

УДК 617.127-018.74-092

Котюжинская С.Г., Уманский Д.А., Погулич Ю.В., Лиходед А.Н. *

ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ЭНДОТЕЛИАЛЬНОЙ ДИСФУНКЦИИ ПРИ НАРУШЕНИИ СИСТЕМЫ ГЕМОСТАЗА

Одесский национальный медицинский университет

Представлены современные данные о механизмах возникновения и развитии различных патологических состояний при участии системы гемостаза. На сегодняшний день тромботические осложнения рассматриваются как основная причина смерти и нетрудоспособности населения развитых стран, несмотря на разработку многочисленных методов их профилактики и лечения. Эндотелий сосудов, вырабатывая различные биологически активные вещества, играет чрезвычайно важную роль в обеспечении гемостатических реакций. Дефект сосудистой стенки является важным начальным звеном сердечно-сосудистого континуума, по существу определяющего непрерывное развитие патологии, от факторов риска до развития патологического состояния и смертельного исхода. Не вызывает сомнения взаимосвязь процессов развития дисфункции эндотелия и нарушения свертываемости крови. Гиперкоагуляция является не только следствием функциональной несостоятельности эндотелия, но и активным участником ее развития и прогрессирования. Эндотелий сосудов является не только органом-мишенью в развитии тромбоза, но и эффектором в патогенезе его осложнений. Показана роль дефицита гепарина в патогенезе гиперкоагуляции, что обусловлено повышенным его потреблением при эндотелиальной функции, направленным на нейтрализацию активированных факторов свертывания крови, которые вырабатываются непосредственно поврежденным эндотелием сосудов. Развитие стойкой гипогепаринемии вызвано непосредственно гибелью или повреждением тучных клеток на фоне прогрессирующей эндотелиальной дисфункции. При этом, более активная коррекция реологических свойств крови при эндотелиальной дисфункции, в свою очередь, приводит к истощению функциональных возможностей тучных клеток и как следствие – снижению концентрации гепарина в крови с последующими нарушениями в системе гемостаза.

Ключевые слова: эндотелиальная дисфункция, система гемостаза, оксид азота, гепарин.

Данная работа является фрагментом научно-исследовательской работы «Патофизиологические механизмы эндотелиальной дисфункции и нарушений системы гемостаза при метаболическом синдроме», № госрегистрации 0110U006637.

Система гемостаза – защитная система организма, обеспечивающая поддержание жидкого состояния крови в сосудистом русле, что является одним из основных условий целостности и жизнедеятельности организма. Анализ данных литературы и экспериментальных материалов позволяет сделать вывод, что свертывание крови – это проявление общей закономерности, обеспечивающей гомеостаз внутренней среды организма [8,11,21].

В жизнедеятельности организма феномен тромбообразования может иметь различное значение. С одной стороны, благодаря формированию тромба при нарушении целостности кровеносных сосудов, организм защищается от кровопотери, с другой – тромбообразование внутри сосуда ведет к нарушению кровотока и трофики жизненно важных органов и тканей, что является важным этапом в патогенезе многих заболеваний [11,21,25].

Однако очень многие патологические состояния как приобретенного, так и наследственного характера, могут сопровождаться спонтанным образованием тромбов или повышенной кровоточивостью. На сегодняшний день наиболее распространенные виды патологии системы гемостаза – это тромбоземболический синдром и тромбозы [11,25]. Несмотря на разработку мно-

гочисленных методов их профилактики и лечения, тромбозы рассматриваются как основная причина смерти и нетрудоспособности населения развитых стран [8,12,29,33].

Изменение нормальных параметров кровотока может послужить причиной развития процесса тромбообразования, особенно при сопутствующем поражении целостности сосудистой стенки или тромбофилических проявлений. Кроме того, выраженное нарушение физиологических условий кровотока само способно приводить к повышению коагулологического потенциала крови, повреждать тромборезистентные свойства эндотелиоцитов и активировать клеточный гемостаз.

Исследования последних лет показали, что наличие генетических дефектов сопряжены с повышенным риском развития тромбофилии на фоне манифестации ишемии и гипоксии, как в магистральных сосудах, так и в микроциркуляторном русле при атеросклерозе, сахарном диабете, гестозах, почечной недостаточности, онкологических состояниях и др. [1,4,15]. При этом отмечается дисбаланс ангиогенных и антиангиогенных факторов роста, эндотелиальных, тромбоцитарных факторов, тесно связанных с нарушениями гемостаза, что способствует развитию генерализованной эндотелиальной

* Матеріали надані оргкомітетом VII Пленуму Українського наукового товариства патофізіологів та науково-практичної конференції «Інтегративні механізми патологічних процесів: від експериментальних досліджень до клінічної практики», присвяченої 110-річчю з дня народження члена-кореспондента АМН СРСР, професора М.Н. Зайка (м. Полтава 11-12 жовтня 2018 р.)

дисфункции [10,13,18].

Общепризнанным является тот факт, что эндотелиальные клетки имеют полифункциональные возможности. Эндотелий сосудов, вырабатывая различные биологически активные вещества, принимает непосредственное участие в синтезе антикоагулянтов и протромбогенных веществ, продуцирует вазоконстрикторы и вазодилататоры, участвует в воспалительных реакциях, синтезируя интерлейкины и хемокины, а также регулирует рост клеток [7,9,22]. Активность эндотелия в физиологических условиях обеспечивает трофику тканей и выполняет защитную функцию. При нарушении функции или структуры эндотелия существенно меняется спектр выделяемых им биологически активных веществ. Эндотелий начинает секретировать агреганты, коагулянты, вазоконстрикторы и другие факторы при этом многие из них способствуют генерализации патологического процесса.

Основным звеном патогенеза эндотелиальной дисфункции является нарушение синтеза эндотелиальных факторов в ответ на повреждение эндотелиоцитов различными токсическими факторами [3,24,29,32]. Одними из важнейших эндотелиальных факторов являются оксид азота (NO) и эндотелин-1, дисбаланс которых приводит к дисфункции эндотелия [7,9,18].

При длительном воздействии повреждающих факторов (гемодинамическая перегрузка, гипоксия, интоксикации, воспаление) происходит истощение и извращение функции эндотелия. Интенсивная продукция перекисных радикалов нарушает баланс между защитными и повреждающими воздействиями на стенку сосуда, которые реализуют свое повреждающее действие через усиление процессов оксидативного стресса [20,28]. Следствием этого является образование супероксид-аниона и эндотелина-1 [27]. При этом свободные радикалы являются своеобразной ловушкой для молекул оксида азота (NO), блокируя их физиологическое воздействие на сосуды [20,23,26].

Представление об эндотелиальной дисфункции прежде всего как о нарушениях NO-зависимой регуляции сложилось потому, что оксид азота принимает непосредственное участие в регуляции практически всех функций эндотелия, а система его синтеза к тому же является наиболее чувствительной к повреждению любой природы [17]. Так, известно, что NO регулирует активность и последовательность запуска всех остальных биологически активных веществ, продуцируемых эндотелиоцитами [30,31]. NO не только вызывает расширение сосудов, но и блокирует пролиферацию гладкомышечных клеток, препятствует адгезии клеток крови и обладает антиагрегантными свойствами [15,16].

Проведенные нами исследования показали, что однократное и пролонгированное (21 день) ингибирование NO-синтазной активности у крыс (введение N^wNLA в дозе 15 мг/кг и 3 мг/кг массы

тела, соответственно, в виде 1% водного раствора внутривенно) приводило к повышению агрегационной активности тромбоцитов и выраженному повышению коагулирующих свойств крови [2]. Таким образом, развивающийся гиперкоагуляционный сдвиг гемостатического потенциала крови в организме подопытных животных на фоне дефицита NO подтверждает его важную роль в регуляции гемостаза.

Однако в наших опытах мы обратили внимание, что степень активации первых этапов свертывания была минимальной, в то время как активность фибринолиза возрастала более чем в 2 раза, причем наиболее активным компонентом фибринолиза являлось именно его неферментативное звено. И, несмотря на возможную множественность этого эффекта, все же он в основном обусловлен действием гепарина, особенно учитывая гипоксический фактор активации процесса [2,5].

Конечным эффектом снижения секреции NO эндотелием в условиях блокирования активности NO-синтазы является снижение активности цГМФ-зависимой протеинкиназы, которая снижает активность K-Ca²⁺-каналов, препятствуя их открытию, выходу ионов калия и кальция, что приводит к вазоконстрикции, а впоследствии - к ишемии и тканевой гипоксии [2,13].

При механическом, химическом или токсическом повреждении сосудистой стенки происходит контактная активация гемостатических механизмов эндотелиоцитов. При этом интима сосудов синтезирует и экспрессирует тромбопластин, который инициирует дальнейшее прогрессирование реакций клеточного и плазменного гемостаза [11,19]. Итогом повреждения эндотелия становится приобретение им прокоагулянтных свойств. Этот патологический процесс может усугубляться гипоксией, накоплением продуктов нарушенного метаболизма, применением вазопрессорных препаратов [13,18,22].

Именно тканевая гипоксия активирует тучные клетки, в результате чего выделяется большое количество вазоактивных веществ, в том числе и гепарина, влияющих на состояние микроциркуляторного русла – вязкость, объемный кровоток и сосудистую проницаемость [21,24,29].

Проведенный нами анализ системы гемостаза у больных ИБС без инструментальных признаков атеросклероза выявил повышение количества фибриногена в среднем в 2,37 раза относительно показателей контрольной группы на фоне дефицита на 35,18 % антитромбина III, что свидетельствовало о развитии стойкой гиперкоагуляции у больных. Мы полагаем, что гиперкоагуляция обусловлена повышенным потреблением гепарина, направленным на нейтрализацию активированных факторов свертывания крови, которые вырабатываются непосредственно самим поврежденным эндотелием сосудов при ИБС. При этом, более активная коррекция реологических свойств крови при эндотели-

альной дисфункции, в свою очередь, приводит к истощению функциональных возможностей тучных клеток и как следствие – снижение концентрации гепарина в крови с последующими нарушениями в системе гемостаза [6,7,16].

Выделяемые тромбоцитами вещества не только ускоряют дальнейшую агрегацию тромбоцитов, но и могут повреждать эндотелий. В последние годы установлено, что активация и агрегация тромбоцитов происходят под действием большого числа физиологических агонистов (индукторов), отличающихся друг от друга химической структурой и «точкой приложения» на тромбоцит (АДФ, адреналин, коллаген, ристомин) [4,8,19].

Таким образом, эндотелиальная дисфункция в современном понимании – это не только патология стенки сосуда, но и глубокая и сложная организованная система нарушений и компенсаторно-приспособительных реакций. Данные литературы свидетельствуют, что в ее развитии принимают участие возраст, курение, дислипидемия, дефицит L-аргинина и NO, оксидативный стресс и генетические дефекты, воспаление и ишемическо-реперфузионные повреждения эндотелия [1,17,23]. Все эти факторы тесно взаимосвязаны между собой, и их влияние на развитие дисфункции эндотелия и нарушения системы гемостаза трудно разделить.

Изложенные данные дают возможность заключить, что сосудистая стенка играет чрезвычайно важную роль в обеспечении гемостатических реакций. В здоровом организме вне зависимости от причин, вызвавших нарушение целостности или изменение функциональной активности стенки сосуда, происходит инициация процессов, направленных, с одной стороны, на предупреждение или уменьшение выраженности геморрагических проявлений, а с другой стороны – на ограничение процессов тромбообразования. Однако, наличие патологических состояний, сопровождающихся дисбалансом протромбогенных и антитромбогенных сосудистых факторов, может способствовать развитию неконтролируемой коагуляции крови.

Не вызывает сомнения взаимосвязь процессов развития дисфункции эндотелия и нарушения свертываемости крови. Гиперкоагуляция является не только следствием функциональной несостоятельности эндотелия, но и активным участником ее развития и прогрессирования. Эндотелий сосудов является не только органом-мишенью в развитии тромбоза, но и фактором в патогенезе его осложнений.

Таким образом, совокупный анализ показателей функционального состояния эндотелия и системы гемостаза является необходимым условием для своевременной коррекцией и предотвращения сосудистых заболеваний разного генеза, успешного проведения восстановительных и профилактических мероприятий.

References

1. Bebyakova NA, Hromova AV, Feliksova OM. Vzaimosvyaz' perifericheskoy vazokonstrikcii s polimorfizmom T-786S gena ehndotelial'noj sintazy oksida azota [Interrelation of peripheral vasoconstriction with T-786C polymorphism of the endothelial nitric oxide synthase gene]. *Fundamental'nye issledovaniya*. 2013;12(2):176-179 (Russian).
2. Gozhenko AI, Kotyuzhinskaya SG, Reutov VP. Rol' oksida azota v fiziologii i patologii sistemy gemostaza [The role of nitric oxide in the physiology and pathology of the haemostatic system]. *Odesa*; 2005. 139 p. (Russian).
3. Kalinin RE, Suchkov IA, Pshennikov AS. Endotelial'naya disfunkciya i sposoby eyo korrekcii pri obliteriruyushchem ateroskleroze [Endothelial dysfunction and methods of its correction with obliterating atherosclerosis]. *M: GEOTAR-Media*, 2014. 152 p. (Russian).
4. Kovaleva ON, Ambrosova TN. Patogenez i lechenie trombocitarnykh narushenij v kardiologii [Pathogenesis and treatment of platelet abnormalities in cardiology]. *Har'kov: Tornado*, 2013. 80 p. (Russian).
5. Kondashevskaya MV. Sovremennye predstavleniya o roli geparina v gemostaze i regulyacii fermentativnoj i gormonal'noj aktivnosti [Modern concepts of the role of heparin in hemostasis and the regulation of enzymatic and hormonal activity]. *Vestnik Rossijskoj Akademii medicinskih nauk*. 2010;7:35-43. (Russian).
6. Kotyuzhinskaya SG, Umanskiy DA. Rol' geparina v patologii lipid-transportnoj sistemy [The role of heparin in the pathology of the lipid transport system]. *Klinichna ta eksperymental'na medycyna*. 2016;2:112-118. (Russian).
7. Kotyuzhinskaya SG, Umanskiy DA. Endotelial'naya disfunkciya v patogeneze sosudistykh katastrof pri serdechno-sosudistykh zabolevaniyakh [Endothelial dysfunction in the pathogenesis of vascular accidents in cardiovascular diseases]. *Zaporozhskij medicinskij zhurnal*. 2017;16(4):525-530. doi: 10.14739/2310-1210.2017.4.105305 (Russian).
8. Kuznik BI. Kletochnye i molekulyarnye mekhanizmy regulyacii sistemy gemostaza v norme i patologii [Cellular and molecular mechanisms of hemostasis regulation in norm and pathology]. *Chita: Ekspres-izdatel'stvo*, 2010. 217 p. (Russian).
9. Maksimenko AV, Turashev AD. Funkcii i sostoyanie ehndotelial'nogo glikokaliksa v norme i patologii [Functions and condition of endothelial glycocalyx in norm and pathology]. *Ateroskleroz i dislipidemii*. 2011;2:4-17. (Russian).
10. Mel'nikova YuS. Endotelial'naya disfunkciya kak central'noe zveno patogeneza hronicheskikh boleznej [Endothelial dysfunction as the central link of the pathogenesis of chronic diseases]. *Kazanskiy medicinskij zhurnal*. 2015;96(4):659-666. (Russian).
11. Momot AP. Patologiya gemostaza. Principy i algoritmy kliniko-laboratornoj diagnostiki [Pathology of hemostasis. Principles and algorithms of clinico-laboratory diagnostics]. *SPb.: Format*, 2006. p. 208. (Russian).
12. Panchenko EP. Antikoagulyantnaya terapiya v kardiologii: vchera, segodnya zavtra [Anticoagulant therapy in cardiology: yesterday, today, tomorrow]. *Kardiologiya*. 2010;7:4-7. (Russian).
13. Shevchenko YuL, Stojko YuM, Gudymovich VG. Disfunkciya i povrezhdenie ehndotelija (patofiziologiya, etiologiya, diagnostika, klinicheskie proyavleniya i lechenie) [Dysfunction and damage to the endothelium (pathophysiology, etiology, diagnosis, clinical manifestations and treatment)]. *M: Lika*, 2015. p. 166. (Russian).
14. Aronow HD, Beckman JA. Parsing Atherosclerosis The Unnatural History of Peripheral Artery Disease. *Circulation*. 2016;134:438-440.
15. Liu D, Jiang Z, Dai L, Zhang X, Yan C & Han Y. Association between the -786T>C1 polymorphism in the promoter region of endothelial nitric oxide synthase (eNOS) and risk of coronary artery disease: a systematic review and meta-analysis. *Gene*. 2014;545(1):175-183. doi:10.1016/j.gene.2013.09.099
16. Gozhenko A, Kovalevskaya L, Kotyuzhinskaya S, Zhukov V. Atherosclerosis: new achievements and failures. *J. of Health Sciences*. 2014;4(4):101-114.
17. Dellinger PR, Mitchell M, Andrew R. The role of iNOS and eNOS in the in vivo reduction of gut glutamine consumption after endotoxin treatment in mice. *FASEB J*. 2013;41(2):232-239.
18. Gungor ZB, Sipahioglu N, Sonmez H, Ekmekci H, Toprak S, Ayaz G, Gurel CB, Mutlu T, Ulutin T & Sipahioglu F. Endothelial dysfunction markers in low cardiovascular risk individuals: comparison of males and females. *J. Med. Biochem*. 2017;36:62-72. doi: 10.1515/jomb-2016-0030
19. Flaumenhaft R. Protein disulfide isomerase as an antithrombotic target. *Trends Cardiovasc. Med*. 2013;23:264-8. doi: 10.1016/j.tcm.2013.03.001
20. Förstermann U, Sessa W. Nitric oxide synthases: regulation and function. *Eur. Heart J*. 2012;33:829-837. doi: 10.1093/eurheartj/ehr304.
21. Furie B, Furie BC. Mechanisms of thrombus formation. *N. Engl. J. Med*. 2008;359:938-49. doi: 10.1056/NEJMra0801082
22. Goberdhan S, Chiew SK, Syed J. Tender endothelium syndrome: combination of hypotension, bradycardia, contrast induced chest pain, and microvascular angina. *Case Reports in Cardiology*. 2016;2016:101-104.

23. Habib S, Ali A. Biochemistry of nitric oxide. *Ind. J. Clin. Biochem.* 2011;26:3-17. doi:10.1007/s12291-011-0108-4.
24. Jasuja R, Furie B, Furie BC. Endothelium-derived but not platelet-derived protein disulfide isomerase is required for thrombus formation in vivo. *Blood.* 2010;116:4665-74. doi: 10.1182/blood-2010-04-278184
25. Kazmi RS, Boyce S, Lwaleed BA. Homeostasis of hemostasis: the role of endothelium. *Semin. Thromb. Hemost.* 2015;41(6):549-555.
26. Lei J. Nitric oxide a protective molecule in the cardiovascular system. *Nitric Oxide.* 2013;35:175-185.
27. Michael T, Gewaltig M, Kojda G. Vasoprotection by nitric oxide: mechanisms and therapeutic potential. *Cardiovascular research.* 2012;55:250-260.
28. Niu W, Qi Y. An updated meta-analysis of endothelial nitric oxide synthase gene: three well-characterized polymorphisms with hypertension. *Plos. One.* 2011;6(9):24266. doi:10.1371/journal.pone.0024266.
29. Rubanyi GM. The role of endothelium in cardiovascular homeostasis and diseases. *J. Cardiovasc. Pharmacol.* 2013;22(4):S1-S4.
30. Snyder SH, Bredt DS. Biological roles of nitric oxide. *Sci. Amer.* 2012;266:68-71.
31. Li J, Wu X, Li X, Feng G, He L & Shi Y. The endothelial nitric oxide synthase gene is associated with coronary artery disease: A meta-analysis. *Cardiology.* 2010;116:271-278. doi: 10.1159/000316063.
32. Verma S, Anderson TJ. Fundamentals of endothelial function for the clinical cardiologist. *Circulation.* 2012;115 (5):546-549.
33. Violi F, Ferro D. Clotting activation and hyperfibrinolysis in cirrhosis: implication for bleeding and thrombosis. *Semin. Thromb. Hemost.* 2013; 39(4):426-33. doi: 10.1055/s-0033-1334144.

Реферат

ПАТОГЕНЕТИЧНІ ОСОБЛИВОСТІ ЕНДОТЕЛІАЛЬНОЇ ДИСФУНКЦІЇ ПРИ ПОРУШЕННІ СИСТЕМИ ГЕМОСТАЗУ

Котюжинська С.Г., Уманський Д.О., Погулич Ю.В., Лиходід О.М.

Ключові слова: ендотеліальна дисфункція, система гемостазу, оксид азоту, гепарин

Представлені сучасні дані щодо механізмів виникнення і розвитку різних патологічних станів за участю системи гемостазу. На сьогоднішній день тромботичні ускладнення розглядаються як основна причина смерті та непрацездатності населення розвинених країн, не дивлячись на розробку численних методів їх профілактики та лікування. Ендотелій судин, виробляючи різні біологічно активні речовини, відіграє надзвичайно важливу роль в забезпеченні гемостатичних реакцій. Дефект судинної стінки є важливою початковою ланкою серцево-судинного континууму, по суті визначає безперервний розвиток патології, від факторів ризику до розвитку патологічного стану і смертельного результату. Не викликає сумнівів взаємозв'язок процесів розвитку дисфункції ендотелію і порушення згортання крові. Гіперкоагуляція є не тільки наслідком функціональної неспроможності ендотелію, а й активним учасником її розвитку і прогресування. Ендотелій судин є не тільки органом-мішенню в розвитку тромбозу, але і ефектором в патогенезі його ускладнень.

Показана роль дефіциту гепарину в патогенезі гіперкоагуляції, що обумовлено його підвищеним споживанням в ендотеліальній функції, спрямованим на нейтралізацію активованих факторів згортання крові, які виробляються безпосередньо пошкодженим ендотелієм судин. Розвиток стійкої гіпогепаринемії викликано безпосередньо загибеллю або пошкодженням тучних клітин на тлі прогресуючої ендотеліальної дисфункції. При цьому, слід зазначити, що більш активна корекція реологічних властивостей крові при ендотеліальній дисфункції, в свою чергу, призводить до виснаження функціональних можливостей тучних клітин і як наслідок - зниження концентрації гепарину в крові з подальшим порушенням в системі гемостазу.

Summary

PATHOGENETIC FEATURES OF ENDOTHELIAL DYSFUNCTION UNDER HEMOSTASIS IMBALANCE

Kotuzhynska S. G., Umanskiy D.O., Pogulych Yu. V., Lyhodid O. M.

Key words: endothelial dysfunction, hemostasis, nitric oxide, heparin.

This article presents current data on the mechanisms of the onset and development of various pathological conditions maintained by the hemostasis system. To date, thromboses are considered as the main cause of death and disability in developed countries, despite the numerous techniques available for their prevention and treatment. Vascular endothelium by producing various biologically active substances plays an extremely important role in providing hemostatic reactions. Defect of the vascular wall is an important starting point of the cardiovascular continuum and to the point determines the development of ongoing pathology, from risk factors to the occurrence of the pathological condition and even death. There is no doubt that there is a relationship between the processes of development of endothelial dysfunction and the disruption of blood clotting. Hypercoagulation is not only a consequence of the functional inconsistency of the endothelium, but is actively involved into its development and progression. Vascular endothelium is not only a target organ in the development of thrombosis, but also an effector in the pathogenesis of its complications. The articles describes the role of heparin deficiency in the pathogenesis of hypercoagulation that is caused by increased heparin consumption in endothelial functioning aimed at neutralization of activated clotting factors, which are produced directly by the damaged vascular endothelium. The development of persistent hypoheparinemia is caused directly by death or injury of mast cells against the background of progressive endothelial dysfunction. In this case it is important to point out that more active correction of the rheological properties of blood in endothelial dysfunction, in turn, leads to depletion of the functional capacity of mast cells and as a consequence to a decrease in the concentration of heparin in the blood with subsequent disturbances in the hemostasis system.