

Роль ендотеліальної дисфункції, мікроциркуляторних порушень та гіпоксії як механізмів формування уражень легень

Т. М. Христин¹, Д. О. Гонцарюк²

¹Кам'янець-Подільський національний університет імені Івана Огієнка, Кам'янець-Подільський, Україна

²Буковинський державний медичний університет, Чернівці, Україна

Ключові слова: ендотеліальна дисфункція, мікроциркуляція, гіпоксія, оксидативний стрес, ренін-ангіотензин-альдостеронова система, хронічне системне запалення низьких градацій

Вступ. Ендотеліальна дисфункція, мікроциркуляторні порушення та гіпоксія тісно пов'язані і мають суттєве значення у прогресуванні багатьох захворювань, зокрема легенів. При цьому важливо, що ендотелій виконує багато функцій (вазомоторний контроль, контроль рівня запалення, оксидативного стресу, проникності судин тощо). Дисфункція ендотелію є основною сполучною ланкою між запаленням і ризиком виникнення бронхолегеневої патології, серцево-судинних захворювань, хвороб органів травлення. Вона може призвести до порушення мікроциркуляції та розвитку гіпоксії, що, зі свого боку, негативно впливає на ендотеліальну функцію. Ендотеліальна дисфункція є патогенетичною ланкою формування системної відповіді на запальні зміни не тільки у респіраторній системі, але й у паренхімі підшлункової залози (ПЗ), печінки, нирок, що визначає необхідність знань особливостей патогенетичних механізмів для тактики ведення пацієнта при кожному із коморбідних захворювань. Отже уявлення про ці взаємопов'язані механізми є актуальним питанням практичної медицини.

Метою даного огляду було проаналізувати значення низки механізмів, які впливають на перебіг захворювань легень і не тільки.

Якщо розглядати значимість ендотелію, то слід відзначити, що ендотелій судин здійснює взаємодію між компонентами крові та тканинами. Площа ендотеліального шару, який вистеляє інтиму артерій, вен та мікросудин, становить близько 7000 м². Ендотелій завдяки своїм властивостям забезпечує гомеостаз. Його поверхня як у нормі, так і за патології підтримує кров у рідкому стані протягом тривалого контакту. Ендотеліоцити виробляють клітинно-зв'язані молекули, які перешкоджають згортанню крові, активують фібриноліз та пригнічують процес запалення, перетворюючи ендотелій у неадгезивну поверхню.

Ендотеліальні клітини також протидіють патогенам, які містяться у крові, та посилають сигнали, що попереджають про інфекцію, інвазію або

ушкодження [12, 19]. При дії запальних медіаторів ендотеліоцити переходять в активований стан, позбуваються антиадгезивних та протизапальних властивостей, створюють протромбогенну поверхню, сприяють прогресуванню запалення, продукуючи молекули адгезії, інтерлейкіни IL-1, IL-6. Відмічений вірогідний кореляційний зв'язок концентрації в крові фактору Віллебранда з розчинними молекулами міжклітинної адгезії, прозапальними маркерами (С-реактивний білок, IL-6) та зворотний кореляційний зв'язок із IL-4.

У фізіологічному стані антикоагулянтні та антитромботичні властивості ендотелію (зокрема і легеневого) сприяють боротьбі з тромбоутворенням. Після появи тромбу на поверхні судини клітини ендотелію експресують активатори плазміногену (як тканинний — tissue type plasminogen activator (tPA)), так і урокіназний — urokinase plasminogen activator (uPA)) та шляхом взаємодії з NO пригнічують функцію тромбоцитів, збільшують локальний кровотік та активують ендогенний фібриноліз [15]. Знижувати активність тканинних факторів може стимуляція прозапальними цитокінами, патогенасоційованими паттернами, такими як бактеріальні ендотоксини і нейтрофільна екстрацелюлярна пастка (neutrophil extracellular trap — NET). При цьому активується система коагуляції (шляхом посилення у декілька разів ензиматичної властивості факторів VII та X), що сприяє генерації тромбіну та формуванню тромбу. Клітини ендотелію також містять фактор фон Віллебранда у преформованому стані в інтрацелюлярних гранулах (тільця Вайбеля — Паладе). Під час активації цей великий протеїн вивільняється та утворює «місток» для агрегації тромбоцитів, тромбозу та утворення організованого тромбу [13]. Тобто клітинам ендотелію притаманний ендогенний механізм боротьби з активацією тромбоцитів. Ця функція залежить від експресії на поверхні ектоАТФази, CD39 і вивільнення оксиду азоту (NO) та простагліцину.

У звичайних умовах простациклін (антиагрегантний продукт арахідонової кислоти) стимулює продукцію вазоактивного простаноїду, але ендотеліальні клітини також продукують тромбоксан, протромботичний простагландин з вазоконстрикторною активністю. Активовані клітини ендотелію також синтезують такий активатор плазміногену, як PAI-1 (plasminogen activator inhibitor 1). Він протидіє ендогенному фібринолізу шляхом пригнічення активності tPA та uPA на поверхні клітини і сприяє тромбоутворенню. Отже, на відміну від нормального стану, під впливом інфекції для ендотелію (зокрема легеневого) характерні різні за клінічною картиною прояви (геморагія, тромбування артерій, мікросудин, вен, що призводить до тромбоемболізму, а відтак, до тромбоемболії легеневої артерії) [18].

Позитивним моментом можна вважати той факт, що легеневий ендотелій вміщає ангіотензинперетворювальний фермент (АПФ), який трансформує неактивний циркулюючий ангіотензин I (AT-I) у ангіотензин II (AT-II) та інактивує брадикінін. До того ж, він активно взаємодіє з анафілотоксинами, фібринопептидами, енкефалінами та бере участь у регуляції імунологічних реакцій (зокрема у тканинах органів дихання). Моделює запальний процес, активно взаємодіє з гладком'язовими клітинами судинної стінки, володіє про- та антикоагуляційною активністю. Важливо, що хронічна активація ренін-ангіотензин-альдостеронової системи (РААС), як через AT-II, так і через альдостерон, призводить до артеріальної гіпертензії та запускає каскад прозапальних, протромботичних і атерогенних ефектів, асоційованих з ушкодженням органів-мішеней (наприклад, серця, нирок).

Завдяки існуванню відмінності між дією АПФ-1 та АПФ-2, які утворюють дві осі (АПФ/рецептор до AT і АПФ-2/MAS-рецептор), необхідно більш детально їх розглянути. У зв'язку з тим, що рецептори АПФ-2 відіграють провідну роль як входні ворота для вірусу, розуміння осі АПФ/рецептор до AT і АПФ-2/MAS-рецептор має важливе значення для вивчення ролі інфекції та прийняття рішень. Обидві осі є компонентами РААС.

Функціонування осі ангіотензиноген — AT-I — AT-II — рецептори до AT-I і AT-II впливає на ренін, який вивільняється в юстагломерулярному апараті нирок та печінці, сприяє перетворенню ангіотензиногену на AT-I, а АПФ при цьому каталізує перетворення AT-I на AT-II. АПФ експресується переважно в ендотелії судин легень і нирок, а також в ендотелії верхніх дихальних шляхів. AT-II з'єднується з рецепторами до AT-I та AT-II, розташованими у нирках, наднирниках, артеріолах та головному мозку (такий механізм може свідчити про розвиток коморбідності захворювань з боку серцево-судинної системи, нирок тощо). AT-II стимулює вивільнення альдостерону, що зумовлює затримку натрію та рідини, порушуючи водно-сольовий обмін при захворюваннях органів дихання, що значно обтяжує їх перебіг. Крім того, зв'язування AT-II призводить до вазоконстрикції, ушкодження ендотелію, внутрішньосудинного тромбозу та збільшення об'єму крові. Підвищення рівня AT-II асоціюється з артеріальною

гіпертензією та прискореним тромбоутворенням в артеріолах шляхом активації каскаду коагуляції (як тромбінового, так і тромбоцитарного). До того ж, AT-II посилює активацію нікотинамідаденіндинуклеотидфосфат оксидази, що сприяє активації оксидативного стресу, який ускладнює перебіг не тільки бронхолегеневої, але й коморбідної патології. Також AT-II активує потік нейтрофілів і макрофагів до пошкоджених тканин та пригнічує активацію NO, що ще більше пошкоджує судини.

Інша вісь — АПФ-2/MAS-рецептор-АПФ-2. Вважається, що при цьому монокарбоксіпептидаза, окрім легень, експресується у серці та забезпечує зв'язок із серцево-судинною системою (викликає запалення міокарда, набряк легень, гостру респіраторну недостатність). Ця вісь є ендогенним контррегуляторним механізмом РААС, оскільки є незалежним представником РААС [25]. АПФ-2 розщеплює AT-I до AT-1-9, AT-II — до AT-1-7, які володіють вазодилаторною і антипроліферативною активністю через активацію MAS-рецептора. Він збалансовує шкідливі ефекти АПФ/AT-I/AT-II, АПФ-2 при цьому не пригнічується інгібіторами АПФ.

Як відомо, активація РААС асоціюється з відповіддю судин на ушкодження та запалення. Зруйнована тканина легень є тригером локальної імунної відповіді, що спричиняє залучення макрофагів, моноцитів, цитокінів, T- і B-клітин у відповідь на інфекцію. Здебільшого цей процес є зворотним та спрямованим на усунення інфекції. Однак у деяких випадках виникає дисфункція імунної відповіді, що призводить до тяжкої патології легень і системної патології. Наприклад, вірусна інфекція та реплікація вірусу в епітелії дихальних шляхів спричиняє піроптоз (програмовану загибель клітин), що підвищує проникність судин. Унаслідок піроптозу в кровотік хворих вивільняються інтерлейкіни IL-1, IL-6 та інші прозапальні цитокіни. Їхня секреція залучає імунні клітини, переважно моноцити і T-лімфоцити, але не нейтрофіли, з крові в інфіковану ділянку. Надходження імунних клітин з кровотоку в легені та інфільтрація лімфоцитів у дихальні шляхи може пояснити лімфопенію і збільшення величини співвідношення нейтрофіл/лімфоцит, що важливо у динамічному спостереженні за такими хворими [1, 5, 10].

Ендотелій у нормі витримує тривалий контакт з лейкоцитами, які у великій кількості містяться в крові, котра омиває всі поверхні судин [2]. У нормі завдяки ендотелію відбувається потрапляння лейкоцитів у тканини для боротьби з бактеріями та вірусами, що сприяє загоєнню ран та усуненню ушкоджень. Лейкоцити потрапляють у тканини завдяки молекулам адгезії (E-селектин (CD62E), P-селектин (CD62P), L-селектин (CD62L)). Їх підвищена експресія залежить від різних стимулів, зокрема прозапальних цитокінів (IL-1 α , IL-1 β , фактор некрозу пухлин альфа (tumor necrosis factor- α — TNF- α)). Щільність прилипання лейкоцитів до активованої поверхні ендотелію залежить від молекул адгезії (міжклітинні молекули (ICAM, CD54), молекули адгезії клітин судини (VCAM-1, CD106)). Інтегрини, асоційовані з поверхнею ендотелію, також беруть участь

в адгезивному процесі. Після зв'язування запальних речовин на поверхні ендотелію хемоатрактанти цитокінів готові розірвати моношар ендотелію, щоб впустити ушкоджувальний агент у тканини, де відбувається боротьба з інфекцією та здійснюється відновлення тканини [21].

Ендотеліоцити здатні продукувати, транспортувати і руйнувати ейкозаноїди, які беруть участь у регуляції судинного опору, проникності судин, синтезі, метаболізмі та вивільненні простагландинів, що можуть бути як активними вазодилататорами (простагланлін), так і вазоконстрикторами (простагландин E_2). Ендотеліоцити легеневих судин продукують здебільшого три вазодилатуючі субстанції: перша група представлена простагландіном (продуктом циклооксигенази); друга — ендотеліальним розслаблюючим фактором (основним є NO) і його тіловими утвореннями (S-нітросоцистеїни); третя — ендотеліальним гіперполяризуючим фактором. Порушення фізіологічного процесу регуляції діяльності даних субстанцій формують ендотеліальну дисфункцію.

Як основний вазореактивний агент, що впливає на місцеву регуляцію судинного тону, на сучасному етапі розглядається NO — вільний радикал, який синтезується з L-аргініну при дії ферменту NO-синтази, викликає розслаблення гладком'язових клітин легеневих судин, судин інших органів (при активації цитозольної гуанілатциклази і дії на 3',5'-циклічний гуанозинмонофосфат). Розрізняють три ізоформи NO-синтази, які мають значення у розвитку ендотеліальної дисфункції при захворюваннях внутрішніх органів: нейрональну (nNOS) та ендотеліальну (eNOS), яка експресується генетично, й індукцибельну (iNOS), яка детермінується цитокінами.

Ендотеліальна та індукцибельна NO-синтази до того ж підвищують утворення цГМФ у гладком'язових клітинах, тромбоцитах, секрецію NO, а звідси — проліферацію, утворення колагену, зниження адгезійної здатності, секреції й агрегації тромбоцитів. Варто зауважити, що NO, однак, попереджає функціональні зміни рецепторів тромбоцитів, експресію P-селектину та знижує активність макрофагів, що важливо при значній активації запального процесу [11].

Ендотеліальна дисфункція є дисбалансом між факторами релаксації і констрикції, коагуляції та фібрinolізу, які забезпечують гемостаз головних життєво необхідних регуляторних систем і стадію компенсації захворювань. Вона вважається важливою ланкою хронічного системного запалення при коморбідності з неінфекційними захворюваннями внутрішніх органів. Внаслідок ендотеліальної дисфункції знижується експресія ендотеліальної NO-синтази, що сприяє вазоконстрикції, погіршенню вентиляційних процесів при захворюваннях бронхолегеневої системи і часто не залежить від фази перебігу (ремісії або загострення). Можливо, таке пов'язане з неможливістю ендотелію адекватно реагувати на посилення запалення, пероксидацію ліпідів і білків та прогресування вентиляційних процесів у період чергового загострення (наприклад, хронічного обструктивного захворювання легень — ХОЗЛ) і вже не компенсується [23].

Ендотеліальними модуляторами запалення, крім NO, є міжклітинна молекула адгезії 1 (ICAM-1), судинна молекула адгезії 1 (VCAM-1), E-селектин, ядерний фактор каппа В (NF- κ B). При цьому порушуються процеси модулювання гемостазіологічних процесів у бік підвищення згортання крові шляхом виділення активатора плазміногену, інгібітора тканинного фактору, фактору Віллебранда, NO, простагландину I_2 , тромбоксану A_2 , інгібітора активатора плазміногену 1 та фібриногену. Оскільки ендотелій бере також участь у регуляції мітогенезу, ангиогенезу, проникності судинної стінки, то порушуються й регуляторні механізми цих процесів. Відтак, при захворюваннях органів дихання головними факторами, які активують і ушкоджують ендотелій, є клітинні та неклітинні медіатори запалення (наприклад, дисбаланс у пулах цитокінів, бактеріальні токсини, полютанти цигаркового диму, імунні комплекси, гіпоксемія, вільні радикали, зміни напруги зсуву на ендотелії).

Отже, хронічне генералізоване та локальне запалення при захворюваннях бронхолегеневого апарату і наявності коморбідності з хворобами внутрішніх органів є характерним завдяки розвитку ендотеліальної дисфункції. Порушення цілісності ендотелію може призвести до змін його звичайних напівпроникних властивостей, що призводить до проникнення вмісту судин у тканини та позаклітинний простір [16]. Ушкоджувальна дія інтерлейкінів на клітини епітелію легень і ендотеліальні клітини спричиняє цитокіновий шторм та порушення коагуляції на різних рівнях, що виявляється тромбозом в артеріях, дрібних судинах міокарда та нирок, венах (тромбоз глибоких вен та легеневий емболізм). Саме інтерлейкіни значною мірою порушують інші функції ендотелію (вазодилаторну/вазоконстрикторну, запальний баланс, антиоксидантний баланс, бар'єрну функцію), що призводить до ускладнень [24]. Заключна фаза хронічного запалення (фіброз) сприяє розвитку гіпоксії.

Значення порушень мікроциркуляторних механізмів і гіпоксії також є вагомим. Мікроциркуляторні порушення та гіпоксія можуть розглядатися як сумісні за патогенезом, а, з другого боку, їх можна розглядати як загальні синдроми (з погляду на транссиндромальну модифікацію коморбідності) при даних захворюваннях. Мікроциркуляторні порушення, метаболічний ацидоз [4], тканинна гіпоксія знижують активність макрофагів, накопичення Ca^{2+} у клітині, активність мембранних фосфоліпаз, гідроліз частини фосфоліпаз, підвищують апоптотичну активність клітин (що можна вважати наслідком системного хронічного запалення, яке перебігає субклінічно) [20].

Гіпоксія може стимулювати синтез молекул ICAM-1, активувати TNF- α , NF- κ B у гладком'язових клітинах бронхів, реалізуючи NF- κ B-залежну хронізацію запального процесу при ХОЗЛ [6, 7]. Внаслідок хронічної гіпоксії, активації системи коагуляційного гемостазу разом із змінами в еритроцитарній ланці розвиваються мікроциркуляторні порушення. Це може бути важливим механізмом у ішемічному пошкодженні паренхіми ПЗ, а також у порушенні функції зовнішнього дихання при ХОЗЛ [9].

На увагу заслуговують дослідження, які вказують на розвиток циркуляторної гіпоксії, зниження деформабільності еритроцитів. Адреналініндукована агрегація тромбоцитів і порушення синтезу релаксуючого фактору ендотелієм також відіграють важливу роль у формуванні гіпоксії, хронічного запалення, ендотеліальної дисфункції [2].

Слід відзначити, що ключову роль у пристосуванні клітин до низького вмісту кисню на молекулярному рівні відіграють транскрипційні фактори, які стимулюються гіпоксією (hypoxia inducible factors – HIF). При нормоксії синтез HIF α здійснюється, але утворений протеїн швидко деградує. Транскрипційна активність, вміст протеїну HIF α можуть посилюватися у відповідь на багаточисленні стимули. Фактори росту, зокрема EGF (epidermal growth factor), інсулінові фактори IGF1/2 (insulin like growth factors 1/2), IL-1 β , TNF- α , AT-II впливають на функціонування HIF1 α шляхом посилення його експресії до рівня, коли киснезалежні механізми деградації втрачають ефективність. Крім цього на рівень HIF1 α впливає пригнічення активності PHD (prolyl hydroxylase domain) та FIH1 (factor inhibiting HIF1). Важливу роль відіграють HGF (hepatocyte growth factor), IL-1 β , TNF- α та активація ядерного фактору (NF κ B). Незважаючи на те, що самі собою цитокіни та фактори росту слабше індукують активність HIF1 α , ніж гіпоксія, вони можуть суттєво посилити гіпоксичний ефект на експресію багатьох генів [6]. Таким чином посилюються компенсаторні механізми.

Під впливом хронічної гіпоксії експресія HIF1 α викликає морфофункціональні зміни і в β -клітинах ПЗ. При цьому індуковане підвищення рівня HIF1 α може впливати на фіброзування жирової тканини і формування резистентності до інсуліну, сприяючи розвитку метаболічного синдрому (або його прогресуванню) [17].

Здатність гіперглікемії пригнічувати HIF1 α посилює гіпоксію, що негативно впливає на вуглеводний та жировий обмін, сприяючи розвитку цукрового діабету (часто субклінічної форми). Формування ангіопатії, резистентності до інсуліну сприяє також порушенню засвоєння глюкози скелетною мускулатурою, що засвідчує негативний перебіг захворювань органів дихання внаслідок прогресування хронічного системного запалення, саркопенії та остеосаркопенії. Даний факт важливий для розробки стратегії і тактики відновлюваного лікування за коморбідності з хронічними неінфекційними захворюваннями внутрішніх органів [8].

Слід зауважити, що гіпоксія, хронічне системне запалення можуть розглядатися з погляду на механізми розвитку формування трофологічного синдрому, який включає гіпотрофію скелетної мускулатури і засвідчує негативний прогноз. До того ж, вважається, що з гіпоксією пов'язане зниження синтезу м'язового протеїну, а з гіперкапнією – м'язовий протеоліз, який є причиною ацидозу. Внаслідок цього розвивається міопатія і дефіцит маси скелетних м'язів, що буває у 20–50% пацієнтів із захворюваннями легень (особливо хронічних). Слід зауважити, що при цьому знижується толерантність до фізичного навантаження, яка разом із зниженням маси тіла, тривалим

і рецидивуючим перебігом (наприклад, ХОЗЛ) визначає негативний прогноз щодо виживаності. Це може бути пов'язаним не тільки з порушеннями в енергетичному обміні, зниженням синтезу анаболічних гормонів, але й з прогресуванням хронічного системного запалення і порушеннями процесу апоптозу та станом вегетативної нервової системи [3]. Зміни відбуваються і в дихальній мускулатурі, знижується сила та швидкість скорочення. До механізмів, які зумовлюють дані зміни, можна віднести місцеву активацію протеолізу, пероксидацію білків і ліпідів, патологічне скорочення сарколеми м'язових волокон і зміни положення діафрагми внаслідок легеневої гіперінфляції.

Відповідно, хронічна гіпоксія призводить до подальшого посилення пероксидації білків та ліпідів клітинних мембран, їх глікозилювання, інгібування ферментної ланки протиоксидантного захисту на клітинному рівні. Виникає реакція імунної системи на пошкодження, формується синдром хронічного системного запалення, порушується процес фібринолізу, мікроциркуляції, що у подальшому сприяє наростанню гіпоксичних та ішемічних змін у тканинах не тільки легень, але й кишечника, ПЗ.

Отже дефіцит кисню зумовлює перебудову метаболізму за анаеробним шляхом, порушуються біохімічні механізми внутрішньоклітинної утилізації глюкози (як джерела енергії). Одним із важливих факторів при цьому є розвиток дихального та метаболічного ацидозу, які впливають на якість тканинної утилізації глюкози, на гальмування окиснення жирних кислот, що необхідно враховувати при призначенні медикаментозної терапії, зокрема глюкокортикостероїдної. Установлено, що у пацієнтів із ХОЗЛ лікування системними глюкокортикостероїдами зумовлює добуве зростання рівня глюкози у другій половині доби [14]. Відтак, застосування системних глюкокортикостероїдів у цей час може негативно відобразитися на метаболічних процесах, що співпадає з поглядом інших авторів [22]. Одночасно під впливом контрінсулярних гормональних систем (які мають відношення до реакції β -клітин ПЗ, функції печінки) активуються глікогеноліз і глікоконез, що можна розглядати як адаптаційну реакцію на гіпоксію, яка впливає на перебіг хронічного стресу (зокрема оксидативного та нітрозольного).

Таким чином, літературні джерела засвідчують значимість оксидативного стресу, хронічного системного запалення, гіпоксії, мікроциркуляторних порушень у розвитку та прогресуванні не тільки хвороб органів дихання, а й інших неінфекційних захворювань внутрішніх органів, зважаючи на такі патогенетичні моменти розвитку і прогресування, як ендотеліальна дисфункція, гіпоксія та порушення мікроциркуляції. Такий підхід дає нам можливість вважати, що призначаючи препарати, які спрямовані на покращення ендотеліальної функції, ми поліпшуємо мікроциркуляцію у тканинах органів, а відтак зменшуємо гіпоксичні прояви. Призначаючи антигіпоксанти, ми поліпшуємо мікроциркуляцію, а використовуючи препарати, які поліпшують реологічні властивості крові, ми позитивно впливаємо на ліквідацію проявів гіпоксії та ендотеліальної дисфункції (зокрема при ушкодженні структур бронхолегеневого апарату).

Література:

1. Вишнівцевський І. І., Холопов Л. С., Баташова-Галинська В. О. Клінічна характеристика дихальної та серцево-судинної систем при поєднанні хронічного обструктивного захворювання легень і серцевої недостатності. *Запорізький медичний журнал*. 2017. Т. 19, № 3. С. 250–256.
2. Гонцарюк Д. О., Христин Т. М., Жигульова Е. О. Значення патогенетичних механізмів, що сприяють коморбідному, мультиморбідному перебігу хронічного панкреатиту з хронічною обструктивною хворобою легень. *Вісник Клубу Панкреатологів*. 2021. № 2–3. С. 21–27.
3. Губергріц Н. Б., Бєляєва Н. В., Жданюк Ю. І., Козинська І. А. Функціональний стан вегетативної нервової системи у хворих на хронічний панкреатит у поєднанні з хронічним бронхітом. *Вісник Клубу Панкреатологів*. 2023. № 1. С. 49–52.
4. Земляк О. С., Бабінець Л. С. Метаболічний ацидоз як важливий чинник патогенезу хронічного панкреатиту. *Вісник Клубу Панкреатологів*. 2018. № 3. С. 17–19.
5. Мостовой М. Ю. Хронічне обструктивне захворювання легень. Ключові питання. *Український медичний часопис*. 2016. № 4. С. 63–66.
6. Петюніна О. В. Алгоритм прийняття рішення при призначенні антикоагулянтної терапії з приводу COVID-19. Огляд літератури. *Український терапевтичний журнал*. 2021. № 4. С. 45–51.
7. Самойленко А. А. Роль протеїнів родини HIF (hypoxia-inducible factor) в регуляції фізіологічних відповідей клітин на гіпоксію. *Український біохімічний журнал*. 2010. Т. 82, № 4. С. 5–17.
8. Серік С. А., Строна В. І. Гіпоглікемія і серцеві аритмії при цукровому діабеті. *Український терапевтичний журнал*. 2022. № 3–4. С. 69–80.
9. Федів О. І., Багрій В. М., Волошина Л. О., Кушнір Л. Д., Вівсянник В. В., Ферфецька К. В. Фітотерапія при захворюваннях органів дихання: минуле і сьогодення. Огляд літератури. *Український терапевтичний журнал*. 2021. № 3. С. 60–66.
10. Христин Т. М., Телекі Я. М., Дяк М. В., Денисенко Т. П. Вміст С-реактивного білка у хворих на хронічне обструктивне захворювання легень із супутнім хронічним панкреатитом. *Гастроентерологія*. 2010. Вип. 44. С. 240–244.
11. Щербиніна М. Б., Соловійова Н. Є., Патратій М. В. Сучасні уявлення про стан епітеліального бар'єра стравоходу при гастроєзофагеальній рефлюксії хвороби та можливості корекції за допомогою альгінатів. *Сучасна гастроентерологія*. 2021. № 4. С. 13–20.
12. Aird W. C. Endothelium. *Consultative Hemostasis and Thrombosis*. 3rd ed. Philadelphia: Elsevier, 2013. P. 33–41.
13. Berezin A. E. The neutrophil extracellular traps: the missed link between microvascular inflammation and diabetes? *Metabolomics*. 2016. Vol. 6, No 1. P. 163–166.
14. Burt M. G., Roberts G. W., Aguilar-Loza N. R., Frith P., Stranks S. N. Continuous monitoring of circadian glycaemic patterns in patients receiving prednisolone for COPD. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2011. Vol. 96, No 6. P. 1789–1796.
15. d'Alessandro E., Becker C., Bergmeier W., Bode C., Bourne J. H., Brown H., Buller H. R., ten Cate-Hoek A. J., Ten Cate V., Van Cauteren Y. J., Cheung Y. F. Thrombo-Inflammation in cardiovascular disease: An expert consensus document from the Third Maastricht Consensus Conference on Thrombosis. *Thromb. Haemost.* 2020. Vol. 120, No 4. P. 538–564.
16. Franck G., Even G., Gautier A., Salinas M., Loste A., Procopio E., Gaston A. T., Morvan M., Dupont S., Deschilde C., Berissi S. Haemodynamic stress-induced breaches of the arterial intima trigger inflammation and drive atherogenesis. *Eur. Heart J.* 2019. Vol. 40, No 11. P. 928–937.
17. Halberg N., Khan T., Trujillo M. E., Wernstedt-Asterholm I., Attie A. D., Sherwani S., Wang Z. V., Landskroner-Eiger S., Dineen S., Magalang U. J., Brekken R. A. Hypoxia-inducible factor 1 α induces fibrosis and insulin resistance in white adipose tissue. *Mol. Cell. Biol.* 2009. Vol. 29, No 16. P. 4467–4483.
18. Libby P., Lüscher T. COVID-19 is, in the end, an endothelial disease. *Eur. Heart J.* 2020. Vol. 41, No 32. P. 3038–3044.
19. Libby P., Mann D. L., Zipes D. P. The vascular biology of atherosclerosis. *Braunwald's Heart Disease*. 11th ed. Philadelphia: Elsevier, 2018. P. 859–875.
20. MacNee W. Pulmonary and systematic oxidant/antioxidant imbalance in chronic obstructive pulmonary disease. *Proc. Am. Thorac. Soc.* 2005. Vol. 2, No 1. P. 50–60.
21. Noels H., Weber C., Koenen R. R. Chemokines as therapeutic targets in cardiovascular disease. *Arterioscler Thromb.* 2019. Vol. 39, No 4. P. 583–592.
22. Spies C. M., Strehl C., van der Goes M. C., Bijlsma J. W. J., Buttgerit F. Glucocorticoids. *Best Pract. Res. Clin. Rheumatol.* 2011. Vol. 25, No 6. P. 891–900.
23. Teleki J., Khrystych T., Olinyk O., Hontsaryuk D., Kushnir L. Influence of concomitant chronic pancreatitis on the endothelium functional state in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Proceedings of 43rd European Pancreatic Club (EPC) (Magdeburg, 22–25 June 2011)*. Germany: Magdeburg, 2011. P. 142.
24. Xiong S., Hong Z., Huang L. S., Tsukasaki Y., Nepal S., Di A., Zhong M., Wu W., Ye Z., Gao X., Rao G. N. IL-1 β suppression of VE-cadherin transcription underlies sepsis-induced inflammatory lung injury. *J. Clin. Invest.* 2020. Vol. 130, No 7. P. 3684–3698.
25. Zhuo J. L., Li X. C. New insights and perspectives on intrarenal renin-angiotensin system: focus on intracrine/intracellular angiotensin II. *Peptides*. 2011. Vol. 32, No 7. P. 1551–1565.

UA Роль ендотеліальної дисфункції, мікроциркуляторних порушень та гіпоксії як механізмів формування уражень легень**Т. М. Христич¹, Д. О. Гонцарюк²**¹Кам'янець-Подільський національний університет імені Івана Огієнка, Кам'янець-Подільський, Україна
²Буковинський державний медичний університет, Чернівці, Україна**Ключові слова:** ендотеліальна дисфункція, мікроциркуляція, гіпоксія, оксидативний стрес, ренін-ангіотензин-альдостеронова система, хронічне системне запалення низьких градацій

В оглядовій статті автори розглядають значимість ендотеліальної дисфункції, порушень мікроциркуляції та гіпоксії у розвитку захворювань легень, у коморбідності перебігу з низкою інших захворювань внутрішніх органів. Розглядається участь ендотеліоцитів у формуванні системної відповіді на запальні процеси при ураженні бронхолегеневої системи. Ендотеліальні клітини при цьому протидіють патогенам, які містяться у крові, та посиляють сигнали, що попереджають про інфекцію, інвазію або ушкодження. Підкреслюється значення антикоагулянтних та антитромботичних властивостей ендотелію (зокрема легеневого), що сприяють боротьбі з тромбоутворенням, вказується, що клітинам ендотелію притаманний ендогенний механізм боротьби з активацією тромбоцитів. Ця функція залежить від експресії на поверхні ектоАТФази, CD39 і вивільнення оксиду азоту та простагліцину. Увагу приділено значимості активації ренін-ангіотензин-альдостеронової системи як через ангіотензин II, так і через альдостерон. Автори багато уваги приділили значенню ендотеліальної дисфункції як дисбалансу між факторами релаксації і констрикції, коагуляції та фібринолізу, які забезпечують гемостаз головних життєво необхідних регуляторних систем і стадію компенсації захворювань (через участь оксиду азоту). Мікроциркуляторні порушення та гіпоксія розглядаються як явища, що за патогенезом сумісні не тільки при легневих захворюваннях, але й як загальні синдроми для коморбідності з іншими захворюваннями внутрішніх органів. Пояснюється це тим, що загальними ланками є хронічний оксидативний стрес, реакція імунної системи на пошкодження, формування синдрому хронічного системного запалення низьких градацій, порушення процесу мікроциркуляції, наростання гіпоксичних та ішемічних процесів. Підкреслюється значимість знань про механізми ро-

звитку ендотеліальної дисфункції, порушення мікроциркуляції та гіпоксії для лікувальної та реабілітаційної тактики.

EN The role of endothelial dysfunction, microcirculatory disorders, and hypoxia as mechanisms for the formation of lung lesions**T. M. Hristich¹, D. O. Hontsariuk²**¹Kamianets-Podilskyi National University n. a. Ivan Ohienko, Kamianets-Podilskyi, Ukraine²Bukovinian State Medical University, Chernivtsi, Ukraine**Key words:** endothelial dysfunction, microcirculation, hypoxia, oxidative stress, renin-angiotensin-aldosterone system, low-grade chronic systemic inflammation

In a review article, the authors consider the significance of endothelial dysfunction, microcirculation disorders, and hypoxia in the development of lung diseases and in the comorbid course of a number of other diseases of the internal organs. The role of endotheliocytes in the systemic response to inflammatory processes in the case of damage to the bronchopulmonary system is considered. Endothelial cells counteract pathogens in the blood and send signals warning of infection, invasion, or injury. The importance of the anticoagulant and antithrombotic properties of the endothelium (including the pulmonary one), which contribute to the fight against thrombosis, is emphasized. It is indicated that endothelial cells have an endogenous mechanism to combat platelet activation. This function depends on the surface expression of ecto-ATPase, CD39, and the release of nitric oxide and prostacyclin. Attention is paid to the importance of activation of the renin-angiotensin-aldosterone system both through angiotensin-II and through aldosterone. The authors stressed the importance of endothelial dysfunction as an imbalance between the factors of relaxation and constriction, coagulation, and fibrinolysis, which provide hemostasis of the main vital regulatory systems, and the stage of disease compensation (via the participation of nitric oxide). Microcirculation disorders and hypoxia are considered phenomena that are compatible in pathogenesis not only with pulmonary diseases but also as common comorbid syndromes with other diseases of the internal organs. This is explained by the fact that the common links are chronic oxidative stress, the reaction of the immune system to damage, the formation of a low-grade chronic systemic inflammation syndrome, a violation of the microcirculation process, and an increase in hypoxic and ischemic processes. The importance of knowledge about the mechanisms of development of endothelial dysfunction, microcirculation disorders, and hypoxia for therapeutic and rehabilitation tactics is emphasized.