

DOI <https://doi.org/10.30525/978-9934-26-446-7-18>

ENDOTHELIAL DYSFUNCTION AND HAEMOSTATIC DISORDERS: COMMON PATHOGENETIC MECHANISMS

ЕНДОТЕЛІАЛЬНА ДИСФУНКЦІЯ ТА ПОРУШЕННЯ СИСТЕМИ ГЕМОСТАЗУ: ЗАГАЛЬНІ ПАТОГЕНЕТИЧНІ МЕХАНІЗМИ

Kotiuzhynska S. G.

*Doctor of Medicine, Professor,
Vice-Rector for Research
and Educational Work, Professor
at the Department of General
and Clinical Pathological Physiology
Odesa National Medical University
Odesa, Ukraine*

Котюжинська С. Г.

*доктор медичних наук, професор,
проректор з науково-педагогічної
роботи, професор кафедри загальної
та клінічної патологічної фізіології
Одеський національний медичний
університет
м. Одеса, Україна*

На сьогоднішній день порушення системи гемостазу розглядаються як основна причина смерті та непрацездатності населення розвинених країн, не дивлячись на розробку численних методів їх профілактики та лікування. Тому, взаємозв'язок процесів розвитку дисфункції ендотелію і порушення зсідання крові не викликає сумнівів.

Загальноновизнаним є той факт, що ендотелій судин відіграє провідну роль в забезпеченні гемостатичних реакцій організму за рахунок синтезу антикоагулянтів і протромбогенних речовин, продукує вазоконстриктори та вазодилатори, бере участь у запальних реакціях, синтезуючи інтерлейкіни та хемокіни, а також регулює ріст клітин [6, с. 74]. У фізіологічних умовах ендотелій забезпечує трофіку тканин і виконує захисну функцію. При порушенні функції або структури ендотелію істотно змінюється спектр біологічно активних речовин, що продукуються ним. Ендотелій починає секретувати агреганти, коагулянти, вазоконстриктори та інші фактори, які сприяють генералізації патологічного процесу [4, с. 87].

Основною ланкою патогенезу ендотеліальної дисфункції вважається порушення синтезу ендотеліальних факторів у відповідь на ушкодження, а саме, оксиду азоту (NO) та ендотеліну-1. NO регулює активність і послідовність запуску всіх інших біологічно активних речовин, що продукуються ендотеліоцитами, викликає не тільки розширення судин, а й блокує проліферацію гладком'язових клітин, перешкоджає адгезії клітин крові та має антиагрегатні властивості [1, с. 73]. При тривалому впливі ушкоджувальних чинників (гемодинамічне перевантаження, гіпоксія, інтоксикації, запалення) відбувається виснаження і збочення функції ендотелію. Наслідком цього є утворення

супероксид-аніону та ендотеліну-1. При цьому вільні радикали є своєрідною пасткою для молекул NO, блокуючи їхній фізіологічний вплив на судини [5, с. 83].

Уявлення про ендотеліальну дисфункцію, насамперед, як про порушення NO-залежної регуляції склалося тому, що NO бере безпосередню участь у регуляції практично всіх функцій ендотелію, а система його синтезу до того ж є найчутливішою до ушкодження будь-якої природи.

Проведені нами дослідження показали, що одноразове і пролонговане (21 день) інгібування NO-синтазної активності у щурів (введення N^wNLA в дозі 15 мг/кг і 3 мг/кг маси тіла, відповідно, у вигляді 1 % водного розчину внутрішньочеревно) призводило до підвищення агрегаційної активності тромбоцитів і значного підвищення коагуляційних властивостей крові. Таким чином, гіперкоагуляційний зсув гемостатичного потенціалу крові, що розвивався в організмі піддослідних тварин на тлі дефіциту NO, підтверджував його важливу роль в регуляції системи гемостазу.

Одночасно у наших дослідах ми звернули увагу на те, що ступінь активації перших етапів згортання був мінімальним, тоді як активність фібринолізу зростала більше, ніж у 1,8 рази. Слід зазначити, що найактивнішим компонентом фібринолізу була саме його неферментативна ланка. І, незважаючи на можливу множинність цього ефекту, все ж таки він здебільшого був зумовлений дією гепарину, особливо з огляду на гіпоксичний фактор активації процесу.

Кінцевим ефектом зниження ендотелієм секреції NO за умов блокування активності NO-синтази є зниження активності цГМФ-залежної протеїнкінази, яка зменшує активність K-Ca²⁺-каналів, перешкоджаючи їхньому відкриттю та виходу іонів калію і кальцію, що призводить до вазоконстрикції, а надалі – до ішемії і тканинної гіпоксії [1, с. 72].

При механічному, хімічному або токсичному пошкодженні судинної стінки відбувається контактна активація гемостатичних механізмів ендотеліоцитів. При цьому інтима судин синтезує та експресує тромбопластин, який ініціює подальше прогресування реакцій клітинного та плазмового гемостазу [3, с. 15]. Підсумком ушкодження ендотелію стає набуття ним прокоагулянтних властивостей. Цей патологічний процес може посилюватися гіпоксією, накопиченням продуктів порушеного метаболізму, застосуванням вазопресорних препаратів [9, с. 23].

Саме тканинна гіпоксія активує опасисті клітини, внаслідок чого вивільняється велика кількість вазоактивних речовин, зокрема й гепарину, які впливають на стан мікроциркуляторного русла – є в'язкість, об'ємний кровотік і судинну проникливість [2, с. 527].

Проведений нами аналіз стану системи гемостазу у хворих на ішемічну хворобу серця, виявив підвищення кількості фібриногену

в середньому в 2 рази відносно показників контрольної групи на тлі дефіциту антитромбіну III (на 39,1 %), що свідчило про розвиток стійкої гіперкоагуляції у хворих. Ми вважаємо, що гіперкоагуляція зумовлена підвищеним споживанням гепарину, спрямованим на нейтралізацію активованих чинників згортання крові, які виробляються безпосередньо самим ушкодженим ендотелієм судин. При цьому, активніша корекція реологічних властивостей крові при ендотеліальній дисфункції призводить до виснаження функціональних можливостей опасистих клітин і, як наслідок, – зниження концентрації гепарину в крові з подальшими порушеннями в системі гемостазу.

Останніми роками встановлено, що ендотеліальна дисфункція в сучасному розумінні – це не тільки патологія стінки судин, а й глибока і складно організована система порушень і компенсаторно-приспосувальних реакцій. Дані літератури свідчать, що в її розвитку беруть участь вік, паління, дисліпідемія, дефіцит L-аргініну і NO, оксидативний стрес і генетичні дефекти, запалення та ішемічно-реперфузійні ушкодження ендотелію [7, с. 100; 8, с. 1312]. Усі ці фактори тісно взаємопов'язані між собою, і їхній вплив на розвиток дисфункції ендотелію та порушення системи гемостазу важко розділити.

Викладені дані дають можливість зробити висновок, що судинна стінка відіграє надзвичайно важливу роль у забезпеченні гемостатичних реакцій. У здоровому організмі незалежно від причин, що спричинили порушення цілісності стінки судини або зміну її функціональної активності, відбувається ініціація процесів, спрямованих, з одного боку, на запобігання або зменшення вираженості геморагічних проявів, а з іншого боку – на обмеження процесів тромбоутворення. Однак, наявність патологічних станів, що супроводжуються дисбалансом протромбогенних і антитромбогенних судинних факторів, може сприяти розвитку неконтрольованої коагуляції крові.

Таким чином, гіперкоагуляція є не тільки наслідком функціональної неспроможності ендотелію, а й активним учасником її розвитку та прогресування. Сам ендотелій судин є не тільки органом-мішенню в розвитку порушень з боку системи гемостазу, а й ефектором у патогенезі його ускладнень.

Вважаємо, що сукупний аналіз показників функціонального стану ендотелію та системи гемостазу є необхідною умовою для своєчасної корекції та запобігання судинним захворюванням різного генезу, успішного проведення відновлювальних і профілактичних заходів.

Література:

1. Котко Д. М., Гончарук Н. Л., Левон М. М., Шевцов С. М. Особливості впливу оксиду азоту на людину в умовах спокою, фізичної

активності та патології. *Науковий часопис Національного педагогічного університету імені М. П. Драгоманова. Серія 15. Науково-педагогічні проблеми фізичної культури (фізична культура і спорт)*. 2021. № 12(144). С. 71–79. DOI: 10.31392/NPU-nc.series15.2021.12(144).16

2. Котюжинська С. Г., Уманський Д. О. Ендотеліальна дисфункція в патогенезі судинних катастроф при серцево-судинних захворюваннях. *Запорозький медичний журнал*. 2017. Т. 16, № 4. С. 525–530.

3. Кравець О. В., Схалов В. В., Седінкін В. А., Багуніна О. О. Патолофізіологія системи згортання крові при загальній тепловій травмі (науково-літературний огляд). *Emergency Medicine (Ukraine)*. 2023. Vol. 19, No. 1. P. 14–20. DOI: 10.22141/2224-0586.19.1.2023.1550

4. Маруніч Р. Ю., Горницька О. В., Гудзенко А. В., Сальник О. О., Грабовський О. О., Березницький Г. К., Макогоненко Є. М. Роль ендотелію в регуляції агрегатного стану крові в нормі, при атеросклерозі та артеріальній гіпертензії. *Фізіологічний журнал*. 2021. Т. 67. № 3. С. 87–99.

5. Олещук О. М., Черноמידз А. В. Значення системи оксиду азоту у функціонуванні шлунка в нормі та при патології. *Медична та клінічна хімія*. 2016. Т. 18. № 2. С. 84–95. DOI: 10.11603/mcch.2410-681X.2016.v0.i2.6679

6. Талаєва Т. В. Ендотеліальна дисфункція в патогенезі артеріальної гіпертензії: нові методи діагностики. *Журнал НАМН України*. 2023. Т. 29. № 1–2. С. 73–85. DOI: 10.37621/JNAMSU-2023-1-2-6

7. Яремчук О. З. Вплив модуляторів синтезу оксиду азоту на показники гемостазу при експериментальному антифосфоліпідному синдромі. *Медична та клінічна хімія*. 2020. Т. 22. № 1. С. 99–106. doi.10.11603/mcch.2410-681X.2020.v.i1.10988

8. Trimaille A., Hmadeh S., Matsushita K., Marchandot B., Kauffenstein G., Morel O. Aortic stenosis and the hemostatic system. *Cardiovasc Res*. 2023. 119(6). P. 1310–1323. DOI: 10.1093/cvr/cvac192.

9. Zuchi C., Tritto I., Carluccio E., Mattei C., Cattadori G., Ambrosio G. Role of endothelial dysfunction in heart failure. *Heart Fail Rev*. 2020. Vol. 25(1). P. 21–30.