

## Роль Эндотелия Сосудов В Регуляции Местного Кровотока

*Жумаева Гулрухсор Алиёровна<sup>1</sup>*

**Резюме:** Эндокринная активность эндотелия зависит от его функционального состояния, которое во многом определяется поступающей информацией, которую он воспринимает. На эндотелии имеются многочисленные рецепторы для различных биологически активных веществ.

**Ключевые слова:** артериальная гипертензия, факторы риска, взаимодействие с эндотелиальной системой, система тромбообразования.

**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 противосвертывающих и сосудорасширяющих веществ [1,10, 13].

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]. 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].

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, 11, 13].

<sup>1</sup> Кандидат медицинских наук, доцент кафедры реабилитологии, народной медицины и физической культуры Ташкентской медицинской академии

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 простаглицлины [7,8, 12].

В нормальном неповрежденном эндотелии, вероятно, содержится простоциклинсинтаза в количестве, достаточной для превращения всей или почти всей эндоперекиси в простаглицлин. При дисфункции эндотелиоцитов этого фермента недостаточно, и поэтому часть эндоперекиси превращается в тромбоксан  $A_2$ , вызывающий сужение сосудов, агрегацию тромбоцитов и тромбоз. Между тем, лейкотриен  $C_4$  и  $D_4$  стимулируют эндотелиальные клетки к синтезу простаглицлина 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 обнажаются 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 Виллебранда, тромбоспондин, фибриногены. Последний прикрепляет тромбоциты и макрофаги к коллагену. Фактор Виллебранда связывается с тромбоцитарными рецепторами-белками  $Ib$  и  $Iv$ ,  $IIIa$ . С рецепторами  $Iv$ ,  $IIIa$  связываются фибриноген, тромбоспондин, фибриногены. Следует отметить, что данные рецепторы экспрессируются на поверхности тромбоцитов только после их активации высвобождением ионов кальция. Благодаря связыванию с адгезивными белками сосуда, тромбоциты распластаются на субэндотелии. Помимо тромбина, который взаимодействует с рецептором  $Iv$ , активацию тромбоцитов вызывают выделяющиеся из клеток при их повреждении факторы 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  $II$  в,  $III$  а на плазматической мембране, вызывает сокращение контактильных белков и высвобождение из  $\alpha$ -гранул тромбоцитов фактора Виллебранда, фибриногена, тромбоспондина, фактора  $V$ , тромбоцитарного фактора  $IV$ ,  $B$ -тромбоглобулина и других (реакция высвобождения), наряду с кальцием из электроплотных гранул выходит АДФ и серотонин. Кальций активирует фосфолипазу  $A_2$  и арахидоновая кислота начинает превращаться в простагландины, а затем в более мощный естественный индуктор агрегации Тромбоксан  $A_2$ . Освобождается также фактор агрегации тромбоцитов (ФАТ) - продукт биотрансформации фосфолипидов АДФ серотонин. Простаглицлин  $G_2$ ,  $H_2$ , тромбоксан  $A_2$ , ФАТ, взаимодействуя с соответствующими рецепторами, повышают концентрацию ионов и экспрессию рецепторов  $II$  в,  $III$  а, активируют агрегацию и адгезию тромбоцитов. Считается, что АДФ-индуктор однофазной и обратной агрегации тромбоцитов без их дезагрегации. Есть мнения, что это - двухфазная реакция, а при низких концентрациях АТФ 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 АТФ, 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-факторы Виллебранда, фибриноген, тромбоспондин служат клеем, который связывает тромбоциты друг с другом и между собой. Тромбоспондин

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 АТФ, 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 II<sub>v</sub>, III<sub>a</sub> немаловажную роль в агрегации тромбоцитов отводят фактору Виллебранда. Связывание мультимерного фактора Виллебранда с I<sub>v</sub> рецепторами тромбоцитов приводит к повышению внутриклеточной концентрации Ca<sup>2+</sup> в 2-3 раза, что вызывает конформационные изменения в рецепторах II<sub>v</sub>, III<sub>a</sub> 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». Выявленная склонность тромбоцитов к агрегации в послеполуденные, 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].

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].

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<sup>2+</sup>. При этом связывание Ca<sup>2+</sup> в зонах алтерации гликокаликса резко ослаблено. В этих условиях активность фосфодиэстеразы, метоболизующей 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. Баратова М.С., Атаева М.А., Жалолова В.З., Рахматова М.Р. Эффективность тиотриазолина при аритмиях // Вестник СМУС74. 2016. №2 (13).
2. Джумаева Г. А., Рахматова М. Р., Жалолова В. З., Мустафаева Ш. А. Сравнительная оценка влияние бисопролола и физиотенза на эндотелий зависимую тромбоцитопатию у больных гипертонической болезнью // Биология и интегративная медицина. 2020. №1 (41). стр 15-32.
3. 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.
4. 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.
5. 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.
6. Жумаева Г.А. , Рахматова М.Р., Жалолова В.З., «Бисопролол и физиотенз при артериальной гипертензии» /монография LAP LAMBERT academic publishing RU 2020
7. 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). - С. 13-56.
8. Хамидова З.Н., Рахматова М.Р., Шаджанова Н.С. Частота распространения гипертонивной нефропатии и особенности её течения у женщин фертильного возраста с артериальной гипертензией // Вестник СМУС74. 2016. №4 (15)- С. 55-58.
9. Недогада С.В. Сравнительная оценка эффективности, безопасности и фармакоэкономические аспекты применения комбинаций эналаприлл + гидрохлортиазид у больных с артериальной гипертензией высокого риска. «Кардиология» 2005 г. №12 стр. 40-41.
10. Перепеч Н.Б., Михайлова И.Е. Современные б–адрено-болкаторы: диапазон свойств и обоснование предпочтений // Сердце: журнал для практикующих врачей. – М., 2004 – Т.3, №3 (15) – С. 130 – 136.
11. Beta-blocker Evaluation of Survival Trial Investigators. A trial on beta-blocker bucindolol in patients with advanced chronic heart failure // N Engl J Med 2001; 344:22: – P. 1659-1667.
12. Beta-blockers in heart failure. Commentary // The Lancet.-2003.-Vol.362.-P.2-3
13. Blann A.D., Nuqvi T., Walte M., McCollum C.N. Von Willebrand factor and endothelial damage in essential hypertension // J Hum Hypertens 1993; 7:2: – P. 107—111.
14. Bouzamondo A, Hulot JS, Sanchez P, Lechat P. Beta-blocker benefit according to severity of heart failure // Eur J Heart Fail 2003; 5: – P. 281-289.