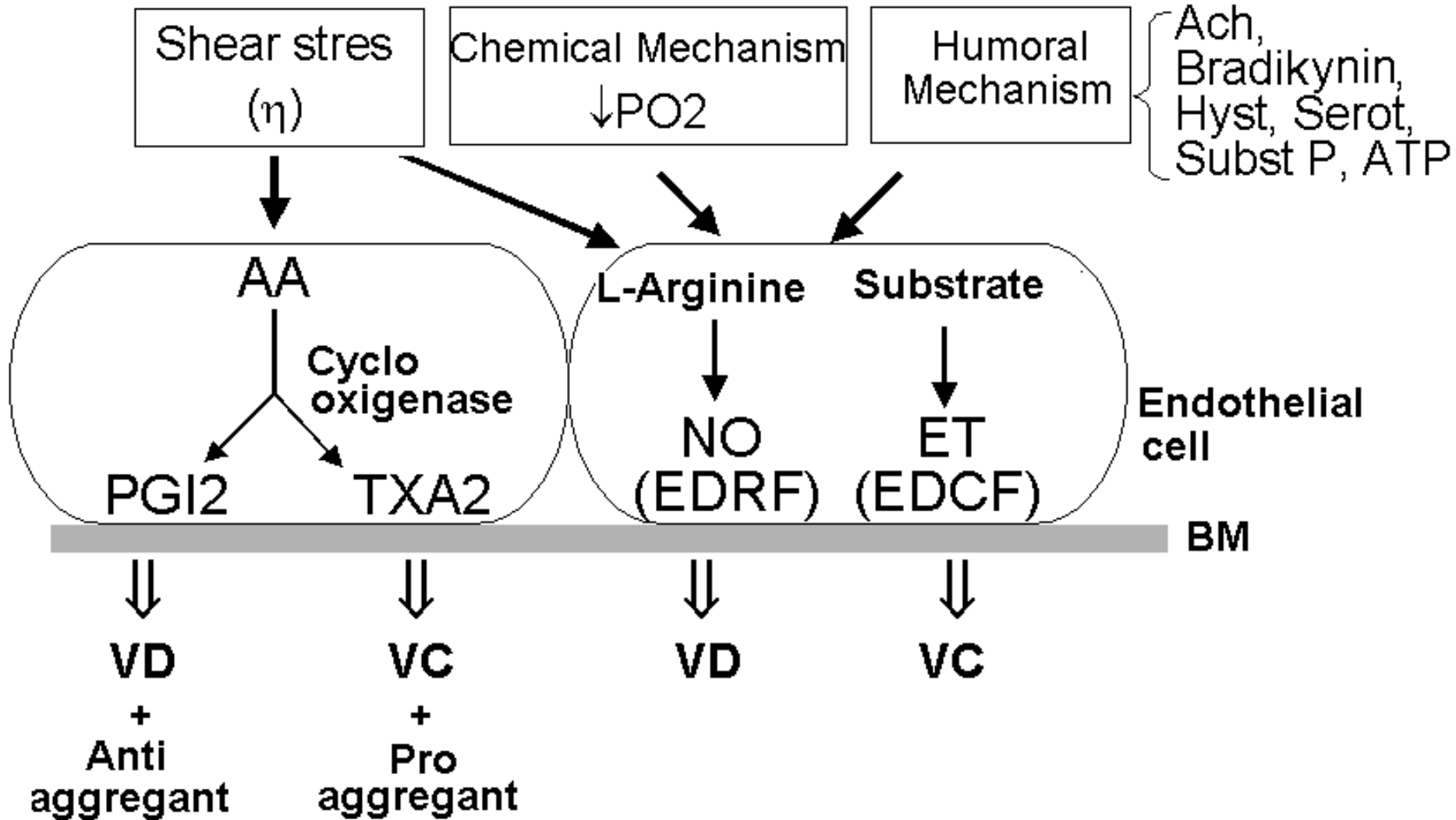
- produși de celula endotelială prin metabolizarea **acidului arahidonic**, pe calea *ciclooxigenazei*.
- Principalul stimul: **mecanic** (*shear stress*) - frecarea pe care o induce sângele asupra suprafeței endoteliale în timpul curgerii.
- Intensitatea stimulării depinde de vâscozitatea sângelui:
 - ↑ vâscozitatea ⇒ ↑ shear stress ⇒ ↑ metabolizarea acidului arahidonic.
- TXA₂ are efect: VC + proagregant.
- PGI₂ are efect opus: VD + antiagregant.

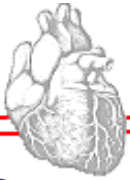


- b) Sistemul endotelină /monoxid de azot (ET/NO) -**
factori produși de celula endotelială sub acțiunea unor stimuli variați:
- mecanici (shear stress),
 - chimici (\downarrow PO₂ - hipoxia),
 - umorali - acțiunea unor substanțe biologice active asupra unor receptori specifici endoteliali:
acetilcolina, histamina, bradikinina, serotonina, substanța P.
 - Rolul principal al ET (EDCF): VC.
 - Rolul principal al NO (EDRF): VD.



Factorii VD și VC endoteliali: mecanism de sinteză și efecte





Dezechilibrul între factorii endoteliali VD și VC

- În condiții patologice - ateroscleroza, apare dezechilibrul între factori:
 - crește sinteza factorilor vasoconstrictori și proagreganți: TXA2 și ET, în detrimentul celor vasodilatatori și antiagreganți;
 - fenomenul este implicat în patogeneza cardiopatiei ischemice și a hipertensiunii arteriale.