

ment of total cardiovascular risk in patients with arterial hypertension and obesity. Correction of carbohydrate, lipid profile and adipokine with the metabolic neutrality of different groups of drugs may produce positive impact on the formation of common cardiovascular risk and contribute to the final point of the overall cardiovascular mortality and cardiovascular events.

A cluster of metabolic disorders, including hypertension, abdominal obesity, insulin resistance, dyslipidemia and glucometabolic disorders is a risk factor for adverse cardiovascular events, the risk in the development of type 2 diabetes and in particular in the development of such complications as myocardial infarction, stroke, micro- and macroangiopathy that increases the overall cardiovascular mortality. All major components of the metabolic syndrome are mutually aggravating as they have a common pathogenesis and metabolic disturbances in the system leads to the launch of the cascade of pathological changes that contribute to the progression and worsening of metabolic syndrome components. Initial metabolic disorders of carbohydrate, lipid and adipokines metabolism are asymptomatic and appear for a long period before the progression of metabolic syndrome become apparent. Atherosclerosis, myocardial infarction and cerebral stroke in most cases are diagnosed during of progression of disease and may result in complications. And the possibility of early detection of metabolic disorders is promising for early correction and prevention of such manifestations of cardiometabolic diseases as hypertension, coronary heart disease, type 2 diabetes mellitus. The article presents the major historical theories on pathogenesis and pathophysiology of the metabolic syndrome: glucocentral, lipocentral and adipokinocentral theory.

The study of the metabolism of carbohydrates, lipids, in relation with the activity of adipokines will expand our understanding of the complex molecular mechanisms in the development of obesity, insulin resistance, and hypertension. The study of therapeutic effects produced by antihypertensive, lipid-lowering and glucose-lowering drugs in the treatment of metabolic syndrome opens new perspectives for scientific research in designing combined drugs that can eliminate the phenomenon of polypharmacy in the correction of metabolic syndrome.

УДК: 616.831-005.1-07:616.133.33-018.74-07

Бойків Н.Д.

РОЛЬ ЕНДОТЕЛІУ В ПАТОГЕНЕЗІ ГОСТРИХ РОЗЛАДІВ МОЗКОВОГО КРОВООБІГУ

У статті висвітлено основні функції ендотелію та роль їх порушень у патогенезі гострих розладів мозкового кровообігу. Відомо, що ендотелій судин у фізіологічних умовах протидіє вазоспазму і внутрішньосудинному зсіданню крові. При гострих розладах мозкового кровообігу спостерігається структурне та функціональне ушкодження судинної стінки з порушенням вазодилататорних, антиагрегантних, антикоагулянтних властивостей ендотелію. Порушення тонусу судинної стінки та реологічних властивостей крові погіршують мікроциркуляцію навколо вогнища ураження, посилюючи ішемію. З іншого боку, у відповідь на ушкодження, ішемію та гіпоксію ендотелій здатний синтезувати чинники, які беруть участь у його регенерації. Розуміння цих складних механізмів дозволить вдосконалити діагностику та лікування інсульту.

Ключові слова: ішемічний інсульт, геморагічний інсульт, ендотелій.

Наукове дослідження є частиною комплексної наукової роботи "Ураження нервової системи різного генезу" (№ державної реєстрації: 0105U007862; шифр теми: ІН.26.02.0001.05).

За сучасними уявленнями ендотелій – це ендошаровий пласт спеціалізованих клітин, котрий вистилає зсередини кровеносні, лімфатичні судини та камери серця [13]. Особливістю ендотелію церебральних капілярів є ущільнення міжклітинних контактів, дрібні інтрацелюлярні пори, та активний транспорт молекул, який потребує значних енергетичних затрат, що у сумі забезпечує можливість вибіркової проникності через гематоенцефалічний бар'єр [4]. Крім бар'єрної, функції ендотелію полягають в підтримці судинного тонусу і структури; регуляції про- , антикоагулянтних, фібринолітичних властивостей крові; регуляції адгезії лейкоцитів та тромбоцитів на своїй поверхні; продукції чинників, які сприяють росту судин і їх інгібіторів [3,4,13,15].

У фізіологічних умовах ендотеліальний бар'єр зсунутий у бік підтримки вазодилатації. Ро-

зслаблення гладком'язових клітин судинної стінки викликають простагландин, ендотеліальний фактор гіперполяризації, С-пептид, адреномедулін. Проте найбільше значення у вазодилатації, відповідно до сучасних уявлень, надається оксиду азоту (NO) [4, 17].

NO утворюється шляхом окиснення L-аргініну за участю фермента NO-синтази (NOS), котра існує у вигляді трьох ізоформ – нейрональної (nNOS), ендотеліальної (eNOS) та індукційної (iNOS). nNOS та eNOS, так звані конститутивні синтази оксиду азоту, є ферментами зі стабільною активністю, та регулюють багато фізіологічних процесів [19]. Синтезований ендотеліальними клітинами оксид азоту пригнічує утворення ендотеліну-1, зменшує надмірні ефекти таких судинозвужувальних факторів, як тромбоксан A2, ангіотензин, а також опосередковує судино-

розширювальні ефекти ендотеліязалежних вазодилаторів [17, 31, 34, 39]. Він виявляє сильну протизапальну дію: блокує стимульовану цитокінами експресію адгезивних молекул ендотелію (VCAM-I, E-селектин) та хемотаксичних пептидів моноцитів, зменшує адгезію нейтрофілів і моноцитів, перетворення останніх у макрофаги [37, 38]. Окрім того, NO запобігає тромбоутворенню шляхом гальмування агрегації та адгезії тромбоцитів, експресії активуючого тромбоцити фактора [13, 34].

При впливі різноманітних пошкоджуючих чинників (механічних, інфекційних, метаболічних, імунокомплексних) здатність ендотелію синтезувати оксид азоту зменшується, тоді як утворення судинозвужуючих чинників зберігається або ж навіть збільшується, тобто формується стан, котрий визначається як дисфункція ендотелію [4, 13]. Ендотеліальну дисфункцію внаслідок порушення синтезу NO вважають однією з причин виникнення ішемічного інсульту [3, 7]. Досліджена патогенетична роль порушення продукції NO у виникненні вазоспазму та вторинної ішемії при субарахноїдальних крововиливах [11, 12, 44].

На відміну від конститутивних синтаз, iNOS експресується переважно макрофагами, індукується прозапальними цитокінами, ендотоксинами і при несприятливих умовах може призводити до цитотоксичної гіперпродукції оксиду азоту [4]. Несприятливий вплив підвищеної активності iNOS виявляється при формуванні вогнища інфаркту в мозку. Реперфузія після часткової або повної ішемії головного мозку індукує утворення надлишкових кількостей активних форм кисню, зокрема супероксиданіону, котрий легко вступає в реакцію з оксидом азоту, утворюючи токсичний пероксинітрид (ONOO⁻), що потенціює подальше пошкодження тканин [4]. Пік утворення супероксиданіону реєструється відразу після відновлення кровотоку в ішемізованій ділянці і утримується впродовж 2 годин. Пошкоджуюча дія на ендотелій судин виявляється у порушенні ендотеліальної відповіді на вплив високих концентрацій вуглекислого газу, продукції ендотеліальних факторів релаксації судинної стінки, підвищенні адгезивності тромбоцитів, зростанні проникності ендотелію та гематоенцефалічного бар'єру, руйнуванні ендотеліоцитів. Фаза реперфузійного пошкодження співпадає в часі з максимумом продукції супероксиданіону. Гіперпродукція оксиду азоту, в основному за рахунок підвищеної активності iNOS, та утворення його сполуки з активними формами кисню призводить до накопичення вільних радикалів і смерті клітин шляхом некрозу та апоптозу в ішемізованих тканинах мозку в гострий період розвитку ішемічного інсульту [1]. Також показано, що пригнічення iNOS у мишей з інтрацеребральною гематомою зменшує набряк мозку навколо зони крововиливу [22].

Ендотелій тісно пов'язаний із системою гемоваскулярного гомеостазу та значною мірою регулює її стабільність і, в першу чергу, активацію

внутрішньосудинного зсідання. Цілісність ендотеліального покриву, його реактивність по відношенню до тромбоцитів, факторів зсідання є важливою умовою для нормального функціонування головних підрозділів системи гемостазу. Ендотелій має три рівні антиадгезивного захисту:

1. Перший підтримує нуклеотидаза, нечутлива до ацетилсаліцилової кислоти, екто-АДФ-аза, CD39. Ці білки інгібують первинну адгезію, а також АДФ-, колаген-арахідон-індуковану агрегацію тромбоцитів.

2. Другий рівень – це система ейкозаноїдів – простагландинів E2 і E12, котрі здійснюють антитромбоцитарну функцію шляхом збільшення цАМФ і зниження концентрації вільного кальцію в цитоплазмі тромбоцитів.

3. Третій рівень – система оксиду азоту.

Антикоагулянтна функція ендотелію здійснюється шляхом експресії на його поверхні тромбомодуліну, котрий здатний зв'язувати тромбін. При цьому тромбін активує протеїн С, який разом із протеїном S розщеплює фактори Va і VIIIa, таким чином пригнічуючи зсідання крові. Синтез активаторів та інгібіторів плазміногену забезпечує фібринолітичну активність ендотелію. У відповідь на стимуляцію (прозапальними цитокінами, ендотоксинами, тромбіном, гіпоксією, вільними радикалами кисню) ендотеліоцити відповідають активацією та зміною скерованості впливу на гемостаз, появою прокоагулянтних властивостей за рахунок наступних механізмів: звільнюється фактор Віллебранда з тілець Вейбла-Паллада; на ендотеліальних клітинах знижується кількість тромбомодуліну; ендотеліоцити експресують на своїй поверхні тканинний фактор; ендотеліальні клітини секретують інгібітор активатора плазміногену; змінюється фосфоліпідний склад зовнішньої поверхні мембрани ендотеліальних клітин та з'являються рецептори для ферментних комплексів коагуляційного каскаду; ендотеліальні клітини синтезують ряд додаткових показників, що беруть участь у коагуляційному гемостазі, у тому числі індукований гіпоксією активатор фактора X [8].

На різних стадіях мікроциркуляторно-клітинного каскаду при інсультах спостерігаються зміни як функціональні стану ендотелію, так і його структурне ушкодження (розрив, коагуляційний некроз) зі збільшенням проникності базальної мембрани, трансендотеліальних контактів для лейкоцитів та рідини на фоні пригнічення абсорбції. Це призводить до дисфункції гематоенцефалічного бар'єру, формування цитотоксичного набряку глії, посилення тромботичних і оксидантних реакцій, загибелі життєво важливих нейронів та збільшення вогнища ураження [3, 10, 48]. Унаслідок набряку мозку та виникнення вогнища некрозу тканин при ішемічному і геморагічному інсультах спостерігається надходження в кров тканинного фактора та інших активних субстанцій, що володіють прокоагулянтними властивостями.

За проведеними дослідженнями, у 57 % хворих на ішемічний інсульт спостерігається гіпер агрегація тромбоцитів, що призводить до реологічних порушень крові, підвищуючи її в'язкість, погіршення церебральної мікроциркуляції [6, 49]. Виявлено підвищення вмісту фактора Віллебранда при ішемічних інсультах, що вказує на патогенетичну роль ендотеліальної дисфункції та зростання адгезивної активності тромбоцитів у розвитку цієї патології [26]. Ще одним чинником, який свідчить про структурне ушкодження ендотелію в гострому періоді інсультів, є збільшення вмісту тромбомодуліну в крові [28]. Досліджено, що при атеротромботичному та кардіоемболічному типах ішемічного інсульту різко збільшена концентрація тромбоксану A2, активованій судинно-тромбоцитарний гемостаз, підвищений вміст комплексів тромбін-антитромбін III, D-димерів [9, 20, 49]. Зміни первинного та вторинного гемостазу спостерігаються й при лакунарному інсульті, хоча за рахунок компенсаторних можливостей фібринолітичної ланки ці порушення виникають локально й швидко нейтралізуються [2, 16]. Порушення в системі гемостазу з ознаками гіперкоагуляції та дисфункції фібринолітичної ланки виявлено при геморагічному інсульті [2, 6]. Підчас патологоанатомічного обстеження при ішемічному інсульті часто виявляються тромби в церебральних артеріях, при геморагічному інсульті – ознаки внутрішньосудинного зсідання крові (претромби, фібринові тромби, агрегація тромбоцитів, еритроцитів) [2, 6].

Однією з найважливіших функцій ендотелію є участь у реорганізації судинного русла шляхом синтезу активаторів та інгібіторів росту судин [15]. Ендотелій продукує такі вазоактивні молекули, як оксид азоту, фактор росту ендотелію судин (VEGF), фактор росту фібробластів (FGFb), котрі адаптують судини до рівня локальної гемоциркуляції [24, 32, 35].

У нормі в дорослих людей ендотелій і гладком'язові клітини судин є мітотично неактивними. Однак, під впливом патологічних умов, таких як ішемія, гіпоксія, запалення, чутливі до гіпоксії фактори підвищують транскрипцію генів еритропоетину, VEGF, FGF, ендотеліну-1, NO-синтази, що забезпечують адаптацію клітин до зниженого надходження кисню, стимулюючи ангіогенез [14, 25]. Зважаючи на патогенетичну роль гіпоксії при інсультах, проводяться дослідження механізмів ангіогенезу при даній патології. На думку деяких авторів, головні ефекти факторів росту судин у період розвитку ішемії та постішемічної реабілітації пов'язані з їх участю в компенсаторному ангіогенезі й відновленні колатеральної судинної мережі [15, 30].

За останні десятиліття отримано дані, згідно яких процес ангіогенезу в фізіологічних умовах проходить кілька основних етапів. Спочатку, під впливом ангіогенних факторів, послаблюються міжклітинні контакти, активуються ендотеліальні клітини, які знаходяться в стані спокою [5, 14].

Після цього ендотеліоцити починають синтезувати ферменти, у тому числі матриксні металопротеази (MMP), катепсину та активатори плазміногену, котрі руйнують базальну мембрану. Зокрема, FGFb, VEGF посилюють експресію активаторів плазміногену урокіназного і тканинного типу, у такий спосіб активуючи фібринолітичну ланку та беручи участь у механізмах зсідання крові [21, 46]. Унаслідок розщеплення білків позаклітинного матриксу утворюються їх фрагменти, що мають як про- так і антиангіогенну активність. Лізис білків позаклітинного матриксу регулюється інгібіторами протеаз (інгібітори активатора плазміногену). Послаблення контактів між ендотеліальними клітинами і руйнування базальної мембрани сприяє наступній міграції ендотеліоцитів, що опосередковується молекулами адгезії та інтегінами. У подальшому ендотеліоцити активно проліферують, формуючи трубчасті структури, які в подальшому перетворюються в зрілі кровоносні судини. Мікросудини об'єднуються в загальну мережу, через котру кров та поживні речовини починають надходити до тканин, клітини яких секретували ангіогенні фактори [15, 18].

Після виникнення інсульту процеси неоваскуляризації найбільш інтенсивно реалізуються в зоні ішемічної "напівтіні". Виявлено, що кількість перицитів (клітини, які беруть участь у рості та регенерації судинної стінки), збільшується навколо вогнища інфаркту через кілька годин після початку інсульту. Через 30-48 годин виявляється проліферація ендотеліоцитів [2].

Серед багатьох факторів росту, які беруть участь у регуляції ангіогенезу, найбільш важливими стимуляторами цього процесу при інсультах є представники сімейства FGF, судинний ендотеліальний фактор росту, фактор росту гепатоцитів, трансформуючий фактор росту β , ангіопоетини 1 і 2. Експериментально виявлено зростання VEGF, FGFb, ангіопоетину-1 навколо зони інфаркту вже в перші години після початку захворювання [40]. Роль цих чинників в ангіогенезі доведена шляхом їх екзогенного введення в мозок щурів. Зокрема, при внутрішньовенному введенні VEGF, у зоні пенумбри цей цитокін збільшується прогресивно з другої по 14 добу. При цьому поява нових судин фіксується вже з сьомого дня після початку інсульту. Проліферація ендотелію доводиться виявленням підвищеного в чотири рази рівня антигену фактора Віллебранда, котрий є специфічним маркером ендотеліоцитів [47]. Щодо фактора росту фібробластів, досліджено його тісну взаємодію з VEGF. При цьому вважається, що якщо VEGF стимулює проліферацію ангіобластів, FGF забезпечує їх виживання [36].

При геморагічному інсульті виявлено високий вміст VEGF і FGF у субдуральній і субарахноїдальній гематомі та виражену активацію мРНК ангіопоетину 1 і 2 навколо неї [41]. Поява нових судин навколо гематоми у тварин відзначається

на сьому добу [23].

Відкрито й інші цитопротекторні впливи факторів росту. VEGF може виступати в ролі фактора виживання клітин шляхом пригнічення апоптозу. Механізм такої дії полягає в його впливі на експресію фібронектину, активацію PI-3K/Akt/Bcl-2-залежного сигнального шляху [29]. Рядом авторів наводяться дані про стимуляцію факторами росту не тільки ангиогенезу, але й нейрогенезу, шляхом посилення міграції, розмноження та виживання нейронів [27]. Нейропротекторна дія VEGF підтверджується даними, згідно яких місце уведення в головний мозок шурів сприяло зменшенню розміру інфаркту [43].

Проте, окрім позитивних ефектів ендотеліальних факторів, котрі беруть участь в ангиогенезі, в окремих наукових роботах виявлено й ряд негативних, котрі можуть ускладнити перебіг захворювання при гострих порушеннях мозкового кровообігу.

VEGF здатний підвищувати проникність судин. За результатами експериментальних досліджень виявлено, що рання активація VEGF (до години часу від перших проявів ішемії) суттєво збільшує проникність гематоенцефалічного бар'єру безпосередньо або шляхом стимуляції продукції оксиду азоту, сприяючи виникненню набряку мозку та збільшуючи розмір вогнища ураження. У контрлатеральній півкулі ніяких порушень не відзначається, що свідчить про те, що VEGF виявляє свій ефект тільки в зоні ішемії [45].

При субдуральній гематомі в шурів максимальний набряк мозку відзначають на другу добу, що на думку деяких дослідників пов'язано з фактором росту ендотелію судин та молекулами адгезії, котрі зростають в межах 72 годин від початку захворювання [42].

Дуже важливим фактором у механізмах ангиогенезу є руйнування базальної мембрани. Цей комплексний утвір, котрий підтримує нейроваскулярний гемостаз, складається з колагену IV типу, сульфату гепарину, протеоглікану, ламініну та фібронектину [8]. Перераховані компоненти деградації мембрани вивільняються під впливом таких протеаз, як активатор плазміногену, матриксні металопротеази. Дані останніх досліджень продемонстрували, що в період із другої по 24 годину після розвитку ішемії, під впливом VEGF у головному мозку активуються матриксні металопротеази MMP-2 та MMP-9, що призводить до первинних церебральних геморагій, порушення проникності гематоенцефалічного бар'єру, постішемічних реперфузійних геморагій [21, 33].

Література

1. Близнюк Д. В. Сучасний погляд на проблему ішемічного інсульту / Д. В. Близнюк // Галицький лікарський вісник. – 2007. – № 3. – С. 108-110.
2. Верещагин Н. В. Патология головного мозга при атеросклерозе и артериальной гипертензии / Н. В. Верещагин, В. А. Моргунов, Т. С. Гуслевская. – М. : Медицина, 1997. – 288 с.

3. Волошин П. В. Эндотелиальная дисфункция у больных с церебральным ишемическим инсультом: пол, возраст, тяжесть заболевания, новые возможности медикаментозной коррекции / П. В. Волошин, В. А. Малахов, А. Н. Завгородняя // Международный неврологический журнал. – 2007. – № 2. – С. 15-20.
4. Головаченко Ю. И. Современные представления о физиологии и патологии эндотелия сосудов головного мозга / Ю. И. Головаченко, М. А. Трещинская // Украинский химиотерапевтический журнал. – 2008. – № 1-2. – С. 22-28.
5. Гривенников И. А. Эмбриональные стволовые клетки и проблема направленной дифференцировки / И. А. Гривенников // Успехи биологической химии. – 2008. – № 48. – С. 181-220.
6. Грицай Н. Н. Коагулопатии при острой цереброваскулярной патологии / Н. Н. Грицай // Здоров'я України. – 2008. – № 7/1. – С. 20-26.
7. Грицай Н. Н. Роль сосудистой стенки в регуляции перекисного окисления липидов, физиологической антиоксидантной системы и микроциркуляторного гемостаза у больных с ишемической болезнью мозга / Н. Н. Грицай, В. П. Мищенко, Е. В. Мищенко // Экспериментальная клинична медицина. – 2003. – № 1. – С. 47-49.
8. Долгов В. В. Лабораторная диагностика нарушений гемостаза / В. В. Долгов, П. В. Свиринов. – М. : "Триада", 2005. – 227 с.
9. Дубенко О. Е. Состояние системы гемостаза при кардиоэмболическом инсульте / О. Е. Дубенко // Украинский медицинский часопис. – 2000. – № 5. – С. 92-94.
10. Завгородняя А. Н. Эндотелиальные механизмы патогенеза цереброваскулярной патологии / А. Н. Завгородняя, В. А. Малахов // Украинский медицинский часопис. – 2006. – № 2. – С. 32-39.
11. Зозуля Ю. А. Динамика метаболитов оксида азота в цереброспинальной жидкости при субарахноидальном кровоизлиянии и вазоспазме / Ю. А. Зозуля, Л. Н. Сенько, О. А. Цимейко // Кровообіг та гемостаз – 2003. – № 2. – С. 65-72.
12. Карпюк В. Б. Лабораторный мониторинг состояния нитрооксидергической вазорелаксации при субарахноидальном кровоизлиянии / В. Б. Карпюк, Ю. С. Черняк, М. Г. Шубич // Клиническая лабораторная диагностика. – 2000. – № 5. – С. 16-18.
13. Корж А. Н. Современные представления о структуре, функции и биологической роли сосудистого эндотелия / А. Н. Корж // Международный медицинский журнал. – 2003. – № 1. – С. 130-134.
14. Кругляков П. В. Стволовые клетки дифференцированных тканей взрослого организма / П. В. Кругляков, И. Б. Соколова, Д. Г. Польшинцев // Цитология. – 2008. – № 7. – С. 557-567.
15. Куприянов В. В. Образование, рост и развитие кровеносных сосудов / В. В. Куприянов, В. А. Миронов. – М. : Медицина, 1993. – 218 с.
16. Максимова М. Ю. Гемореология и гемостаз в остром периоде лакунарного инсульта / М. Ю. Максимова, З. А. Суслина, В. Г. Ионова // Журнал неврологии и психиатрии. – 2007. – № 12. – С. 4-7.
17. Марков Х. М. Оксид азота и сердечно-сосудистая система / Х. М. Марков // Успехи физиологических наук. – 2001. – № 32. – С. 49-65.
18. Рубина К. А. Резидентные клетки-предшественники в сердце и регенерация миокарда / К. А. Рубина, В. С. Мелихова, Е. В. Парфенова // Клеточная трансплантология и тканевая инженерия. – 2007. – № 1. – С. 29-35.
19. Титов В. Н. Оксид азота в реакции эндотелийзависимой вазодилатации. Основы единения эндотелия и гладкомышечных клеток в паракринной регуляции метаболизма / В. Н. Титов // Клиническая лабораторная диагностика. – 2007. – № 2. – С. 23-39.
20. Stehling F. Acute changes of coagulation and fibrinolysis parameters after experimental thromboembolic stroke and thrombolytic therapy / F. Stehling, R. Weber, A. Ozcelik [et al.] // Neuroscience Letters. – 2008. – V. 441, №1. – P. 39-43.
21. Adibhatla R. M. Tissue plasminogen activator (tPA) and matrix metalloproteinases in the pathogenesis of stroke: therapeutic strategies / R. M. Adibhatla, J. F. Hatcher // CSN & Neurological Disorders. – 2008. – V. 7, № 3. – P. 243-253.
22. Kim D. W. Decreased brain edema after collagenase-induced intracerebral hemorrhage in mice lacking the inducible nitric oxide synthase gene / D. W. Kim, S. H. Im, J. Y. Kim [et al.] // Journal Neurosurgery. – 2009. – V. 111, № 5. – P. 995-1000.
23. Zhang Z. Q. Effect of qi-tonifying and stasis-eliminating therapy on expression of vascular endothelial growth factor and its receptors Flt-1, Flk-1 in the brain of intracerebral hemorrhagic rats / Z. Q. Zhang, T. Tang, J. K. Luo [et al.] // Chinese journal of integrative medicine. – 2007. – V. 13, № 4. – P. 285-290.
24. Lennmyr F. Expression of vascular endothelial growth factor (VEGF) and its receptors (Flt-1 and Flk-1) following permanent and transient occlusion of the middle cerebral artery in the rat / F. Lennmyr, K. A. Ata, K. Funa [et al.] // Journal Neuropathology and Experimental Neurology. – 1998. – V. 57, № 9. – P. 874-882.
25. Eyries M. Modulation of growth factor gene expression in vascular cells by oxidative stress / M. Eyries, T. Collins, L. M. Khachigian // Endothelium. – 2004. – V. 11, № 2. – P. 133-139.

26. Iskra T. Hemostatic markers of endothelial injury in ischaemic stroke caused by large or small vessel disease / T. Iskra, W. Turaj, A. Slowik [et al.] // *Polski merkuriusz lekarski*. – 2006. – V. 21, № 125. – P. 429-433.
27. Jin K. Neurogenesis in dentate subgranular zone and rostral subventricular zone after focal cerebral ischemia in the rat / K. Jin // *Proceedings of the National Academy of Sciences USA*. – 2001. – V. 98, № 8. – P. 4710-4715.
28. Johansson L. Prospective study on soluble thrombomodulin and von Willebrand factor and the risk of ischemic and hemorrhagic stroke / L. Johansson, J. H. Jansson, K. Nilsson // *Thrombosis and Haemostasis*. – 2002. – V. 87, № 2. – P. 211-217.
29. Kumar P. MARK mediates gamma-irradiation-induced endothelial cell apoptosis, and vascular endothelial growth factor protects endothelial cell through the phosphoinositide 3-kinase-Akt-Bcl-2 pathway / P. Kumar, A. I. Miller, P. J. Polverini // *Journal Biology Chemistry*. – 2004. – V. 279. – P. 43352-43360.
30. Cao R. Leptin induces vascular permeability and synergistically stimulates angiogenesis with FGF-2 and VEGF / R. Cao, E. Brakenhielm, C. Wahlestedt [et al.] // *Proceedings of the National Academy of Sciences USA*. – 2001. – V. 98, № 11. – P. 6390-6395.
31. Marin J. Role of vascular nitric oxide in physiological and pathological conditions / J. Marin, M. A. Rodrigues-Martinez // *Pharmacology & Therapeutics*. – 1997. – V. 75, № 2. – P. 111-134.
32. Marti H. H. Angiogenesis-a self-adapting principle in hypoxia / H. H. Marti // *EXS*. – 2005. – V. 94. – P. 163-180.
33. Lee C. Z. Matrix metalloproteinase-9 inhibition attenuates vascular endothelial growth factor-induced intracerebral hemorrhage / C. Z. Lee, Z. Xue, Y. Zhu [et al.] // *Stroke*. – 2007. – V. 38, № 9. – P. 2563-2568.
34. Moncada S. Molecular mechanisms and therapeutic strategies related to nitric oxide / S. Moncada, E.A. Higgs // *The FASEB Journal*. – 1995. – V. 9, № 13. – P.1319-1330.
35. Mosnier L. O. The cytoprotective protein C pathway / L. O. Mosnier, B. V. Zlokovic, J. H. Griffin // *Blood*. – 2007. – V. 109, № 8. – P. 3161-3172.
36. Murakami M. Fibroblast growth factor regulation of neovascularization / M. Murakami, M. Simons // *Current Opinion in Hematology*. – 2008. – V. 15, № 3. – P. 215-220.
37. Dulak J. Nitric oxide induces the synthesis of vascular endothelial growth factor by rat vascular smooth muscle cells / J. Dulak, A. Dembinska-Kiec, I. Guevara [et al.] // *Atherosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*. – 2000. – V. 20, № 3. – P. 659-666.
38. Tsao P. S. Nitric oxide modulates monocyte chemotactic protein 1 / P. S. Tsao, B. Wang, R. Buitrago [et al.] // *Circulation*. – 1997. – № 96. – P. 934-940.
39. Palmer T. D. Vascular niche for adult hippocampal neurogenesis / T. D. Palmer, A. R. Willhoite, F. H. Gage // *Journal of Comparative Neurology*. – 2000. – V. 425, № 4. – P. 479-494.
40. Rosenstein J. M. Patterns of brain angiogenesis after vascular endothelial growth factor administration in vitro and in vivo / J. M. Rosenstein, N. Mani, W. F. Silverman [et al.] // *Proceedings of the National Academy of Sciences USA*. – 1998. – V. 95, № 12. – P. 7086-7091.
41. Hong H. J. Role of angiogenic growth factors and inflammatory cytokine on recurrence of chronic subdural hematoma / H. J. Hong, Y. J. Kim, H. J. Yi [et al.] // *Journal Neurosurgery*. – 2009. – V. 71, № 2. – P. 161-165.
42. Miller C. A. Role of vascular mitogens in subarachnoid hemorrhage-associated cerebral vasculopathy / C. A. Miller, F. W. Lombard, C. T. Wu [et al.] // *Neurocrit Care*. – 2006. – V. 5, № 3. – P. 215-221.
43. Svensson B. Vascular endothelial growth factor protects cultured rat hippocampal neurons against hypoxic injury via an antiexcitotoxic, caspase-independent mechanism / B. Svensson // *Journal Cerebral Blood Flow and Metabolism*. – 2002. – V. 22, № 11. – P. 1170-1175.
44. Berra L. V. The role of constitutive and inducible nitric oxide synthase in the human brain after subarachnoid hemorrhage / L. V. Berra, De Prati A. Carcereri, H. Suzuki [et al.] // *Journal Neurosurgery Sciences*. – 2007. – V. 51, № 1. – P. 1-9.
45. Zhang Z. G. VEGF enhances angiogenesis and promotes blood-brain barrier leakage in the ischemic brain / Z. G. Zhang, L. Zhang, Q. Jiang [et al.] // *Journal Clinical Investigation*. – 2000. – V. 106, № 7. – P. 829-838.
46. Ratel D. VEGF increases the fibrinolytic activity of endothelial cells within fibrin matrices: involvement of VEGFR-2, tissue type plasminogen activator and matrix metalloproteinases / D. Ratel, S. Mi-houbi, E. Beaulieu [et al.] // *Thrombosis Research*. – 2007. – V. 121, № 2. – P. 203-212.
47. Yunjuan S. VEGF-induced neuroprotection, neurogenesis, and angiogenesis after focal cerebral ischemia / S. Yunjuan, J. Kunlin, X. Lin [et al.] // *Journal Clinical Investigation*. – 2003. – V. 111, № 12. – P. 1843-1851.
48. Xi G. Pathophysiology of brain edema formation / G. Xi, R. F. Keep, J. T. Hoff // *Neurosurgery Clinics of North America*. – 2002. – V. 13, № 3. – P. 371-383.
49. Zeller J. A. Circulating platelets show increased activation in patients with acute cerebral ischemia / J. A. Zeller, D. Tschoepe, C. Kessler // *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. – 1999. – V. 81, № 3. – P. 373-377.

Реферат

РОЛЬ ЭНДОТЕЛИЯ В ПАТОГЕНЕЗЕ ОСТРЫХ РАССТРОЙСТВ МОЗГОВОГО КРОВООБРАЩЕНИЯ

Бойків Н.Д.

Ключевые слова: ишемический инсульт, геморрагический инсульт, эндотелий.

В статье отражены основные функции эндотелия и роль их нарушений в патогенезе острых расстройств мозгового кровообращения. Известно, что эндотелий сосудов в физиологических условиях противодействует вазоспазму и внутрисосудистому свертыванию крови. При острых расстройствах мозгового кровообращения наблюдается структурное и функциональное повреждение сосудистой стенки с нарушением вазодилататорных, антиагрегантных, антикоагулянтных свойств эндотелия. Нарушения тонуса сосудистой стенки и реологических свойств крови ухудшают микроциркуляцию вокруг очага поражения, усиливая ишемию. С другой стороны, в ответ на повреждение, ишемию и гипоксию эндотелий способен синтезировать факторы, которые принимают участие в его регенерации. Понимание этих сложных механизмов позволит усовершенствовать диагностику и лечение инсульта.

Summary

THE ROLE OF ENDOTHELIUM IN PATHOGENESIS OF ACUTE CEREBRAL CIRCULATION

Boykiv N.D.

Keywords: ischemic stroke, hemorrhagic stroke, endothelium.

This article focuses on the basic functions of the endothelium and the role of their abnormalities in the pathogenesis of the acute cerebral circulation disorders.

Endothelial functions are to maintain vascular tone and structure; regulate pro- and anticoagulant, fibrinolytic properties of blood; regulate the adhesion of leukocytes and platelets on its surface; generate the factors promoting the growth of blood vessels and their inhibitors.

According to the modern views the most important role in vasodilatation is taken by the nitric oxide (NO). When exposed to various damaging factors the ability of endothelium to synthesize the nitric oxide is reduced, while the formation of vasoconstrictive factors persists or even increases that is the state which is defined as endothelial dysfunction is being formed. Endothelial dysfunction due to abnormality of NO synthesis is considered one of the causes of ischemic stroke; the pathogenetic role of abnormality of NO production in the occurrence of vasospasm and secondary ischemia in subarachnoid hemorrhages has been investigated.

On the other hand, the hyperproduction of nitric oxide due to increased activity of iNOS and formation of its compounds with active oxygen forms leads to the accumulation of free radicals and cell death through necrosis and apoptosis in ischemic brain tissue in the acute phase of ischemic stroke development, contributes to brain edema in mice with intracerebral hematoma.

An important function of endothelium is the regulation of pro- and anticoagulant, and fibrinolytic properties of blood. With the damaged endothelium and bare subendothelial structures the permeability of its basal membrane increases, the vascular-platelet hemostasis is activated and the stimulated endothelial cells develop the procoagulant potential. All this entails the changes in the rheological properties of blood, impaired microcirculation and enhanced effects of ischemia and hypoxia in the tissues. It has been found out that hemorheological and hemostatic alterations take place in all pathogenic subtypes of ischemic stroke, as well as in patients with hemorrhagic stroke.

One of the most important functions of the endothelium is its involvement in the reorganization of the bloodstream through the synthesis of activators and inhibitors of the growth of blood vessels. Naturally endothelium and smooth muscular cells of vessels are mitotically inactive in adults. However, under the influence of pathological conditions such as ischemia, hypoxia, inflammation the transcription of erythropoietin genes, vascular endothelial growth factor (VEGF), fibroblast growth factor (FGF), endothelin-1, NO synthase, ensuring the adaptation of cells to low oxygen by stimulating angiogenesis is increased. Taken into account the pathogenic role of hypoxia in strokes, the mechanisms of angiogenesis under this pathological condition are being studied.

According to some authors, the positive effects of vessel growth factors during ischemia development and postischemic rehabilitation are associated with their participation in compensatory angiogenesis and recovery of collateral vasculature. A number of authors provides data that growth factors stimulate not only angiogenesis but also neurogenesis by means of increasing migration, reproduction and survival of neurons.

However, besides the positive effects of angiogenic endothelial factors, some scientific papers point to a series of adverse effects that may complicate the course of disease in acute cerebrovascular accidents. In particular, under certain conditions, activation of VEGF synthesis may contribute to inadequate permeability of the hematoencephalic barrier, development of cerebral edema, primary cerebral hemorrhages, postischemic reperfusion hemorrhage.

УДК 616.24-002+615

Вахненко А.В.

ПЕРСПЕКТИВА ВИЗНАЧЕННЯ РІВНЯ ОКСИДУ АЗОТУ У ВИДИХУВАНОМУ ПОВІТРІ ПРИ ЗАХВОРЮВАННЯХ ЛЕГЕНІВ

ВДНЗУ «Українська медична стоматологічна академія», м. Полтава

У статті відображені сучасні уявлення про біологічну роль оксиду азоту, клінічної значущості визначення його рівня у видихуваному повітрі для діагностики та моніторингу алергічного запалення дихальних шляхів. Дослідження останніх років свідчать про найважливішу біологічну роль молекул оксиду азоту, які виступають в організмі тварин і людини в якості медіатора. У даний час визначення вмісту оксиду азоту у видихуваному повітрі вважають найбільш раннім і достовірним маркером запалення дихальних шляхів. До того ж сама процедура вимірювання рівня оксиду азоту у видихуваному повітрі є неінвазивною, безпечною, легко відтворюється у пацієнтів будь-якого віку і не вимагає великих матеріальних витрат. Все це змушує з іще більшою увагою поставитися до з'ясування клінічної значущості визначення рівня оксиду азоту у видихуваному повітрі в пульмонології.

Ключові слова: оксид азоту, захворювання бронхолегеневої системи, комплаєнс, бронхорозширюючий нейротрансмітер.

У статті відображені сучасні уявлення про біологічну роль оксиду азоту, клінічної значущості визначення його рівня у видихуваному повітрі для діагностики та моніторингу алергічного запалення дихальних шляхів. Особливе місце відводиться визначенню рівня видихуваного оксиду азоту в якості неінвазивного, простого і надійного способу контролю активності бронхіальної астми та хронічного обструктивного захворювання легень, оцінці ефективності різних способів терапії цих захворювань. Висвітлюються питання вдосконалення та стандартизації самого методу дослідження, трактування одержуваних даних в зіставленні з клінічними проявами. Дослідження останніх років свідчать про найважливішу біоло-

гічну роль молекул оксиду азоту (NO), виступаючих в організмі тварин і людини в якості медіатора. Оксид азоту – летючий газ, з'єднання азоту з киснем, яке виявляється у повітрі в концентрації від 1 до 600 ppb (1 ppb – одна частинка газу на мільярд частинок повітря). Хоча емпірично донаторами оксиду азоту користуються в медицині вже понад століття (з 1879 р. використовувався нітрогліцерин для лікування стенокардії), тільки в останнє десятиліття стали яснішими механізми участі цього з'єднання у багатьох фізіологічних і патофізіологічних процесах в більшості систем організму: серцево-судинній (регуляція тону і структури судин, антитромботична дія), дихальній (бронхорозширююча дія), нервовій