

РОЛЬ ЭНДОТЕЛИЯ СОСУДОВ В ОБЩЕМ ГОМЕОСТАЗЕ**ЖУМАЕВА ГУЛРУХСОП АЛИЁРОВНА**

кандидат медицинских наук, доцент кафедры реабилитологии, народной медицины и физической культуры Ташкентской медицинской академии. Город Ташкент Республики Узбекистан. ORCID ID 0000-0001-8631-7890.

Резюме. Эндокринная активность эндотелия зависит от его функционального состояния, которое в значительной мере определяется поступающей информацией, им воспринимаемой. На эндотелии находятся многочисленные рецепторы к различным биологически активным веществам. Он воспринимает также давление и объем движущейся крови – так называемое напряжение сдвига, стимулирующее синтез против свёртывающих и сосудорасширяющих веществ.

Ключевые слова: гипертоническая болезнь, факторы риска, взаимодействия эндотелиальной системой, система тромбообразования.

ROLE OF VASCULAR ENDOTHELIUM IN GENERAL HOMEOSTASIS**JUMAYEVA GULRUKHSOR ALIYOROVA**

Candidate of Medical Sciences, associate professor of the department of Rehabilitation, Folk Medicine and Physical Culture of Tashkent Medical Academy. City of Tashkent of the Republic of Uzbekistan. ORCID ID 0000-0001-8631-7890.

Resume. Endocrine activity of the endothelium depends on its functional state, which is largely determined by the incoming information perceived by it. The endothelium contains numerous receptors for various biologically active substances. It also perceives the pressure and volume of moving blood - the so-called shear stress, which stimulates the synthesis of anticoagulants and vasodilators.

Key words: hypertension, risk factors, interactions of the endothelial system, thrombus formation system.

Актуальность работы. Исследования последних 10-15 лет существенно изменили представление о роли эндотелия сосудов в общем гомеостазе. Оказалось, что эндотелий синтезирует огромное количество биологически активных веществ, играющих весьма важную роль во многих процессах в норме и в патологии (гемодинамике, гемостазе, иммунных реакциях, регенерации и

др.). Наличие такой обширной эндокринной активности у эндотелия дало основание назвать его эндокринным деревом.

Эндокринная активность эндотелия зависит от его функционального состояния, которое в значительной мере определяется поступающей информацией, им воспринимаемой. На эндотелии находятся многочисленные рецепторы к различным биологически активным веществам. Он воспринимает также давление и объем движущейся крови – так называемое напряжение сдвига, стимулирующее синтез против свёртывающих и сосудорасширяющих веществ [1,10, 13, 16].

Биологически активные вещества, вырабатываемые эндотелием, действуют в основном паракринно (на соседние клетки) и аутокринно-паракринно (на эндотелий), но сосудистая стенка, структура динамичная. Ее эндотелий постоянно обновляется, отжившие фрагменты вместе с биологически активными веществами попадают в кровь, разносятся по всему организму и могут оказывать влияние на системный кровоток.

Повреждение эндотелия сосудов и обнаружение субэндотелиальных слоев запускает реакции агрегации, свертывания, препятствующие кровопотере, вызывает спазм сосуда, который может быть очень сильным и не устраняется денервацией сосуда, прекращается образование антиагреганта [2,8, 14, 17]. При кратковременном действии повреждающих агентов эндотелий продолжает выполнять защитную функцию препятствуя кровопотере. Но при продолжительном повреждении эндотелия, по мнению многих исследователей, эндотелий начинает играть ключевую роль в патогенезе ряда системных патологий (атеросклероз, гипертония и др.). Это объясняется участием эндотелия в активации ренин-ангиотензиновой и симпатической систем, переключением активности эндотелия на синтез оксидантов, вазоконстрикторов, агрегантов и тромбогенных факторов, а также уменьшение деактивации эндотелиальных биологически активных веществ из-за повреждения эндотелия некоторых сосудистых областей. Кроме перечисленных выше биологически активных веществ, эндотелий вырабатывает еще большое число вазоактивных факторов, участвующих в гемостазе.

Важная роль отводится фибронектину, фактору Виллебранда – синтезируемых в эндотелии и мегакариоцитах, которые способствуют прикреплению рецепторов тромбоцитов к коллагену и фибронектину сосудов, а также друг другу, т.е. усиливает адгезию и агрегацию тромбоцитов.

Биологически активные вещества эндотелия участвуют во многих механизмах гомеостаза, в том числе и в регуляции местного кровотока .

Сравнительно недавно было установлено, что основным эндотелийзависимым фактором расслабления является NO – оксид азота. Это

позволило объяснить, почему нитраты, в том числе нитроглицерин, являются весьма эффективными лекарствами, устраняющими спазм сосудов [5,7, 14, 16].

Совсем недавно установлено, что эндотелий также восприимчив к действию не только химических, но и чисто физических факторов, а именно скорости потока крови. В данной ситуации эндотелий выступает как некая саморегулирующая структура, оптимизирующая скорость потока для данного участка ткани.

Среди многочисленных веществ, продуцируемых эндотелиальными клетками, важную роль в сосудодвигательной реакции играют метаболиты арахидоновой кислоты [7,9, 14, 16].

Арахидоновая кислота и ее гидроперекисные производные приводят к образованию биологически активных веществ, которые спонтанно превращаются в соответствующие гидроксиэкозатетраеновые кислоты или ферментативно в лейкотриены, простагландины, тромбоксаны или простациклины [7,8, 12, 17].

В нормальном неповрежденном эндотелии, вероятно, содержится простоциклинминтетаза в количестве, достаточной для превращения всей или почти всей эндоперекиси в простациклин. При дисфункции эндотелиоцитов этого фермента недостаточно, и поэтому часть эндоперекиси превращается в тромбоксан А₂, вызывающий сужение сосудов, агрегацию тромбоцитов и тромбоз. Между тем, лейкотриен С₄ и Д₄ стимулируют эндотелиальные клетки к синтезу простациклина и фактора активации тромбоцитов (ФАТ), а также к связыванию нейтрофилов [7, 14].

Почти 140 лет прошло со времени первого описания ДОННЕ тромбоцитов человека и начала целенаправленного исследования их функциональной активности. По мере совершенствования физиологических, электронно-микроскопических, гематологических, биофизических, биохимических и других методов исследования более четко обозначается и раскрывается физиологическая роль кровяных пластинок человека и углубляются представления о роли их в гемостазе. Открываются новые физиологические функции, их широкий диапазон функциональной активности кровяных пластинок предполагает существование в тромбоцитах уникального сочетания структурно-функциональных систем, характерных для железистых и фагоцитирующих мышечных клеток. К настоящему времени показана важная роль тромбоцитов человека в гемостазе, защитных реакциях организма, включая иммунные и воспалительные процессы, депонировании и транспорте биогенных аминов, в укреплении сосудистой стенки, в патогенезе заболеваний системы крови, при атеросклерозе, при ревматических заболеваниях при других патологических состояниях.

В последние два десятилетия знания о биохимических основах адгезивно-агрегационных реакций тромбоцитов существенно расширились. Показано, что в физиологических условиях тромбоциты не агрегируют между собой и не приклеиваются к сосудистой стенке в силу того, что последняя постоянно генерирует простоциклин. Простоциклин образуется из арахидоновой кислоты [2,4, 5]. Механизм действия простоциклина связан с активацией аденилатциклазы фермента превращающего АТФ в и-АМФ. Последний, в свою очередь, активирует ферменты, приводящие к перемещению кальция из цитоплазмы в электроплотные гранулы, где он прочно связывается с белками.

Мощным ингибитором агрегации является также оксид азота. Он активирует гуанилатциклазу и способствует образованию ц-ГМФ. Последний уменьшает концентрацию ионов кальция в цитоплазме тромбоцитов, является синергистом простоциклина. Определенное значение в поддержании суспензионной стабильности тромбоцитов имеет белок тромбомодулин. При повреждении эндотелия обнажается субэндотелий, происходит экспрессия адгезивных белков и рецепторов на поверхности клеток, уменьшение агрегации простоциклина и антиагрегационной активности тромбомодулина. К белкам субэндотелия, связывающим клетки крови, относятся коллаген, фактор Виллибранда, тромбосподин, фибриноектин. Последний прикрепляет тромбоциты и макрофаги к коллагену. Фактор Виллебранда связывается с тромбоцитарными рецепторами-белками Iв и IIв, IIIа. С рецепторами IIв, IIIа связываются фибриноген, тромбосподин, фибронектин. Следует отметить, что данные рецепторы экспрессируются на поверхности тромбоцитов только после их активации высвобождения ионов кальция. Благодаря связыванию с адгезивными белками сосуда, тромбоциты распластываются на субэндотелии. Помимо тромбина, который взаимодействует с рецептором IIв, активацию тромбоцитов вызывают выделяющиеся из клеток при их повреждении фактор агрегации тромбоцитов АДФ, серотонин, и другие. Все эти агенты имеют специфические рецепторы на тромбоцитарной плазматической мембране. Связывание агонистов с рецепторами приводит к освобождению кальция из внутритромбоцитарных депо или способствует входу ионов кальция в тромбоциты. Свободный кальций, вышедший в цитоплазму из органелл или проникший из плазмы, активирует ряд протеаз, усиливает экспрессию рецепторов IIв, IIIа на плазматической мембране, вызывает сокращение контактильных белков и высвобождение из а-гранул тромбоцитов фактора Виллебранда, фибриногена, тромбосподина, фактора V, тромбоцитарного фактора IV, В-тромбоглобулина и других (реакция высвобождения), наряду с кальцием из электронноплотных гранул выходит АДФ и серотонин. Кальций активирует фосфолипазу A₂ и арахидоновая кислота начинает превращаться в

простогландины, а затем в более мощный естественный индуктор агрегации Тромбоксан А₂. Освобождается также фактор агрегации тромбоцитов (ФАТ) - продукт биотрансформации фосфолипидов АДФ серотонин. Простогландин G₂, H₂, тромбоксан А₂, ФАТ, взаимодействуя с соответствующими рецепторами, повышают концентрацию ионов и экспрессию рецепторов Пв, Ша, активируют агрегацию и адгезию тромбоцитов. Считается, что АДФ-индуктор однофазной и обратной агрегации тромбоцитов без их дегрануляции. Есть мнения, что это - двухфазная реакция, а при низких концентрациях АДФ отмечается тенденция к дезагрегации тромбоцитов. При добавлении в кровь АДФ происходит изменение формы тромбоцитов до диска или шара с шипами (псевдоподии), центролизация гранул и уменьшение энергетического потенциала, судя по потреблению АДФ, выделяется энергия, которая расходуется на преобразование мембранных структур и гранул тромбоцитов. При этом происходит ослабление связи Ca⁺² с мембранами, изменяется проницаемость мембран, и активный катион кальция появляется, внутри и вне тромбоцитов. Следует отметить, что для агрегации тромбоцитов под воздействием АДФ необходим фибриноген. Таким образом, один активированный тромбоцит активирует многие другие, высвобождаемые из тромбоцитов белки-фактор Виллебранда, фибриноген, тромбосподин служат клеем, который связывает тромбоциты друг с другом и между собой. Тромбосподин связывает тромбоциты с фибрином, коллагеном, эндотелицитами, моноцитами и макрофагами. Таким образом, тромбоциты и форменные элементы крови играют роль не только в образовании первичного клеточного тромба, но и в активации плазменного гемостаза. Они связывают поверхность, на которой происходит реакция активации факторов свертывания крови. Важную роль в патогенезе тромбоза могут играть и гемодинамические факторы, которые способны индуцировать синтез фактора роста тромбоцитов, в процессе адгезии тромбоцитов [1,3]. Гемодинамические параметры способны непосредственно активировать тромбоциты. При этом происходит высвобождение АДФ, АДФ и серотонина из плотных гранул тромбоцитов и приводит к агрегации этих клеток. Было сказано, что развитие агрегации тромбоцитов при гемодинамических нарушениях возможно даже в отсутствие в системе экзогенных агонистов. Этот процесс, по-видимому, опосредуется связыванием фибриногена с тромбоцитарными рецепторами Пв, Ша немаловажную роль в агрегации тромбоцитов отводят фактору Виллебранда. Связывание мультимерного фактора Виллебранда с Пв рецепторами тромбоцитов приводит к повышению внутриклеточной концентрации Ca⁺² в 2-3 раза, что вызывает конформационные изменения в рецепторах Пв, Ша и делает возможным связывание их с фактором Виллебранда.

В работах Симоненко В.Б. и соавт. показано, что имеется определённая ритмичность суточных колебаний агрегации тромбоцитов. Ритм суточных колебаний обусловлен функционированием «физиологических часов», расположенных в диэнцефально-гипоталамической области. Изменение суточного ритма агрегации тромбоцитов у больных с РА, по видимому, связано с нарушением функционального состояния этих «часов». Выраженная склонность тромбоцитов к агрегации в послеполуночные, вечерние и ночные часы у больных с РА второй и третьей степенью активности процесса может обуславливать определённый риск тромбообразования в вечерние и ночные часы [10,11, 16, 17].

Иванова О.В. и соавт., исследуя агрегационные способности пластинок у больных с РА, выявили увеличение размеров митохондрий и аппарата Гольджи, гипогранулярные и агранулярные тромбоциты, выброс содержимого агранул в вакуоли поверхностно-вакуолярной системы. По мнению автора, наличие большого количества агранулярных пластинок может быть обусловлено влиянием ЦИК на тромбоциты, сопровождающиеся выбросом содержимого агранул в участках воспаления при активации пластинок. Активация пластинок сопровождается утилизацией серотонина и других биологически активных пептидов в участках воспаления. Контакт тромбоцитов с ЦИК в кровотоке ведёт, с одной стороны к активации реакции выброса, с другой стороны, к возможному изменению физико-химических свойств мембран фрагментации тромбоцитов, увеличению их количества, изменению функциональных свойств, а также повышению проницаемости лизосомальных мембран тромбоцитов [6,9, 14, 15].

Результаты исследования тромбоцитов с использованием современных морфологических тестов свидетельствуют о значительных изменениях структуры и функции кровяных пластинок, отличающихся в зависимости от активности ревматоидного процесса. По данным люминисцентной микроскопии количество неактивированных тромбоцитов уменьшается на 53-64%, а содержание активированных, дегранулированных и агрегированных кровяных пластинок соответственно на 45.3; 493; 343%. Что свидетельствует о значительном возрастании реактивности тромбоцитов, достоверно возрастает агрегационная способность тромбоцитов. Наряду с этим, значительно увеличивается количество кровяных пластинок с признаком альтеративных изменений и явлениями парциального некроза. Причиной последнего является недостаточность энергетического обеспечения функций тромбоцитов, о чём свидетельствуют признаки повреждения митохондрий и их набухание, гомогенизация и лизис молочнокислых кристаллов, а также снижение содержания гликогена в цитоплазме тромбоцитов. При анализе состояния гликокаликса тромбоцитов, по современным представлениям в большой степени

определяющего их адгезивность и реактивность, у больных ревматическими заболеваниями выявлены существенные изменения, т.е. конформационные изменения гликокаликса. Последнее, видимо, связано с изменениями активности аденилатциклазы и связывания Ca^{2+} . При этом связывание Ca^{2+} в зонах алтерации гликокаликса резко ослаблено. В этих условиях активность фосфодиэстеразы, метоболизирующей цАМФ, поддерживалось на высоком уровне [7,8, 12, 13].

Описанные изменения свидетельствуют о дисбалансе вторичных мессенджеров, что в значительной мере объясняет гиперреактивность тромбоцитов.

Таким образом, нарушение функции кровяных пластинок при патологических состояниях, в первую очередь, связано с перестройкой плазменного гликокаликса и дисфункцией находящегося в нем рецепторного аппарата, дисбалансом в работе функционально ассоциированных с ним ферментных систем, таких как аденилатциклаза и фосфодиэстераза. Установленный эффект можно рассматривать как следствие взаимодействия тромбоцитов, у которых морфофункциональные свойства изменены, с гормональными регуляторными субстанциями, продуктами окислительного стресса и их дестабилизирующим воздействием, оказываемым на тромбоциты.

В заключение заметим, что многие вопросы, связанные с изучением роли и значения тромбоцитов в генезе артериальной гипертензии находятся в стадии исследования и разрешения. Выяснение этих вопросов, несомненно, внесёт существенные коррективы, как в представление о патогенезе заболевания, так и в существующие схемы лечения.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Агеев Ф.Т. Роль эндотелиальной дисфункции в развитии и прогрессировании сердечно-сосудистых заболеваний // Сердечная недостаточность. – 2003. – Т. 4. – № 1. – С. 22-24.
2. Басте З.А., Елисеева Л.Н., Хуако М.Х. и др. Диагностические возможности лазерной доплерографии в оценке эндотелиальной дисфункции при гипертонической болезни // Регионарное крово-обращение и микроциркуляция №1(13), 2005г. С. 11-13.
3. Баратова М.С., Атаева М.А., Жалолова В.З., Рахматова М.Р. Эффективность тиотриазолина при аритмиях // Вестник СМУС74. 2016. №2 (13)
4. Джумаева Г. А., Рахматова М. Р., Жалолова В. З., Мустафаева Ш. А. СРАВНИТЕЛЬНАЯ ОЦЕНКА ВЛИЯНИЕ БИСОПРАЛОЛА И ФИЗИОТЕНЗА НА ЭНДОТЕЛИЙ ЗАВИСИМУЮ ТРОМБОЦИТОПАТИЮ У БОЛЬНЫХ ГИПЕРТОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ // Биология и интегративная медицина. 2020. №1 (41). с 15-32
5. Жалолова В.З., Жумаева Г.А.2, Рахматова М.Р., Мустафаева Ш.А. Состояние эндотелиальных факторов у больных гипертонической болезнью // Тиббиётда янги кун – 2020. №2 (30/2)– С. 147-150

6. Жалолова В.З. , Жумаева Г.А. , Рахматова М.Р. , Кличова Ф.К. . Клинико фармакологические подходы лечения гипертонической болезни // Тиббиётда янги кун – 2020. - №1– С. 26-30
7. Жумаева Г.А. , Рахматова М.Р., Жалолова В.З. , Нурова З.Х.. Достигнутые успехи в изучении патогенеза и диагностики гипертонической болезни // Тиббиётда янги кун – 2020. - №1– С. 30-34
8. Жумаева Г.А. , Рахматова М.Р., Жалолова В.З., Биспролол и физиотенз при артериальной гипертензии// монография **LAP LAMBERT academic publishing RU 2020**
9. Жумаева Г.А. , Рахматова М.Р., Жалолова В.З., ХАРАКТЕР ВЛИЯНИЯ ФИЗИОТЕНЗА И КОНКОРА НА ФУНКЦИОНАЛЬНОЕ СОСТОЯНИЕ ЭНДОТЕЛИЯ И ТРОМБОЦИТАРНОЕ ЗВЕНО СИСТЕМЫ ГЕМОСТАЗА У БОЛЬНЫХ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ // Биология и интегративная медицина. 2019. №10 (38). URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/harakter-vliyaniya-fiziotenza-i-konkora-na-funksionalnoe-sostoyanie-endoteliya-i-trombotsitarnoe-zveno-sistemy-gemostaza-u-bolnyh> С 13-56
10. Хамидова З.Н., Рахматова М.Р., Шаджанова Н.С. Частота распространения гипертензивной нефропатии и особенности её течения у женщин фертильного возраста с артериальной гипертензией // Вестник СМУС74. 2016. №4 (15)- С. 55-58
11. Ибрагимов О.Б., Цыбулькин А.П., Минуллина И.Р. Определение активности фактора Виллебранда при помощи лазерного анализатора агрегации тромбоцитов // Клини. лаб. диагностика, 1998 3: – С. 13-18
12. Иваниц В.Т., Кузнецов Е.Н. Современные принципы анти-гипертензивной терапии. «Терапевтический архив» 2001 №1. стр. 59-62.
13. Иванова О.В., Соболева Г.Н., Карпов Ю.А. Эндотелиальная дисфункция - важный этап развития атеросклеротического поражения сосудов // Тер. арх. - 1997. - №6. - С. 75-78.
14. Иванова О.В., Рогоза А.Н., Балахонова Т.В., Соболева Г.Н., Атьков О.Ю., Карпов Ю.А. Определение чувствительности плечевой артерии к напряжению сдвига на эндотелии как метод оценки состояния эндотелийзависимой вазодилатации с помощью ультразвука высокого разрешения у больных артериальной гипертензией // Кардиология - 1998.- №3, – С.37-41.
15. Vittone F., Vessari D, Mozerro C et al. Evaluation of endothelium- dependent and independent vasodilatation in periferal microcirculatory bed by laser doppler floumetry: comparison with venous occlusion plethysmography // J hypertens, 2003; 21. - P.56-59
16. Waagstein F., Caidahl K., Wallentin I., et al. Long-term beta-blockade in congestive heart failure: effects of short-term and long-term metoprolol followed by withdrawal and readministration of metoprolol // Circulation 1989; 80: - P. 551-563.
17. Webb D., Vallance P. (Eds) Endothelial function in congestive heart failure // Am Heart J 1998- P.89-91