

ЧАСТИНА I. ПОРУШЕННЯ ФУНКЦІ ЕНДОТЕЛІЮ ТА СЕРЦЕВО-СУДИННА ПАТОЛОГІЯ

РОЗДІЛ 1. РОЛЬ ЕНДОТЕЛІЮ В ОРГАНІЗМІ: СТРУКТУРА Й ФУНКЦІ

Роль ендотелію в організмі полягає, передусім, у тому, що він узгоджує кровопостачання органу або тканини зі станом їх метаболізму. Саме тому дисфункція ендотелію або порушення його структури стає причиною низки захворювань. Так, може змінюватися навантаження на серце через підвищення тонуусу судин, що призводить до розвитку артеріальної гіпертензії, може порушуватися обмін речовин у самих судинах, що загрожує атеросклерозом і різноманітними ускладненнями (інсультами, інфарктами), може порушуватись діяльність ендокринної системи тощо.

За останні 15–20 років незаперечно встановлено те, що дисфункція ендотелію — провідний патогенетичний фактор багатьох захворювань серця та судин. У фізіологічних умовах ендотелій синтезує велику кількість біологічно активних речовин (БАР), частина яких є за всіма ознаками гормонами, різко порушуючи тим самим правило «одна клітина — один гормон». Синтезовані ендотелієм БАР мають антагоністичну дію. Але в кожному окремому випадку ендотелій узгоджує, урівноважує співвідношення цих речовин, адаптуючи рівень кровопостачання до потреб цих тканин.

Першим свідченням порушення стану ендотелію, його дисфункції є втрата здатності ендотеліальних клітин регулювати співвідношення синтезованих ними БАР. Як показали численні експериментальні й клінічні дослідження, дисфункція ендотелію лежить в основі серцево-судинної патології. Тому надзвичайно важливим є усвідомлення тих умов, в яких зберігається нормальна функція ендотелію, а також виокремлення основних факторів ризику, при яких ендотелій пошкоджується й сам може стати джерелом патологічного процесу або підтримати вже наявну патологію.

Натепер виявилось, що більшість медикаментозних засобів, які застосовуються для лікування захворювань серцево-судинної системи, в основному, або дублюють механізми захисту ендотелію, або вивільняють їх.

Виходячи з позицій вчення про гомеостаз, кожен орган, кожна структурна або функціональна система виконує свою специфічну функцію в фізіологічному стані організму. При патології, залежно від значення цих функцій, вони можуть посилюватися, слабшати або приймати інший характер.

Провідна роль у механізмах кардіопротекції належить модулюючій функції газоподібної речовини, що продукується ендотелієм, — оксиду азоту (NO).

Оксид азоту. Оксид азоту — потужний сигнальний фактор усієї вазорелаксуючої системи. Він настільки привернув увагу дослідників, що 1992 рік був навіть названий «роком оксиду азоту». Відкриття ролі цієї речовини дало можливість пояснити багато процесів регуляції серцево-судинної системи в нормі й при патології. Не випадково за відкриття сигнальної ролі оксиду азоту група вчених у складі R. Furchgott, L.S. Ignarro, F. Murad в 1998 р була удостоєна Нобелівської премії.

NO широко поширений у судинній системі, він утворюється не тільки в ендотелії судин, але й у тромбоцитах, макрофагах, нейтрофілах, у кулферівських клітинах печінки тощо.

Оксид азоту володіє унікальними регуляторними властивостями, беручи участь у діяльності майже всіх органів. Особливо важливою є сигнальна функція оксиду азоту: без нього неможлива жодна вазорелаксуюча реакція. Це чітко проявляється реакцією судин на ацетилхолін. У фізіологічних умовах ацетилхолін діє на мускаринові рецептори, стимулюючи синтез і виділення оксиду азоту, який слугує медіатором судинорозширювальних ефектів ацетилхоліну. Якщо оксид азоту не утворюється, реакція судини на ацетилхолін спотворюється або зменшується, через це у відповідь на введення ацетилхоліну в деяких хворих замість зниження артеріального тиску виникає гіпертензивна реакція. Тому характер реакції кровоносної судини на ацетилхолін є показником стану судини та визначається, в основному, здатністю ендотелію синтезувати оксид азоту (Gilligen D.M. et al., 1994; Duke C.K. et al., 1995; Furchgot R.F. et al., 1998). Пізніші численні експериментальні та клінічні дослідження виявили багатогранність функцій ендотелію. Виявилось й те, що ендотелій судин є не тільки селективним бар'єром між кров'ю й тканинами, а й залозою внутрішньої секреції, причому залозою незвичайною. Згідно з даними R. Furchgott і співавт., ендотелій — «серцево-судинний ендокринний орган, який здійснює зв'язок у критичних ситуаціях між кров'ю і тканинами».

Структурна організація ендотелію. Судинна стінка — динамічна структура, що складається з трьох основних шарів: інтими, медії та адвентиції. Основним компонентом інтими є ендотелій — моношар тонких

плоских клітин, що володіють дуже високою метаболічною та секреторною активністю. Ендотелій покритий глікокаліксом — мукополісахаридною плівкою, яка є першим бар'єром, що оберігає ендотеліальні клітини від ушкодження. Структура й властивості ендотелію є специфічними для певних тканин, відповідають їх функціям. За особливостями будови розрізняють три основних типи ендотеліальних клітин:

- безперервний (соматичний);
- фенестрований (вісцеральний);
- переривчастий (синусоїдний).

Безперервний ендотелій — найпоширеніший, його ендотеліальні клітини щільно прилягають одна до однієї, вони пов'язані між собою за допомогою щільних контактів; клітини містять безліч піноцитозних бульбашок, які беруть участь у транспорті метаболітів між кров'ю й тканинами. Ендотелій цього типу є характерним для капілярів скелетних м'язів, а також для капілярів, які формують гематоенцефалічний бар'єр. В останньому випадку ендотелій містить зменшену кількість бульбашок і характеризується наявністю щільніших контактів.

Фенестрований ендотелій включає фенестри — витончені ділянки, діаметром 50–80 нм. Фенестри полегшують транспорт речовин між кров'ю й тканиною. Найбільше фенестрованого ендотелію знаходиться в капілярних клубочках нирки, ендокринних залозах, ворсинках кишківника, в ендокринній частині підшлункової залози, печінці. Фенестри часто покриті діафрагмою. Діафрагма тонша за клітинну мембрану, при електронній мікроскопії в ній не виявляється тришаровості мембрани. У деяких органах (наднирниках) фенестри бувають дуже численними. Фенестри печінки й нирок не затягнуті діафрагмою. У печінці величина фенестри може контролюватися білком міозином та іонами кальцію. Багато гормонів, токсинів, медикаментозних засобів здатні змінювати діаметр фенестр. При зловживанні алкоголем, цирозі печінки, пухлинах відбувається дефенестрація ендотелію печінки.

Переривчастий ендотелій характеризується наявністю щілин між клітинами, базальна мембрана переривчаста. Переривчастий ендотелій знаходиться в органах, де відбувається обмін клітинами (наприклад, у кістковому мозку).

Структура ендотелію відрізняється деякими особливостями залежно від типу судин:

- в артеріях ендотелій має полігональну форму, клітини витягнуті уздовж осі артерії, щільно прилягають одна до одної; товщина складає близько 1 мкм, довжина — 30–90 мкм, ширина — 10–25 мкм;

- в артеріолах ендотеліальні клітини теж щільно прилягають одна до одної, наявні міоендотеліальні контакти — вирости ендотелію, які проникають через базальну мембрану й вступають у контакт із міоцитами; число таких контактів зростає по мірі наближення до капілярів, найбільше їх у ділянці прекапілярних сфінктерів [Rhodin J.A.G., 1963];
- у капілярах епітеліоцити розташовані в один шар, утворюючи стінку судини, покриту зовні базальною мембраною, у товщі якої місцями залягають відросчаті клітини — перицити; особливістю ендотелію капілярів є наявність численних мікропіноцитозних везикул, кількість яких у стоншених ділянках клітин досягає 40% обсягу ендотеліоцита; везикули можуть об'єднуватися в ланцюжки, утворюючи канали різної довжини; іноді ці канали пронизують клітину наскрізь. Везикули, стики між ендотеліальними клітинами, фенестри (отвори, які пронизують клітину) беруть участь у транспорті речовин. Ультраструктурний фібрилярний субстрат ендотелію забезпечує різні форми їх рухливості [Hammersen F., 1980]; набухання ендотелію може призвести до перекриття просвіту капіляра.

Структура ендотелію капілярів специфічна для кожного органу, відповідає його функції. Так, для капілярів шкіри характерним є ендотелію соматичного типу з безперервними ендотеліальним і базальним шарами. У цьому ендотелію відсутні фенестрації, у цитоплазмі є фібрилярні структури. Часто зустрічаються світлі ендотеліальні клітини, цитоплазма яких багата на мікрофіламенти. Будова й властивості ендотелію судин пульпи зубів характеризується підвищеною поглинальною здатністю, що є резервним фізіологічним механізмом тканинного захисту при запаленні пульпи.

Стінка лімфатичних капілярів складається з одних лише сплосчених ендотеліальних клітин, які товщають у ділянці розташування ядра. Ендотеліоцити лімфатичних капілярів приблизно в 4 рази більші за ендотеліальні клітини кровоносної системи, в них, крім звичайних органел, містяться лізосоми й залишкові тільця. Лімфатична система сполучається з позаклітинним простором через регульовані отвори в ендотеліальній вистилці лімфатичних капілярів і посткапілярів. Ендотеліальні клітини постійно оновлюються, фрагменти, що віджили, володіють коагуляційними властивостями, з подальшим руйнуванням; крім того, клітини виділяють у навколишнє середовище тканинні фактори, які володіють коагуляційними властивостями, — усе це сприяє постійному мікротромбоутворенню навіть у нормі. Але у фізіологічних умовах мікротромби швидко лізуються