

616.14-018-008
А 92

О.В.АТАМАН

ВЕНОЗНА СТІНКА

ЗАГАЛЬНОТЕОРЕТИЧНІ
Й ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНІ
АСПЕКТИ

4/к 2002

Суми, 2002
СУМСЬКИЙ ДЕРЖАВНИЙ УНІВЕРСИТЕТ
Буд. МОТІКА 1
Філія 252
МЕДИЧНИЙ ФАКУЛЬТЕТ

УДК 616.14-018-008-092.4

ББК 54.102

Олександр Васильович Атаман – доктор медичних наук,
професор, завідувач кафедри нормальної і патологічної
фізіології Сумського державного університету

Рецензент – академік НАН України **О.О.Мойбенко**

Рекомендовано до друку вченою радою Сумського державного
університету (12.04.2001 р., протокол №5)

У монографії висвітлено структурні, функціональні, біохімічні, патофізіологічні та фармакологічні аспекти діяльності венозних судин. Представлено власні дані автора про особливості обміну речовин у венозній стінці за умов норми та експериментального відтворення патологічних процесів. Досліджено механізми високої резистентності вен до розвитку дистрофічних і склеротичних уражень, проаналізовано роль різних чинників у патогенезі варикозної хвороби, недостатності венозних трансплантатів.

Для морфологів, фізіологів, біохіміків, патофізіологів, фармакологів, хірургів, терапевтів та лікарів інших спеціальностей.

Атаман О.В.

Венозна стінка: загальнотеоретичні й експериментальні аспекти. -
Суми: Видавництво СумДУ, Ангіо, 2001.- 248 с.; іл. 115, табл. 40,
бібліог.: с. 222 – 243.

ISBN 966-7668-64-9

© **Атаман О.В., 2001**

*До 10-річчя медичного факультету
Сумського державного університету*

Вивчення різних аспектів діяльності кровоносних судин завжди перебувало в центрі уваги представників фундаментальної медичної науки, а тому й не дивно, що воно стало одним із провідних напрямів розвитку загальнотеоретичних та експериментальних досліджень в Україні.

Нервові та гуморальні механізми регуляції тонуусу кровоносних судин, метаболізм судинної стінки за умов норми і патології; патогенез атеросклерозу, артеріальної гіпертензії, недостатності вінцевого кровообігу, артеріосклерозу Менкеберга - ось неповний перелік проблем, що до їх розв'язання долучилися вітчизняні науковці.

Далеко за межами України відомі роботи М.М.Горева та його учнів, присвячені віковим чинникам атеросклерозу та рефлекторним механізмам артеріальної гіпертензії. Значні здобутки у вивченні функціональних особливостей гладких м'язів кровоносних судин та регуляції їх скорочувальної активності пов'язані з іменами М.І.Гуревича та М.Ф.Шуби. Була й залишається провідною не тільки в Україні, а й на теренах колишнього СРСР, лабораторія А.І.Хомазюка, досягнення якої в галузі регуляції вінцевого кровообігу та механізмів розвитку ішемії міокарда стали вагомим внеском у розвиток вітчизняної науки. Експериментальні дослідження Ю.В.Биця та його учнів збагатили сучасну патофізіологію "енергодефіцитною" концепцією патогенезу склеротичних уражень кровоносних судин, започаткували нетрадиційний підхід до вивчення артеріосклерозу. Як завжди, сучасному світовому рівневі відповідають наукові розробки В.Ф.Сагача, присвячені ролі ендогенних вазоактивних сполук у розвитку порушень кровообігу та хвороб серцево-судинної системи. Не можу обійти увагою й роботи В.В.Братуся, що одним з перших довів значення венозних судин у забезпеченні системних компенсаторних реакцій організму, і експериментальні дослідження О.М.Воскресенського - одного з фундаторів пероксидної теорії атеросклерозу.

Я гордий тим, що вже з перших кроків своєї наукової роботи мав змогу спілкуватися з цими непересічними людьми, навчатися у них, звертатися за порадою і практичною допомогою. Власне, саме вони та їхні праці сформували мої наукові вподобання і, зрештою, спонукали мене до написання цієї монографії.

Пропонуючи свою роботу читачам, добре усвідомлюю, яку велику відповідальність накладає на мене високий авторитет українських науковців серед учених світу, що працюють у галузі експериментального вивчення кровоносних судин. Авжеж, хотів би тішити себе надією, що вона – моя робота – приверне до себе увагу і прислужиться дальшому розвитку ідей моїх учителів та наставників.

Винесена на суд наукового загалу монографія – це спроба узагальнити в одній праці літературний матеріал і дані власних експериментальних досліджень, присвячених стінці венозних судин. Доцільність поєднання в одній роботі різних аспектів життєдіяльності венозної стінки (структурних, функціональних, біохемічних, патофізіологічних і фармакологічних) зумовлена багатогранністю проблем, що виникають перед дослідниками в різних галузях біологічної й медичної науки при вивченні венозних судин. Крім того, автор хотів окреслити контури цілісної картини, що характеризує венозну стінку як активну, з різних поглядів, біологічну структуру. Наскільки це йому вдалося, покаже час і Ваші відгуки, шановні читачі.

Одною з обов'язкових умов виходу цієї книжки друком було повне збереження авторського тексту без жодних утручань літературних редакторів. З огляду на це, відповідальність за всі можливі орфографічні, пунктуаційні й мовленнєві помилки та стилістичні огріхи, без яких, звісно, не може обійтися, беру на себе.

Читача може здивувати, чому автор послугується деякими елементами українського правопису 1928 року, що про його відродження ведено останнім часом багато гострих дискусій. Поділяючи аргументи знаних українських мовознавців та авторитетних для мене представників української природничої науки, переконаний, що згодом пропоновані зміни до чинного правопису буде законодавчо унормовано. А тим часом, аби пришвидшити цей процес, кожен, хто переймається проблемами рідної мови, має докласти конкретних зусиль для відродження свого – колись несправедливо вилученого з ужитку, а нині забутого. Міркуючи подібно до цього, я пристав до думки відійти від деяких усталених нині норм правопису і писати так, як підказує мені моє сумління.

Буду безмежно радий, якщо ця скромна праця знайде свого читача і хоч якось сприятиме розвитку науки про кровоносні судини, стане внеском у здобутки патофізіологів України, сином та громадянином якої я маю честь бути.

Щиро вдячний керівництву Сумського державного університету за створення належних умов для плідної роботи, за моральну й фінансову підтримку цього видання. Низький уклін професорові О.Д.Пономареву за практичні поради з мовознавчих питань, які раз по раз виникали під час роботи над монографією.

До останнього часу увагу переважної більшості дослідників, які вивчають різні вияви життєдіяльності кровоносних судин, було прикуто до артерій, що можна пояснити значним поширенням та часто важкими наслідками їх уражень. Венозні ж судини дуже довго перебували на другому плані, бо вважалося, що колекторна функція вен є менш важливою, якщо її порівнювати з функцією артерій, які забезпечують органи та тканини кров'ю. Історично склалася думка, що вени – це система пасивних трубок, від поведінки яких мало що залежить у здійсненні гемодинаміки та основних функцій організму.

Річ ясна, такі недуги, як варикозне розширення вен, тромбофлебіт, флебосклероз, належать до найпоширеніших хвороб серцево-судинної системи, але вони не витримують конкуренції з атеросклерозом, артеріальною гіпертензією, запальними ураженнями артеріальної стінки, коли йдеться про значення цих недуг для здоров'я не окремої людини, а населення загалом. Адже тільки на теренах колишнього СРСР від серцево-судинних хвороб, спричинених ураженнями артерій, щороку помирало близько 1,5 млн. людей (Е.И.Чазов, 1990).

Таким чином виходило, що вени через свою начебто функціональну й метаболічну "неповноцінність" були малопривабливим об'єктом для досліджень фізіологів та біохеміків, а зусилля патофізіологів, з огляду на зазначені вище обставини, було здебільшого спрямовано на вивчення діяльності артерій – наукової проблеми, що стала однією з найпріоритетніших в експериментальній медицині.

Істотна зміна усталених поглядів на вени, як на функціонально інертні структури, припала на 60-70-ті роки ХХ століття, коли практично одночасно в різних лабораторіях світу фізіологи довели високу функціональну активність венозних судин і велике, якщо не вирішальне, значення вен у здійсненні системного кровообігу (Folkow, Mellander, 1964; Shepherd, 1966; М.И.Гуревич, В.В.Братусь, 1977; Труды международного симпозиума..., 1977; Öberg, 1977; Vanhoutte, 1977; Б.И.Ткаченко, 1979).

Як з'ясувалося, венозні судини містять 70-80% загального об'єму крові, що дало підстави для об'єднання вен у так звану систему емнісних судин, які забезпечують не тільки депонування крові, а й венозне повернення її до серця (Б.Фолков, Э.Нил, 1976). Від останнього, як виявилось, залежить більшість параметрів кардіо- та системної гемодинаміки.

Про важливе функціональне значення венозного відділу свідчить хоча б той факт, що одноразове зменшення його ємності всього лише на 3% удвічі збільшує діастолічне надходження крові до серця, а отже, і його хвилинний об'єм. За однакових змін тиску в артеріяльній і венозній системах об'єм останньої змінюється приблизно в 30 разів більше, ніж артеріяльної (Guyton, 1991).

Пізніше було доведено, що в здійсненні гемодинамічних функцій венозних судин провідна роль належить гладким м'язам їхньої стінки. Венозні судини лабораторних тварин, зокрема ворітна вена, стали "класичним" об'єктом дослідження фізіологічних характеристик гладких м'язових клітин не тільки кровоносної, а й інших систем організму.

Успіхи фізіологів у вивченні функціонування венозних судин та їх регуляції примусили по-інакшому подивитися на венозну стінку, стали поштовхом для поглибленого дослідження інших аспектів діяльності вен, зокрема їхнього метаболізму.

Важливе значення, що його набуває вивчення обміну речовин у венозній стінці, пояснювано цілою низкою обставин.

1 Відомо, що венозні судини, на відміну від артерій, є резистентні до атеросклерозу. Дотепер зусилля багатьох учених було спрямовано на пошук причин високої чутливості артерій до атерогенних упливів. Тим часом, поза всяким сумнівом, існує принципово інший підхід до розв'язання проблеми атеросклерозу. Він полягає у виявленні та вивченні чинників, що зумовлюють високу резистентність вен до атеросклеротичних уражень. Без перебільшення можна сказати, що відповідь на питання, чому вени стійкі до атеросклерозу, - це ключ до розв'язання проблеми високої чутливості артерій до цього типу уражень. Очевидно, що одним із чинників резистентності вен до атеросклерозу можуть бути метаболічні особливості венозної стінки. З'ясування таких особливостей стало сьогодні важливим завданням експериментальних досліджень.

2 Вимагає вивчення й пояснення той факт, що вени виявляють неабияку стійкість до дії агентів, які зумовлюють ушкодження артеріяльної стінки й розвиток у ній артеріосклерозу Менкеберга. Суть проблеми полягає в наступному: чому одні й ті ж самі ушкоджувальні чинники та загальні порушення обміну речовин, спричинюючи виражені патологічні зміни в артеріяльній стінці, не мають такого ж впливу на стінку вен. Венозні судини уникають ушкодження навіть тоді, коли склеротичні ураження артерій видно простим оком. Такі разючі відмінності між венами та артеріями можна спостерігати, зокрема, при дії токсичних доз вітаміну D та адреналіну. Постають законмірно питання: якою є висока резистентність вен до ушкодження - пасивною чи активною, якими механізмами вона зумовлена? Аби дати на них відповідь, маємо знати особливості метаболічних процесів, що відбуваються у венозній стінці.

3 Широке використання в клініці методу трансплантації вен в артеріяльну систему (аортовінцеве та інші види шунтування) порушило перед дослідниками цілу низку проблем, з-поміж яких важливе місце посідають методичні питання приготування та зберігання венозних трансплантатів, а також проблеми недостатності венозних шунтів через розвиток у їхній стінці склеротичних уражень. А тому цілком зрозуміло, що увагу багатьох учених, долучених до розв'язання всіх цих питань, прикуто сьогодні до особливостей вихідного метаболізму венозної стінки і його порушень під час та після трансплантації.

4 Успіхи у вивченні обміну речовин у венозній стінці важливі для розуміння патогенезу уражень венозних судин, зокрема варикозного їх розширення та флебосклерозу. Нині є всі підстави думати, що основу розвитку деяких хвороб вен людини складають первинні розлади біохімічних процесів у венозній стінці. Виявлення та вивчення цих порушень є одним із нагальних завдань патофізіології та патохімії судинної стінки.

5 Висока функціональна активність вен і важливе значення ємнісних судин у здійсненні нормальної кардіо- й гемодинаміки ставлять на порядок денний питання енергетичного та трофічного забезпечення скорочувальної, транспортної та інших функцій гладких м'язів і ендотеліальних клітин венозної стінки. Існування у венах гладких м'язів, що мають і не мають спонтанної скорочувальної активності, зумовлює пошук та вивчення не тільки регуляторних, електрофізіологічних, а й метаболічних відмінностей між цими двома типами венозних м'язових клітин. Дослідження у згаданому напрямі, ясна річ, мають важливе теоретичне значення.

Здобуті в основному в 70-80-ті роки переконливі дані про інтенсивний обмін речовин у стінці венозних судин не могли не викликати подив. З'ясувалося, що венозна стінка не є метаболічно інертна (брадитрофна) структура, як уважалося раніше. Їй притаманна висока інтенсивність метаболізму і процесів енергетичного обміну, зокрема. За показниками енергозабезпечення венозна стінка виявилась набагато активнішою за стінку артеріальних судин (Kresse et al., 1971; Buddecke, 1976; Laszt, 1976; О.В.Атаман, 1987).

Ця обставина не пройшла повз увагу патофізіологів, які у високому рівневі енергетичного обміну побачили віддзеркалення досить потужних енергозалежних фізіологічних механізмів, що в нормі забезпечують належні умови функціонування клітинних елементів венозної стінки, а за умов дії ушкоджувальних чинників – високу резистентність вен до уражень.

Доказом того, що існує певний зв'язок між енергозабезпеченням венозної стінки та її стійкістю до розвитку дистрофічних та склеротичних змін стали запропоновані нами експериментальні моделі уражень венозних судин, що ґрунтуються на первинних порушеннях процесів енергетичного обміну в їхніх тканинах (О.В.Атаман, 1991).

Нема потреби доводити, що досягнення у вивченні метаболізму венозної стінки та механізмів розвитку патологічних процесів у ній відкривають непогані перспективи для пошуку нових фармакологічних засобів запобігання, корекції та лікування хвороб венозних судин.

Представлені в монографії власні та літературні дані про різні аспекти життєдіяльності венозної стінки мають на меті показати, наскільки важлива для організму і складна, з усіх поглядів, є ця структура. Даючи характеристику властивостей та процесів, що відбуваються у стінці вен, не можна уникнути аналогій з артеріальними судинами. А тому в подальшому викладі автор буде дотримуватись, де, безумовно, є така можливість, саме порівняльного підходу до висвітлення фактичного матеріалу, покладеного в основу монографії.

ОСОБЛИВОСТІ СТРУКТУРНОЇ ОРГАНІЗАЦІЇ ВЕНОЗНОЇ СТІНКИ

1.1. Загальна характеристика будови веннозної стінки людини

Структура веннозної стінки, як і стінки артерій, підпорядкована загальному планові будови кровоносних судин, відповідно до якого судинна стінка складається з трьох оболонок: унутрішньої (intima), середньої (media) та зовнішньої (adventitia).

Унутрішню оболонку утворено ендотелієм, підендотеліальним шаром та внутрішньою еластичною мембраною. Ендотелій являє собою пласт плоских, полігональної форми, витягнутих у довжину клітин з нерівними хвилястими краями, що їх добре видно при імпрегнації сріблом. Підендотеліальний шар утворено пухкою неоформленою сполучною тканиною, що в ній містяться тонкі еластичні та колагенові волокна, які мають переважно поздовжній напрямок розташування, а також малодиференційовані сполучнотканинні клітини неправильної зірчастої форми – десмоцити. Останні, як дехто вважає, є елементами камбію судинної стінки. Аморфна речовина містить сульфатовані глікозаміноглікани. Унутрішня еластична мембрана розташована зовні від підендотеліального шару й лежить на межі із середньою оболонкою. Вона складається з еластичних волокон, що утворюють упорядковану сітчасту структуру.

Основний структурний елемент середньої оболонки (медії) – гладкі міоцити та сполучнотканинні волокна (колагенові й еластичні). Гладкі м'язові клітини розташовані циркулярно, а точніше, у вигляді пологої спіралі. Кількість цих клітин і кут нахилу спіралі змінюються залежно від типу кровоносної судини, функціонального її призначення, калібру і скорочувальної активності. Між міоцитами лежить невелика кількість колагенових та еластичних волокон, що мають також спіралеподібний напрямок розташування. На межі середньої і зовнішньої оболонок судинної стінки виділяють зовнішню еластичну мембрану, утворену поздовжньо зорієнтованими еластичними волокнами, що густо переплітаються між собою. Зовнішня еластична мембрана значно тонша від унутрішньої, а у венах її взагалі нема.

Зовнішня оболонка (адвентиція) складається з пухкої неоформленої сполучної тканини, що її волокна орієнтовано здебільшого за довжиною судини. У внутрішньому шарі цієї оболонки часто містяться гладкі міоцити з поздовжнім розташуванням, а в зовнішньому – *vasa vasorum* (власні артерії, вени, лімфатичні судини) і нерви.

Венозна стінка повторює в загальних рисах наведений вище план будови кровоносних судин, маючи, однак, свої особливості у кожній ділянці тіла. Якщо в артеріях поділ стінки на внутрішню, середню і зовнішню оболонки не складає проблеми, то у венах провести таку межу досить важко, а інколи й неможливо. Відносно відокремленою оболонкою у венозній стінці є хіба що інтіма. Унутрішня еластична мембрана, як правило, виражена слабо, а зовнішньої і зовсім нема.

Медія вен не являє собою компактного скупчення м'язових клітин. Різні за величиною гладкі міоцити розкидано серед колагенових та еластичних волокон. Вони мають переважно спіральну орієнтацію.

Межа між середньою і зовнішньою оболонками у венозній стінці, до певної міри, умовна. У венах з добре розвиненими гладкими м'язами нею можуть бути зовні розташовані циркулярні волокна. Адвентиція вен, розміщених нижче рівня передсердь, багата на сполучнотканинні структури; вона містить поздовжньо орієнтовані пучки гладких м'язів, що утворюють разом з еластичними волокнами м'язовоеластичні комплекси.

Слід зазначити, що загальні закономірності будови стінки вен тісно пов'язані з гемодинамічними умовами їхньої діяльності. Низький тиск і незначна швидкість руху крові визначають відносно слабкий розвиток еластичних елементів у венах. Кількість же гладких м'язових клітин у стінці венозних судин різна і залежить від того, як рухається у них кров до серця: під дією сили тяжіння чи проти неї. Необхідність долати силу тяжіння крові у венах нижніх кінцівок спричинилося до сильного розвитку гладких м'язів та появи клапанів у цих судинах. Саме різкими відмінностями гемодинамічних умов у венах верхньої і нижньої половини тулуба та кінцівок пояснюють неоднакову будову венозної стінки.

Водночас структура стінки венозних судин залежить не тільки від топографії вен: на неї впливають індивідуальні, видові та вікові особливості організму.

Існують різні класифікації венозних судин, їх огляд представлено в табл.1. Найповніша, на наш погляд, класифікація В.Н.Ванкова (1974). Саме її ми й візьмемо для докладнішого висвітлення.

До першої групи, за цією класифікацією, належать *магістральні колектори*, для стінки яких характерна наявність гладких м'язів у всіх трьох оболонках. До того ж у внутрішній і зовнішній оболонках напрямок волокон (поодиноких чи у вигляді пучків) – поздовжній, а в найтовстішій середній – циркулярний. Кількість циркулярно орієнтованих міоцитів медії в проксимальному напрямку зменшується, а розташованих поздовжньо в адвентиції – зростає. Постійний і найрозвиненіший циркулярний м'язовий шар мають вени ніг, нижньої половини тулуба та рук. Тут можна виявити й додаткові м'язові пучки в інтимі, зорієнтовані уздовж судини.

Найтиповішу будову серед судин цієї групи мають стегнова, підколінна, пахвова та плечова вени. Усі вони містять м'язи в кожній із трьох своїх оболонок. В окремих ділянках стегнової вени виявляють чотири м'язові шари: два поздовжні (унутрішній - навколоінтимального розташування, й зовнішній - в адвентиції) і два циркулярні (у медії та субендотелії) (рис. 1). Волокна основного еластичного каркасу мають переважно поздовжній напрямок, циркулярну їх орієнтацію відзначають у підендотеліальному шарі та в зовнішній ділянці медії. Характерна й наявність добре сформованої внутрішньої еластичної мембрани. Адвентиція має різну кількість пухкої неоформленої спо-

лучної тканини й досить багато vasa vasorum. У цієї групи вен є одно-, дво-, три- і дуже рідко чотиристулкові кишенькові клапани.

Таблиця 1
Класифікації венозних судин

Принцип класифікації	Типи венозних судин	Посилання
За калібром	1) венули 2) дрібні внутрішньоорганні вени 3) позаорганні вени 4) магістральні вени	И.К.Есипова с соавт., 1971
За напрямком руху крові	1) пропульсивні (кров тече у висхідному напрямку) 2) рецелторні (кров тече у напрямку дії сили тяжіння)	Bucciante, 1966
За наявністю та ступенем розвитку м'язових елементів	1) безм'язового типу 2) м'язового типу: а) зі слабким б) із середнім в) із сильним розвитком гладких м'язів	В.Г.Елисеев с соавт., 1972
За розвитком м'язових елементів та архітектонікою	1) з переважним розвитком циркулярного м'язового шару медії 2) з переважним розвитком поздовжнього м'язового шару в адвентиції 3) зі слабким розвитком м'язових елементів 4) безм'язові вени 5) вени, що мають спеціальні пристосування для регуляції руху крові	В.Н.Ванков, 1974
За розвитком сполучної тканини	Типи: 1) фіброзний 2) фіброеластичний 3) м'язовий: а) фібром'язовий б) м'язовосполучний	Lane, 1978
За функціональними характеристиками	1) вени, що мають спонтанну скорочувальну активність 2) вени, що не мають спонтанної скорочувальної активності	Voth, Lell, 1973

Клапани вен являють собою кишенькоподібні складки інтими, відкриті в бік серця. Вони перешкоджають зворотному рухові крові й забезпечують нормальну діяльність серця, сприяючи венозному поверненню. Основу клапана складає волокниста сполучна тканина - еластична з боку просвіту судини й колагенова з боку стінки. Ендотеліальні клітини, що вкривають клапани з боку течії крові, витягнуті поздовжньо, а на протилежній поверхні розташовані поперек довжини клапана.

До вен з переважним розвитком поздовжнього м'язового шару в адвентиції відносять вени черевної порожнини, що належать системам нижньої порожнистої і ворітної вени.

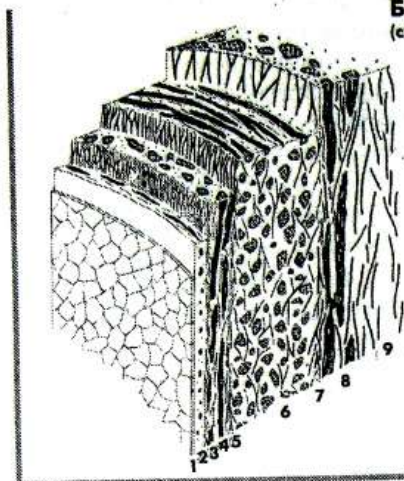
Нижню порожнисту вену вирізняє наявність двох м'язових шарів, розділених прошарками сполучної тканини: потужного поздовжнього - в адвентиції, і менш вираженого циркулярного - у медії. Адвентиція за своєю товщиною в 6-7 разів переважає медію та інтиму разом узятих. Середню і внутрішню оболонки чітко не розмежовано, у субендотелії іноді виявляють окремі м'язові пучки. Еластичний каркас вени утворено поздовжніми пучками волокон і менш вираженим циркулярним їх шаром. Можна простежити зв'язок між м'язовими й еластичними елементами, що формують єдиний м'язовоеластичний кістяк. Унутрішню еластичну мембрану добре помітно, її утворено дво-, три- та чотириповерховим сплетінням еластичних волокон.

М'язовий апарат ворітної вени представлено поздовжніми пластами м'язових клітин в адвентиції і циркулярними - у медії. Такий самий принцип

будови мають зовнішня та внутрішня клубові вени, ниркові вени, вени черевної порожнини, що входять до ворітної системи.

Будова стінки стегової вени людини
(схема за А.Н.Ванковим, 1974)

Рис. 1



- 1 - ендотелій;
- 2 - субендотеліальний шар;
- 3 - внутрішня еластична мембрана;
- 4 - внутрішній поздовжній м'язовий шар перинтимального розташування;
- 5 - еластична мембрана перинтимального розташування;
- 6 - циркулярний м'язовий шар меді;
- 7 - фіброеластичний шар адвентиції;
- 8 - поздовжній м'язовий шар адвентиції;
- 9 - сполучнотканинний шар адвентиції.

Вени зі слабким розвитком м'язових елементів (верхня порожниста, плечоголова, внутрішня яремна, підключична) вирізняє те, що в них нема чіткого поділу на оболонки. Еластичні й колагенові волокна в їхній стінці добре розвинені, тимчасом як м'язові клітини не є постійними елементами і завжди орієнтовані тільки циркулярно. Інтиму, як правило, відмежовано від зовнішніх оболонок внутрішньою еластичною мембраною, заміщеною в окремих ділянках сіткою еластичних волокон, орієнтованих здебільшого поздовжньо. Ендотелій верхньої порожнистої вени, наприклад, має полігональну форму, підендотеліальний шар містить малодиференційовані клітини та тонкі колагенові й еластичні волокна. Унутрішню еластичну мембрану в її стінці представлено вікончастою пластинкою, зв'язаною із загальним еластичним каркасом. Медія має обмаль циркулярних м'язових волокон. У зовнішній оболонці добре розвинена мережа *vasorum*.

Безм'язові вени побудовано, по суті, з ендотелію та прилеглої до нього базальної мембрани. Ендотеліальні клітини тут мають контури більш хвилясті, ніж в інших судинах. Середньої оболонки немає. Адвентиція цих вен зрощена зі сполучнотканинними прошарками органів, у яких вони проходять. До таких вен належать вени твердої та м'якої мізкової оболонки, сітківки ока, кісток, коси та плаценти.

До групи вен, що мають особливі пристосування для регуляції течії крові, відносять легеневі вени, вени серця та венули деяких органів. Такими утворами, здатними ефективно обмежувати чи навіть припиняти рух крові, є гладком'язові сфінктери й субінтимальні "подушки", що їх основу складають комплекси поздовжньо розташованих міоцитів.

1.2. Характеристика будови венозної стінки лабораторних тварин

В експериментальних дослідженнях найчастіше об'єктом вивчення різних характеристик венозної стінки є задня порожниста й ворітна вена

щурів та кролів. За будовою аналогічні вени цих видів тварин мало чим відрізняються між собою.

Задня порожниста вена має три різні за своєю структурою відділи. Перший - внутрішньочеревний - подібний за будовою до кровоносних судин м'язового типу, у ньому виділяють три оболонки (інтиму, медію й адвентицію). Другий та третій відділи задньої порожнистої вени проходять у грудній порожнині. У ділянці вени, що прямо впадає в передсердя, розрізняють ендотеліальну підстилку, шар поодиноких сполучнотканинних клітин та еластичних волокон і пласти кардіоміоцитів (міокардіяльний сфінктер) (третій відділ вени). Другий відділ тягнеться від діафрагми до початку міокардіяльного сфінктера, він вирізняється слабким розвитком середньої м'язової оболонки. Докладніше є сенс зупинитися на будові внутрішньочеревного відділу, бо більшість викладених у монографії власних даних автора здобуто при вивченні саме цього відрізка задньої порожнистої вени.

Унутрішня оболонка черевної частини вени складається, власне, з ендотелію та внутрішньої еластичної мембрани. Підендотеліального шару як такого майже нема. Ендотеліальні клітини сплюснені, мають ромбоподібну або близьку до неї форму, ледь витягнуті в поздовжньому напрямку. Під ендотелієм лежить тонкий пікринофільний неструктурований шар, а далі назвні - унутрішня еластична мембрана. Основу останньої складають еластичні волокна завтовшки до 1 мкм, що йдуть у поздовжньому напрямку, а потім, поступово відхиляючись убік, анастомозують з розташованими поруч. Унаслідок цього утворюється сітка з витягнутими у поздовжньому напрямку петлями. Між товстими еластичними волокнами проходять тонші, вони проникають углибину м'язової оболонки в проміжки між гладкими міоцитами. Еластичні волокна йдуть у супроводі тонких колагенових.

М'язову (середню) оболонку вени утворено одним шаром гладких м'язових клітин, розташованих у два ряди косоциркулярно. Товщина її залежить від виду, віку та маси тварини. Так, у щурів вона може сягати 10 мкм. Зовні середньої оболонки, на межі з адвентицією, виявляють окремі еластичні волокна.

Власне адвентицію (зовнішню оболонку) утворено колагеновими волокнами, що безладно проходять у різних напрямках.

Середня і внутрішня оболонки задньої порожнистої вени бідні на глікозаміноглікани та глікопротеїни, хоча зі збільшенням віку тварин відзначають деяку тенденцію до зростання кількості цих сполук.

Електронномікроскопічне вивчення структури венозної стінки в основному підтверджує дані світлової мікроскопії, але водночас виявляє деякі принципово важливі деталі (О.Я.Кауфман, 1979).

З'ясувалося, що, дійсно, інтима венозної стінки інтактних тварин дуже тонка, до того ж ендотеліальні клітини в багатьох випадках "ляжать" прямо на внутрішній еластичній мембрані, хоча через виражену поруватість цієї мембрани площа контактів ендотелію з нею невелика. Ендотеліальні клітини мають овальне ядро, гранулярну цитоплазму, в якій можна бачити везикули закритого й відкритого типу. Унутрішня еластична мембрана на електроннограмах має вигляд круглястоовальних фрагментів. Об'ємно її слід уявляти як двомірну сітчасту структуру.

Середня (м'язова) оболонка в різних ділянках має дещо різну структуру. Сталою її частиною є розташований одразу ж зовні внутрішньої еластичної мембрани шар м'язових клітин. У більшості випадків цей шар утворено одним рядом гладких міоцитів, що вони йдуть циркулярно під певним кутом до

поздовжньої осі судини. На окремих ділянках гладкі м'язові клітини можуть розміщуватися в два ряди.

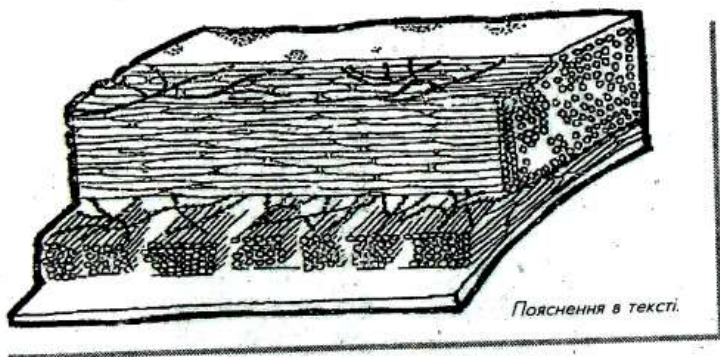
Крім гладких міоцитів, середня оболонка має складно організований каркас колагенових волокон, що до них домішувано невелику кількість еластичних. Між пучками колагенових структур є ніжногранулярний матрикс, у якому містяться окремі клітини з довгими тонкими відростками. Вони часто тісно зв'язані з еластичними волокнами, що дає підстави думати про можливу роль цих клітин в еластогенезі (клітини-еластобласти?). Цитоплазма значених клітин загалом бідна на органели, що свідчить про їхню порівняно невисоку метаболічну активність. Однак, у декотрих з них можна виявити скупчення первинних лізосом. Поряд з описаними, різко витягнутими у довжину, клітинами можна зустріти малодиференційовані клітинні елементи, але рідко. Останні мають витягнуту форму, вузький обідок цитоплазми навколо відносно великого ядра. У молодих тварин нем'язові клітини середньої оболонки виявляють ознаки високої метаболічної активності.

Морфологи, обговорюючи значення цих клітин для венозної стінки, укажуть на два аспекти. По-перше, цілком можливо, що описані клітинні елементи відіграють важливу роль у транспорті різних речовин, у тому числі води, через судинну стінку. По-друге, зазначені клітини можуть бути "кандидатами" на роль гіпотетичних клітин-попередників гладких міоцитів.

Загальний план будови стінки ворітної вени лабораторних тварин представлено на рис. 2. На відміну від задньої порожнистої, ворітна вена має у складі своєї стінки два м'язові шари. Перший з них розташований у середній оболонці, товщина його дорівнює 10-20 мкм. Він складається із циркулярних м'язових волокон, у проміжках між якими виявляють колагенові й еластичні волокна та значну кількість основної речовини сполучної тканини. Товщина другого – поздовжнього шару гладких м'язів, розташованого в адвентиції, складає 50-70 мкм. На відміну від медії, адвентиція стінки ворітної вени бідна на глікозаміноглікани й глікопротеїни.

Схема будови стінки ворітної вени щура
(за Johansson et al., 1970)

Рис. 2



В особливостях будови та розташування гладких м'язів задньої порожнистої й ворітної вени дослідники вбачають структурну основу істотних функціональних відмінностей між цими судинами (Voth, Lell, 1973). Адже відомо, що ворітній вені притаманна спонтанна скорочувальна активність, тимчасом як задня порожниста вена такої властивості не має.

1.3. Основні структурні елементи венозної стінки

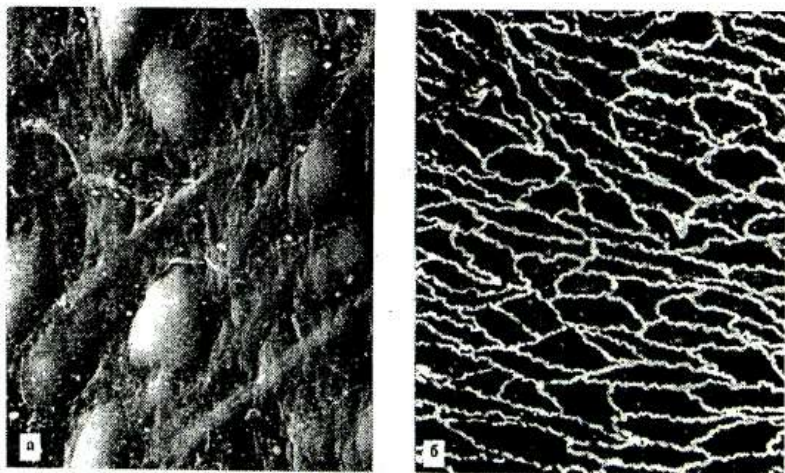
•Ендотелій

Ендотелій вен, що його відносять до соматичного (закритого, або нефенестрованого) типу (А.М.Чернух с соавт., 1975; Fujita et al., 1981), покриває внутрішню поверхню венозної стінки і являє собою неперервний моношар сплосчених, полігональних клітин, завдовжки 25-50 мкм і завширшки 10-15 мкм. Їхня довга вісь орієнтована в напрямку течії крові. Товщина ендотеліальних клітин різна: у ділянці ядра вона найбільша і звичайно складає близько 3 мкм, а в окремих випадках може сягати й 7-12 мкм; на периферії клітини вона падає до 0,1-0,4 мкм. Морфологи зазначають, що у венах ендотелій має меншу довжину клітин, ніж у відповідних артеріях (В.Н.Ванков, 1974).

Однією з характерних рис ендотелію венозної стінки є виражений поліморфізм, що його виявляють при вивченні видових, вікових та регіонарних особливостей венозних судин. На великій кількості вен у багатьох представників хребетних - ссавців і людини зокрема - показано, що ендотеліальні клітини дуже різні за формою, розмірами та розташуванням. Усю поверхню венозної судини покрито неоднаковими, по-різному зорієнтованими ендотеліоцитами. Часто можна розрізнити поліморфні і мономорфні ділянки, що змінюють одна одну в певному порядку, типовому для даної судини та виду тварин, і займають топографічно визначені частини вени. Так, у задній порожнистій вені кролів виділено чотири ділянки, що відрізняються між собою будовою ендотеліальної підстилки (Н.А.Шевченко, 1967).

Люмінальна поверхня ендотелію венозних судин має рельєфність, яку, за даними трансмісійної та сканувальної мікроскопії, зумовлено наявністю ядромістких вибухачів, мікроворсинок, мікровідростків, борозенок та кавеол (рис. 3). Поверхня ендотелію великих вен відносно рівна, мікроворсинки та мікровідростки трапляються тут рідко (С.Л.Вялов, А.А.Миронов, 1988).

Рис. 3 Ендотелій задньої порожнистій вени під сканувальним електронним мікроскопом (за Я.Л.Карагановим і співавт., 1986)



а) збільшення - 20 000;
б) імпрегнація нітратом срібла, збільшення - 5000.

У венах та дрібних венах ендотеліальні клітини лежать на базальній мембрані, що її описують як неперервний гомогенний шар електроннощільного матеріалу, який має фібрилярну будову (В.В.Куприянов с соавт., 1975). У складі базальної мембрани виділяють три основні групи макромолекул: колаген (IV і V типів), глікопротеїни (фібронектин, ламінін та ін.) і гепаран-сульфатомісткі протеоглікани (Casto, Merker, 1983). У венах, більших за калібр, базальної мембрани нема, і ендотеліальні клітини прилягають безпосередньо до субендотеліального шару, що складається з основної речовини, колагенових та еластичних волокон (Tedder, Shorey, 1965; Reale, Ruska, 1966). Ендотеліальні клітини на базальній своїй поверхні можуть мати вирости, що проникають у субендотеліальний шар на різну глибину. У деяких венах описані вирости ендотеліоцитів, що вони контактують не тільки з клітинами субендотелію, а навіть гладкими міоцитами середньої оболонки (Reale, Ruska, 1966).

Бічні контакти між ендотеліоцитами венозної стінки являють собою щілини, більша частина яких заповнена міжклітинним "цементом". Цей "цемент" утворено сполуками, що входять до складу глікокаліксу латеральних поверхонь сусідніх ендотеліальних клітин. У деяких зонах, де глікокалікс зазнає повної редукції, зовнішні поверхні плазмалем двох розташованих поруч ендотеліоцитів дотикаються одна до одної, що спричиняється до утворення так званих щільних контактів.

Краї ендотеліоцитів у ділянці їх бічного прилягання один до одного часто бувають сильно звивисті. Це, разом з великою різноманітністю форм та розмірів ендотеліальних клітин, слугує утворенню безпосередніх, досить міцних зв'язків кожного ендотеліоцита з великою кількістю своїх найближчих сусідів (рис. 3).

Унутрішня структурна організація ендотеліальних клітин вирізняється певною гетерогенністю. Виокремлюють чотири структурно-функціональні зони ендотеліоцита: ядерну зону, зону органел, периферичну й контактну (Simionescu et al., 1974). Межі цих зон умовні, але в основному такий поділ віддзеркалює принцип локалізації функцій в ендотеліальній клітині. Уважають, що транспортна функція ендотеліоцита зосереджена, головню, у його стошній, периферичній зоні. Енергетична та синтетична функції пов'язані із зоною органел. Навколоконтактна зона в найбільшій мірі відповідає за взаємодію ендотеліоцита із сусідніми клітинами та за здійснення транспорту по міжендотеліальних щілинах.

Ядра, що вони утворюють центральну зону ендотеліальних клітин, у венах мають округлішу форму, як порівняти з артеріями. Крім одноядерних клітин, в ендотелії вен виявляють дво- і багатоядерні клітини. Кількість багатоядерних ендотеліоцитів зі збільшенням віку людини значно зростає, можуть з'являтися великі симпластоподібні утвори, до складу яких входять десятки ядер (Н.А.Шевченко, 1967). Можливо, такі ендотеліоцити виникають як наслідок порушеного мітозу - найчастіше за умов вірусних інфекцій або при патологічній регенерації ендотелію.

Цитоскелет ендотеліальних клітин складається з мікрофіламентів, мікротрубочок, мікротрабекулярної сітки, а також якірних утворень, що зв'язують фібрилярні елементи цитоплазми з плазмалемою та іншими мембранами клітин. Нині з'ясовано, що перелічені вище елементи цитоскелету утворено актином, тубуліном, віментином та білками, які взаємодіють з актином (філамін, міозин, тропонін, актинін, тропоміозин та ін.) (Hammersen, 1980).

Уздовж плазмалеми в периферичних відділах ендотеліоцитів виявляють мікропіноцитозні везикули. Останні часто зв'язані з поверхнею клітини й можуть, об'єднуючись одна з одною, утворювати транспортні системи. Такі мультівезикулярні комплекси здатні здійснювати транспорт макромолекулярних сполук крові, як це показано в ендотеліальних клітинах пупкової вени людини (Asmuth et al., 1992). Загалом уважають, що у великих венах мікровезикулярний транспорт має значно менше значення, як порівняти його з транспортом сполук через міжендотеліальні щілини.

У зоні органел ендотеліоцитів виявляють типовий для будь-якої клітини набір субклітинних структур.

Комплекс Гольджі розташований між люмінальною поверхнею ендотеліальної клітини та ядром. Він складається з класичної "тріади": купки сплюснених мішечків та цистерн, нечисленних великих вакуолей та групи дрібних везикул. Поблизу комплексу Гольджі інколи можна виявити центріолі – відкриті з обох кінців циліндричні тільця.

Ендоплазматичний ретикулум в ендотеліоцитах венозної стінки розміщується недалеко від ядра. Він являє собою систему сполучених між собою каналів, вакуолей та цистерн, до поверхні яких прикріплено рибосоми.

Неподалік елементів ендоплазматичного ретикулума розташовані мітохондрії. Вони, як правило, дрібні (діаметр 200-300 нм), круглястої або овальної форми, зі своєрідним світлим матриксом, короткими кристами, кількість яких не перевищує 5-6.

Первинні лізосоми в ендотеліальних клітинах вен виявляють рідко.

На додаток до звичайного набору внутрішньоклітинних органел ендотеліоцити містять специфічні гранули, що їх називають тільцями Вейбеля-Паладе (Weibel, Palade, 1964). Їхня кількість в ендотеліальних клітинах вен непостійна і значно менша, ніж в артеріях.

•Гладкі м'язи

М'язові волокна венозної стінки представлено гладкими міоцитами веретеноподібної форми, лише в інтимі можна зустріти зірчасті м'язові клітини. Розміри гладких міоцитів у різних видів тварин та в різних венах істотно відрізняються. Описуючи структуру гладких м'язів, багато авторів відзначають, що за розмірами м'язові клітини судинної стінки значно поступаються міоцитам інших типів гладкої м'язової тканини. Так, їхня довжина складає в середньому 20-30 мкм, а ширина – 2-3 мкм (Caesar et al., 1957). Тим часом О.Я.Кауфман (1973), характеризуючи гладкі міоцити задньої порожнистої вени щурів, наводить значно більші величини: довжина – 100-130 мкм, ширина – до 8 мкм.

М'язові волокна стінки вен можуть бути розташовані у двох напрямках – циркулярному і поздовжньому. Однак насправді ця орієнтація тільки приблизна. Давно відомо, що пучки циркулярного м'язового шару не йдуть строго рівнобіжно: вони перехрещуються під кутом. Більша частина м'язових елементів стінки вен має спіралеподібне розташування: пучки циркулярних м'язових волокон утворюють пологі спіралі, а пучки поздовжніх – круті.

Стінка вен містить різну кількість м'язових шарів – від 1 до 4. Вони відрізняються один від одного напрямком волокон і пучків (рис. 4). Якщо мускулатура має лише один шар, то ним звичайно є циркулярний м'язовий шар медії. Виняток із правила хіба що складають давно описані випадки наявності самого тільки поздовжнього м'язового шару в деяких венах черевної порожнини (Benninghoff, 1930). Якщо мускулатура венозної стінки розташо-

вана в чотири шари, то виділяють такі м'язові прошарки: субендотеліальний (переважно циркулярний), унутрішній поздовжній (периінтимальний), циркулярний м'язовий – у медії, та поздовжній м'язовий – в адвентиції (В.Н.Ванков, 1974).

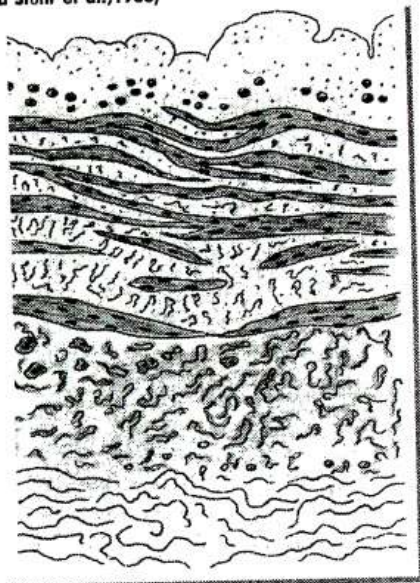
Кількість м'язових шарів у стінці магістральних вен залежить від товщини стінки. Цю закономірність можна виявити, порівнюючи стінки окремих вен та різних ділянок одної й тої ж вени. Так, у глибоких магістральних венах нижніх і верхніх кінцівок стінка має різну товщину на різних ділянках свого периметру. У ділянці тісного прилягання до однойменної артерії венозна стінка стоншена. Цей феномен пояснюють зменшенням трансмурального венозного тиску в місці дотику венозної стінки до сусідньої артерії. Як правило, у місцях такого дотику стінка вени містить один м'язовий шар, що його представлено циркулярною мускулатурою медії; у вільній від дотику частині стінки тієї ж вени м'язових шарів може бути 2, 3 або 4, залежно від товщини стінки.

Існування залежності між кількістю м'язових шарів і товщиною венозної стінки, а отже і величиною трансмурального венозного тиску, свідчить про поєднаність та взаємозв'язок функцій усіх м'язових шарів. Певно, спільна функція всієї мускулатури полягає у створенні активного опору силі, що діє на венозну стінку з боку просвіту судини (рис. 5). Це має перешкоджати розширенню вени та збільшенню її просвіту. Поряд з цим, окремі м'язові шари виконують і свої власні функції. Циркулярний м'язовий шар за умов скорочення спричинює звуження просвіту вен. Поздовжні м'язові шари у скороченому стані, навпаки, протистоять звужувальній дії циркулярної мускулатури і, крім того, ще й зовнішньому тискові на стінку вени. Першу з цих функцій, на думку В.Н.Ванкова (1974), виконує переважно внутрішній, а другу – зовнішній поздовжній м'язовий шар.

Електронномікроскопічні дослідження показали, що гладкі міоцити венозної стінки мають чітко окреслену плазматичну мембрану, яка відділяє цитоплазму від позаклітинного середовища. Для плазмалеми гладких міоцитів характерна типова тришарова структура клітинної мембрани. Зовні кожного міоцита огорнуто тонкою базальною мембраною, що до неї прикріплюються колагенові фібрили. Плазматична мембрана разом з базальною утворює сарколему. У базальній мембрані є отвори, що через них м'язові клітини контактують одна з одною за допомогою щілинних контактів – нексусів. Кількість нексусів залежить від калібру вени та функціональних властивостей гладких м'язів венозної стінки. Найбільшу їх кількість виявляють у венах, що мають спонтанну скорочувальну активність. До таких, як відомо, належать деякі вени червоної порожнини, зокрема ворітна та брижові. Уважають, що завдяки нексусам можливо є електротонічне передавання збудження від однієї клітини до другої. Ця проблема, втім, потребує ту обставину,

Рис. 4

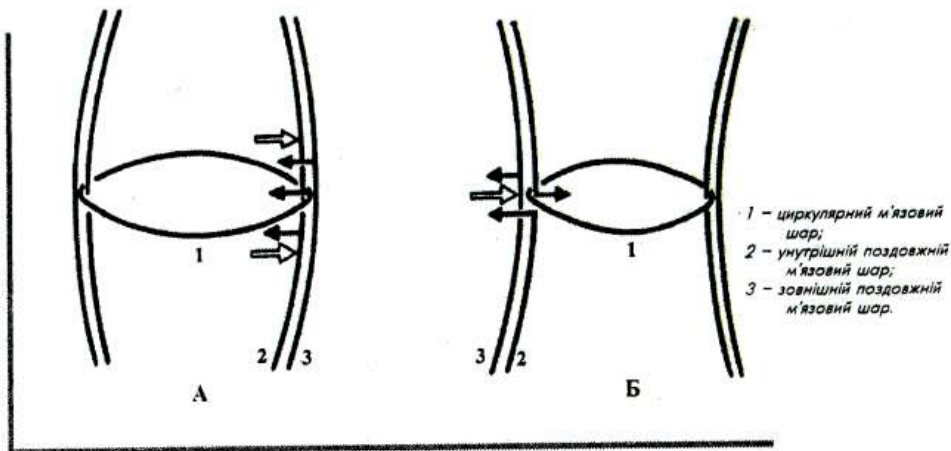
Поперечний перетин стінки плечової вени людини
(за Stöhr et al., 1963)



Україна
 МЕДИЧНИЙ ФАК. Д. 1
 ФІЛ. 9 № 2

що гладкі м'язи вен черевної порожнини поводять себе як функціональний синцитій.

Рис. 5 Дія м'язових шарів венозної стінки в стані пасивного розтягнення (А) і в стані активного та пасивного звуження (Б) просвіту вен (схема за В.Н.Ванковим, 1974)



Для плазматичної мембрани гладких міоцитів багатьох вен характерне явище мікропіноцитозу. Про це свідчать сферичні інвагінації плазмалеми, що утворюють так звані внутрішньоклітинні везикули чи кавеоли (Devine et al., 1971). Просвіт майже кожної везикули через канал у діаметрі 20-40 мкм сполучається з позаклітинним простором. Від первинної везикули вглибину цитоплазми можуть відходити вторинні пухирці, сполучені з первинними вузьким каналом.

Тепер дійшли згоди, що внутрішньоклітинні везикули відіграють важливу роль у здійсненні основних функцій гладких міоцитів. Перш за все, мікропіноцитоз є причиною досить значного (приблизно на 25%) збільшення клітинної поверхні (Rhodin, 1962). Крім того, у поверхневих пухирцях міститься велика кількість йонів кальцію, концентрація яких щонайменше така ж, як і в позаклітинній рідині, а отже, у багато разів більша, ніж у цитоплазмі. Експериментами з радіоактивним кальцієм показано, що до 50% уведеного *in vivo* ^{45}Ca можна виявити у фракції внутрішньоклітинних везикул гладких м'язів кровоносних судин (Overback, Conrad, 1968). Це свідчить про здатність піноцитозних пухирців концентрувати й депонувати йони кальцію, необхідні для спряження збудження гладких міоцитів із процесом їх скорочення. Мембрани везикул, як і плазмалема, містять структури Са-насосів, які під час розслаблення м'язових клітин здійснюють активний транспорт Ca^{2+} із цитоплазми у просвіт пухирців, поновлюючи тим самим вихідну концентрацію Ca^{2+} у внутрішньоклітинному середовищі.

У центрі гладких міоцитів венозної стінки розташоване ядро, оточене подвійною ядерною мембраною. Остання утворює складки і вікна. Ядро містить одне чи два ядереця. У розслабленій клітині воно має еліпсоподібну форму, у скороченій – може бути приплюснутим.

Цитоплазму чітко розділено на осьову (нарколяядерну) частину, що не має філаментів, та периферичну - заповнену скорочувальними структурами. У центральній частині клітини міститься більшість її органел.

Гладкі міоцити венозної стінки мають унутрішньоклітинну мембранну систему – ендоплазматичний ретикулум. Він являє собою везикулярні й тубулярні утвори, розташовані поблизу ділянок з піноцитозними пухирцями та в навколяядерній цитоплазмі. Структури ретикулума можна виявити й між міофібрилами, інколи вони розташовані рівнобіжно до останніх (Rhodin, 1962). У гладких міоцитах розрізняють гладкий і гранулярний (шорсткий) ендоплазматичний ретикулум. Функція першого полягає в депонуванні йонів кальцію. Як і в поверхневих везикулах, мембрани гладкої ендоплазматичної сітки мають структури Са-насосів, що здійснюють АТФ-залежний активний транспорт Ca^{2+} , "відсмоктуючи" його від скорочувальних філаментів і створюючи цим умови для їх розслаблення. Мембрани гранулярного ретикулума містять електроннощільні частинки – рибосоми. Останні, як і в інших типах клітин, забезпечують процеси біосинтезу білків...

Комплекс Гольджі гладких міоцитів складається з мішечків та пухирців, розташованих поблизу ядра. Їхній просвіт заповнено дрібними гранулами середньої електроннооптичної щільності.

М'язові клітини венозної стінки містять дрібні мітохондрії здебільшого овальної форми. Кристи мітохондрій розміщені рівнобіжно одна до одної або під деяким кутом і розділені неширокими проміжками, заповненими гранулярним матриксом.

Скорочувальні елементи гладких м'язів вен представлено міофібрилами та щільними тільцями. Розташування міофібрил у гладких міоцитах не має певної впорядкованості, проте середній вектор направлено рівнобіжно до довгої осі клітини. До складу міофібрил входять три типи філаментів: тонкі актинові, товсті міозинові та проміжні з діаметром 10 нм. Якщо перші два типи забезпечують власне процес скорочення завдяки взаємодії між собою та взаємному ковзанню, то функції третього – остаточно не з'ясовано. Уважають, що вони можуть мати стосунок до клітинного скелету (Cooke, Fay, 1972). У кожному разі, проміжні філаменти тісно зв'язані зі щільними тільцями – основними елементами такого скелету.

Щільні тільця являють собою електроннооптично щільні утвори, витягнуті в напрямку довжини м'язових клітин. Ці тільця можуть бути вільно завислі в цитоплазмі гладких міоцитів або зв'язані з плазмалею останніх. Уважалося, що частина щільних тілець є аналогами Z-дисків посмугованих м'язів, але досліді з екстракцією цих тілець та Z-дисків не підтвердили такого припущення (Popescu, Ionescu, 1970). Ряд авторів припускає, що утворення щільних тілець пов'язане з агрегацією актину й міозину або з денатурацією останнього (Small, Squire, 1972). З цим узгоджуються дані про зміну кількості щільних тілець під час скорочення і розслаблення гладких м'язів венозної стінки (О.Я.Кауфман, 1979). Розташовані поблизу плазматичної мембрани щільні тільця можуть бути місцем прикріплення актинових скорочувальних філаментів (Schoenberg, Needham, 1976).

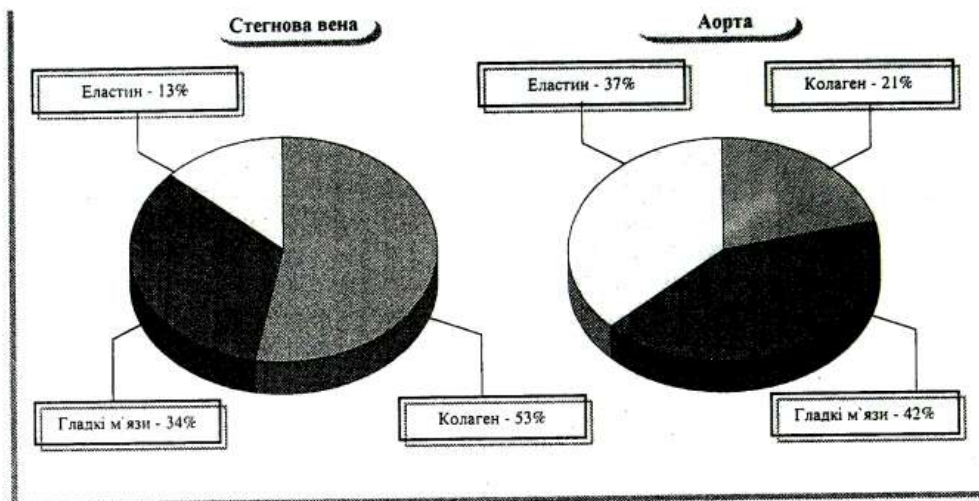
Слід, зрештою, визнати, що не виявлено якихось істотних ультраструктурних відмінностей між гладкими міоцитами венозної і артеріальної стінки, а також між венами, що мають різні структурні та функціональні характеристики.

•Елементи сполучної тканини

Основними сполучнотканинними структурами венозної стінки є колагенові й еластичні волокна.

Співвідношення між колагеном, еластином і гладкими м'язами у венозній та артеріальній стінці істотно відрізняється (рис. 6). Загалом можна сказати, що у венах набагато переважають колагенові волокна, тимчасом як в артеріях – еластичні й м'язові.

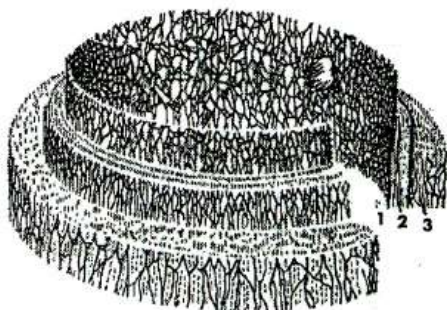
Рис. 6 Відсотковий уміст колагену, еластину й гладких м'язів у венозній та аортальній стінці людини (за даними Švejar et al., 1962)



Еластичні волокна є, як правило, у всіх венах, у тому числі і в безм'язових венах різного калібру. Еластична строма венозної стінки являє собою одне ціле: це тримірна сітка, що в ній волокна розташовані переважно в поздовжньому напрямку (рис. 7). Самий унутрішній шар цієї сітки звичайно густіший, його позначають як унутрішній еластичний шар (elastica interna). Розташований досередини від нього субендотеліальний шар містить тонкі еластичні волокна. Назовні еластична сітка медії продовжується в еластичні елементи адвентиції. У межах медії від поздовжніх еластичних волокон відходять тонкі циркулярні, що супроводжують відповідного напрямку м'язові пучки.

Тривалий час існувала думка, що м'язові й еластичні елементи венозної

Рис. 7 Еластична строма стінки вени (за С.І.Щелкуновим, 1936)



- 1 – унутрішня еластична сітка;
- 2 – еластична сітка медії;
- 3 – еластичні волокна адвентиції.

стінки функціонують як одне ціле, утворюючи так звані м'язово-еластичні комплекси (Benninghoff, 1930). Нині показано, що прямого зв'язку еластичної строми з м'язовими й колагеновими волокнами нема. Еластичні структури є самостійними у виконанні своєї пасивної функції. Вони протидіють розширювальній дії трансмурального тиску, а також дії зовнішніх чинників. Це відбувається автоматично, без витрат енергії макроергічних сполук. У такий самий спосіб поздовжні еластичні волокна медії та інтими перешкоджають звужувальній дії

циркулярної мускулатури й запобігають надмірній вазоконстрикції.

Колагенові волокна венозної стінки розміщені по всій її товщині. Оскільки вони практично не мають еластичності, то під час скорочення поздовжньої чи циркулярної венозної мускулатури спостерігають посилення їхньої звивистості. У такому стані колагеновий каркас венозної стінки на поперечних і поздовжніх перетинах має досить безладний, неупорядкований вигляд. Тому дуже важко визначити справжній напрямок розташування колагенових волокон. Одні дослідники стверджували, що ці волокна можуть мати різну орієнтацію, інші вважали, що поздовжній напрямок їх розташування неможливий, а тому вони здатні утворювати тільки спіралеподібні структури. Нарешті дійшли висновку, що колагенові волокна в стані поздовжнього і поперечного розтягнення венозної стінки утворюють тонко структуроване тримірне сплетіння. До колагенового каркасу, через аргірофільні волокна прикріплюються м'язові пучки.

Аналіз морфологічних особливостей і розташування колагенових елементів стінки показує, що ці волокна дають можливість венам подовжуватися і розширюватися під дією локальних сил. Поряд з цим, хвилеподібна звивистість колагенових волокон зумовлює так звану структурну еластичність вени, тобто можливість стінки розтягуватися до повного розгладження звин колагенових волокон під впливом тяги. Цим, власне, і визначається межа розтяжності венозної стінки. Після досягнення цієї межі колагенові волокна врівноважують усю напругу стінки, а тому від їхньої кількості залежить міцність венозних судин.

1.4. Живлення венозної стінки

Найважливішими джерелами, що забезпечують трофіку судинної стінки, є: 1) транспорт поживних речовин та кисню через інтиму безпосередньо з просвіту судини; 2) надходження їх з боку адвентиції через систему *vasa vasorum*.

Роль кожного з цих джерел у живленні судинної стінки залежить від типу судини, товщини її стінки, від ступеню насичення киснем крові, що протікає.

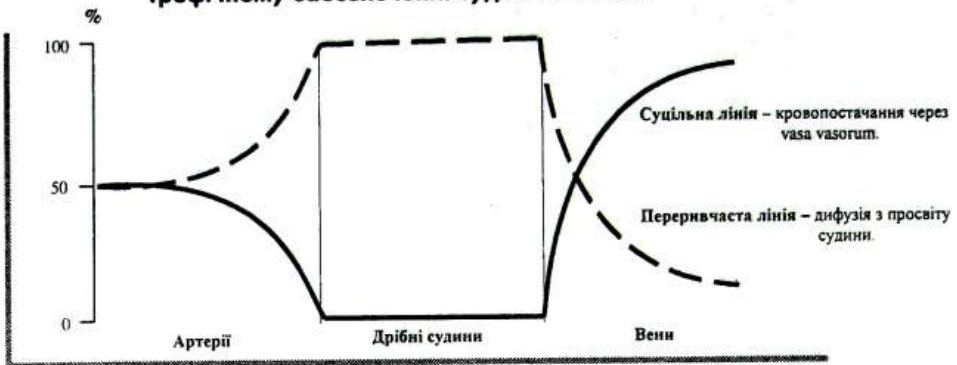
Виконані в багатьох лабораторіях світу дослідження з використанням методів наповнення *vasa vasorum* барвниками і рентгеноконтрасними речовинами, перев'язування й емболізації *vasa vasorum*, методів вивчення руху крові в них за допомогою мікросфер та ін. дали змогу визначити питому вагу кожного з цих двох джерел живлення в трофічному забезпеченні стінок кровоносних судин [Zellweger et al., 1970; Nakata, Shionoya, 1973; Cliff, 1976; Heistad et al., 1981, 1986; Heistad, Marcus, 1981].

Якщо в магістральних артеріях великого кола кровообігу постачання через *vasa vasorum* і надходження речовин прямо з просвіту артерій мають приблизно однакове значення для їх живлення (рис. 8), то в міру зменшення товщини артеріальної стінки зменшується її васкуляризація, а отже, збільшується роль надходження речовин з просвіту судини. Дрібні кровоносні судини (артеріоли, капіляри, венули), через те що зовсім не мають у своїй стінці *vasa vasorum*, отримують усе необхідне єдино із свого просвіту.

Основним джерелом живлення стінок вен великого кола кровообігу є *vasa vasorum*. Добре поставлену васкуляризацію венозної стінки може бути пояснено правилом, відповідно до якого *vasa vasorum* мають більший розвиток у судинах, що в них тече кров з більш низькою напругою кисню (Cliff, 1976). Це ж правило пояснює, чому в легених венах, у яких тече збагаче-

на киснем кров, питома вага двох основних джерел живлення (*vasa vasorum* і дифузії через інтиму) майже однакова.

Рис. 8 Приблизна питома вага різних джерел живлення в трофічному забезпеченні судинної стінки



Таким чином, стінка вен великого кола кровообігу, на відміну від артерій, має краще розвинений апарат *vasa vasorum* (Zemplyny, Blankenhorn, 1972; Cliff, 1976). Фундаментальні дослідження джерел живлення венозної стінки показали, що адвентицію вен пронизано густою сіткою власних судин, які проникають звідси в середню і внутрішню оболонку, іноді поширюючись навіть до ендотелію (Shimamoto, 1963).

Vasa vasorum венозної стінки йдуть у супроводі пухкої сполучної тканини, багатої на клітини (періцити, макрофаги, тканинні базофіли). Ці судини ззовні обплетено аргірофільними та еластичними волокнами, що зв'язують їх із загальним еластичним каркасом венозної стінки. Завдяки такій будові можливою є регуляція кровопостачання венозної стінки залежно від її натягу. Це, власне, підтверджують тісні контакти *vasa vasorum* з нервовими закінченнями.

Для венозної стінки характерним є "класичний" тип будови термінального мікроциркуляторного русла (А.М.Чернух с соавт., 1984). Його функціональними одиницями вважають артеріоли, прекапілярні артеріоли, капіляри і посткапілярні венули.

Приносні судини (артеріоли) мають діаметр 50-150 мкм (Г.Н.Александров, 1966) і походять від дрібних гілок артерій, розміщених поруч з венозною стінкою, що отримує живлення. Від прекапілярних артеріол, діаметр яких 15-50 мкм, відходять капіляри, що утворюють між собою густу сітку анастомозів. Капіляри венозної стінки є судинами "соматичного" типу. Ендотелій таких капілярів неперервний і не має будь-яких міжклітинних чи трансцелюлярних каналів або пор. Третім компонентом мікроциркуляторного русла венозної стінки є відвідні судини. Їх представлено дрібними венулами, що мають діаметр 15-20 мкм і утворюються від злиття венозних відділів капілярів. У венозній стінці венозний відтік може здійснюватися двома способами. Перший з них полягає в тому, що невеликі збиральні вени проходять наскрізь венозну стінку й відкриваються прямо в просвіт вени. Сутність другого зводиться до того, що збиральні вени, які утворюються з адвентиціального венозного сплетіння, йдуть і впадають у розташовані поруч венозні судини (Higginbotham et al., 1963).

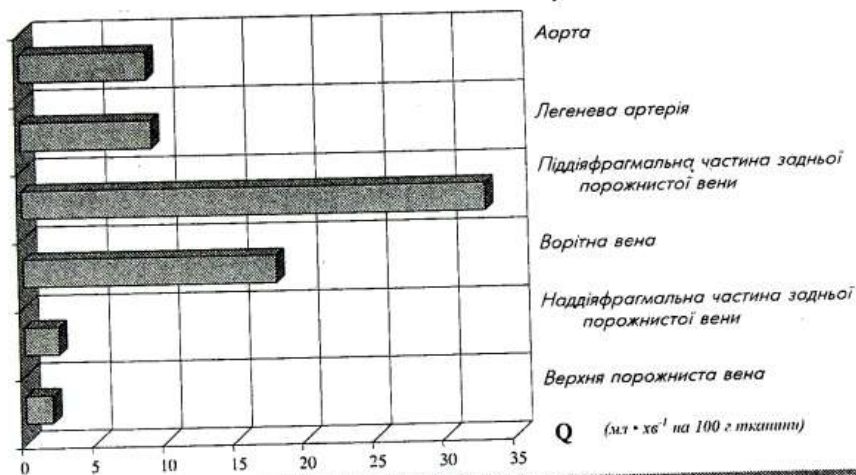
Важливий структурний елемент мікроциркуляторного русла венозної стінки - лімфатичні судини (Higginbotham et al., 1969; Yoffrey, Courtice, 1970). Якщо в стінці артерій лімфатичні судини можна виявити тільки в ад-

вентиції, то у венозній - їх знаходять у більш глибоких шарах, іноді навіть на межі внутрішньої і середньої оболонок.

Групою Heistad et al. (1979, 1981, 1986) з використанням мікросфер різного діаметру було проведено детальні дослідження цілої низки гемодинамічних показників, що характеризують інтенсивність кровообігу в системі *vasa vasorum* артерій і вен різних видів тварин. Представлені на рис. 9 дані свідчать про те, що об'ємна швидкість руху крові в стінці вен черевної порожнини набагато вища за аналогічного показника артерій та вен, розташованих вище діяфрагми.

Об'ємна швидкість руху крові (Q) в системі *vasa vasorum* деяких артерій і вен собак
(за Heistad et al., 1986)

Рис. 9



Добре виражений розвиток у стінці вен *vasa vasorum*, що здійснюють її живлення із зовнішніх джерел, та інтенсивний кровообіг у них, імовірно, мають пристосувальний характер і пов'язані, як уже зазначалось, з тим, що склад венозної крові відносно бідний на необхідні поживні речовини та кисень.

Слід зауважити, що поряд з дуже розвиненим апаратом *vasa vasorum* вени мають досить тонку стінку. Оскільки товщина венозної стінки набагато менша від товщини артеріальної, то і відстані дифузії, що їх долають кисень та поживні речовини, у венозній стінці менші, ніж в артеріальній.

Отже, з урахуванням усіх обставин треба визнати, що умови трофічного забезпечення венозної стінки набагато кращі, як порівняти із стінкою артерій. У зв'язку з цим не можна нехтувати думкою про те, що добра забезпеченість венозної стінки *vasa vasorum* є одним із чинників, які визначають високу резистентність вен до атеросклерозу (А.Н.Климов, 1987).

1.5. Іннервація венозної стінки

Джерела іннервації вен і артерій майже завжди однакові, а тому можна твердити, що іннервація цих типів судин анатомічно взаємопов'язана.

Нерви вен грудної й черевної порожнини походять від вузлів симпатичної нервової системи та її периферичних сплетень, а на кінцівках – переважно із суміжних з судинами периферичних нервових стовбурів. Нервові волокна, що беруть початок від зазначених структур, підходять до венозної

стілки у вигляді "судинних нервів". Там вони утворюють спочатку на поверхні, а потім, занурюючись в глибину, густе нервово сплетіння із мієлінізованих та немієлінізованих волокон різного калібру. Частини цього сплетіння в зовнішній, середній та внутрішній оболонках венозної стінки тісно зв'язані між собою і, по суті, являють одне ціле.

Нервові сплетіння вен у більшості ділянок кровоносної системи містять у своєму складі так звані гангліозні клітини або утворені ними вузлики. Ці клітини розміщуються майже завжди винятково в адвентиції вен.

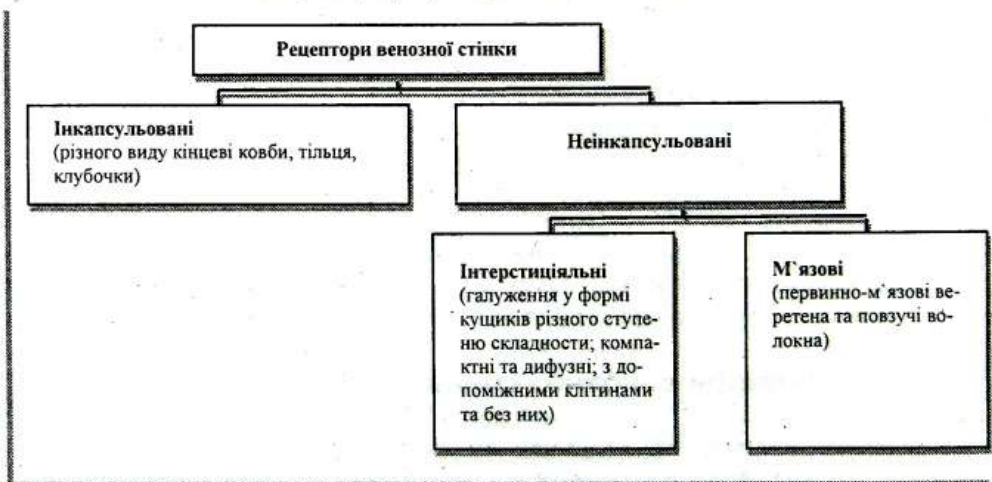
Одні, покриті мієліном, нервові волокна проходять переважно в зовнішній оболонці венозної стінки, закінчуючись на гангліозних нервових клітинах, - це прегангліонарні симпатичні або парасимпатичні волокна, цеб-то провідники еферентної вазомоторної іннервації. Інші мієлінізовані волокна проводять аферентну чутливу інформацію. Вони, відходячи від пучків сплетень і розгалужуючись, утворюють рецепторні апарати - різних видів чутливості нервові закінчення, що можуть розміщуватися в різних шарах венозної стінки від адвентиції до інтими. Одразу після розгалуження вони втрачають мієлінову оболонку і стають немієлінізованими.

Таким чином, з усіх компонентів нервового сплетіння до елементів еферентної іннервації належать: по-перше, прегангліонарні мієлінізовані волокна, що походять від клітин ядер черепномізкових нервів (парасимпатичні) або беруть початок від ядер бічних рогів сірої речовини спинного мізку (симпатичні); по-друге, постгангліонарні немієлінізовані волокна, що походять від клітин гангліїв симпатичного ланцюга, превертебральних вузлів або вузликів, розміщених у стінці самих судин, а також навколо них. І, звичайно, до елементів еферентної іннервації слід віднести вже згадувані гангліозні нервові клітини.

Аферентну іннервацію венозної стінки представлено мієлінізованими волокнами, що після розгалуження в своїх термінальних відділах утрачають мієлінову оболонку, а вже потім утворюють рецептори. Рецептори венозної стінки поділяють на інкапсульовані та неінкапсульовані (рис. 10).

Рис. 10

Класифікація рецепторів венозної стінки



Важливим об'єктом іннервації венозної стінки є *vasa vasorum*. Про це, зокрема, свідчать вичерпно описані та вивчені нерви *vasa vasorum*. Вони складаються з тонких пучків мієлінізованих та немієлінізованих волокон, що

утворюють ефекторні закінчення на стінці *vasa vasorum* та типові рецептори, які здійснюють чутливу функцію.

Наявність у венозній стінці всіх ланок рефлекторної регуляції передбачає активну участь нервових механізмів у забезпеченні життєдіяльності венозних судин. Докладніше про це піде мова в наступній главі, присвяченій функціональним властивостям венозної стінки.

**ОСНОВНІ ФУНКЦІОНАЛЬНІ ХАРАКТЕРИСТИКИ
ВЕНОЗНОЇ СТІНКИ****2.1. Загальні засади функціонування
венозних судин**

Традиційний поділ кровоносних судин на артерії, капіляри і вени не відображає їхніх функціональних властивостей, за якими вони істотно відрізняються між собою. Значне піднесення в 60-70-ті роки минулого століття фізіологічних досліджень в ангіології спонукало вчених до створення так званих функціональних класифікацій кровоносних судин. Деякі з них, що набули найбільшого поширення, подано в табл. 2.

Аналіз наведених класифікацій свідчить про те, що венозні судини, залежно від їхнього калібру та структури, беруть участь у здійсненні всіх трьох основних функцій кровоносної системи: резистивної, обмінної та ємнісної. Однак, порівнюючи між собою їх питому вагу, можна без перебільшення сказати, що основна функція венозних судин – ємнісна. Вона пов'язана з великим об'ємом, що його обіймає венозний відділ системи кровообігу, та особливостями будови й функціонування венозної стінки.

Загалом участь венозних судин у здійсненні гемодинамічних та інших функцій організму вирізняється своєю багатогранністю. Такий висновок випливає з того, що вени: 1) відводять кров од капілярів органів та тканин, виконуючи дренажну функцію; 2) акумулюють у собі кров для її наступного використання; 3) повертають кров до серця; 4) здійснюють евакуацію з тканин кінцевих і проміжних продуктів обміну речовин, що їх перебування в органах є небезпечним для життя клітин; 5) беруть участь у транскапілярному обміні, змінюючи співвідношення між пре- і посткапілярним опором судин; 6) впливають на кровообіг завдяки пасивним змінам конфігурації своїх стінок; 7) являють собою велику рефлексогенну зону; 8) беруть участь у здійсненні спеціалізованих функцій органів, тканин і організму в цілому (наприклад, у терморегуляції); 9) причетні до здійснення імунологічного нагляду, оскільки венулярні мікросудини не тільки опосередковують початкові етапи процесу рециркуляції лімфоцитів, а й беруть участь у селективній адсорбції й поглинанні комплексів антиген-антитіло; 10) здійснюють увесь комплекс функцій, притаманних судинному ендотелію (бар'єрну, транспортну, гемостатичну, метаболічну, регуляторну та ін.); 11) зумовлюють і беруть участь у розвитку типових патологічних процесів (венозної гіперемії, тромбозу, запалення).

Таблиця 2
Функціональні класифікації кровоносних судин

Автори класифікації	Типи кровоносних судин	Призначення судин
Folkow (1960), з деякими змінами Б.Фолков, Э.Нил (1976)	<ol style="list-style-type: none"> 1. Судини-амортизатори (компенсувальні судини, судини компресійної камери) – артерії еластичного типу (аорта, легенева артерія та великі гілки цих судин) 2. Судини опору (резистивні судини): <ol style="list-style-type: none"> а) прекапілярні судини опору – кінцеві артерії та артеріоли б) посткапілярні судини опору – венули 3. Судини обміну – капіляри 4. Ємнісні судини – вени 5. Судини перерозподілу: <ol style="list-style-type: none"> а) судини-сфінктери б) судини-шунти 	<p>Перетворення поштовхоподібного надходження крові із серця в судини в рівномірну течію</p> <p>Створення периферичного опору в системі кровообігу</p> <p>Обмін речовин між кров'ю та інтерстиціальною рідиною</p> <p>Депонування крові для її повернення до серця</p> <p>Регулювання кровонаповнення органів і тканин</p>
Н.К.Есіпова с соавт., 1971	<ol style="list-style-type: none"> 1. Судини розподілу – артерії еластично-м'язового і м'язовоеластичного типу 2. Судини опору – артерії м'язового типу, артеріоли, венули, дрібні внутрішньоорганні вени 3. Судини обміну – капіляри, венули 4. Анастомози між артеріолами та венулами, артеріями і венами 5. Судини депонування – внутрішньоорганні дрібні вени й деякі позаорганні венозні колектори (наприклад, тазове слітіння) 6. Збиральні вени – внутрішньо- та позаорганні венозні колектори 	<p>Розподіл серцевого виштовку між органами і тканинами</p> <p>Створення гідродинамічного опору рухові крові</p> <p>Обмін речовин між кров'ю та позаклітинною рідиною</p> <p>Регулювання кровонаповнення органів і тканин</p> <p>Депонування крові</p> <p>Повернення крові до серця</p>
Б.И.Ткаченко, 1979	<ol style="list-style-type: none"> 1. Судини високого тиску – аорта та артерії великого калібру 2. Судини-стабілізатори тиску – дрібні артерії та артеріоли 3. Розподільчі капілярної течії крові – термінальні судини 4. Обмінні судини – капіляри та посткапілярні венули 5. Акумулятивні судини – венули та дрібні вени 6. Судини повернення крові – великі й порожні вени 7. Шунтові судини – різного типу анастомози між артеріолами і венулами, артеріями і венами 	<p>Підтримання високого артеріального тиску</p> <p>Підтримання оптимального для системи рівня тиску</p> <p>Забезпечення необхідного співвідношення робочих і неробочих капілярів</p> <p>Обмін речовин між кров'ю та тканинами</p> <p>Накопичення крові для її наступного використання</p> <p>Проведення крові до серця</p> <p>Забезпечення ненутріттивного кровообігу</p>

У табл. 3 представлено деякі геометричні та фізіологічні параметри венозного відділу системи кровообігу.

Суть основної – ємнісної - функції венозних судин полягає в тому, що в них зосереджено, за різними даними, від 70 до 80% загального об'єму крові (рис. 11). Уже незначні зміни цього показника істотно впливають на основні характеристики кардіо- й гемодинаміки в організмі. Так, одномоментне зменшення ємності венозних судин усього лише на 3% спричиняє збільшення венозного повернення до серця в 2 рази, а отже, за законом Франка-Старлінга веде до подвоєння ударного і хвилинного об'ємів серця та збільшення артеріального тиску (Folkow, 1956). Навіть незначні зміни тиску крові у венозних судинах дуже змінюють їхню ємність. Показано, що при однакових за величиною змінах тиску в артеріальній і венозній системах

об'єм останньої змінюється приблизно в 30 разів більше, ніж артеріальної (Guyton, 1991).

Таблиця 3
Показники, що характеризують венозний відділ
системи кровообігу собаки (маса 13 кг)
 (за Burton, 1966)

	Венозні судини				
	Венули	Термінальні вени	Вени, що гілкуються	Венозні колектори	Порожністі вени
Кількість гілок	$80 \cdot 10^6$	1800	600	40	1
Довжина (см)	0,2	1	10	20	40
Діаметр (см)	0,003	0,15	0,24	0,6	1,25
Загальна площа поперечного перетину (см ²)	570	30	27	11	1,2
Об'єм (см ³)	110	30	270	220	50
Лінійна швидкість руху крові (см/с)	0,07	1,3	1,5	3,6	33
Гідродинамічний опір (ум.одиниці)	$4 \cdot 10^9$	$3,2 \cdot 10^3$	$0,5 \cdot 10^4$	250	26

Венозні судини чинять певний гемодинамічний опір рухові крові, але цей опір є значно менший, як порівняти з іншими типами кровоносних судин (рис. 11). Слід зазначити, що із 7% загального периферичного опору, що його створюють вени, 4% припадає на венули. Це дало підстави об'єднати останніх в окрему групу так званих посткапілярних резистивних судин (Б.Фолков, Э.Нил, 1976).

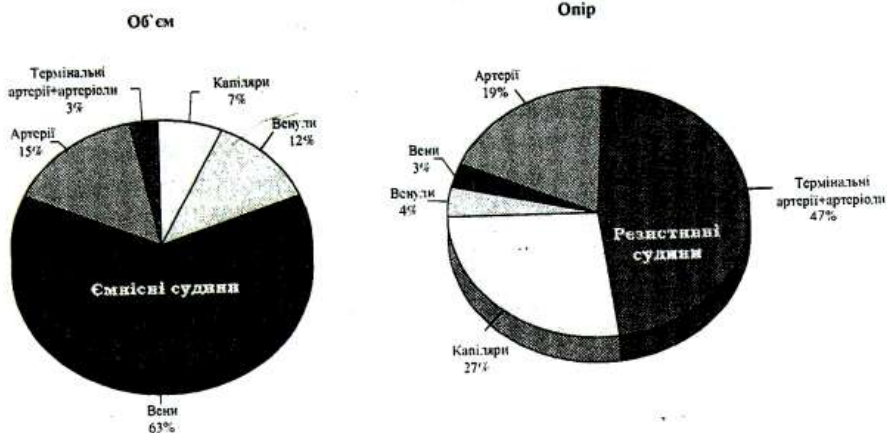
За умов норми руху крові у венулах та термінальних венах має сталий характер. Тільки в разі сильного розширення резистивних судин пульсові зміни течії крові в артеріях можуть передаватися на дрібні вени. У більших за калібром венах часто спостерігають невеликі хитання тиску та інших показників кровообігу, зумовлені поширенням пульсації від розташованих поблизу артерій. Періодичні зміни швидкості руху крові в магістральних венах пов'язані з диханням та биттям серця, ці коливання посилюються в міру наближення до правого передсердя.

У венулах та периферичних венах загальна площа поперечного перетину поступово зменшується – а отже, лінійна швидкість руху крові зростає. Однак, через те що ця площа більша, ніж у відповідних артеріях, кров у венах тече повільніше, як порівняти з артеріальними судинами. У стані спокою середня швидкість руху крові в порожнистих венах періодично змінюється від 10 до 20 см/с, за певних умов вона може збільшуватися до 50 см/с.

Тиск крові в периферичних венах падає від 15-20 мм рт.ст. у венулах до 12-15 мм рт.ст. в дрібних венах, до 5-6 мм рт.ст. у великих венах, розташованих поза грудною кліткою, а у венах самої грудної клітки – до ще менших величин.

Процентне співвідношення об'ємів і гемодинамічних опорів у різних відділах системного кровообігу
(за Э.Вицлеб, 1986)

Рис. 11



На периферичний венозний тиск впливають різні чинники, з-поміж яких найважливішими є такі:

1. **Позасудинні чинники**, що діють ззовні на тонку стінку вен і тиснуть на неї в певних ділянках, створюючи додатковий опір. Так, підключичну вену притиснувано до першого ребра, а вени шиї спадаються під дією атмосферного тиску. Вени черевної порожнини зазнають механічної дії різних органів, на них істотно впливає величина внутрішньочеревного тиску. Нижню порожнисту вену при проходженні її через діафрагму стискають м'язові волокна, а тому тиск крові в цій вені нижче діафрагми становить близько 10, а вище – 4-5 мм рт.ст.

2. **Центральний венозний тиск (ЦВТ)**, що він цілковито залежить від тиску крові в правому передсерді. Його величина в нормі становить приблизно 0 мм рт.ст., тобто майже дорівнює величині атмосферного тиску. Збільшення ЦВТ веде до зростання тиску крові в периферичних венах після того, як всі місця, здавлені ззовні, розправляться. Це настає, коли ЦВТ збільшується до +4 - +6 мм рт.ст., що можливо за умов значної декомпенсованої недостатності серця.

3. **Величина гідростатичного тиску**, цебто тиску, зумовленого силою ваги крові. Вона залежить від положення тіла в просторі. У горизонтальній позиції гідростатичний тиск у всіх венах практично однаковий, а у вертикальній – він залежить від розташування вен відносно рівня, на якому гідростатичний тиск сталий незалежно від положення тіла. За даними Guyton (1991), цей рівень відповідає горизонтальній площині, що проходить через точку тристулкового клапана серця.

У венах, розташованих нижче серця, величина тиску крові зростає на величину гідростатичного тиску і є максимальна у венах стопи, де дорівнює приблизно 90 мм рт.ст. На відміну від артерій, високий тиск у венах нижніх кінцівок людей при тривалому стоянні розтягує венозну стінку - ємність вен збільшується і вони додатково акумулюють певний об'єм крові.

У венах, що розміщені вище рівня серця, тиск крові, навпаки, зменшується на величину гідростатичного тиску і стає навіть від'ємним. Під впливом атмосферного тиску вени шиї спадаються і тиск крові в них дорівнює 0. Вени грудної клітки, розташовані вище серця, не спадаються, бо зовнішній тиск у грудній клітці є ще від'ємніший. Стінка вен твердої оболонки мізку міцно зв'язана з навкружними твердими тканинами, а тому ці вени також не спадаються, хоча тиск у них набуває найбільших від'ємних величин (-10 мм рт.ст.).

4. *Наявність венозних клапанів.* Венозні клапани забезпечують направлене переміщення крові до серця, чинячи перешкоду зворотному рухові крові в нижніх кінцівках, що мав би відбуватися під дією гідростатичного тиску. Якби не було венозних клапанів, то тиск крові у венах стопи завжди становив би 90 мм рт.ст. при перебуванні людини у вертикальному положенні. Однак завдяки клапанам під час ходьби, коли пришвидшується рух крові у венах нижніх кінцівок, венозний тиск падає до 25-30 мм рт.ст. Як тільки людина зупиняється, то вже через 30 с цей тиск повертається до вихідного рівня - 90 мм рт.ст.

Одною з важливих функцій венозних судин є повернення крові до серця. Показника венозного повернення (ВП) визначають об'ємом крові, що він надходить до серця по венах за одиницю часу. Його можна розрахувати за формулою:

$$ВП = \frac{СТН - ЦВТ}{ОВП},$$

де СТН - середній тиск наповнення (статичний тиск) - тиск, що його реєструють у більшості відділів кровеносної системи, коли серце не працює і всі градієнти тиску, що існують, урівноважено; ЦВТ - центральний венозний тиск; ОВП - опір венозному поверненню, який на 2/3 залежить від опору у венозних судинах і на 1/3 - від опору в артеріолах та дрібних артеріях.

За середніх величин СТН - 7 мм рт.ст., ЦВТ - 0 мм рт.ст., ОВП - 1,4 мм рт.ст./л ВП дорівнює 5 л/хв, тобто рівно стільки, скільки становить хвилинний об'єм серця. Венозне повернення є чинником, що визначає величину серцевого виштовху. Цей зв'язок, як уже зазначалося, реалізує себе через закон Франка-Старлінга.

Венозному поверненню сприяють різні фізіологічні механізми:

1. *"М'язовий насос".* При скороченні скелетної мускулатури стискаються вени, що проходять у товщі м'язів, і кров видавлюється з них у напрямку до серця. Ретроградному її рухові в нижніх кінцівках перешкоджають венозні клапани. Таким чином, з кожним м'язовим скороченням течія крові прискорюється, а об'єм крові у венах зменшується. Тиск у венах нижніх кінцівок падає від 90 мм рт.ст. до 20-30 мм рт.ст. Це веде до збільшення артеріо-венозного градієнту тиску, і, як наслідок, кровообіг через судини нижніх кінцівок зростає.

2. *"Дихальний насос".* Під час вдиху відбувається дві групи подій, що сприяють венозному поверненню. З одного боку, зменшується тиск у грудній клітці, що зумовлює збільшення трансмурального тиску у венах, розташованих тут, і їх розширення. Як наслідок, у цих судинах зменшується опір венозному поверненню, а отже, збільшується об'єм крові, який надходить до серця. З другого боку, під час вдиху збільшується внутрішньочеревний тиск, бо відбувається опускання діафрагми. Це веде до зменшення трансмурального

тиску у венах черевної порожнини - їхній просвіт та ємність зменшуються. Розширення вен, розташованих над діафрагмою, і звуження вен, що містяться під нею, мають своїм наслідком зростання градієнту тиску між черевним і грудним відділами нижньої порожнистої вени. Завдяки цьому прискорюється рух крові в напрямку до серця, а отже, і збільшується венозне повернення. Під час видиху, навпаки, рух крові до серця сповільнюється, бо описані вище події мають зворотній напрям розвитку.

3. Присмоктувальна дія серця. Діяльність серця сприяє прискоренню течії крові у венах, розташованих поруч з ним. Під час ізометричного періоду систоли шлуночків відбувається зміщення атріовентрикулярної перегородки донизу. Унаслідок цього об'єм передсердь збільшується, а центральний венозний тиск, навпаки, падає (від 0 до -2 мм рт.ст.). Як результат, венозне повернення зростає.

2.2. Біомеханічні властивості венозної стінки

Стінка венозних судин зазнає дії тиску як ізсередини, так і ззовні. Тиск крові ("тиск ізсередини" - P_i), так само як і тиск будь-якої рідини, має три складові: динамічну, статичну і гідростатичну (Guyton, 1991). "Тиск іззовні" (P_o) на стінку венозних судин створювано впливом навкружних тканин (унутрішньоорганні судини), або тиском, що існує в тій чи тій порожнині (вени грудної клітки та черевної порожнини), або атмосферним тиском (вени шиї). Різницю тисків, що діють на внутрішню і зовнішню поверхні венозної стінки, називають трансмуральним тиском (P_t).

$$P_t = P_i - P_o$$

Якщо $P_i > P_o$, що має місце в більшості венозних судин, то трансмуральний тиск розтягує судину і намагається збільшити її радіус. Якщо $P_i < P_o$, то P_t спрямований ззовні всередину, і судина за цих умов спадається. Останнє, зокрема, характерне для вен ділянки шиї.

Унаслідок дії зсередини трансмурального тиску виникає сила, яка намагається розірвати (деформувати) судинну стінку. За нормальних умов функціонування стінка кровеносної судини забезпечує напругу, що протидіє силі деформації (тангенціальна напруга) і дорівнює їй за величиною. Відповідно до закону Лапласа цю напругу (T) визначають за формулою:

$$T = P_t \cdot \frac{r_i}{h},$$

де r_i - внутрішній радіус судини, h - товщина судинної стінки.

Середні величини трансмурального тиску і тангенціальної напруги в стінках різних типів судин представлено в табл. 4.

Для аорти й великих артерій характерними є високі значення P_t і r_i/h , а тому їхня стінка зазнає дії досить великої сили деформації. У зв'язку з цим тканина артеріальної стінки має бути міцна, що й насправді так завдяки високому вмістові в ній еластичних структур, які утворюють еластичні мембрани. На протилежність цьому, у венах P_t має низькі значення, хоча відношення r_i/h досить високе. Як наслідок, напруга венозної стінки приблизно в 10 разів менша, ніж у стінці аорти та великих артерій. Цим, власне, можна пояснити значно менший уміст еластичних структур у венозній стінці проти артеріальної.

Таблиця 4
Трансмуральний тиск (P_t)
і тангенціальна напруга (T) у стінці різних судин
 (за Виттол, 1966)

Кровосна судина	Унутрішній радіус (r _i), м	Товщина стінки (h), м	P _t , мм рт.ст.	T, н·м ⁻¹
Аорта	13·10 ⁻³	2·10 ⁻³	100	173
Артерії	2·10 ⁻³	1·10 ⁻³	90	24
Артеріоли	60·10 ⁻⁶	30·10 ⁻⁶	60	0,48
Венули	10·10 ⁻⁴	2·10 ⁻⁶	20	0,027
Вени	0,5·10 ⁻³	0,5·10 ⁻³	15	1
Порожністі вени	16·10 ⁻³	1,5·10 ⁻³	10	21

Для розвитку напруги венозної стінки, так само як і стінки артерій, мають значення вміст і характер розташування еластичних, колагенових та гладких м'язових волокон.

Еластичні волокна – це біологічний матеріал, що має властивості пружного тіла й підпорядковується законові Гука. Подібно до гуми, вони здатні розтягуватися, не розриваючись, у 2,5 рази. Модуль їхньої пружності складає 6·10⁶ дин/см². Такі властивості еластичних елементів зумовлено їх молекулярною структурою та спіралеподібною конфігурацією ниток.

Колагенові волокна мало розтяжні (максимально на 60% від вихідної довжини). Модуль пружності – 100-1000·10⁶ дин/см². Руйнівна напруга, яка свідчить про їхню міцність, складає 5·10⁹ дин/см². Таким чином, колагенові волокна можна розглядати як пружне тіло з обмеженою здатністю до деформації.

Біомеханічні властивості гладких м'язів залежать від їхнього функціонального стану і швидкості дії сили. Модуль пружності може змінюватися в межах 0,1-2,5·10⁶ дин/см². Пружність гладких м'язів при швидкій дії сили в сотні разів вища, ніж за умов повільного скорочення. Отже, гладкі м'язи судинної стінки мають змінні, переважно в'язкі властивості.

Показано, що при невеликих змінах унутрішнього тиску (розтягування на 9-20%) судинна стінка поводить себе подібно до гладких м'язових утворів, в яких переважають в'язкі втрати; при розтягуванні на 20-70% - як пружне гуківське тіло завдяки збільшенню навантаження на еластичні структури. Обидва ці види деформації можна спостерігати в межах напруг, що розвиваються при дії сил, зумовлених змінами кров'яного тиску за фізіологічних умов. При більших величинах розтягнення (понад 100%) властивості стінки судини стають близькими до біомеханічних властивостей колагену (А.А.Никулін, В.К.Петров, 1981).

Дії сил деформації на венозну стінку протистоять: 1) сили "пружної напруги", що виникають при радіальному розтягуванні судини і зумовлені пасивноеластичними властивостями венозної стінки; 2) "активна напруга", яка виникає завдяки скороченню гладких м'язів; 3) "унутрішня напруга", пов'язана з дією поверхневих сил на межі фаз (фізично-хемічна складова); 4) "тиск іззовні".

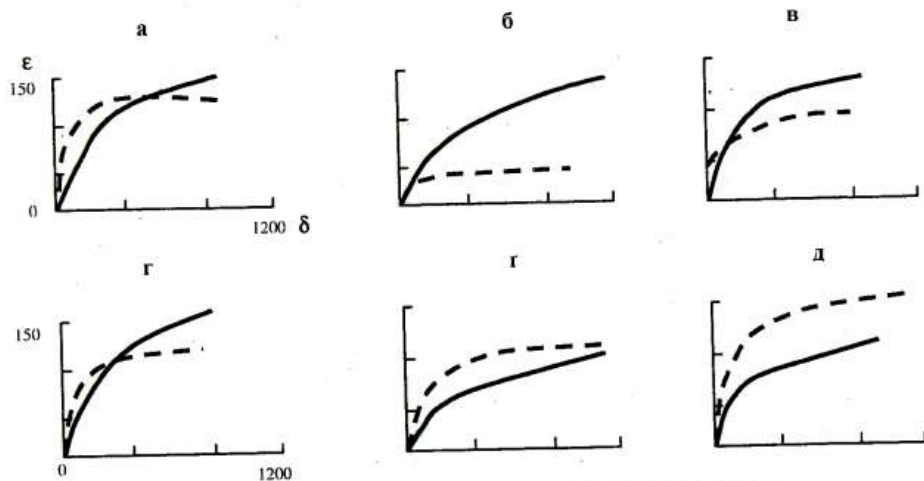
3-поміж наведених чинників тільки фізично-хімічна складова тангенціальної напруги з огляду на те, що дуже мала, не має істотного значення для венозної стінки. Усі інші, залежно від виду венозної судини та її функціонального стану, відіграють значну роль.

Для характеристики пасивноеластичних властивостей венозної стінки послуговуються поняттям розтяжності та відповідними кількісними показниками (коефіцієнт розтяжності, модуль пружності) і графіками (криві "напруга-деформація", "довжина-напруга", "тиск-об'єм").

Ступінь розтяжності судин залежить від кількості еластичних і колагенових волокон, а також від співвідношення між ними. Уважають, що вени великого кола кровообігу в 6-10 разів розтяжніші, ніж артерії. У малому колі вени мають майже такі ж властивості, як і у великому; вони виявляють розтяжність у 2 рази більшу, як порівняти з легеневими артеріями.

Криві "напруга-деформація" для смужок із стінок вен собаки
(за Ю.Б.Фангом, 1982)

Рис. 12



а - яремна, б - пахвова, в - верхня порожниста, г - нижня порожниста (грудний відділ), ґ - нижня порожниста (черевний відділ), д - клубова вена.
Суцільні лінії - поздовжні смужки, переривчасті - циркулярні.
По осі абсциси - напруга (σ , 10^3 дин/см²), по осі ординат - відношення подовження препарату до вихідної довжини (ϵ , $\Delta l / l_0$, %).

Криві "напруга-деформація" (рис. 12) для смужок венозних судин завжди сильно випуклі в бік осі деформації (відносної розтяжності). Така нелінійність залежності напруга-здовження показує, що розтяжність стінок вен зменшується зі збільшенням їхньої вихідної довжини. Розтяжність циркулярних смужок при малих величинах здовження завжди більша за розтяжність поздовжніх, вирізаних із стінок тих самих вен. Уважають, що висхідна частина кривої "напруга-деформація" циркулярних смужок вен в основному віддзеркалює напругу їхніх гладких м'язових елементів. При дальшому збільшенні довжини смужок їх розтяжність швидко зменшується і наближається до рівня, який приблизно в 50 разів менший за початкову величину. Цей факт можна тлумачити як утягування в процес розвитку напруги малорозтяжних колагенових волокон після того, як унаслідок збільшення довжини смужки істотно зменшується або зовсім зникає звивистість цих волокон. Таким чином, розтяжність вен в окружному напрямку визначають два елементи їхньої стінки: гладкі м'язові клітини і колагенові волокна.

У фізіологічному діапазоні напруг пружність вен у 2-3 рази менша за пружність артерій. Однак при значному розтягненні модуль їхньої пружності наближається або навіть перевищує модуль пружності для артерій. Певно, пасивні елементи стінки вен (еластин і колаген) розвивають напругу при менших амплітудах розтягування, ніж у стінках артерій. Ураховуючи відмінності в модулях пружності для колагену і для гладких м'язів, а також беручи до уваги, що значна частина вен має виражену колагенову сітку, можна вважати за очевидне, що при сильному розтягуванні стінки її пружні характеристики мають визначатися властивостями колагенових волокон.

Розтяжність різних венозних судин неоднакова. Так, стегнова вена розтяжніша за нижню порожнисту. Розтяжність поздовжніх смужок клубової і стегнової вени собаки при високій вихідній нарузі істотно менша, ніж аналогічних препаратів яремної та пахвової вени. Розтяжність поздовжньої смужки з грудного відділу нижньої порожнистої вени значно вища, ніж із червеного. Уважають, що зазначені відмінності зумовлено неоднаковим умістом еластичних і колагенових волокон у стінках венозних судин.

Brown і Heistad (1986) провели ґрунтовні порівняльні дослідження пасивноеластичних властивостей різних за своїми функціональними характеристиками венозних судин – задньої порожнистої і ворітної вени кролів. За умов *in vitro* визначали розтяжність поздовжніх і циркулярних венозних смужок, а також інтактних судин з однаковим діаметром і товщиною стінки. Побудовані криві "довжина-напруга" (рис. 13) показали, що модуль пружності обидвох типів смужок ворітної вени набагато менший, як порівняти з порожнистою веною. Вивчаючи залежність "тиск-об'єм" для інтактних вен (рис. 14), автори з'ясували, що при збільшенні тиску понад 5 мм рт.ст. об'єм порожнистої вени не змінюється, тимчасом як об'єм ворітної істотно зростає при змінах тиску в діапазоні від 2 до 15 мм рт.ст. Активація гладких м'язів норадреналіном веде до зменшення об'єму порожнистої вени тільки за умов, коли тиск у судині більший за 5 мм рт.ст. На протилежність цьому, об'єм ворітної вени зменшується під впливом норадреналіну навіть тоді, коли тиск у судині менший за 5 мм рт.ст. Вилучення кальцію з інкубаційного розчину спричиняється до істотного збільшення об'єму ворітної вени, тимчасом як об'єм порожнистої майже не змінюється. Наведені дані свідчать про те, що ворітній вені, на відміну від порожнистої, властива висока розтяжність. Вона, як вважають, зумовлена значним внеском гладких м'язових волокон у пасивноеластичні властивості венозної стінки.

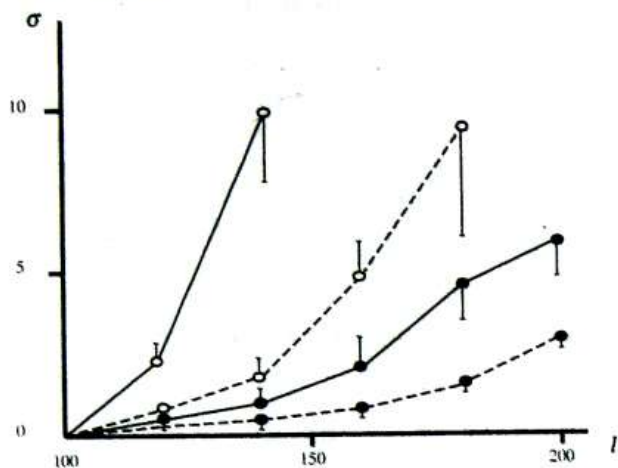
Цікаво, що значно більша розтяжність вен проти артерій є, до певної міри, удавана, бо пов'язана не стільки з особливостями будови судинної стінки, скільки з різною геометричною формою цих типів судин.

Ще Starling (1933) підкреслював істотні відмінності в ефектах, пов'язаних з розтяжністю артерій і вен при підвищенні внутрішньосудинного тиску. Із наведених ним графіків "тиск-об'єм", отриманих у дослідах на ізольованих венах, які перебували в стані дилатації, виходило, що при збільшенні тиску у вені лише на 1 мм рт. ст. вона відповідала приблизно третьою свого резерву розширення, а при 10 мм рт. ст. збільшення її ємності складало майже 60% максимально можливого ефекту. Однак дальший приріст об'єму вени різко уповільнювався і складав тільки 30% при підвищенні тиску від 10 до 80 мм рт. ст. Об'єм артерій, що мають, на відміну від вен, певну ємність навіть за нульового тиску, зростав значно повільніше. Крива збільшення ємності артерій піднімалася відносно плавно

при підвищенні тиску до 80 мм рт. ст., а потім у діапазоні від 80 до 200 мм рт. ст. швидкість її приросту істотно зменшувалася.

Криві "довжина-напруга" для смужок із задньої порожнистої (○) й ворітної (●) вени кролів
(за Brown, Heistad, 1986)

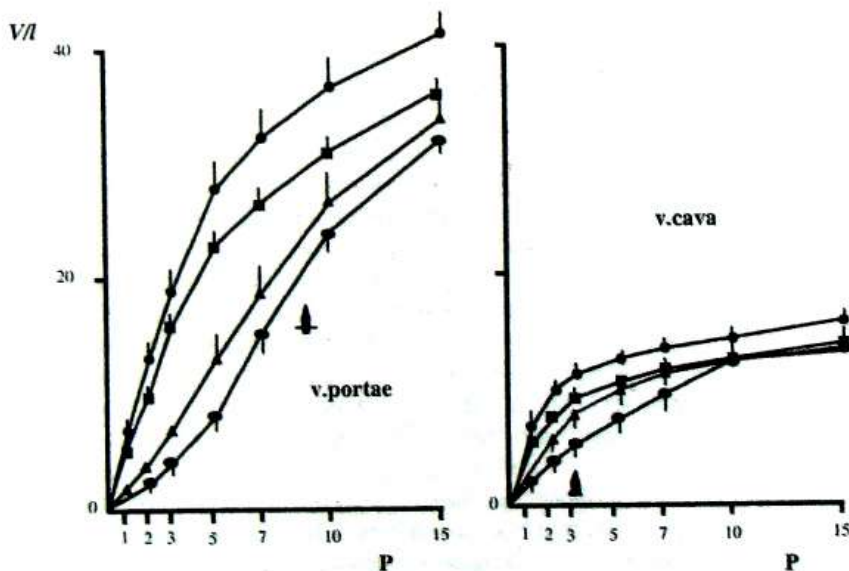
Рис. 13



Суцільні лінії - циркулярні смужки, переривчасті - поздовжні.
По осі абсцис - довжина (% від вихідної довжини),
по осі ординат - напруга (σ , 10^8 дин/см²).

Криві "тиск-об'єм" для ворітної (v.portae) і задньої порожнистої (v.cava) вени кролів
(за Brown, Heistad, 1986)

Рис. 14

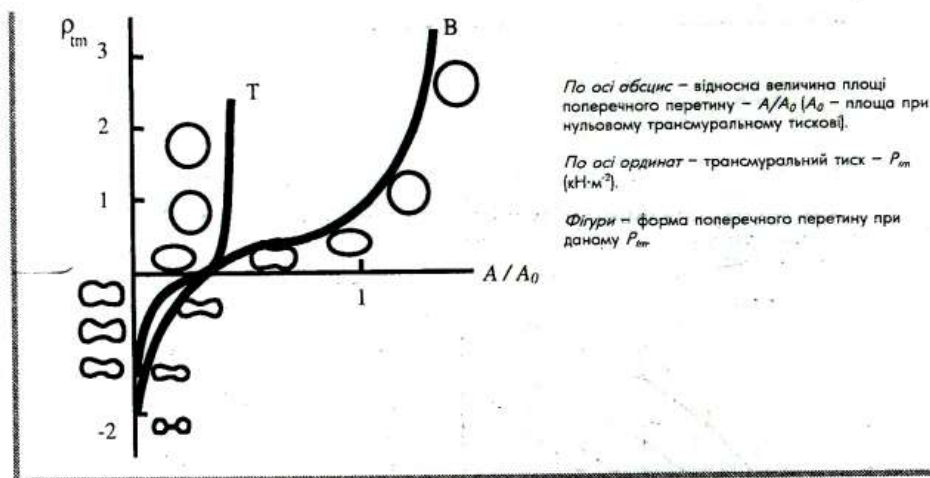


Умови експерименту: зовнішній розчин з іонами Ca^{2+} (контроль, ■), без іонів Ca^{2+} (повністю розслаблені гладкі м'язи, ●), скорочення гладких м'язів у розчині, що містить Ca^{2+} , під впливом норадrenalіну в концентрації 10^{-6} (▲) і 10^{-5} моль/л (◼). По осі абсцис - тиск (P, мм рт.ст.), по осі ординат - відношення об'єму (V) до довжини (l) (мл·мм⁻¹·10⁻³). Стрілками позначено середній тиск у судинах *in vivo*.

Однак пізніше Öberg (1967), Folkow, Neil (1971) показали, що початкова фаза начебто високої розтяжності стінки вени насправді віддзеркалює зміни геометричної форми цієї судини. Для підтримання округлої форми просвіту вени необхідним є тиск, що дорівнює приблизно 6-9 мм рт. ст.; за більш низького тиску вена має еліпсоподібну форму на своєму поперечному перетині. Відомо, що за однакового периметру площа еліпса менша за площу круга, а тому збільшення об'єму ізольованої вени при підвищенні тиску від 0 до 6-9 мм рт.ст. зумовлене не розтяжністю її стінки, а зміною конфігурації поперечного перетину (рис. 15). За нульового трансмурального тиску вена перебуває у стані спадіння і її просвіт нагадує, у певному наближенні, еліпс. У міру заповнення вени великий діаметр еліпса зменшується, а малий – зростає. При тискові 6-9 мм рт.ст. вени стають округлими в поперечному перетині, відтак дальше збільшення їхнього об'єму пов'язане зі справжньою розтяжністю венозної стінки (збільшенням периметру поперечного перетину), яка є порівняно невелика.

Рис. 15

Розтяжність сегментів порожнистої вени (В) собаки і трубки (Т) з латексу (за Т.Педли, 1983)



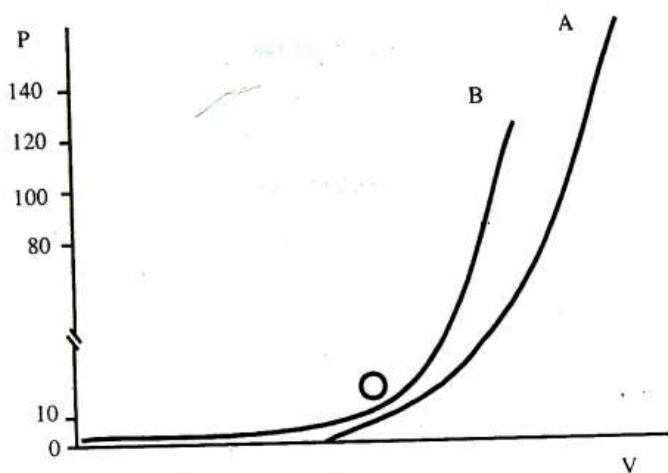
До такого ж висновку дійшли пізніше Belkaro et al. (1995), досліджуючи властивості підшкірних вен людини. При візуальному спостереженні за цими венами складається враження, що вони дуже розтяжні – інколи слабо наповнені і спадаються, а іншим разом заповнені кров'ю і розширені. Однак насправді стінка нормальних вен є відносно жорстка й нееластична – вона чинить істотний опір розширенню судини.

На кривій, що характеризує зв'язок між тиском та об'ємом венозної судини (рис. 16), можна виділити дві фази. Перша – фаза наповнення, вона характеризує перехід венозної судини від стану повного спадіння до набуття в поперечному перетині округлої форми. Тут має місце значне збільшення об'єму венозної судини без істотних змін тиску. При цьому, річ ясна, розтягування венозної стінки не відбувається, а маємо лише зміну геометричної форми поперечного перетину – перехід еліпсоподібного профілю в круговий. Наведені дані свідчать про те, що ємність венозних судин може змінюватися у відносно широкому діапазоні значень без істотних змін тиску в них. Ця обставина пояснює, чому венозний тиск не може бути адекватним

показником тонусу венозних судин та їх функціонального стану (Б.И.Ткаченко, 1979).

Криві "об'єм-тиск" для сегментів венозних (В) і артеріальних (А) судин
(за Belcaro et al., 1995)

Рис. 16



По осі абсцис - об'єм (V, мл), по осі ординат - тиск (P, мм рт.ст.).

Друга фаза - фаза власне розтягнення. Вона розпочинається після того, як вена набуде округлої форми на своєму поперечному перетині. У цій фазі збільшення ємності вени зумовлено збільшенням тиску крові і розтягненням компонентів венозної стінки, тобто воно має прямий стосунок до еластичних властивостей венозної тканини. Нахил кривої "тиск-об'єм" у даному разі відображає власне розтяжність судинної стінки. І якщо порівнювати вени з артеріями в такий спосіб, то стане очевидним, що венозна стінка не більш розтяжна, ніж артеріальна.

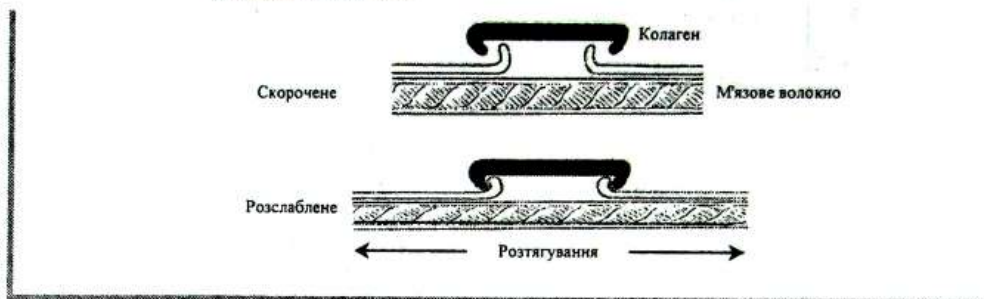
Тонус гладких м'язів істотно впливає на пружність венозної стінки і відповідно на форму кривої "тиск-об'єм". Якщо остання в досліді на розширених судинах сильно випукла в бік осі об'ємів, то аналогічна крива для вен, що перебувають у стані констрикції, має чітку S-подібну форму (Attinger, 1969). Початкова частина цієї кривої характеризується швидким підвищенням тиску при відносно малому збільшенні об'єму судини. Середня частина кривої, навпаки, відрізняється переважним збільшенням об'єму вени при порівняно невеликому підвищенні тиску в ній, а після досягнення точки максимуму розтяжності збільшення об'єму судини сповільнюється і тиск у ній знову стрімко зростає. Уважають, що початкову ділянку S-подібної кривої "тиск-об'єм" може бути зумовлено переважно пружними властивостями гладких м'язів.

Belcaro et al. (1995) спростовують усталене твердження, що стінка вен у стані скорочення гладких м'язів менш розтяжна, а отже, більш жорстка, якщо порівнювати з розслабленою венозною стінкою. Така думка ґрунтувалась на тому, що скорочення гладких м'язів веде до збільшення ізометричної їх напруги, унаслідок чого венозна стінка стає "твердішою". Насправді ж виявилось, що опір деформації у венозній стінці в стані скорочення, навпаки, менший, ніж у розслабленій стінці вени. Пояснення цього лежить у площині в'язкоеластичних властивостей венозної стінки, які зале-

жать від взаємного розташування та взаємодії гладких м'язів і компонентів сполучної тканини, зокрема колагену (рис. 17).

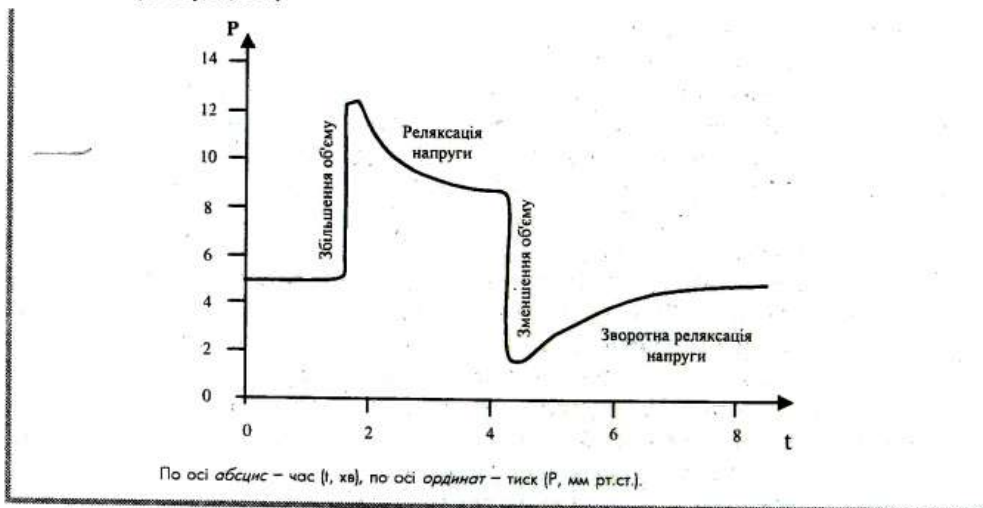
Рис. 17

Схематична модель взаємного розташування колагенових і м'язових волокон венозної стінки під час скорочення і розслаблення її гладкої мускулатури (за Belcaro et al., 1995)



Вивчаючи дію розтягнення на скорочені і розслаблені смужки венозних судин, автори показали, що венозна стінка у стані скорочення має більший резерв розтяжності за рахунок унутрішніх еластичних елементів самого м'яза, тимчасом як у розслабленій стінці такого резерву вже нема і її еластичні властивості залежать цілковито від колагенових і еластичних волокон.

Рис. 18 **Крива зміни тиску при різких змінах об'єму в ізолюваній ділянці вени (за Guyton, 1991)**



Для нормальних венозних судин характерним є феномен реляксії напруги (stress relaxation). Якщо раптово збільшити об'єм ізолюваної ділянки вени, то тиск у ній спочатку різко зростає, а потім поступово зменшується при збереженні об'єму. Через кілька хвилин тиск спадає майже до вихідного рівня або стає не набагато більшим за нього (рис. 18). Таке повільне зниження тиску пов'язане з тим, що після швидкого розтягнення венозної стінки розвивається своєрідне пристосування тонуусу гладких м'язів до нових умов. Механізми такої реляксії ще не з'ясовано. Цілком можливо, що її зумовлено змінами актоміозинових комплексів у розтягнутих м'язових волокнах - як результат, міофіламенти повільніше ковзають одна відносно іншої, що й спричиняється до зменшення напруги (Э.Вицлеб, 1986).

При раптовому зменшенні об'єму венозної судини в ній відбуваються зворотні зміни (рис. 18). Напряга в гладких м'язових волокнах спочатку різко знижується, а в наступні хвилини поступово зростає; разом з напругою збільшується і внутрішньосудинний тиск. Це так звана "зворотна релаксація напруги", або "пружна післядія".

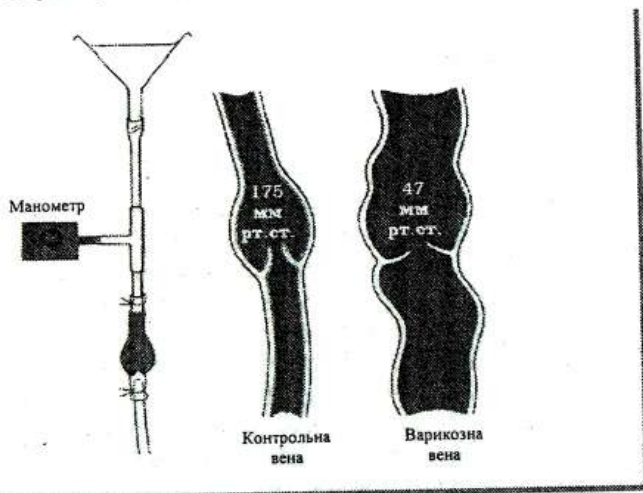
Завдяки релаксації напруги і пружній післядії вени, маючи велику ємність, можуть затримувати і виштовхувати значний об'єм крові без тривалих змін внутрішньосудинного тиску.

Характеризуючи біомеханічні властивості венозної стінки, не можна обійти увагою клапанний апарат вен, який ділить венозні судини нижніх кінцівок на окремі сегменти і рівномірно розподіляє гідростатичне навантаження по всій довжині венозного колектора. Наявність клапанів забезпечує можливість переміщення крові тільки в напрямку до серця. Як уже було зазначено, дистальніше клапанів завжди є виражений циркулярний шар міоцитів, що утворюють тут м'язовий гніт. Надклапанна ділянка стінки значно тонша, має менше м'язових елементів і дещо розширена. Така організація вени дозволяє здійснювати депонування крові і "згладжувати" коливання течії крові, що виникають унаслідок зовнішніх впливів.

Стан клапанів в ізольованих ділянках вени перевіряють, визначаючи мінімальний тиск, при якому клапан пропускає через себе рідину в ретроградному напрямку (leak pressure) (рис. 19).

Визначення в експерименті мінімального тиску, при якому клапани великої підшкірної вени людини пропускають через себе рідину в ретроградному напрямку
(за Belcaro et al., 1995)

Рис. 19



Таким чином, можна стверджувати, що призначення клапанного апарату вен полягає в: 1) рівномірному розподілі гідростатичного тиску по довжині вени; 2) забезпеченні однонаправленості течії крові; 3) виконанні "ємнісної" й "буферної" функцій.

2.3. Функціональні властивості гладких м'язів венозної стінки

Гладкі міоцити складають основну популяцію клітин, що забезпечують здійснення переважної більшості функцій венозної стінки. Вони мають загальні властивості, характерні для багатьох типів гладких м'язів, але водночас

відрізняються деякими особливостями, суть яких залежить від багатьох чинників: виду організму, структурно-функціональної організації венозної стінки, характеру регуляторних впливів тощо.

Гладкі міоцити кровоносних судин узагалі і венозної стінки зокрема неоднорідні з огляду на структурну організацію, функціональні, регуляторні і метаболічні властивості.

За ознаками фенотипу розрізняють два основні типи гладких міоцитів: скорочувальні (контракtilьні, k-форма) та модифіковані (синтетичні, метаболічні, активовані, m-форма) (Paule et al., 1976; Chamley-Campbell et al., 1982; Staubesand, 1982; Gotlieb, 1983).

Зазначені типи клітин істотно відрізняються між собою за морфологічними, функціональними та біохемічними характеристиками. Основна властивість скорочувальних гладких міоцитів – це здатність відповідати на електричні, механічні, нервові та гуморальні стимули процесом скорочення, тобто вони виявляють електрофізіологічну та поєднану з нею механічну активність, у зв'язку з чим є типовими представниками збудливих структур.

На відміну від скорочувальних, модифіковані гладкі міоцити не мають великої кількості міофібрил, не виявляють електрофізіологічної і механічної активності. Їм притаманна низка спеціалізованих функцій, з-поміж яких – здатність до міграції, піноцитоз, проліферативна активність, біосинтез компонентів сполучної тканини.

Сьогодні доведено можливість фенотипової трансформації гладких міоцитів скорочувального типу в метаболічний. Це відбувається здебільшого під час дії на судинну стінку ушкоджувальних чинників, зокрема вітаміну D, механічної травми, гіпоксії (Weiss, 1968). Перетворення скорочувальних гладких міоцитів у модифіковані помічено і в культурі клітин *in vitro*. За цих умов відзначають утрату гладкими міоцитами міофіламентів, збільшення кількості мітохондрій, рибосом, лізосом і піноцитозних везикул (Paule et al., 1976). Показано, що для такої трансформації необхідною є індукція активності орнітиндекарбоксилази і посилення пов'язаного з цим ферментом синтезу поліамінів. Про важливу роль останніх у регуляції фенотипу свідчить той факт, що застосування інгібіторів синтезу цих сполук повністю припиняє перетворення гладких міоцитів у метаболічний тип клітин (Thyberg, Fredholm, 1987).

Донині лишається відкритим питання про співвідношення скорочувальних і модифікованих гладких міоцитів у стінці кровоносних судин і у венозній стінці, зокрема. Більшість авторів дотримується думки, що за фізіологічних умов *in vivo* кількість гладких м'язових клітин метаболічного типу дуже мала, а тому їхній унесок у здійснення основних гемодинамічних функцій та обміну речовин у судинній стінці в цілому незначний. З урахуванням цього в дальшому викладі функціональних властивостей гладких м'язів венозної стінки мова йтиме тільки про скорочувальний тип гладких міоцитів.

Цей тип клітин, до речі, є також неоднорідний за своїми функціональними характеристиками. Так, Golenhofen (1974) поділяє гладкі м'язи кровоносних судин на три групи: 1) такі, що складаються з гладких міоцитів, які виявляють міогенну автоматію (спонтанну скорочувальну активність) і здатність як генерувати збудження, так і здійснювати його проведення; 2) гладкі м'язи, у яких частина гладких міоцитів генерує збудження, а друга – його проводить; 3) гладкі м'язи, що зовсім не мають міогенної автоматії.

За проявами електричної і скорочувальної активності виділяють два різновиди судинних гладких м'язів: фазові та тонічні (Р.Л.Орлов, 1975;

Movsesian, 1982; Somlyo et al., 1982; С.А.Берштейн с соавтор., 1984). Для фазових гладких міоцитів характерні міогенна автоматія та здатність відповідати на розтягування скороченням. Ініціатором скорочувального процесу виступає потенціал дії, а спряження збудження зі скороченням здійснюється за допомогою позаклітинних йонів кальцію. Тонічні ж гладкі міоцити не мають спонтанної скорочувальної активності, запуск скорочення здійснюється повільною деполяризацією мембрани за участю депонованих у клітині йонів кальцію. Кожна кровоносна судина може містити як фазові, так і тонічні гладкі міоцити, однак співвідношення між ними в різних судинах часто істотно відрізняється. Переважання кількості тих чи тих м'язових волокон визначає функціональні властивості судинної стінки в цілому. Класичним прикладом кровоносних судин, багатих на фазові гладкі міоцити, є ворітна вена, тимчасом як у порожнистих венах значно переважає інший – тонічний тип гладких міоцитів.

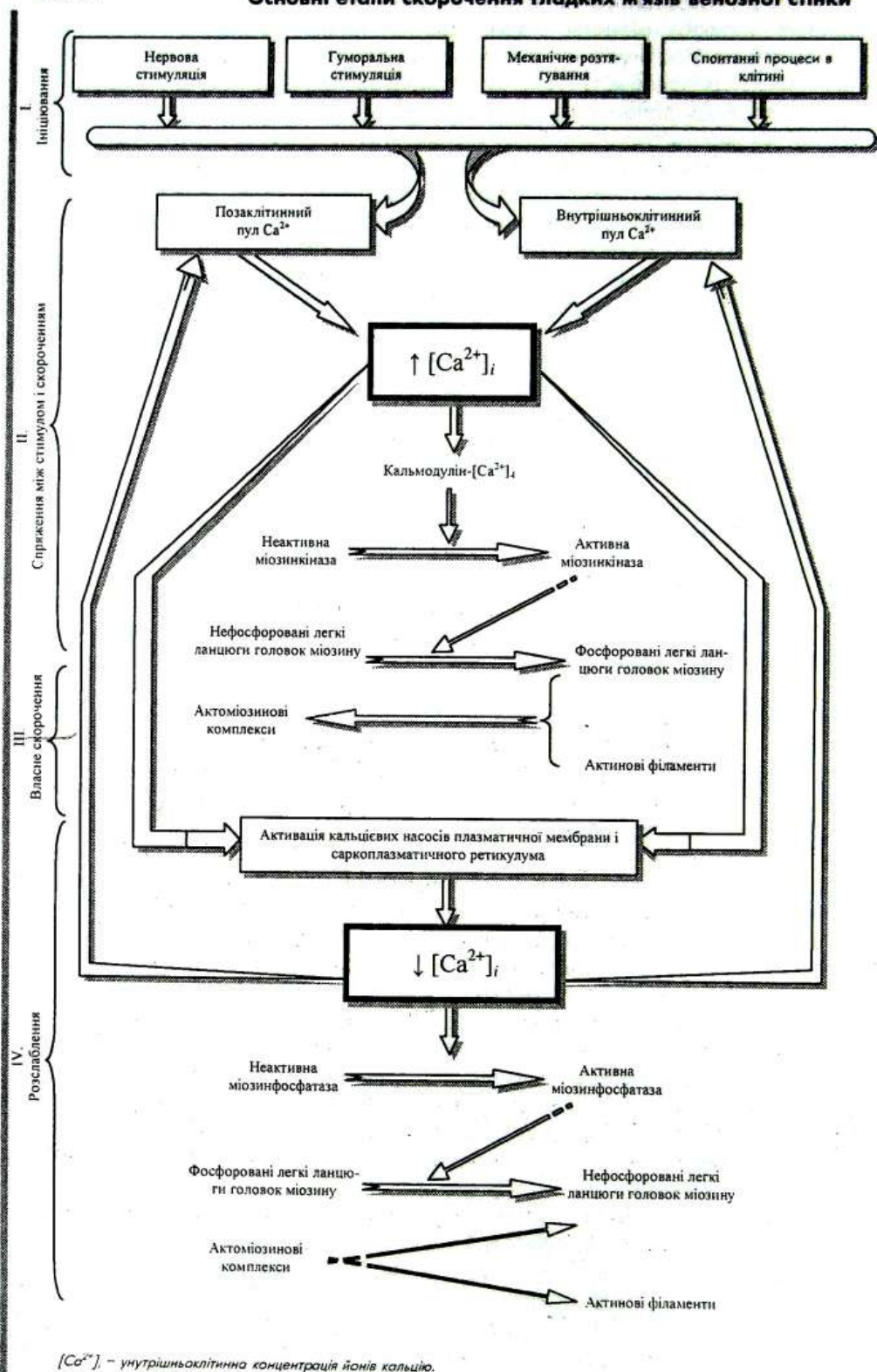
Складний процес скорочення гладких м'язів венозної стінки, як і гладких м'язових клітин інших кровоносних судин та органів, умовно можна поділити на чотири етапи: 1) ініціювання скорочення; 2) спряження між стимулом та скороченням; 3) власне скорочення; 4) розслаблення (рис. 20).

На відміну від скелетних м'язів, де існує лише один ініціатор скорочення – нервовий електричний імпульс, що спричинює збудження м'язового волокна, - у гладких м'язах венозних судин таких ініціаторів може бути багато. Найважливішими з них є: 1) нервова стимуляція (нервові імпульси); 2) гуморальна стимуляція (дія гормонів, біологічно активних речовин, лікарських препаратів; зміни хемічного складу інтерстиціальної рідини); 3) механічне розтягування м'язових волокон; 4) спонтанна ініціація (без будь-яких зовнішніх стимулів).

Спільна риса дії зазначених чинників-ініціаторів полягає в тому, що всі вони, хоча й через різні механізми, спричиняють збільшення внутрішньо-цитоплазматичної концентрації йонів Ca^{2+} . Сьогодні маємо докази того, що основним джерелом надходження Ca^{2+} в цитоплазму гладких міоцитів є міжклітинний простір, де концентрація цих йонів (10^{-3} моль/л) на кілька порядків вища, ніж у цитоплазмі клітин у стані їхнього спокою (10^{-7} моль/л). Завдяки високому градієнтові концентрацій Ca^{2+} , спрямованому в клітину, кальцій під впливом ініціаторів скорочення може надходити в цитоплазму з інтерстицію через відкриті потенціалнезалежні Са-канали (під час потенціалу дії) або через потенціалнезалежні (хемочутливі) Са-канали, відкриття яких відбувається без виникнення потенціалу дії на плазматичній мембрані.

Друге джерело надходження Ca^{2+} в цитоплазму гладких міоцитів – унутрішньоклітинні структури саркоплазматичного ретикулума. Значення цього пулу кальцію для здійснення скорочення різне в різних типів гладких міоцитів. Вивільнення Ca^{2+} звідси може відбуватись завдяки поширенню потенціалів дії по аналогах Т-трубочок (як у скелетних м'язах) або через утворення внутрішньоклітинних посередників під впливом деяких гормонів та фармакологічних агентів.

Дальша дія йонів кальцію як регулятора м'язового скорочення істотним чином відрізняється від такої дії Ca^{2+} у волокнах скелетних м'язів та міокарда.



$[Ca^{2+}]_i$ - внутрішньоклітинна концентрація йонів кальцію.

У гладких міоцитах венозних судин нема тропонінового механізму регуляції скорочень, натомість таку регуляцію здійснювано за участю іншого білка, здатного зв'язувати кальцій, - кальмодулін.

При цьому послідовно відбуваються наступні події:

- 1) йони кальцію при підвищенні їх концентрації в цитоплазмі зв'язуються з кальмодуліном, утворюючи комплекс кальмодулін- $[Ca^{2+}]_i$;
- 2) зазначений комплекс активує фермент міозинкіназу;
- 3) міозинкіназа здійснює фосфорування (перенесення фосфатної групи від АТФ на білкову молекулу) легких ланцюгів головок міозину;
- 4) фосфоровані головки міозину набувають здатності взаємодіяти з активними центрами актинових філаментів і утворювати актоміозинові комплекси ("містки");
- 5) утворення цих комплексів спричиняє "ковзання" тонких актинових філаментів уздовж товстих міозинових, тобто власне процес скорочення.

Варто зазначити, що тривалість циклу: утворення актоміозинового містка → його розщеплення → утворення нового, - у гладких м'язах венозних судин досить велика, принаймні в багато разів (10-300) більша, ніж у скелетних м'язах чи волокнах міокарда. Цю обставину пов'язують з відносно низькою АТФазною активністю міофібрилярних білків гладких міоцитів судинної стінки.

Мала швидкість утворення нових актоміозинових містків позначається на основних функціональних характеристиках гладких м'язів венозної стінки.

1. Тривалість скорочення. Тривалість одного циклу скорочення-розслаблення в гладких м'язах судин є набагато більша, ніж у скелетних м'язах і міокарді (приблизно в 30 разів). Саме цим пояснюють, що гладкі м'язи судинної стінки можуть тривалий час перебувати в стані скорочення й зумовлювати тонус кровоносних судин.

2. Сила скорочення. Її визначає кількість утворюваних актоміозинових містків. Максимальна сила скорочень гладких м'язів судинної стінки, розрахована на одиницю площі поперечного перетину, є навіть дещо більша (4-6 кг/см²), якщо порівнювати зі скелетними м'язами (3-4 кг/см²).

3. Швидкість скорочення. Вона дуже низька в гладких м'язах майже всіх венозних судин. Це й не дивно, якщо врахувати, що на неї впливає частота утворення нових актоміозинових комплексів.

4. Економність скорочення. Здійснення тривалих і повільних скорочень гладких м'язів, підтримання їхнього тонусу вимагає порівняно невеликих витрат АТФ.

5. Мала стомлюваність. Ця характеристика, власне, впливає з попередньої.

Підвищення цитоплазматичної концентрації Ca^{2+} в гладких м'язах є причиною не тільки спряження стимулу зі скороченням, а й наступного етапу - розслаблення. Зростання рівня Ca^{2+} в цитоплазмі гладких міоцитів веде до активації механізмів активного транспорту Ca^{2+} - кальцієвих насосів. Са-насоси плазматичної мембрани видаляють йони Ca^{2+} із цитоплазми проти градієнту концентрації в міжклітинний простір, а Са-насоси саркоплазматичного ретикулула - відповідно в його замкнені структури. При цьому завдяки АТФазній активності білків зазначених насосів відбувається розщеплення АТФ, і вивільнена енергія забезпечує активний транспорт.

Як наслідок роботи насосних механізмів унутрішньоклітинна концентрація Ca^{2+} поступово зменшується до вихідного рівня. Це спричиняється до активації ферменту міозинфосфатази, що відщеплює молекули фосфату від

легких регуляторних ланцюгів головок міозину. Як результат, унеможливується утворення нових актоміозинових комплексів – скорочення припиняється і настає розслаблення гладких м'язів.

Гладкі міоцити венозної стінки належать до збудливих структур: їм притаманна властивість збудливості, цебто здатність відповідати на подразнення збудженням. Як тепер відомо, в основі збудливості і збудження лежать електрофізіологічні явища й процеси.

Збудливість гладких міоцитів пов'язана з існуванням на їхній плазматичній мембрані потенціалу спокою. Його наявність - це обов'язкова передумова виникнення іншого електрофізіологічного явища – потенціалу дії, який, власне, і складає основу процесу збудження.

Розвиток електричних потенціалів на поверхні збудливих клітин, як відомо, спричинюється йонними механізмами. Вони, у свою чергу, можливі завдяки різному розподілові йонів Na^+ , K^+ , Cl^- по обидва боки плазматичної мембрани і особливостям її проникності до зазначених йонів.

Потенціал спокою. Потенціал спокою (ПС) гладких міоцитів – це різниця потенціалів, що її реєструють між внутрішньою і зовнішньою поверхнями плазматичної мембрани клітини, коли вона перебуває у незбудженому стані (стані спокою).

Для реєстрації електричних потенціалів гладких міоцитів венозної стінки послуговуються класичними методами позаклітинного (приміром, метод цукрозного містка) та внутрішньоклітинного відведення. При збиранні доказів біоелектричної активності гладких міоцитів вен (як і артерій) дослідникам довелося долати численні методичні труднощі, в основному пов'язані з цитоморфологічними особливостями стінки кровеносних судин. Адже застосуванню мікроелектродів для внутрішньоклітинного відведення потенціалів ставали на заваді невеликі розміри гладких міоцитів (5-6 мкм на поперечному перетині) і значна кількість навкружної сполучної тканини, що містить колагенові й еластичні структури. Великий об'єм позаклітинного простору в гладкій м'язовій тканині судинної стінки та значні відстані між клітинами ускладнювали використання методу цукрозного містка.

Одним з перших, хто зареєстрував мембранний потенціал гладких міоцитів венозної стінки, був Roddie (1962). Досліджуючи гладкі м'язи черевної аорти й порожнистої вени черепахи, цей дослідник показав, що ПС гладких м'язових клітин венозної стінки дещо менший за 40 мВ. Пізніше за допомогою мікроелектродів та методу цукрозного містка аналогічні дані про ПС гладких міоцитів венозних судин у ссавців було отримано при дослідженні багатьох інших об'єктів. Узагальнені дані про це наведено в табл. 5.

Аналізуючи представлені результати, можна дійти кількох висновків. По-перше, для гладких міоцитів венозної стінки, так само як і для гладких м'язів узагалі, характерними є більш низькі величини мембранного потенціалу, ніж, скажімо, у скелетних м'язах чи міокарді. По-друге, ПС м'язових клітин венозної стінки лежить у межах 30-60 мВ, і за цим показником венозні гладкі міоцити не відрізняються від м'язових клітин артерій чи інших типів гладких м'язів. З урахуванням останнього є всі підстави вважати, що в основі розвитку біоелектричних процесів у гладких міоцитах венозних судин лежать йонні механізми (рис. 21). Про це свідчать три групи фактів, на яких, власне, і ґрунтується йонна теорія походження мембранного потенціалу.

1. Існує нерівномірний розподіл йонів по обидва боки плазматичної мембрани з високим умістом K^+ і низьким Na^+ всередині клітини. У зв'язку з цим можна вести мову про градієнт концентрації йонів K^+ , спрямований з клітини назовні, а для йонів Na^+ , навпаки, іззовні всередину клітини.

2. Таку трансмембранну нерівність розподілу йонів підтримувано за допомогою активного механізму йонного транспорту – Na - K -насосу.

3. У стані спокою клітини проникність плазматичної мембрани до K^+ значно більша, ніж до Na^+ (і Cl^-), а отже, мембранний потенціал наближається до потенціалу рівноваги K^+ .

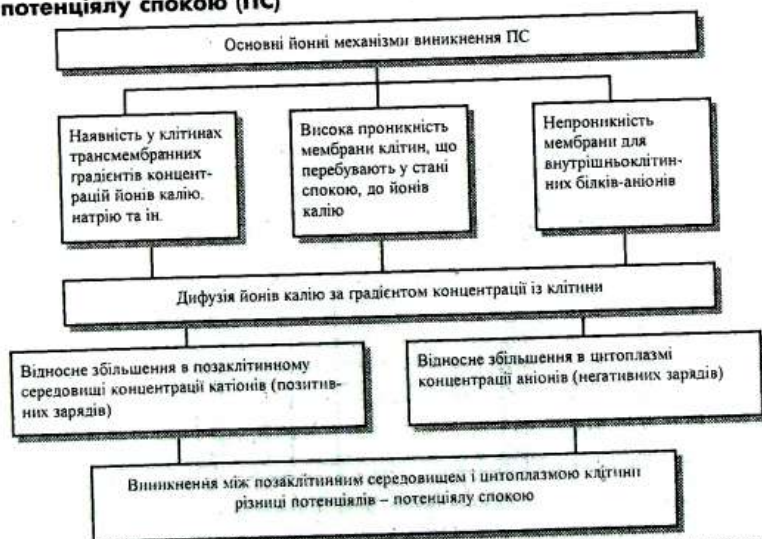
Таблиця 5
Дані про величину ПС гладких м'язів деяких венозних і артеріальних судин

Вид тварин	Об'єкт	ПС, мВ	Посилання
Черепаша	Черевна аорта, задня порожниста вена	35 – 40	Roddie, 1962
	Ворітна вена	39 (30-65)	Funaki, 1966
Щури		58	Sigurdsson, Grampp, 1981
		61	Ekmechag, 1989
		51 (41-62)	Nakajama, Horn, 1967
Морські свинки	Передня брижова вена	40 – 50	Holman et al., 1968
	Ворітна, передня брижова вени	46	A.V.Somlyo, A.P.Somlyo, 1968
	Ворітна вена	40 – 44	С.А.Берштейн, 1968
Кролі		33	Cuthbert, 1966
		47	М.И.Гуревич, Н.Г.Кочемасова, 1967
		53	Burnstock, Prosser, 1960
Свині	Аорта	50	
	Ниркова вена Сонна артерія	50	

Тривалий час вивчення розподілу йонів K^+ , Na^+ і Cl^- в міжклітинному середовищі і в клітинних структурах наштовхувалося на труднощі, пов'язані з проблемами визначення внутрішньо- та позаклітинного простору гладких м'язів судинної стінки. З-поміж методів, що їх використовувано для цього, найпридатнішим виявився метод визначення позаклітинного простору за допомогою інуліну.

Схема, що пояснює йонні механізми виникнення потенціалу спокою (ПС)

Рис. 21



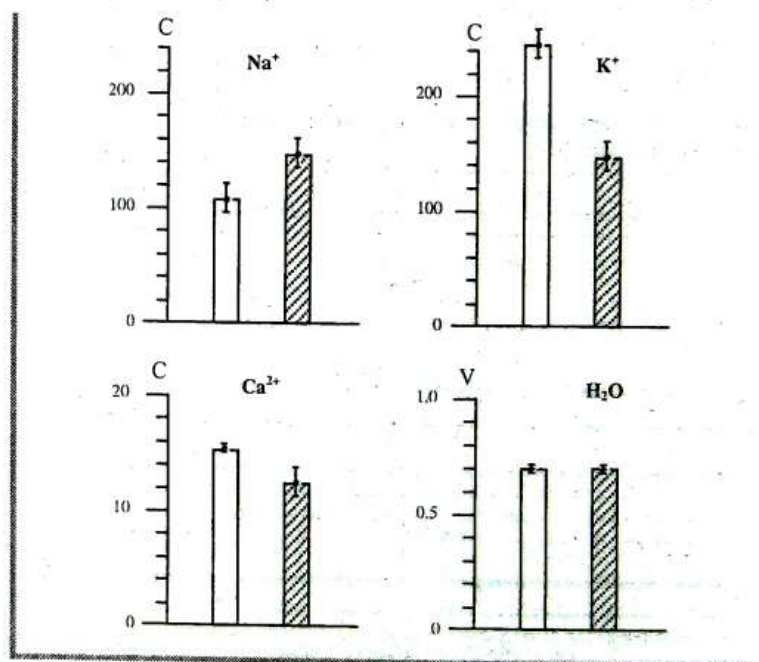
Власні та деякі літературні дані про величину об'єму інулінового простору в стінці венозних судин наведено в табл. 6.

Таблиця 6
Дані про об'єм інулінового простору
стінок деяких венозних і артеріальних судин (мл·100 г вогкої тканини⁻¹)

Вид тварин	Об'єкт	Об'єм інулінового простору	Посилання
Щури	Ворітна вена	39,5	Voth, Lell, 1973
	Задня порожниста вена	39,0	Voth, Lell, 1973
Кролі	Ворітна вена	44,4	О.В.Атаман, 1990
	Аорта	50,1	
	Задня порожниста вена	39,8	
	Ворітна вена	43,7	
	Черевна аорта	48,5	
Собаки	Легенева артерія	45,6	Jonsson, 1971
	Ворітна вена	42,8	
		49,3	
	Сонна артерія	39,2	

Гладкі м'язи венозних судин за електролітним складом мало чим відрізняються від інших типів гладкої м'язової тканини. Для них характерна висока, як порівняти з позаклітинним простором, унутрішньоклітинна концентрація K^+ і низька Na^+ . Слід, однак, зазначити, що в гладких міоцитах вен міститься менша кількість K^+ і більша - Na^+ , ніж у пошмугованих м'язах.

Рис. 22 **Концентрація внутрішньоклітинних катіонів (С, мкекв/мл клітинної води) та вміст води (V, мл/г вогкої тканини) у стінці ворітної (світлі стовпчики) та задньої порожнистої (заштриховані стовпчики) вени кролів (за Voth, Lell, 1973)**



Результати порівняльних досліджень унутрішньоклітинної концентрації йонів Na^+ , K^+ , Ca^{2+} та вмісту води у стінці венозних судин, що мають і не мають спонтанної скорочувальної активності, наведено на рис. 22. Аналіз відповідних показників ворітної і задньої порожнистої вени дає підстави для висновку про більший унутрішньоклітинний вміст K^+ і менший – Na^+ у венозних гладких м'язах, що виявляють спонтанну скорочувальну активність. Можливо, саме в цьому й слід шукати одну з причин такої активності.

Використання радіоактивно значених йонів дозволило отримати для ворітної вени щура такі значення внутрішньоклітинного вмісту основних катіонів та аніонів: Na^+ - 3,0; K^+ - 45,5; Cl^- - 14,7 ммоль/кг (Wahlström, 1973). За розрахунками, наведеними в тій же роботі, константи швидкості обміну цих йонів з позаклітинним простором складають: 4,66; 2,5; 10,55 $\cdot 10^{-4} \text{ c}^{-1}$, а проникність мембрани – 0,13; 3,81 та $3,11 \cdot 10^8 \text{ cm} \cdot \text{c}^{-1}$ відповідно. Співвідношення значень проникності у відносних одиницях $P_{\text{K}} : P_{\text{Na}} : P_{\text{Cl}}$ дорівнює 1:0,34:0,816. Важливим є те, що розраховане на цій основі значення мембранного потенціалу $-42,3 \text{ мВ}$ майже збігається з визначеним експериментально.

Вивчення обміну йонів-ізопопів у венозних гладких м'язах показало, що цей процес складається з повільного і швидкого компонентів. Стосовно до ^{42}K можна сказати, що близько 90% тканинного калію зазнає повільного обміну, який відбувається за експоненціальним законом (М.Ф.Шуба, Н.Г.Кочемасова, 1989).

Дослідження кінетики обміну ^{24}Na дають підстави виділити три його фракції. Перша, з напівперіодом обміну 30-50 с, складає приблизно 80-85% загального натрію. Оскільки швидкість обміну в ній близька до розрахованої за допомогою кривої дифузії, і вона характеризується низьким температурним коефіцієнтом, не залежить від концентрації K^+ в зовнішньому розчині, на неї не впливає овбаїн, то можна думати, що вона – ця фракція – є позаклітинною. Друга, з напівперіодом обміну 2,5-5 хв, складає приблизно 13-16% загального натрію. Це внутрішньоклітинна фракція, бо швидкість її обміну змінюється під впливом овбаїну, залежить від змін температури і вмісту K^+ в зовнішньому розчині. Третя фракція, з напівперіодом обміну близько 70 хв, найменша – вона складає не більше 2% загального натрію. Її характеризовано найповільнішим обміном і перебуванням Na в певних ділянках клітини у зв'язаному стані.

Наведені вище (табл. 5) величини ПС гладких міоцитів венозних судин значно нижчі за потенціал рівноваги K^+ , що його визначають за формулою Нернста:

$$E = -61 \cdot \lg \frac{[\text{K}^+]_i}{[\text{K}^+]_o},$$

де E – потенціал рівноваги; $[\text{K}^+]_i$, $[\text{K}^+]_o$ – концентрації K^+ відповідно всередині і поза клітиною.

Отже, мембрана гладких міоцитів не поводить себе як калієвий електрод, і формування та підтримання мембранного потенціалу клітин гладких м'язів венозних судин не може бути пояснено тільки розподілом K^+ . Це підтверджують експериментальні дані про те, що збільшення зовнішньої концентрації K^+ спричиняється до деполяризації мембрани гладких міоцитів венозної стінки (М.И.Гуревич, С.А.Берштейн, 1972).

Досить вірогідно, що така реакція гладких м'язових клітин венозних судин, зокрема ворітної вени щура, пов'язана з нерівномірним розподілом та проникністю мембрани до йонів Na^+ і Cl^- , що також впливає на мембранний потенціал відповідно до рівняння постійного поля Гольдмана-Ходжкіна-Катца:

$$E = -61 \cdot \lg \frac{[K^+]_i + \alpha [Na^+]_i + \beta [Cl^-]_i}{[K^+]_o + \alpha [Na^+]_o + \beta [Cl^-]_o},$$

де α і β - фактори відносної проникності йонів.

Дослідження показали, що при збільшенні $[K^+]_o$ до 10-15 ммоль/л нема лінійної залежності між мембранним потенціалом і логаритмом зовнішньої концентрації йонів K^+ . Таке явище можна пояснити відносно великою проникністю мембрани гладких м'язових клітин до Na^+ , що вона за цих умов компенсує калієву провідність і навіть переважає її. При дальшому збільшенні зовнішньої концентрації йонів K^+ проникність до останніх настільки зростає, що мембрана за своїми властивостями наближається до калієвого електроду. Про це, зокрема, свідчить той факт, що вплив на мембранний потенціал більших концентрацій K^+ в зовнішньому розчині не залежить від того, супроводжують його зміни $[Na^+]_o$ чи ні. Про важливу участь йонів Na^+ у формуванні мембранного потенціалу гладких міоцитів венозної стінки говорить і той факт, що заміна Na^+ в зовнішньому розчині на трисхлорид, натрійетансульфонат і цукрозу зумовлює спочатку посилення скорочувальної активності гладких міоцитів ворітної вени щура, яке змінюється при тривалій експозиції її пригніченням (Johansson, Jonsson, 1968). Якби мембрана гладких м'язових клітин була непроникна для йонів Na^+ , то видалення їх із зовнішнього розчину не спричинилося б до змін величини ПС.

Той факт, що зменшення концентрації йонів Cl^- в зовнішньому розчині викликає деполяризацію мембрани гладких м'язових клітин венозних судин і веде до збільшення частоти розрядів, а заміна в цьому ж розчині KCl на K_2SO_4 викликає значно вираженішу деполяризацію, дає підстави для висновку і про вплив йонів Cl^- на мембранний потенціал гладких міоцитів (Johansson, Jonsson, 1968; М.И.Гуревич, С.А.Берштейн, 1972).

Йони Ca^{2+} через низьку вихідну проникність до них мембран не роблять помітного внеску у величину ПС м'язових клітин венозної стінки. Однак вони істотно впливають на проникність мембрани до інших йонів. Так, вилучення Ca^{2+} з розчину веде до деполяризації гладких м'язових клітин ворітної вени і значного зменшення опору мембрани (В.М.Тараненко, 1971). Такі зміни під впливом безкальцієвого розчину не настають, якщо з нього попередньо вилучити йони Na^+ (М.Ф.Шуба, 1969). Ґрунтуючись на цьому, автори дійшли висновку, що позаклітинні йони Ca^{2+} регулюють натрієву проникність мембрани.

На підставі того факту, що перехід Na^+ з цитоплазми в зовнішній розчин можна припинити за допомогою інгібіторів енергетичного обміну, а введенням у клітину специфічних субстратів, що слугують джерелом енергії, поновити його знову, було зроблено висновок про існування механізму активного транспорту Na^+ через клітинну мембрану. При цьому привертало до себе увагу й те, що інгібітори обміну не впливають або майже не впливають на надходження йонів Na^+ в клітину, пов'язане з їх переміщенням уздовж градієнту концентрації без витрат енергії. Оскільки інгібітори обміну водночас уповільнюють переміщення йонів K^+ всередину клітин, а при видаленні

K^+ із зовнішнього розчину – гальмують активне виведення Na^+ з клітин, було зроблено висновок, що накопичення K^+ в клітині і виведення Na^+ з неї в значній мірі здійснюється одним спряженим механізмом, що отримав назву Na - K -насосу. Первинним результатом діяльності цього механізму є створення і підтримання трансмембранних градієнтів концентрації йонів, а вторинним – підтримання ПС.

Уперше факти, що засвідчують функціонування Na - K -насосу в гладких міоцитах венозних і артеріальних судин, було отримано на початку і в середині 60-х років (Barr et al., 1962; Vidlakova, Kleinzeller, 1963; Daniel, 1965). Нині відомо, що невід'ємною складовою частиною цього транспортного механізму є фермент АТФаза, що його, з одного боку, активують зовнішні йони K^+ і внутрішні Na^+ , а з другого – блокують серцеві глікозиди (овбаїн, строфантин, дигітонін).

Таким чином, в основі виникнення ПС на мембрані гладких міоцитів венозних судин, як і в інших типах гладких м'язів, лежать трансмембранні градієнти концентрацій йонів K^+ , Na^+ , Cl^- і висока проникність мембрани в стані спокою до йонів K^+ . Водночас, значно більша роль у виникненні мембранного потенціалу, як порівняти з посмугованими м'язами, належить додатковим чинникам: пасивному входженню йонів Na^+ в клітину і роботі Na - K -насосу.

Потенціал дії. Потенціалом дії (ПД) називають швидку зміну мембранного потенціалу, що виникає в збудливих структурах у відповідь на дію подразника.

Гладкі міоцити венозних судин характеризує велика різноманітність форм проявів їх електричної активності – від ПД, що тривають багато секунд з утворенням "плато", до пікових потенціалів, що мають тривалість кілька десятків мілісекунд. Існують клітини, що їм властива спонтанна електрична активність (у ворітній та брижових венах), і клітини, в яких ПД можуть виникати лише у відповідь на дію якого-небудь подразника (міоцити порожнистих вен). Характерна особливість як спонтанних, так і викликаних ПД гладких міоцитів вен – це відносно невелика їхня амплітуда й відсутність так званого "овершуту", цебто реверсії мембранного потенціалу.

Для гладких міоцитів кровоносних судин різних видів тварин і різних ділянок судинного русла характерні істотні відмінності форми, амплітуди та тривалості ПД, що виникають як спонтанно, так і у відповідь на електричне та хемічне подразнення.

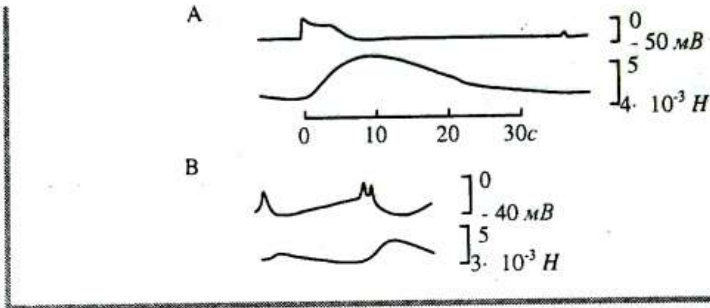
Найхарактерніші потенціали дії на зразок "плато" вперше зареєстровано Roddie (1962) при внутрішньоклітинному відведенні від гладких м'язових клітин черевної аорти черепахи (рис. 23). Їхнє зображення має кілька складових: досить стрімкий пік деполяризації, який у деяких випадках за абсолютною величиною перевищує рівень мембранного потенціалу, і наступне тривале "плато", що воно закінчується відносно швидкоплинною фазою реполяризації. Тривалість такого потенціалу дії складає від 7 до 30 і більше секунд, а амплітуда в більшості випадків дорівнює 40-50 мВ.

Зовсім інший тип ПД характерний для гладких міоцитів порожнистої вени. Він складається з піку деполяризації, який за абсолютною величиною практично не перевищує вихідного рівня поляризації мембрани і змінюється більш швидко, ніж у гладких м'язових клітинах аорти черепахи, фазою реполяризації. Унаслідок цього "плато", що супроводжує пік, часто ледь помітне. У деяких випадках за фазою реполяризації йде нетривалий період

гіперполяризації. Кожному скороченню передують два, а то й більше, ПД. Пікоподібні потенціали, що мають амплітуду приблизно 20 мВ, зареєстровано при відведенні від гладких м'язових клітин брижової вени кроля (Cuthbert et al., 1965).

Рис. 23

Електрична (угорі) і скорочувальна (внизу) активність аорти (А) і задньої порожнистої вени (В) черепахи (Roddie, 1962)



Загалом здатність гладких м'язових клітин багатьох вивчених дотепер кровоносних судин – від аорти до артеріол і вен – генерувати повноцінні ПД у відповідь на пряму електричну стимуляцію (порогова і надпорогова деполяризація електричним струмом) є, скоріш, виняток, ніж правило. Аналогічна ситуація і щодо здатності гладких м'язів різних судин до спонтанної електричної активності. Нині до спонтанно активних судинних м'язів можна хіба що віднести тільки м'язи ворітної вени.

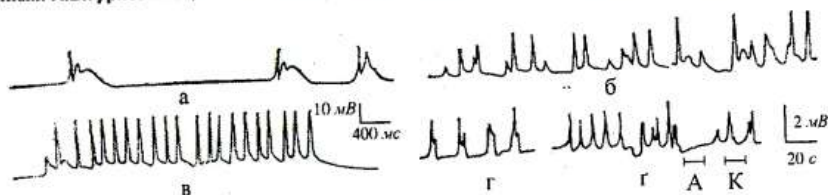
Унутрішньоклітинне мікроелектродне відведення показує, що в ізольованій м'язовій смужці ворітної вени, наприклад щура, практично кожен міоцит має спонтанну електричну активність (А.В.Гурковська, 1970). Найчастіше вона виявляє себе повільними хвилями деполяризації та піковими потенціалами (рис. 24а). У різних гладких міоцитах амплітуда повільної хвилі – 15-20 мВ, тривалість – 250-400 мс. У проміжках між повільними хвилями потенціал спокою зберігається на відносно сталому рівні. На початку розвитку повільної хвилі (через 60-70 мс), як правило, виникає швидкий і високий піковий потенціал з амплітудою в межах 25-50 мВ та тривалістю 50 мс. Амплітуда пікового потенціалу майже ніколи не перевищує значення потенціалу спокою, а отже, "овершуту" не буває. Фаза реполяризації пікового потенціалу на певний час обриває розвиток повільної хвилі деполяризації. Найчастіше за швидким піковим потенціалом на повільній хвилі виникає додатковий піковий потенціал. Що більший інтервал між першим і другим піковими потенціалами, то амплітуда другого піку більша, а його тривалість, навпаки, менша.

У частини гладких міоцитів ворітної вени спонтанна електрична активність виявляє себе тривалішими (близько 3 с) хвилями деполяризації, на яких можуть виникати потенціали різної форми, величини та тривалості, або розряди, що мають вигляд чистих пікових потенціалів з майже однаковими кількісними характеристиками (рис. 24 б, в). За такими розрядами звичайно йдуть періоди "електричного спокою" клітини, що тривають здебільшого 35-40 с.

М.І.Гуревич та С.А.Берштейн (1969) зареєстрували спонтанні ПД гладких міоцитів ворітної вени кроля з амплітудою 16-18 мВ та тривалістю 500 мс. Автори звернули увагу на періодичність потенціалів з дещо більшою

амплітудою: через кожні два-три ПД виникає піковий потенціал, що на кілька мілівольтів перевищує амплітуду попередніх. Було висловлено припущення, що ПД більшої амплітуди – то результат збудження клітини, від якої здійснювано відведення, а інші – так звані "проведені" – виникають унаслідок електричної взаємодії між клітинами, що характерно для цього типу венозних судин. З процесом передавання збудження від сусідньої клітини пов'язують і початкову повільну фазу ПД.

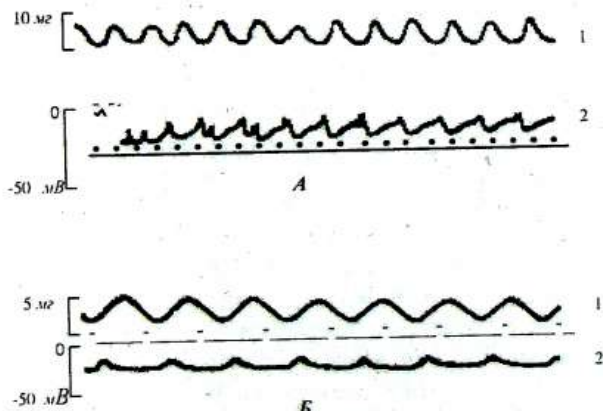
Види спонтанної електричної активності гладких м'язових клітин (ГМК) ізольованої ворітної вени щура Рис. 24
 (за даними А.В.Гурковської, 1970; В.М.Тараненка, М.Ф.Шуби, 1970; М.Ф.Шуби, Н.Г.Кочемасової, 1988)



а-в – внутрішньоклітинно відведена спонтанна електрична активність окремих ГМК;
г, г – спонтанна активність, відведена за допомогою подвійного цукрозного містка.
 На електрограмі *г* лініями з літерами А і К позначена дія відповідно гіпер- та деполіаризаційної струму.

Іноді спонтанна електрична активність виявляє себе підпороговими коливаннями мембранного потенціалу майже синусоїдної форми (рис. 25). Такі повільні хвилі, як правило, не супроводжуються розвитком ПД. Але якщо повільна деполіаризація мембрани досягає певної критичної величини, то вона часто переходить у поодинокі розряди або спалахи ПД. Фаза реполяризації останніх закінчується на вихідному рівні поляризації мембрани, від якого знову починається повільна деполіаризація. Такі періодичні зміни рівня мембранного потенціалу носять назву флюктуацій релаксаційного типу. Особливо часто на них можна натрапити, коли гладкий м'яз перебуває в стані підвищеної збудливості, наприклад при високих концентраціях K^+ в зовнішньому розчині, при розтягуванні препарату венозної стінки.

Скорочувальна (1) і електрична (2) активність гладких м'язових клітин ворітної вени щура Рис. 25
 (за Funaki, 1966)

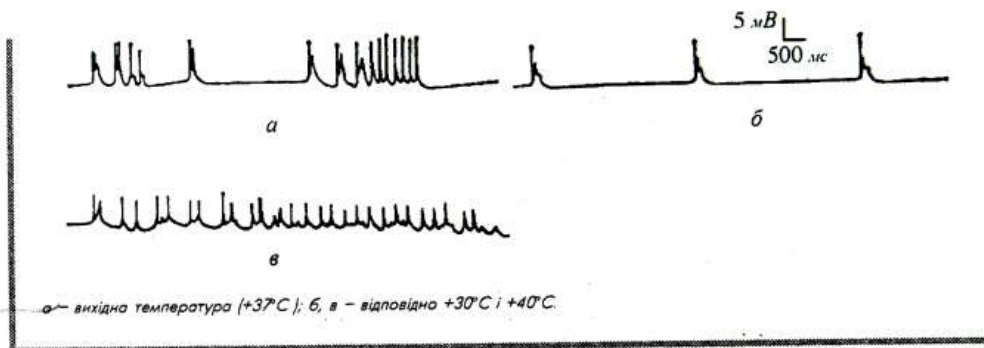


А – потенціали дії на тлі повільних хвиль, *Б* – повільні хвилі без потенціалів дії.

Усі описані вище види спонтанної електричної активності можна спостерігати в окремих міоцитах одного й того ж самого препарату ворітної вени. Якщо ж відводити сумарну електричну активність обмеженої ділянки ізольованої ворітної вени за допомогою методу подвійного цукрозного містка, то ця активність має вигляд ритмічних повільних хвиль деполяризації що тривають 5-10 с, і на яких виникають невеликі за амплітудою швидкі осциляції (рис. 24г). Кожну таку хвилю деполяризації супроводжує виражена слідова гіперполяризація.

Спонтанна електрична активність гладких м'язів ворітної вени виявляє високу чутливість до температури інкубаційного розчину (рис. 26). Її зниження веде до гіперполяризації мембрани гладких міоцитів з помітним зменшення частоти спонтанних ПД. Підвищення температури, навпаки, спричиняється до деполяризації гладких м'язових клітин і збільшення частоти спонтанних розрядів.

Рис. 26 Вплив температури зовнішнього розчину Кребса на спонтанну електричну активність гладких м'язових клітин ворітної вени щура (за даними А.В.Гурковської, 1971)



Пряма дія електричного струму (порогової і надпорогової сили) на ізольовані препарати ворітної вени викликає генерацію ПД і посилення спонтанної активності.

Дані багатьох досліджень свідчать про те, що спонтанна електрична активність гладких м'язів ворітної вени має міогенне походження. В її основі лежить здатність гладких міоцитів генерувати без будь-якого зовнішнього впливу спонтанну повільну (пейсмеркерну) деполяризацію, яка після досягнення порогу збудження переростає в ПД. Досі ще не з'ясовано, чи кожна гладка м'язова клітина ворітної вени має пейсмеркерну активність. Бракує також даних щодо йонної природи пейсмеркерної деполяризації.

Розвиток ПД в гладких міоцитах венозних судин пояснюють з позицій йонної теорії біоелектричних потенціалів. У літературі можна знайти суперечливі дані щодо конкретних йонних механізмів електричної активності гладких м'язів вен. З одного боку, є підстави вважати, що основна подія, яка веде до розвитку швидкої деполяризації мембрани, - це значне підвищення проникності мембрани до йонів Na^+ , унаслідок чого останні за електрохімічним градієнтом переходять із зовнішнього розчину в клітину. Дещо із запізненням зростає калієва провідність мембрани - як наслідок, йони K^+ виходять з клітини назовні, реполяризуючи мембрану.

Докази цього було здобуто в численних експериментах, що в них змінювали концентрацію Na^+ в зовнішньому розчині. Так, при зменшенні зовнішньої концентрації натрію на 50% (шляхом заміни його рівномольною

кількістю цукрози) спостерігали деяке пригнічення активності гладких міоцитів ворітної вени щура, що виявляло себе зменшенням амплітуди ПД й амплітуди фазових скорочень (Axelsson et al., 1967). Показано пригнічення спонтанної електричної та механічної активності ворітної вени щура у відповідь на тривале перебування в розчинах, що в них NaCl замінено на цукрозу, або калій – на етансульфонат (Johansson, Jonsson, 1968).

Проведені за допомогою радіоактивного ^{24}Na прямі виміри направлено-го всередину натрієвого струму підтвердили, що при збудженні гладких міоцитів йони Na^+ входять в клітину, і саме цим можна пояснити виникнення ПД. Водночас показано збільшення спрямованого назовні калієвого струму під час підвищення активності гладких м'язових клітин (М.И.Гуревич, С.А.Берштейн, 1972).

З другого боку, є дані про те, що розвиток ПД в гладких міоцитах вен пов'язаний не стільки з йонами Na^+ , скільки з йонами Ca^{2+} . ПД, хоча й стають дещо іншими за формою та кількісними характеристиками, але все ж таки продовжують виникати при повному ізоосмотичному видаленні Na^+ із зовнішнього розчину. Вони повністю зникають тільки при вилученні з розчину йонів Ca^{2+} і знову з'являються після поновлення концентрації останніх, як це було показано в дослідях на ворітній вені щура (Axelsson et al., 1967). Тривала перфузія ворітної вени розчинами, позбавленими йонів Na^+ , не впливає на здатність гладких м'язів реагувати на електричну стимуляцію й катехоламіни. Тільки повне видалення з перфузату як Na^+ , так і Ca^{2+} вело до повного пригнічення реакцій гладких м'язових клітин на адреналін та норадреналін. ПД гладких міоцитів практично не змінюються при внесенні до перфузату тетродотоксину (10^{-5} - $5 \cdot 10^{-5}$ г/мл) – речовини, що специфічно блокує швидкі потенціалзалежні Na-канали.

Йони Ca^{2+} беруть безпосередню участь у розвитку ПД й повільної деполяризації гладких міоцитів ворітної вени. Про кальцієву природу цих біоелектричних явищ свідчить той факт, що вони цілком зберігають свої характеристики при заміні зовнішнього кальцію на йони Sr^{2+} або Ba^{2+} і зникають при внесенні до розчину йонів Co^{2+} , Mn^{2+} та блокатора кальцієвих каналів – верапамілу (Daemers-Lambert, 1976; Kumamoto, 1977).

Отже, на підставі наведених вище фактів було зроблено висновок про важливу роль Ca^{2+} у виникненні ПД гладких міоцитів венозних судин. Цілком можливо, що головну роль у цьому процесі відіграють так звані швидкі потенціалзалежні кальцієві канали, відкриття яких спричиняється до переходу як Ca^{2+} , так і Na^+ із зовнішнього розчину в клітину. Йони Na^+ через менші свої розміри можуть вільно проходити через ці канали, зумовлюючи швидку деполяризацію мембрани.

Однією з важливих проблем фізіології гладких м'язів кровеносних судин є проблема зв'язку біоелектричних потенціалів, що виникають у клітинах, з процесами скорочення. Власне, мова йде про *спряження збудження з механічною активністю* гладких м'язових клітин.

Сьогодні можна виділити три механізми такого спряження. Незважаючи на принципові особливості їх реалізації, всі вони, у кінцевому підсумку, мають один і той самий результат – збільшення цитоплазматичної концентрації йонів Ca^{2+} .

Перший механізм – пов'язаний з розвитком ПД. Він характерний для гладких міоцитів венозних судин, що виявляють спонтанну скорочувальну активність. За допомогою внутрішньоклітинного відведення потенціалів і методу цукрозного містка із синхронною реєстрацією скорочень було показа-

но, що у ворітній вені щура, брижових венах кроля та собаки існує тісний зв'язок між деполяризацією мембрани, ПД і окремими скороченнями (Cuthbert et al., 1965; Steedman, 1966; A.V.Somlyo, A.P.Somlyo, 1968; М.И.Гуревич, С.А.Берштейн, 1972) (рис. 27). У зазначених судинах розвитку скорочення гладких міоцитів передують ПД.

Другий механізм – повільна, тривала (градуальна) деполяризація мембрани без розвитку ПД. Цей механізм характерний для гладких м'язів вен, яким не властива спонтанна електрична й скорочувальна активність (практично всі вени, крім деяких вен черевної порожнини, що відводять кров від внутрішніх органів). У них не виявлено зв'язку між змінами скорочувальної реакції та генерацією ПД. Водночас тонічні скорочення таких м'язів під впливом цілої низки агентів (адреналін, норадреналін, ангіотензин, серотонін, гістамін та ін.) розвиваються на тлі поступової деполяризації мембрани клітин, що не супроводжується виникненням ПД (Somlyo et al., 1968) (рис. 28).

Рис. 27 Спонтанна електрична (1) і механічна (2) активність гладких м'язових клітин ворітної вени щура (за даними М.И.Гуревича і С.А.Берштейна, 1972)

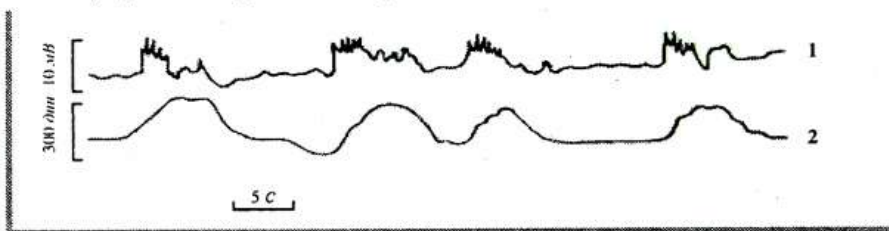
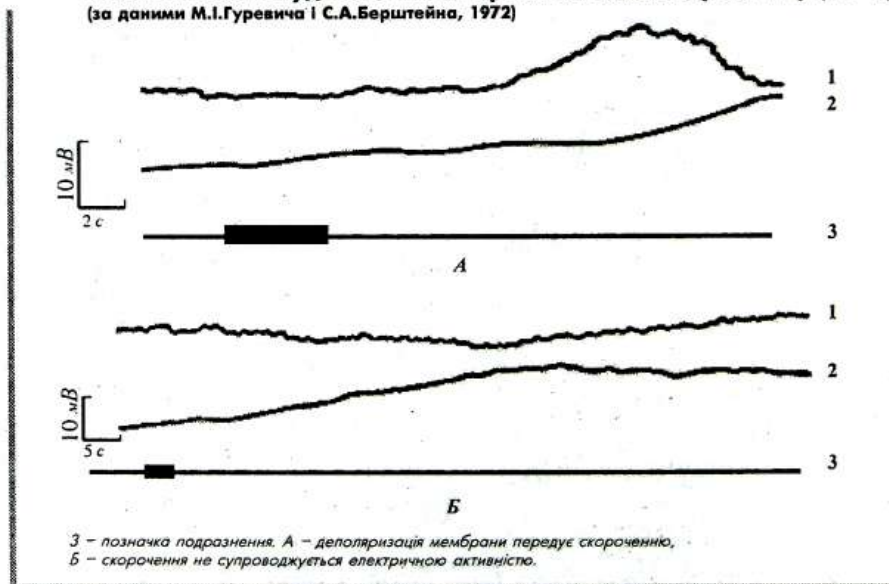


Рис. 28 Співвідношення електричної (1) і механічної (2) реакцій гладких м'язових клітин судинної стінки кроля на вплив адреналіну (10^{-7} г/мл) (за даними М.И.Гуревича і С.А.Берштейна, 1972)



3 – позначка подразнення. А – деполяризація мембрани передуює скороченню, Б – скорочення не супроводжується електричною активністю.

Третій механізм – скорочення без змін мембранного потенціалу гладких міоцитів. Велика група вазоактивних речовин здатна активувати процеси скорочення гладких м'язів венозних судин, не викликаючи змін електричного потенціалу мембрани їхніх клітин. Так, катехоламіни можуть спричинювати

скорочення гладких м'язів судин без будь-яких електричних реакцій. З друго-го боку, адреналін і норадреналін ініціюють скорочення гладких м'язів, клітини яких попередньо деполяризовано калієм. Припускають, що деякі речовини, не викликаючи біоелектричних змін, зумовлюють вивільнення зв'язаного внутрішньоклітинного кальцію або збільшують проникність плазматичної мембрани до нього і в такий спосіб активують скорочення. Цій формі зв'язку між стимулом та скороченням дали назву "фармакомеханічне спряження" (A.V.Somlyo, A.P.Somlyo, 1968). Для підтвердження зазначеного механізму автори наводять ряд експериментальних даних. Вони відзначають однакову величину механічної реакції гладких м'язів судин у відповідь на дію ангіотензину, гістаміну й адреналіну, незалежно від того, було мембрану клітин деполяризовано чи ні. Скорочувальна реакція гладких м'язів судин на дію катехоламінів є більша, ніж при повній деполяризації мембрани клітин калієм. Нарешті, найпереконливішим доказом існування фармакомеханічного спряження, на думку авторів, є можливість повного оборотного усунення біоелектричних проявів у поляризованих гладких м'язах судин при збереженні механічної реакції на дію фармакологічних агентів.

Збільшення цитоплазматичної концентрації йонів Ca^{2+} під час здійснення перелічених вище механізмів електро- і фармакомеханічного спряження може бути зумовлено надходженням Ca^{2+} в цитоплазму з позаклітинного простору або його переміщенням із внутрішньоклітинних деп. Роль позаклітинного кальцію й того, що накопичується у внутрішньоклітинних структурах, може бути різна в гладких м'язах вен з різними функціональними характеристиками і залежить від властивостей агентів, що ініціюють процес скорочення.

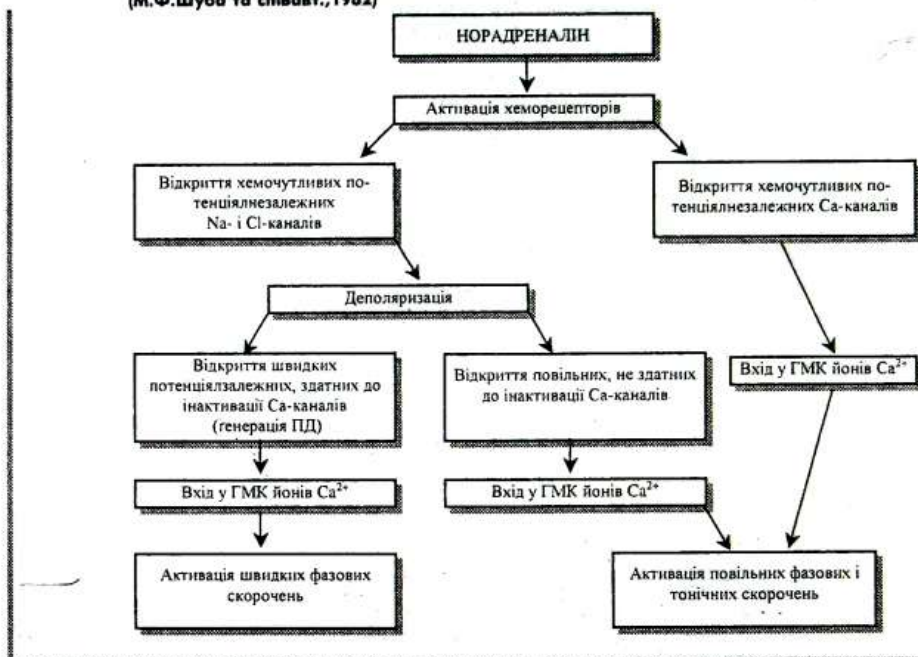
У гладких міоцитах вен, що виявляють спонтанну електричну і скорочувальну активність, найбільше значення має позаклітинний кальцій, який надходить під час ПД в цитоплазму через потенціалзалежні кальцієві канали плазматичної мембрани з міжклітинної рідини або місць зв'язування кальцію структурами глікокаліксу на зовнішній поверхні мембрани. Про це свідчить, зокрема, той факт, що видалення Ca^{2+} із зовнішнього розчину повністю припиняє спонтанну скорочувальну активність гладких м'язів вен черевної порожнини.

На рис. 29 представлено можливі шляхи надходження позаклітинних йонів Ca^{2+} в цитоплазму під час скорочення. Вони віддзеркалюють три основні механізми спряження збудження зі скороченням, що існують в гладких м'язах венозних судин. Рух зовнішніх йонів Ca^{2+} через мембрану всередину клітини може здійснюватися через такі типи йонних каналів: 1) швидкі потенціалзалежні, здатні до інактивації (генерація ПД); 2) повільні потенціалзалежні, що не зазнають інактивації (градуальна деполяризація мембрани); 3) хемочутливі потенціалнезалежні (фармакомеханічне спряження) (М.Ф.Шуба, Н.Г.Кочемасова, 1988).

Варто зазначити, що гладкі м'язові клітини венозних і артеріальних судин по-різному чутливі до змін концентрації позаклітинних йонів Ca^{2+} . Ще Brecht et al. (1964) з'ясували, що після припинення спонтанної активності гладких м'язів артерій і вен черевної порожнини під час інкубації судин у безкальцієвих розчинах для поновлення скорочень гладких м'язів артерій досить додати в середовище вдвічі меншу кількість Ca^{2+} (0,1-0,2 ммоль/л), ніж для ініціювання скорочувальної активності гладких м'язів вен (0,3-0,5 ммоль/л). Реакція гладких м'язів аорти кроля на норадреналін зменшується, але все ж таки зберігається протягом однієї години в розчині, що не містить

Ca^{2+} тимчасом як гладкі м'язові клітини брижових вен уже після 6 хв перебування в такому розчині не реагують на норадреналін (Nash et al., 1966; A.V.Somlyo, A.P.Somlyo, 1968). Розвиток активної напруги деполяризованих гладких м'язів аорти кроля потребує в 3-4 рази менше Ca^{2+} , як порівняти з передньою брижовою веною (A.V.Somlyo; A.P.Somlyo, 1968).

Рис. 29 **Схема трансмембранних шляхів надходження в гладкі м'язові клітини (ГМК) ворітної вени щура позаклітинних йонів Ca^{2+} , що беруть участь в активації скорочення під впливом норадреналіну (М.Ф.Шуба та співавт., 1982)**



Другим джерелом зростання концентрації Ca^{2+} в цитоплазмі під час скорочення гладких м'язових клітин венозної стінки є внутрішньоклітинні депа, або запасники, до складу яких структурно можуть уходити елементи саркоплазматичного ретикулума, поверхневі везикули, унутрішня поверхня плазматичної мембрани та мітохондрії. Про це, зокрема, свідчить той факт, що гладкі м'язи деяких типів венозних судин, які перебувають у розчинах, позбавлених Ca^{2+} , продовжують скорочуватися у відповідь на дію цілої низки речовин після того, як скорочувальна реакція на деполаризацію високими концентраціями K^+ та електричну стимуляцію зовсім зникає (Hinke, 1965). Навіть у розчинах з нормальним умістом Ca^{2+} максимальна скорочувальна реакція гладких м'язів венозних судин на норадреналін значно більша, ніж на повну деполаризацію калієм. Можливо, зазначені особливості скорочувальної реакції гладких м'язових волокон зумовлено, з одного боку, здатністю певної групи речовин переміщувати Ca^{2+} у цитоплазмі з недоступних для деполаризації ділянок, а з другого – здатністю викликати триваліше та стійкіше збільшення проникності плазматичної мембрани до Ca^{2+} , завдяки чому навіть незначні кількості його (близько 10^{-5} моль/л) у так званих безкальцієвих розчинах можуть активувати скорочувальну реакцію. Перше з наведених пояснень ґрунтується на можливості існування двох порізно локалізованих усередині клітини фракцій Ca^{2+} : поверхневої (поверхневі везикули) та глибокої (елементи саркоплазматичного ретикулума).

Про наявність різних типів унутрішньоклітинних деп Ca^{2+} в гладких міоцитах кровоносних судин свідчать досліди з кофеїном. Скорочувальна реакція гладких м'язів артерій і вен під впливом кофеїну розвивається незалежно від стану поляризації чи деполаризації, денервації чи впливу адреноблокаторів (A.V.Somlyo, A.P.Somlyo, 1968). Це дало підставу окреслити принаймні два типи унутрішньоклітинних запасників кальцію – норадреналіна та кофеїнчутливі. Вони спустошуються незалежно один від одного під впливом відповідно катехоламінів та кофеїну.

Під час розслаблення гладких м'язових клітин концентрація Ca^{2+} в їхній цитоплазмі зменшується. Цьому слугує видалення Ca^{2+} в позаклітинний простір та зв'язування його унутрішньоклітинними структурами. Оскільки зазначені процеси відбуваються проти електрохімічного градієнту, то вони є енергозалежними, а отже, їх забезпечують механізми активного трансмембранного транспорту.

Видалення Ca^{2+} із цитоплазми в позаклітинний простір може відбуватися за допомогою таких механізмів: 1) первинний активний транспорт Ca^{2+} структурами Са-насосів плазматичної мембрани, що безпосередньо використовують енергію АТФ завдяки своїм АТФазним властивостям; 2) вторинний активний транспорт Ca^{2+} через так званий Na-Са-обмінний механізм, що його здійснюють білки-переносники плазматичної мембрани, використовуючи енергію градієнту концентрацій йонів Na^+ ; 3) активний транспорт Ca^{2+} із цитоплазми в поверхневі везикули за допомогою Са-насосів, аналогічних тим, що є в плазматичній мембрані, з наступним видаленням Ca^{2+} в позаклітинне середовище після злиття везикул з мембраною клітини. Дотепер лишається ще відкритим питання про значення та співвідношення зазначених трьох механізмів у відновленні вихідної унутрішньоцитоплазматичної концентрації Ca^{2+} в різних типах гладких міоцитів венозної стінки.

Зв'язування Ca^{2+} унутрішньоклітинними структурами є також енергозалежним процесом, основу якого складає робота відповідних Са-насосів.

У лабораторії Ю.В.Бица М.О.Дудком (1998) було показано, що кальцій-аккумулятивно здатність норадреналіна та кофеїнчутливих унутрішньоклітинних деп гладких м'язів вен значно перевищує таку артерій. В основі цього феномену, як уважає автор, лежить різна швидкість поглинання Ca^{2+} відповідними запасниками артеріальних і венозних судин: вона в 2 рази більша в гладких міоцитах вен, як порівняти з артеріями. Попередньо спустошені норадреналіна та кофеїнчутливі запасники гладких м'язових клітин як артерій, так і вен поглинають більше Ca^{2+} при зростанні його позаклітинного, а не унутрішньоклітинного вмісту. Автор робить висновок, що гладким м'язам вен притаманний більш потужний та менш чутливий до ушкодження механізм регуляції концентрації цитоплазматичного Ca^{2+} . Він пов'язаний з поглинанням Ca^{2+} норадреналіна і кофеїнчутливими депами та дальшим активним вилученням зазначених йонів через плазматичну мембрану. Ця обставина, на думку автора, може лежати в основі феномену високої резистентності гладких м'язів вен до ушкодження.

Дійсно, якщо зважити на те, що практично всі види ушкодження клітин супроводжувано зростанням концентрації цитоплазматичного Ca^{2+} , то потужність систем активного транспорту Ca^{2+} із цитоплазми в позаклітинний простір і унутрішньоклітинні депа може мати вирішальне значення, коли йдеться про резистентність клітин до ушкодження. Слід, однак, мати на увазі, що ця потужність, у свою чергу, залежить від інтенсивності процесів енергозабезпечення.

Здобуті нами дані (див. главу 3) про високий рівень метаболізму у венозній стінці, з огляду на наведені вище результати досліджень Ю.В.Биця та співробітників, можна пояснити великою потребою саме кальційаккумулятивних механізмів гладких міоцитів вен у макроергічних сполуках. Завдяки АТФазним властивостям відповідні насоси забезпечують активний трансмембранний транспорт Ca^{2+} і, запобігаючи надмірному накопиченню кальцію в цитоплазмі, унеможливають реалізацію кальцієвих механізмів ушкодження клітин.

2.4. Нервова регуляція функцій венозних судин

Ще в 30-ті роки позаминулого століття Franklin, досліджуючи вени різних видів тварин, показав, що задня порожниста вена у кролів та котів настільки чутлива до механічного подразнення, що при скороченні може зменшувати свій діаметр від 5 до 1 мм. Однак перші спостереження про звуження просвіту вен як реакцію на пряме електричне подразнення належать Moll (1892), Thompson (1893), Barcroft (1898), які експериментально довели існування судинозвужувальних нервів, що йдуть до вен задніх кінцівок. При їх подразненні у собак, котів та кролів настає істотне звуження просвіту вен, іноді аж до повного його зникнення.

Рефлекторні реакції вен відомі не тільки фізіологам, їх добре знають і практичні лікарі. Клінічний досвід свідчить, що "рефлекс на вени" можна отримати в різних частинах організму.

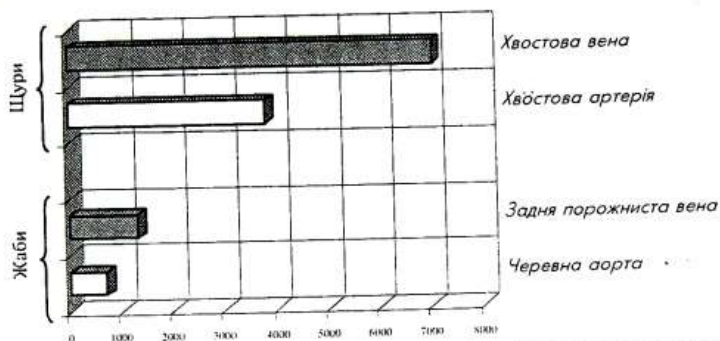
Нині відомо, що вени - це не тільки об'єкт ефекторних реакцій: вони самі можуть бути вихідним пунктом рефлексів, що впливають на різні фізіологічні системи організму. Це дає підстави вважати, що венозні судини є широким рефлексогенним полем. Згадати хоча б роботи Bainbridge, який ще 1915 року отримав рефлекторні зміни діяльності серця (тахікардію) у тварин при механічному розтягуванні стінки порожнистих вен у ділянці, де вони впадають у праве передсердя, за допомогою введення сироватки крові та рінгерівського розчину.

Дослідники, які вивчали іннервацію венозних судин і порівнювали її з нервовим забезпеченням відповідних артерій, як правило, робили висновок про те, що венозна стінка має значно меншу кількість нервових структур, ніж артеріальна (Cliff, 1976; Burnstock et al., 1979). Однак сьогодні думка про слабку іннервацію вен проти артерій потребує істотного коректування. Дійсно, якщо порівнювати кількість нервових волокон на одиницю площі поверхні судинної стінки, то в переважній більшості випадків артерії посідають перше місце. Якщо ж брати до уваги відношення лінійної щільності нервових волокон до одиниці об'єму венозної і артеріальної стінки, то картина різко змінюється. У багатьох випадках вени не тільки не поступаються однойменним артеріям, але й переважають їх за цим показником. Така закономірність характерна для більшості видів лабораторних тварин (рис. 30) і пов'язана з тим, що стінка вен, як правило, є тонша за стінку артерій. Крім того показано, що в артеріях нервові закінчення проникають тільки в зовнішні шари медії, тимчасом як у венах їх виявляють по всій товщині середньої оболонки і не в окремих ділянках, а по всій довжині венозної судини (Vanhouste, Rimele, 1984).

Усталену думку про гіршу, проти артерій, іннервацію венозних судин спростовують і фізіологи. Зокрема Folkow ще 30 років тому зазначав, що начебто слабка іннервація венозних гладких м'язів зовсім не означає, що

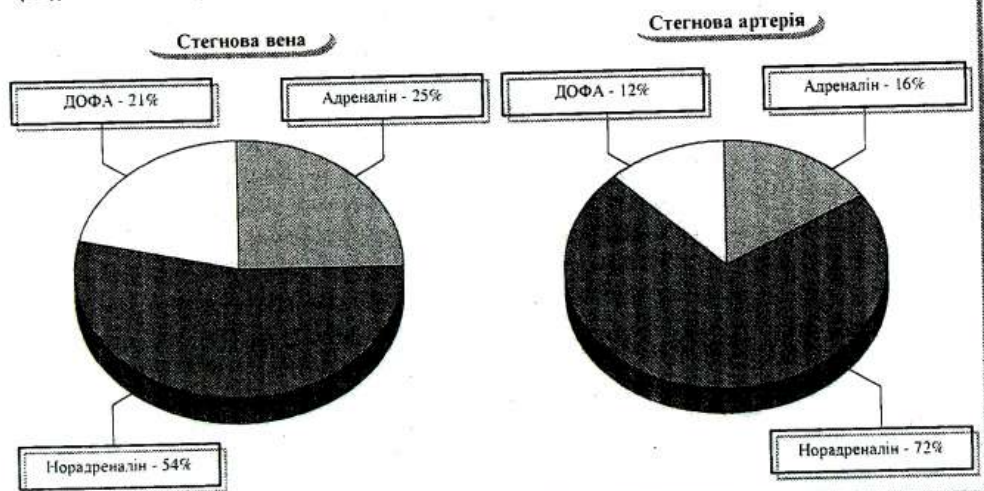
нейрогенні впливи на них слабкі. Цілком можливо, що порівняно невелика кількість безпосередніх контактів нервових закінчень з ефектором компенсується в даному випадку відповідно посиленим поширенням збудження по численних міжклітинних контактах, які забезпечують ефективне та синхронізоване скорочення гладких міоцитів при збудженні одренергічних нервових волокон.

Лінійна щільність нервових волокон в одиниці об'єму судинної стінки (у мм/мм³) в артеріях і венах щурів та жаб (за даними В.А.Говиріна та співавт., 1981) **Рис. 30**



Про ефективність адренергічних впливів на венозну стінку опосередковано свідчать і дані про вміст катехоламінів у тканинах артерій та вен. Показано, що концентрація медіаторів симпатичної нервової системи у венозній стінці набагато вища, ніж в артеріальній (В.А.Говирин с соавт., 1981). Крім того, цими ж авторами виявлено істотні відмінності в якісному складі катехоламінів в артеріях і венах птахів та деяких видів ссавців (щурів, кролів) (рис. 31), що свідчить про певну нейрохімічну гетерогенність їхніх судинорухових нервів.

Співвідношення між різними видами катехоламінів у венозній та артеріальній стінці кролів (за даними В.А.Говиріна та співавт., 1981) **Рис. 31**



Сьогодні для вивчення нервових механізмів регуляції венозних судин найбільше використовують два види об'єктів: 1) ізольовані відрізки та смужки

вен (досліди *in vitro*); 2) препарати різних частин тіла деяких видів тварин (котів, собак), що в них здійснюють штучну перфузію (експерименти *in vivo*).

Досліди на ізольованих препаратах венозних судин дають змогу вивчати вплив адренергічних нервів на електричну й ритмічну активність гладких м'язів, а також їх тонічну напругу. Для цього використовують безпосередню електричну стимуляцію гладкої мускулатури або стимуляцію відповідних нервових волокон електричними імпульсами різної частоти.

Фізіологічні реакції венозних судин як ємнісної частини системи кровообігу досліджують на препаратах *in vivo*, що дозволяє одночасно реєструвати зміни опору та ємності перфузованих ділянок організму. Найбільшого поширення набув "препарат задньої кінцівки" котів, який у свій час став принципово новим методичним підходом у вивченні функцій венозних судин та їх регуляції (Mellander, 1960). Для з'ясування нервових впливів на функцію ємнісних судин використовують два види стимуляції: електричну й рефлекторну. Перший - передбачає подразнення електричним струмом нервових волокон, вегетативних гангліїв чи певних структур центральної нервової системи, другий - стимуляцію рефлексів з різних рефлексогенних зон серцево-судинної системи (баро-, хемо-, волкоморецепторів) та інших органів і тканин (шкіри, легень).

Безперечно, основним об'єктом нервової регуляції у венозній стінці є гладкі м'язові клітини, а тому для розуміння механізмів нейрогенних впливів на них важливо знати, у який спосіб здійснюється передавання інформації від нервів на ці клітини.

М.Ф.Шуба та Н.Г.Кочемасова (1988) виділили три основні види нерво-м'язових зв'язків у кровеносних судинах. До певної міри цю класифікацію можна долучити й до характеристики іннервації венозних гладких м'язів.

Перший вид нейроефекторних зв'язків є ознакою невеликих венозних судин, що в них ширина синаптичної щілини прямо залежить від діаметру судини і становить від 20 до 120 нм, що, однак, значно більше за величини, характерні для скелетних м'язів. У деяких судинах з такою вузькою синаптичною щілиною концентрація нейрогенного норадреналіну біля найближчих м'язових клітин збільшується швидко й досягає високих значень. Після вивільнення медіатора діє тільки в межах свого синапсу і звідти він (принаймні більша його частина) знову швидко переходить завдяки активному захопленню в нервову терміналь. Унаслідок цього вихід медіатора в позаклітинний простір майже не відбувається, і тому концентрація норадреналіну за межами синаптичної щілини через підпорогові для позасинаптичних рецепторів величини не має істотного функціонального значення (Bevan, 1979).

Другий вид нерво-м'язових зв'язків характерний для великих венозних судин, що в них відстань між варикозними розширеннями терміналей адренергічних нервових волокон і м'язовими клітинами становить від 500 до 1000 нм. Це, по суті, судини, в яких, власне, нема нерво-м'язових синапсів, а основним процесом, що передає інформацію від нервових закінчень до ефекторних структур, є радіальна (у всіх напрямках) дифузія медіатора. Оскільки концентрація нейрогенного норадреналіну спадає в напрямку до інтими судин, було висловлено припущення, що гладким м'язовим клітинам унутрішніх шарів венозної стінки притаманна вища проти м'язів інших шарів чутливість до дії медіатора.

Третій вид нейроефекторних зв'язків характеризує венозні судини проміжної величини, що в них ширина синаптичної щілини перебуває в межах 200-500 нм. У цих венах концентрація норадреналіну біля рецепторів

поблизу нервових терміналей і в позаклітинному просторі медії відрізняється приблизно в 10 разів. Такий градієнт концентрації посідає проміжне місце між тими, що є у великих венах та венах малого калібру. Таким чином, у судинах із зазначеним видом нервово-м'язових зв'язків має місце поєднання локальної дії високих концентрацій медіатора на постсинаптичні мембрани з дифузійною відносно низьких його концентрацій у навкружну тканину.

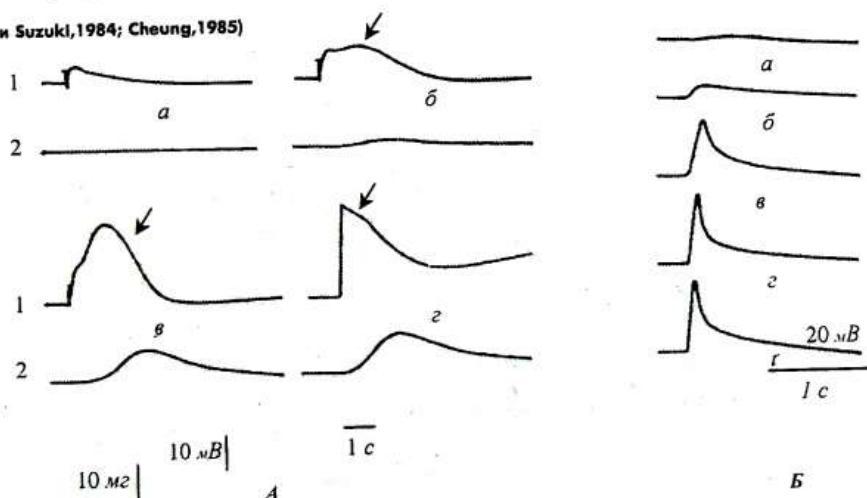
Широке застосування мікроелектродної техніки для реєстрації мембранних потенціалів гладких м'язових клітин дозволило вивчити вплив нервової стимуляції на електричні та скорочувальні властивості гладких м'язів венозної стінки.

Дослідження синаптичних процесів у стінці брижової вени собак (Suzuki, 1984) та підшкірної вени щурів (Cheung, 1985) показало, що електричні реакції м'язових клітин у відповідь на стимуляцію навколосудинних нервів виявляють себе збуджувальними синаптичними потенціалами (ЗСП) та повільною деполаризацією (ПДеп), або тільки ПДеп (рис. 32). У відповідь на поодинокі подразнення гладкі м'язи вен генерують ЗСП і ПДеп. Повторні подразнення ведуть до збільшення амплітуди ПДеп, унаслідок чого відбувається сумарна ЗСП, яка спричиняється в підшкірній вені щура до виникнення "активної реакції", а в брижовій вені собаки – до генерації потенціалу дії. У м'язових клітинах вен ЗСП, "активна реакція" і потенціал дії не зникають при фармакологічному блокуванні α_1 - та α_2 -адренорецепторів, а отже, можна думати, що ці реакції опосередковано активацією спеціальних синаптичних γ -адренорецепторів. Водночас можна вважати, що ПДеп пов'язана з активацією α_2 -адренорецепторів: про це, зокрема, свідчить факт пригнічення зазначеної реакції α_2 -адреноблокаторами.

Електричні і механічні реакції гладких м'язових клітин вен, що виникають у відповідь на поодинокі подразнення периваскулярних нервів

(за даними Suzuki, 1984; Cheung, 1985)

Рис. 32



A – підшкірна вена щура; 1 – електрограма, 2 – механограма;
 а – г – подразнення імпульсами струму відповідно 65, 68, 70 і 80 В, тривалість імпульсу – 0,1 мс;
 стрілкою показано активну реакцію.

Б – брижова вена собаки, а – г – електрограми при подразненні імпульсами відповідно 15, 20, 24, 30 і 40 В, тривалість імпульсу – 0,05 мс.

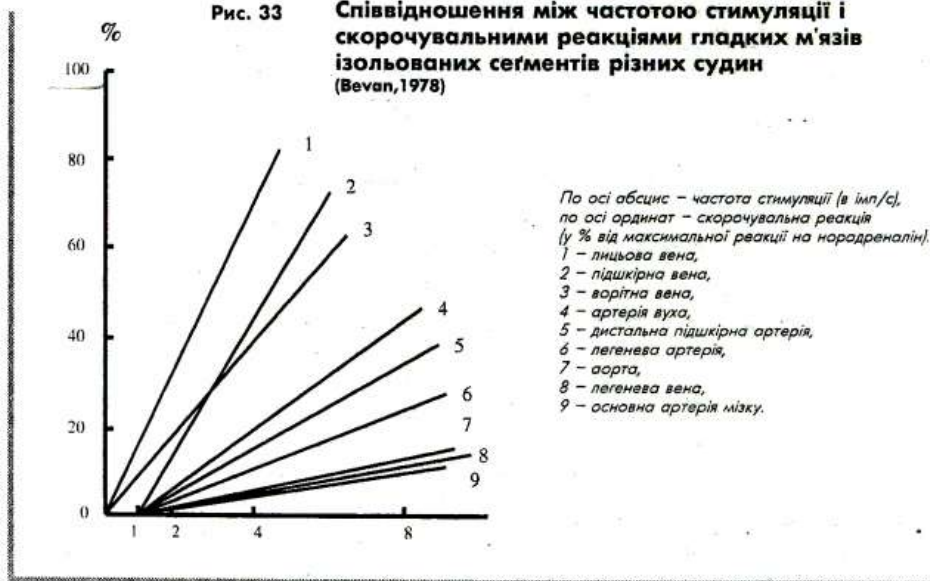
Досліджуючи реакції дрібних брижових вен морської свинки, Speden (1964) показав, що електричне подразнення черевного нерва спричинює

ЗСП з латентним періодом 145-175 мс. Амплітуда й частота ЗСП залежать від параметрів стимуляції. При достатній інтенсивності подразнення розвивається стійка деполяризація і, якщо вона досягає критичного рівня, виникають потенціали дії. До критичного рівня деполяризації, крім ритмічної стимуляції, можуть спричинятися й поодинокі стимули.

З наведеними вище даними не узгоджуються результати досліджень (Suzuki, 1981), в яких було показано, що в брижовій вені морської свинки поодинокі подразнення навколосудинних нервів не ведуть до генерації ЗСП і ПДеп. ПДеп виникає тільки при повторній стимуляції, однак ЗСП і за цих обставин не розвивається. Амплітуда ПДеп збільшується зі зростанням частоти стимуляції, іноді на цьому тлі з'являються потенціали дії. Час досягнення піку амплітуди ПДеп (5 мВ) дуже великий – приблизно 14с, а тривалість ПДеп складає понад 30 с.

Для оцінки скорочувальних реакцій на симпатичну стимуляцію часто будують криві "частота стимуляції – ефект". Спільною для вен різної локалізації рисою є близькість цієї залежності до лінійної у фізіологічному діапазоні частот (рис. 33). Графіки для різних вен значно відрізняються між собою тільки кутом нахилу до осі частот, амплітудою кривих і проєкціями максимуму на вісь частот. Причина таких відмінностей може полягати в неоднаковій щільності іннервації судин, у різній чутливості адренорецепторів, у відмінностях міогенного поширення збудження, в особливостях біомеханічних властивостей венозних стінок. Дослідники відзначають, що криві "частота стимуляції – ефект" у венозних судинах мають форму більш круту, ніж в артеріях (Mellander, 1960; Bevan, 1978).

Рис. 33 Співвідношення між частотою стимуляції і скорочувальними реакціями гладких м'язів ізолюваних сегментів різних судин (Bevan, 1978)



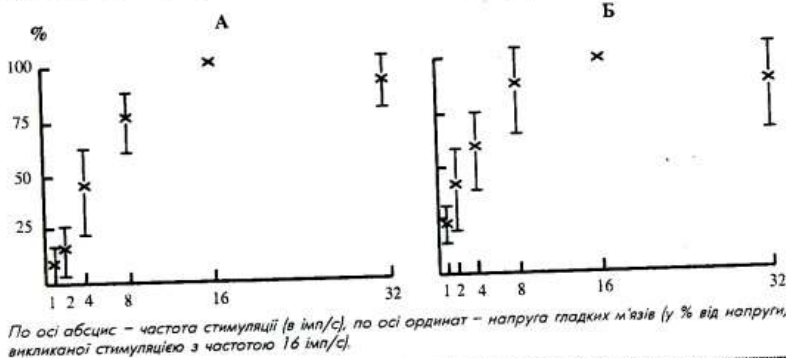
Важливі дані щодо нейрогенної регуляції тонуусу гладких м'язів венозної стінки було отримано Johansson і Ljung (1967). Дослідження, проведені на гладких м'язах вен котів та кролів, показали, що подразнення правого й лівого черевних нервів веде до збільшення середнього рівня напруги гладких м'язових волокон і підвищення частоти їх фазових скорочень. Гуанетидин, який перешкоджає вивільненню медіатора, і феноксибензамін, що блокує α -адренорецептори, унеможливають ці нейрогенні реакції гладких м'язів, на

підставі чого було зроблено висновок, що їх зумовлено активацією адренергічних симпатичних волокон.

Вивчення залежності між частотою стимуляції симпатичних нервових волокон і реакцією венозних судин показує, що навіть при малій частоті імпульсів симпатична нервова система здатна в широких межах контролювати тонус гладких м'язів венозної стінки. В експериментах Johansson та Ljung (1967) отримано дані про те, що напруга гладкого м'яза ворітної вени різних видів тварин при низьких частотах стимуляції стрімко зростає і при частоті 16 імп/с досягає максимального рівня (рис. 34).

Зміни напруги гладких м'язів ворітної вени kota (А) та ворітної вени кроля (Б) при електричній стимуляції постгангліонарних волокон черевного нерва
(за Johansson, Ljung, 1967)

Рис. 34



Повторне подразнення волокон симпатичних нервів спричиняється до так званого "ефекту полегшення": амплітуда й крутість підйому синаптичних потенціалів зростають з кожним новим стимулом навіть у тих випадках, коли інтервали між ними складають близько 1с (Р.С.Орлов, 1967). Подібний ефект спостерігають на препаратах ворітної вени: при збільшенні частоти стимуляції від 2 до 16 імп/с напруга гладких м'язових волокон різко зростає (Johansson, Ljung, 1967). На думку Р.С.Орлова (1967), у розвитку ефекту полегшення мають значення кілька чинників. По-перше, можливо, що під час ритмічної стимуляції має місце кумулятивна дія медіатора на мембрану гладкої м'язової клітини. По-друге, цей ефект може бути, до певної міри, зумовлено посттетанічною потенціалізацією в нервових закінченнях. Про важливу роль накопичення адренергічного медіатора свідчить той факт, що видалення хромафінної тканини надниркових залоз, наслідком чого є порушення синтезу катехоламінів, рівнозначно як і застосування резерпіну, що спричинює виснаження синаптичних запасів медіатора, супроводжуються порушеннями процесу полегшення (Р.С.Орлов, 1967). Оптимальною для гладких м'язів венозних судин частотою стимуляції, що при ній спостерігають ефект полегшення і максимальну реакцію, є частота 8-16 імп/с (Johansson, Ljung, 1967). При частоті більшій за 64 імп/с, незважаючи на тривале подразнення, деполяризація мембрани не настає. Пояснити це можна хіба що розвитком гальмування за типом "песимуму".

Подразнення блукачів (nn.vagi) має своїм наслідком незначне й незаконірне збільшення напруги гладких м'язів ворітної вени (Johansson, Ljung, 1967). На цей ефект не справляли жодного впливу атропін, феноксибензамін та синстигмін, що свідчило про непрямую дію парасимпатичних нервів

на тонус венозних судин. Її, мабуть, було опосередковано вторинними гемодинамічними зрушеннями, зумовленими сповільненням серцевої діяльності та збільшенням тиску в центральних венах під впливом подразнення блукачів. Таким чином, можна вважати, що роль парасимпатичних нервів у прямому нейрогенному контролі вен черевної порожнини є загалом незначна.

Велику кількість робіт присвячено впливові симпатичної нервової системи на ємнісну функцію венозних судин у скелетних м'язах та внутрішніх органах. Систематичні дослідження цієї проблеми було започатковано шведською групою фізіологів і зокрема Мелландером (Mellander, 1960), який розробив та успішно застосував методику одночасної реєстрації реакцій ємнісних і резистивних судин задньої половини тулуба котів, що отримала в подальшому назву "препарату задніх кінцівок".

У відповідь на електричну стимуляцію люмбальних симпатичних ланцюжків на рівні L_4-L_5 , де проходить більша частина вазомоторних волокон до задніх кінцівок котів, Мелландер спостерігав констрикцію резистивних і ємнісних судин. При цьому опір судин збільшувався приблизно в 7 разів проти вихідного рівня, а "мобілізація" об'єму крові, що міститься у венозних судинах, складала 30-40% від початкового. Автор уважав, що викидання венозної крові за цих умов було майже повністю зумовлено активним скороченням гладких м'язів венозних судин і лише в незначній мірі залежало від пасивноеластичного спадіння їхніх стінок. Виражені зміни ємності судин при збудженні симпатичних нервів свідчили про істотний вплив симпатичної нервової системи на венозні судини скелетних м'язів. На підставі здобутих даних розрахунковим способом було знайдено, що при збудженні судинозвужувальних нервових волокон просвіт "середньої" ємнісної судини зменшується приблизно на 20%. Констрикцію ємнісних судин скелетної мускулатури котів та собак у відповідь на електричну стимуляцію відповідних симпатичних нервів спостерігали потім й інші дослідники (Renkin, Rosell, 1962; Thron, 1963; Kjellmer, 1965; Browse et al., 1966; Hadjiminias, Öberg, 1968). Таку ж закономірність виявив у своїх дослідженнях з використанням методу акумулографії Б.І.Ткаченко (1979) (рис. 35).

Слід зазначити, що частину дослідів з електричною стимуляцією симпатичних нервів Мелландер провів на позбавленому шкіри "препараті задніх кінцівок" і не виявив принципових розбіжностей з наведеними вище даними. Тим часом Webb-Peploe і Shepherd (1968) відзначили найбільшу реактивність бічної шкірної гілки великої підшкірної вени і практично повну неактивність її стегнового сегмента як за умов електростимуляції симпатичного ланцюжка (на рівні L_4-L_6), так і при введенні норадреналіну.

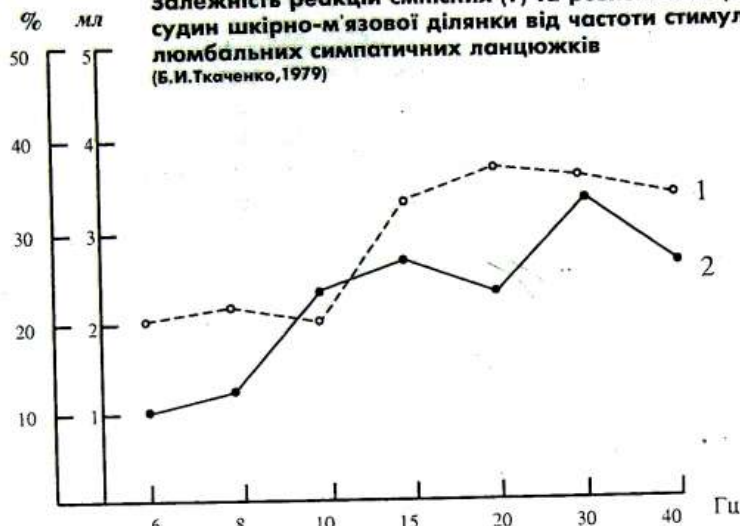
Констрикторні реакції ємнісних судин також спостерігали й при вивченні вазомоторних змін, що виникають у тонкому кишковикі в котів при електричній стимуляції черевних нервів (Wallentin, 1964; Hadjiminias, Öberg, 1968). Максимальні судинорухові реакції тут виявляли при частоті стимуляції 4-6 Гц, коли гемодинамічний опір збільшувався на 50-100%, а виштовх крові венозними судинами складав 30-40% від регіонарного її об'єму.

При електричній стимуляції нервів коси (nn.lienales) Webb-Peploe (1969) спостерігав підвищення венозного тиску в так званій "ізоволемічній" косі (коса після перев'язування всіх судин, що входять і виходять з органа). Перетин симпатичних постангіонарних волокон, що йдуть до печінки, спричинявся в дослідях Carneiro і Donald (1977) до зменшення об'єму крові в цьому органі в 2,5 раза, а електрична стимуляція зазначених нервів приводила

до зменшення об'єму крові в печінці на 60%, до того ж 80% цієї реакції припадало на перші 19 с. Auden (1974) при подразненні обидвох черевних нервів спостерігав зниження кровообігу у ворітній вені приблизно на 55%.

Залежність реакцій ємнісних (1) та резистивних (2) судин шкірно-м'язової ділянки від частоти стимуляції люмбальних симпатичних ланцюжків (Б.И.Ткаченко, 1979)

Рис. 35



По осі абсцис - частота імпульсів стимуляційного струму (в Гц),
по осі ординат - величина приросту перфузійного тиску
(у % до вихідного рівня) та змін ємності судин (у мл).

Цікаво зазначити, що Mellander (1968), Hadjiminias та Öberg (1968) у відповідь на електричну стимуляцію симпатичних нервів реєстрували максимальні реакції ємнісних судин скелетних м'язів при частоті стимуляції 6 Гц, а резистивних - при 16 Гц. На цій підставі було зроблено висновок, що чутливість ємнісних судин до симпатичних впливів є вища, як порівняти з резистивними.

Ще один підхід до з'ясування нервових механізмів регуляції функції вен передбачає вивчення реакцій ємнісних судин на рефлекторні зміни в серцево-судинній системі.

Так, у відповідь на електричну стимуляцію аферентних волокон плечового сплетіння в "препараті задніх кінцівок" виникає констрикція як артеріальних, так і венозних судин (Johansson et al., 1964). Таку ж реакцію артерій і вен, зумовлену даним рефлексом, спостерігали і в органах черевної порожнини.

Відтворюючи пресорний синокаротидний рефлекс, також реєстрували звуження артеріальних і венозних судин "препарату задніх кінцівок" (Hadjiminias, Öberg, 1968). За цих умов виштовх крові ємнісними судинами складав приблизно 20% від регіонарного її об'єму. Аналогічні зміни, спричинені пресорним синокаротидним рефлексом, відзначали і в судинах тонкого й товстого кишечника.

Привертає увагу, що в перфузованих кінцівках котів та собак реакції венозних судин на пресорний синокаротидний рефлекс менш виражені й менш тривалі, ніж за умов електричної стимуляції симпатичних нервів, тимчасом як відповідь резистивних судин в обох випадках була практично однаковою. Для пояснення цього було сформульовано припущення, що частота нервових імпульсів, які надходять до артеріальних і венозних судин при реф-

лексах з барорецепторів, неоднакова і перебуває у відношенні 2:1 (Hadjiminias, Öberg, 1968). Це, на думку авторів, свідчить про те, що вегетативні мотонейрони в судиноруховому відділі довгастого мізку відрізняються за своєю активністю, коли йдеться про регуляцію резистивних і ємнісних судин.

Подразнення артеріальних хеморецепторів призводить до звуження резистивних і ємнісних судин, зокрема в скелетних м'язах, нирках, кишковику (Öberg, 1977). У скелетних м'язах при практично однаковому підвищенні загального опору рефлекторна реакція венозних судин на подразнення хеморецепторів за величиною є менша, ніж їхня реакція при безпосередньому подразненні судинорухових нервів, але більша за рефлекторну реакцію на зниження тиску в синокаротидній зоні. Порівняння рефлекторних відповідей артеріальних і венозних судин скелетних м'язів при подразненні рецепторів шлуночків серця з реакціями на стимуляцію артеріальних барорецепторів показало, що в обох випадках мало місце виразне розширення венозних та артеріальних судин, до того ж воно було приблизно однаковим за величиною.

Загалом вважають, що за фізіологічних умов ємнісні судини, принаймні в скелетній мускулатурі, беруть участь у реалізації різних серцево-судинних рефлексів лиш не в значній мірі. Набагато більшу роль вони відіграють, коли втягуються в реакції при дуже сильному збудженні судинозвужувальних нервів, що буває за умов розвитку різних патологічних процесів в організмі. Докази цього було отримано В.В.Братусем (1977), який провів порівняльні дослідження ролі ємнісних та резистивних судин у компенсаторних реакціях системи кровообігу. Автор показав, що за умов гострої крововтрати ємнісні судини втягуються в рефлекторні реакції раніше і їхня відповідь більш виражена, якщо порівнювати з резистивними судинами.

На відміну від ємнісних судин скелетних м'язів, вени органів черевної порожнини мають велике значення для регуляції основних показників кардіо-і загальної гемодинаміки. Так, Shepherd (1977) вважає, що завдяки здатності депонувати та вивільнювати кров спляхнічні вени посідають одне із центральних місць у забезпеченні наповнення серця кров'ю. Спляхнічне венозне русло при рефлексах серцево-судинної системи завжди реагує однонаправлено з артеріальними судинами цієї ж ділянки, а також скелетної мускулатури та шкіри. Вени черевної порожнини звужуються при зменшенні тиску в каротидних синусах, зниженні імпульсної активності аферентних провідників від серця і легень, при подразненні хеморецепторів каротидного синуса та аферентних волокон сідничого нерва. Порівняльні дані щодо рефлекторних реакцій кровоносних судин різних ділянок тіла (табл. 7) показують, що вени шкіри не реагують на зміни активності каротидних та аортальних барорецепторів, а також рецепторів кардіопульмональної зони, тимчасом як подразнення синокаротидних хеморецепторів, так само як і рецепторів скелетних м'язів (при сильному м'язовому скороченні), веде до дилатації шкірних вен. Протилежно спрямовані рефлекторні відповіді шкірних вен і венозних судин спляхнічної зони може бути зумовлено винятково відмінностями симпатичної адренергічної активності.

У літературі описано випадки різнонаправлених рефлекторних реакцій артеріальних і венозних судин, яким, формулюючи основні узагальнення, не надавали істотного значення. Так, за умов електричної стимуляції аферентних волокон блукачів виникає розширення вен, але відсутні зміни опору судин "препарату задньої кінцівки". У собак за умов пресорного синокаротид-

ного рефлексу поряд з однозначно звужувальними реакціями артерій і вен скелетної мускулатури в 25% випадків спостерігали дилатацію вен при одночасній констрикції артерій (Browse et al., 1966).

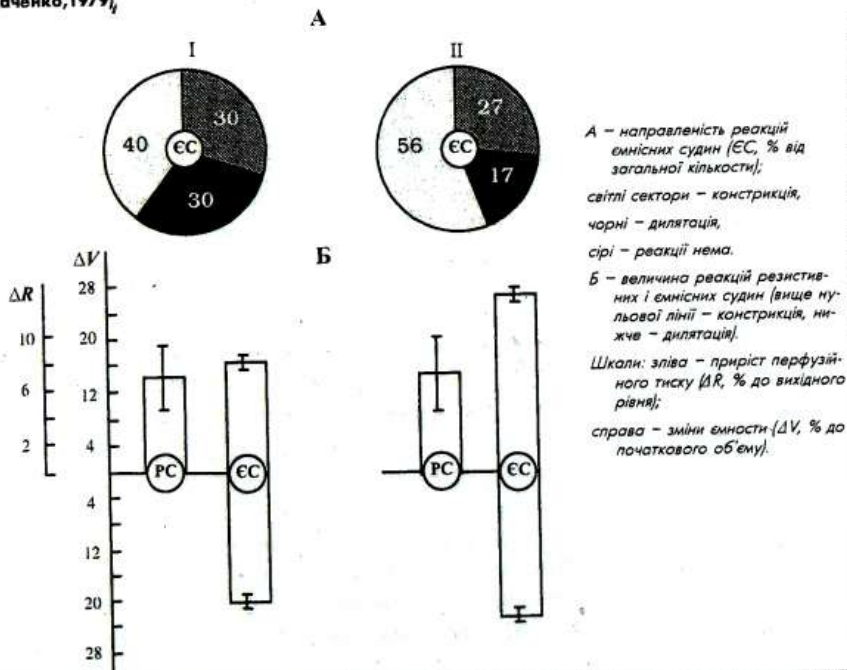
Таблиця 7
Рефлекторні реакції вен шкіри й органів черевної порожнини при стимуляції різних рецепторів у собаки
(за даними Shepherd, 1977)

Стимульовані рецептори	Шкірні вени	Вени органів черевної порожнини
Гіпоталамічні терморцептори (підвищення температури)	Розширення	Без змін
Хеморецептори каротидного тільця	Розширення	Звуження
Рецептори скелетних м'язів	Розширення	Звуження
Каротидні барорецептори	Без змін	Розширення
Механорецептори аферентних волокон блукачів від серця і легень	Без змін	Розширення

Застосування методу акумулографії на "препаратах задніх кінцівок" та препаратах окремих м'язів гомілки котів показало, що при рефлекторному збудженні симпатичної нервової системи реакції артеріальних і венозних судин скелетних м'язів систематично бувають як однозначними – констрикторними, так і різними за характером. З-поміж останніх найчастіше виникає дилаторна реакція венозних судин (збільшення ємності) за одночасної констрикції артеріальних (підвищення опору) (рис. 36). Аналогічні дані було отримано і для судин органів черевної порожнини (Б.И.Ткаченко, 1984).

Реакції ємнісних (ЄС) та резистивних (РС) судин литкового м'яза kota, зумовлені пресорним синокаротидним рефлексом (I) та електричною стимуляцією аферентних волокон плечового сплетіння (II)
(Б.И.Ткаченко, 1979)

Рис. 36



Загалом, підбиваючи підсумки викладеного в цій частині глави, можна дійти таких висновків.

1. Нервова регуляція ємнісних судин, на відміну від резистивних, до такої міри переважає, що інші типи регуляторних впливів на них, зокрема дія місцевих метаболічних факторів, майже не виявляють себе. Це пояснювано тим, що основне завдання венозних судин полягає в забезпеченні своєчасного і достатнього венозного повернення крові до серця, а отже, регуляція цих судин, на відміну від резистивних, спрямована не на підтримання належного органного кровообігу, а слугує системним запитам.

2. Чутливість ємнісних судин до симпатичних нервових впливів, як правило, вища, ніж резистивних. Водночас, за одних і тих самих експериментальних умов можливими є як одно-, так і різнонаправлені реакції артерій і вен.

3. Виявлено особливості реакцій ємнісних і резистивних судин на різні рефлекторні впливи. За значних змін основних параметрів системного кровообігу, що має місце при патології, венозні судини втягуються в рефлекторні реакції раніше і їхня відповідь більш виражена, якщо порівнювати з резистивними судинами. При рефлекторних змінах у системі кровообігу інколи виявляють і різнонаправлені реакції топографічно близьких артеріальних та венозних судин.

4. Очевидно, що значення ємнісних судин різних ділянок тіла в регуляції системного кровообігу неоднакове. Маємо підстави вважати, що найбільша роль у цьому належить венозним судинам органів черевної порожнини.

2.5. Гуморальні механізми регуляції венозних судин

Гуморальна регуляція венозних судин у широкому розумінні слова передбачає: 1) дію на венозну стінку гормонів та фізіологічно активних речовин; 2) вплив на вени хемічного складу крові (концентрації електролітів, осмолярності, рН, pO_2 , pCO_2 , концентрації метаболітів тощо).

Дія на вени гуморальних чинників може виявляти себе різноманітними змінами електричної, ритмічної і скорочувальної активності венозних гладких м'язів. У дослідях на ізольованих смужках венозних судин у відповідь на внесення в середовище гормонів чи фізіологічно активних речовин реєструють зміни порогової величини реакції на електричні та хемічні подразники, зміни параметрів потенціалів дії, що виникають при подразненні; згасання або посилення спонтанної електричної й механічної активності, порушення відповідності ритму електричної активності частоті стимуляції, зміни співвідношення між електричними й скорочувальними процесами в клітинах тощо. Одне слово, ідеться про різного характеру прояви збудливості гладких м'язових клітин (М.И.Гуревич, С.А.Берштейн, 1972).

Вплив гормонів та фізіологічно активних речовин на функцію гладких м'язів венозних судин опосередковують відповідні рецептори, розташовані на зовнішній поверхні мембрани клітин. Взаємодія гуморальних чинників з цими рецепторами в кожному конкретному випадку може спричинитися до одного з двох функціональних ефектів - скорочення або розслаблення гладких м'язів.

Скорочення настає внаслідок однієї з трьох наступних подій: 1) відкриття потенціалзалежних Са-каналів з розвитком потенціалу дії; 2) відкриття потенціалнезалежних (хемочутливих) Са-каналів з розвитком повільної деполаризації мембрани без виникнення потенціалу дії; 3) вивільнення іонів Ca^{2+} в

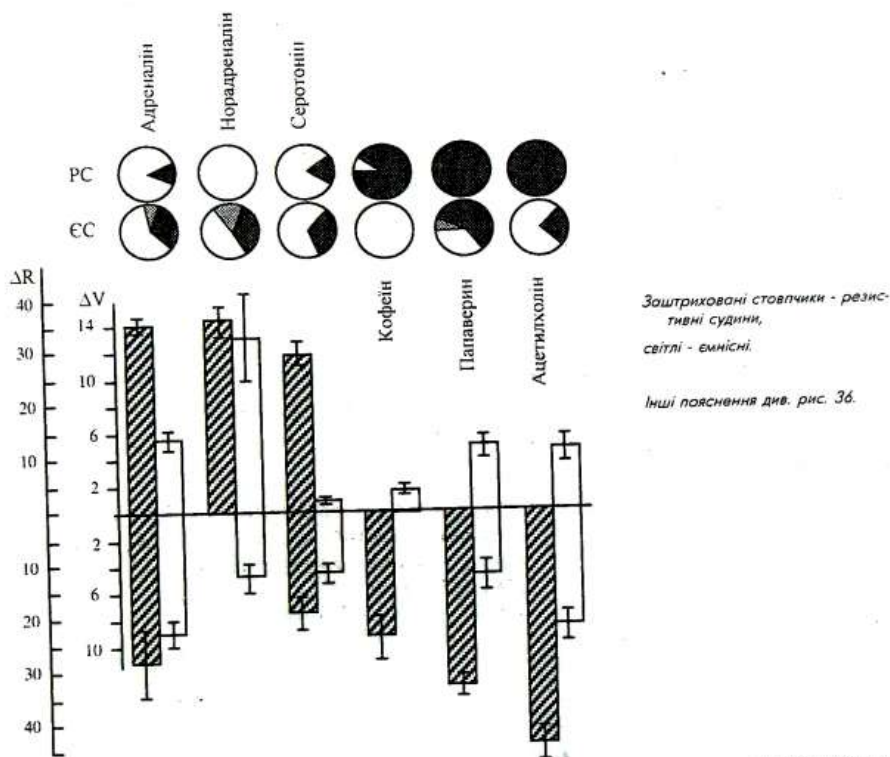
цитоплазму з унутрішньоклітинних запасників без змін мембранного потенціалу (фармако механічне sprzęження).

В основі розслаблення гладких м'язів венозної стінки можуть лежати: 1) значна та стійка деполаризація мембрани; 2) її гіперполяризація. За цих умов збудливість гладких м'язових клітин зменшується, що виявляє себе згасанням і, врешті-решт, повним припиненням пікової активності та релаксацією м'язів.

У літературі можна знайти абсолютно протилежні дані щодо впливу на венозні судини практично кожної вазоактивної речовини (рис. 37). Це, мабуть, пов'язано з відмінностями методичних прийомів і суті реєстрованих показників, особливостями видів тварин та венозних судин, використовуваних в експерименті.

Направленість (угорі) та величина (внизу) реакцій ємнісних (ЄС) і резистивних (РС) судин на вазоактивні речовини
(Б.И.Ткаченко, 1979)

Рис. 37



Зазначені вище різні механізми дії та різнонаправлені функціональні ефекти в повній мірі властиві катехоламінам: **адреналіну** й **норадреналіну**. Велика кількість досліджень, проведених на ізольованих препаратах венозних судин та за умов *in vivo*, дає підстави саме для такого висновку.

Характеризуючи вплив адреналіну й норадреналіну на електричні процеси в гладких м'язових клітинах судин, виділяють наступні можливі ефекти:

1) деполаризація мембрани з виникненням потенціалів дії або збільшенням їх частоти. Така реакція є характерна для венозних судин, що мають спонтанну ритмічну активність (воротна вена, брижові вени);

2) повільна деполяризація мембрани без розвитку потенціалів дії. Вона виникає в гладких м'язах великих вен, що не виявляють спонтанної електричної та механічної активності;

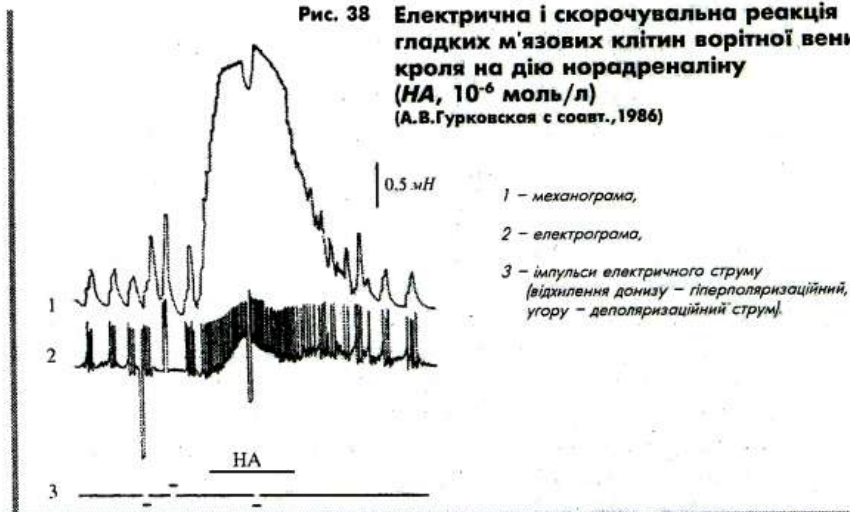
3) гіперполяризація мембрани, що супроводжується зменшенням напруги венозних гладких м'язів, здебільше їх релаксацією. Таку реакцію можна отримати в препаратах деяких вен, попередньо заблокувавши α -адренорецептори;

4) скорочувальна реакція без супутніх змін мембранного потенціалу. Її можна викликати в препаратах венозних гладких м'язів, напочатку деполяризованих KCl і K_2SO_4 (A.V.Somlyo, A.P.Somlyo, 1968).

На гладких м'язах ворітної вени щура методом цукрозного містка показано (Johansson, Ljung, 1967), що норадреналін у концентрації 10^{-9} - 10^{-7} моль/л спричиняє збільшення тривалості спалахів потенціалів дії і вкорочення інтервалів між окремими розрядами. Частота фазових скорочень гладких м'язів при цьому зростала. Збільшення концентрації норадреналіну до 10^{-5} моль/л, навпаки, супроводжувалось зменшенням амплітуди й частоти потенціалів дії або повним припиненням їх генерації на тлі помітної деполяризації мембрани гладких м'язових клітин. Скорочувальна активність препаратів при цьому не послаблювалась.

У багатьох роботах (Funaki, Bohr, 1964; Н.Г.Кочемасова, 1967; М.Ф.Шуба, 1982; А.В.Гурковская с соавт., 1986) показано, що у венах, яким властива спонтанна активність (ворітна вена щурів, морських свинок, кролів; верхня брижова вена щурів), норадреналін спричиняє дозозалежну деполяризацію мембрани, яка при великих концентраціях норадреналіну (10^{-5} - 10^{-4} моль/л) може бути досить значною (на 20-30 мВ). У ворітній вені така деполяризація, зумовлена переважно збільшенням проникності мембрани до йонів натрію і хлору, веде до виникнення потенціалів дії і збільшення частоти спонтанних пікових потенціалів (рис. 38). Певне, дія норадреналіну на гладкі м'язи ворітної вени пов'язана з активацією α_1 -адренорецепторів, бо спричинювана ним деполяризація не виникає, якщо в розчин уносити відповідні α_1 -адреноблокатори.

Рис. 38 Електрична і скорочувальна реакція гладких м'язових клітин ворітної вени кроля на дію норадреналіну (НА, 10^{-6} моль/л) (А.В.Гурковская с соавт., 1986)

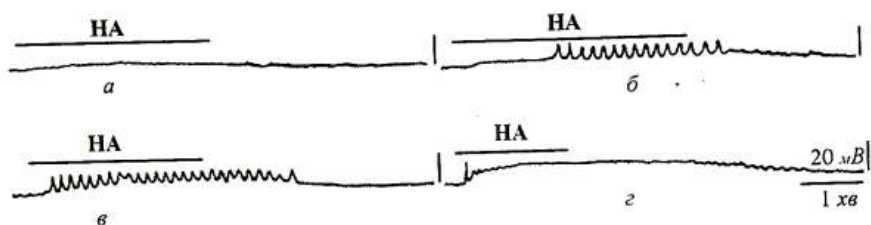


Подібна спрямованість дії норадреналіну виявляє себе і у венах, що не мають спонтанної скорочувальної активності (підшкірна вена щурів і собак,

ниркова вена морських свинок, брижові вени морських свинок і собак). Ціла низка робіт свідчить про те, що ця сполука зумовлює розвиток залежної від дози деполяризації гладких м'язових клітин зазначених вен (Suzuki, 1981; Makita, 1983; Cheung, 1985). Норадреналін у невеликих концентраціях найчастіше не викликає змін мембранного потенціалу гладких міоцитів, тимчасом як дія високих його доз супроводжується помірною або навіть значною (до 25-30 мВ) деполяризацією (рис. 39). Таку деполяризацію зумовлено в одних випадках активацією α_1 -адренорецепторів (підшкірна вена собак), в інших - α_2 -адренорецепторів (підшкірна вена щурів, брижові вени собак), а можливо, і обох зазначених типів рецепторів (ниркова і брижові вени морських свинок).

Електрична активність гладких м'язових клітин брижової вени морської свинки під час дії норадреналіну (НА)
(Suzuki, 1981)

Рис. 39



а - г - відповідно $1 \cdot 10^{-4}$; $3 \cdot 10^{-4}$; $1 \cdot 10^{-5}$ та $5 \cdot 10^{-5}$ моль/л НА.

Є дані про те, що, на відміну від більшості венозних судин, частина лицьової вени кролів, а саме щічний її відділ, реагує на стимуляцію адренергічних нервів і введення норадреналіну не скороченням, а розслабленням (Pegram et al., 1976; Prehn, Bevan, 1983). Припускають також, що почервоніння шкі у деяких людей (один з компонентів емоцій) залежить від нейрогенного розширення дрібних гілок лицьової вени, зумовленого активацією β -адренорецепторів (Mellander et al., 1982).

Дані про неоднозначність впливу адреналіну та норадреналіну на венозні судини підтверджувано й результатами численних експериментів *in vivo*.

Так, Mellander (1960) на "препараті задньої кінцівки" у котів показав, що малі дози адреналіну викликають розширення резистивних судин, тимчасом як тонус емнісних судин не змінюється або навіть зростає. Збільшення ж дози адреналіну однозначно веде до констрикції як резистивних, так і емнісних судин. Водночас Lowe і Robertson (1964), Kopphen et al. (1967) показали, що за певних умов можливо є і розширювальна реакція вен скелетних м'язів на дію малих доз адреналіну. Норадреналін, за даними Mellander (1960), незалежно від дози спричиняє звуження емнісних судин.

У дослідях Л.А.Вільде (1969) на денервованому литковому м'язі котів за допомогою резистографічної методики показано, що у відповідь на невеликі дози норадреналіну відбувається констрикція резистивних судин за відсутності змін венозного відтоку крові. При збільшенні дози препарату опір судин знову зростає, але венозний відтік зменшується; інакше мовивши, звуження резистивних судин супроводжується протилежно спрямованою ре-

акцією вен, яка веде до депонування крові. Щоправда, Baker (1969) у відповідь на внутрішньоартеріальне введення адреналіну та норадреналіну спостерігав збільшення опору і зменшення об'єму крові в судинах передньої кінцівки собаки. Аналогічні дані отримано при вивченні верхніх і нижніх кінцівок людей (Abboud et al., 1968).

Дослідження, проведені в лабораторії Б.І.Ткаченка, показали, що введення адреналіну та норадреналіну в судини шкірно-м'язових препаратів у більшості випадків викликає двофазову реакцію резистивних судин (звуження з попереднім короткочасним розширенням), яка може супроводжуватися або констрикцією, або дилатацією, або ж відсутністю будь-якої реакції з боку ємнісних судин. Так, у дослідах Ю.А.Кудряшова (1978) введення норадреналіну в судини препарату гомілки котів спричиняло в 66% випадків звуження, а в 34% - розширення ємнісних судин. Г.В.Чернявська (1970) інколи взагалі не виявляла жодних змін ємності судин скелетної мускулатури після одноразового внутрішньоартеріального введення адреналіну чи норадреналіну.

Такі ж неоднозначні ефекти катехоламінів можна спостерігати й при вивченні їхнього впливу на венозні судини черевної порожнини. Ряд авторів відзначає підвищення тонузу венозних судин тонкої кишки, нирок, ворітної вени підо впливом адреналіну й норадреналіну, тимчасом як інші описують дилаторну дію адреналіну на вени кишковика. Показано, що у відповідь на внутрішньоартеріальне введення норадреналіну ємність судин спляхнічної ділянки котів зменшується на 30-40% (Б.І.Ткаченко, 1979). При локальному підведенні адреналіну й норадреналіну відбувається звуження брижових вен у жаб, їхня чутливість до адреналіну за цих умов видається вищою, ніж до норадреналіну. Що стосується венул, то вони виявляють нечутливість до норадреналіну, а на введення адреналіну відповідають констрикцією (И.Д.Гедеванишвили, В.В.Ярошенко, 1971).

Загалом, пояснення таких різних за спрямуванням функціональних впливів катехоламінів на венозні судини слід, певно, шукати в неоднаковому забезпеченні м'язових структур венозної стінки адренорецепторами та в особливостях їх функціонування.

Питання про наявність та роль α - і β -адренорецепторів у венозних судинах пройшло певну еволюцію. Стінка ізольованих вен стала першим серед кровоносних судин об'єктом, що в ньому було доведено гетерогенність популяції постсинаптичних α -адренорецепторів. Показано, що в багатьох венах, щоправда в різних співвідношеннях, існує два типи α -адренорецепторів: α_1 і α_2 (Meu, Vanhoutte, 1981; Steen et al., 1984; Hyland, Docherty, 1985). У підшкірній вені людини, приміром, значно переважають α_2 , а в підшкірній вені собак - α_1 -адренорецептори. Склалася навіть думка, що постсинаптичні α_2 -адренорецептори властиві, за деякими винятками, тільки венозним судинам, тимчасом як α_1 -адренорецептори характерні як для венозних, так і артеріальних судин.

Стосовно до β -адренорецепторів від самого початку існувало три різні погляди. Одні автори (Wood, 1968; Fleisch et al., 1970) узагалі заперечували сам факт існування β_2 -адренорецепторів у венозних судинах. Інші вважали, що рецептори цього типу хоча й представлено у венах, але кількість їх та функціональна роль незначні (Lundvall, Järnult, 1974, 1976; Singbartl, Henrich, 1974; Thulesius et al., 1980). Третя група авторів наводила докази не тільки

існування, а й активного функціонування β_2 -адренорецепторів у венозних судинах скелетної мускулатури та кишковика (Hall, O'Connor, 1973; Guimares, 1975; Lee et al., 1987).

Широке застосування в експериментах агоністів природних катехоламінів (речовин, що вибірно стимулюють β -адренорецептори) та β -адреноблокаторів дало змогу остаточно розв'язати це спірне питання: нині наявність β -адренорецепторів у стінці венозних судин не повинна викликати сумнівів.

Використання препаратів, які специфічно активують β -адренореактивні структури, показало, що їхні функціональні ефекти є дозозалежними. Так, ізопротеренол у концентрації $1,3 \cdot 10^{-6}$ г/мл закономірно збільшував напругу здатних до фазових скорочень гладких м'язів верхньої порожнистої вени кроля. Це супроводжувалось чітким зменшенням тривалості потенціалів дії в основному через укорочення фази реполяризації. У тих випадках, коли гладкі м'язи верхньої порожнистої вени не виявляли спонтанної скорочувальної активності, ізопротеренол не справляв жодного впливу на їхній тонус (Arita et al., 1967). Менші дози препарату спричиняли гіперполяризацію мембрани гладких м'язів брижової вени кроля (Guthbert, 1966).

Ізопротеренол у концентрації 10^{-7} - 10^{-8} г/мл зменшував скорочувальні реакції гладких м'язів ворітної вени щура. Це супроводжувалось пригніченням спонтанної електричної активності, зменшенням кількості потенціалів дії в окремих спалахах та вкороченням тривалості останніх (Axelsson et al., 1966). За даними Johansson et al. (1967), ізопротеренол у зазначених концентраціях зменшував тонічну напругу гладких м'язів ворітної вени щура, деполяризованих йонами калію, без помітних змін рівня мембранного потенціалу. Описані реакції як нормально поляризованих, так і деполяризованих гладких м'язів ворітної вени повністю усувалися попереднім застосуванням специфічного блокатора β -адренорецепторів – пропранололу.

При введенні ізопротеренолу в організм у більшості випадків не вдається виявити його венорозширювальної дії, що, власне, і було одним з аргументів дослідників, котрі заперечували існування β -адренорецепторів у венах. Проте згодом виявилось, що ізопротеренол здатен розширювати венозні судини, якщо його вводити за умов венострикції, попередньо викликаної норадреналіном чи стимуляцією симпатичних нервів. Застосування β -адреноблокаторів унеможливило зазначений ефект ізопротеренолу.

Б.І.Ткаченко (1979) зазначає, що саме штучна констрикція, ініційована нервовими чи гормональними впливами на судини, є неодмінною умовою визначення ролі β -адренорецепторів у венах. Недотримання цієї умови часто призводить до хибних висновків щодо участі β -адренорецепторів у реалізації веномоторних реакцій. На підставі власних експериментальних даних, здобутих при застосуванні блокаторів α - і β -адренорецепторів на тлі введення адреналіну, норадреналіну та в умовах відтворення пресорних рефлексів, автор робить висновок, що звужувальні реакції вен опосередковані α -адренорецепторами, а розширювальні – в основному, β -адренореактивними структурами.

Активність "класичних" α -адренорецепторів (α_1 , постсинаптичних), поширених по всій венозній частині системи кровообігу, спричиняється до зни-

ження рівня циклічного АМФ (цАМФ) у цитоплазмі клітин, збільшення концентрації внутрішньоклітинних йонів Ca^{2+} і внаслідок цього до скорочення гладких міоцитів. Механізм дилататорної дії представлених у венах β_2 -адренорецепторів пов'язують з їхньою належністю до аденілатцикласної регуляторної системи. Активація цього типу рецепторів веде до збільшення рівня цАМФ і зменшення концентрації вільних йонів кальцію в цитоплазмі гладких міоцитів.

Різні за спрямуванням реакції венозних судин можна спостерігати й у відповідь на дію *ацетилхоліну*. Так, веностриктицію, що вона виникає під впливом ацетилхоліну, показано на деяких ізольованих венах кролів і собак (Shepherd, Vanhoutte, 1975). Принаймні зменшення ємності судин печінки, коси й клубової кишки часто трактовано як результат саме звуження венозних судин ацетилхоліном. Разом з тим, численні дані свідчать і про венорозширювальний вплив ацетилхоліну, приміром, у скелетних м'язах котів та собак (Б.И.Ткаченко, 1984). Двофазовий характер дії ацетилхоліну на гладкі м'язи ворітної вени щура виявив Funaki (1966): спочатку розвивається гіперполяризація мембрани гладких м'язових клітин, що триває приблизно 20-120 с, а після неї поступово настає деполяризація. Ступінь початкової гіперполяризації залежить від вихідного рівня мембранного потенціалу: що нижчий потенціал спокою, то більша гіперполяризація. І зрештою, є дані про те, що венозні судини жодним чином не реагують на ацетилхолін. Так, Л.А.Вільде (1969), вивчаючи вплив цієї сполуки на судини децентралізованого литкового м'яза у котів, спостерігав зменшення опору артерій без будь-яких ознак, котрі свідчили б про зміни з боку венозних судин.

Є кілька поглядів на можливі механізми дії ацетилхоліну. Одні автори вважають, що його вплив на гладку мускулатуру судин опосередковано вивільненням катехоламінів нервовими закінченнями (Keatinge, 1966), інші дотримуються думки про безпосередню дію ацетилхоліну на гладкі м'язові клітини через *m*-холінорецептори. Активація останніх веде до збільшення вмісту циклічного ГМФ і підвищення активності ГМФ-залежної протеїнкінази в гладких м'язах кровеносних судин (И.М.Родионов, 1977). Нарешті, сьогодні маємо неспростовні докази того, що вазодилататорну дію ацетилхоліну може бути зумовлено його впливом на ендотеліальні клітини і вивільненням останніми фактору релаксації – оксиду нітрогену (Furchgott, Zawadzki, 1980).

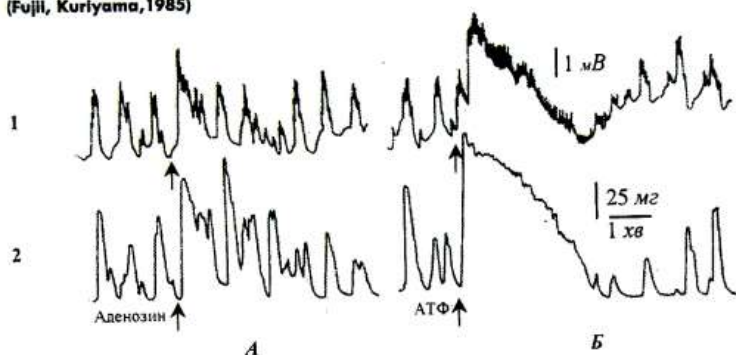
Неоднозначним є вплив *аденинових нуклеотидів* (АТФ, АДФ, АМФ) та *нуклеозидів* (аденозину) на електричну й механічну активність гладких м'язів венозних судин.

Збуджувальну дію АТФ і, в меншій мірі, АДФ та аденозину виявлено у ворітній вені щурів та морських свинок і в підшкірній вені собак (Meu et al., 1979; Н.И.Гокіна, А.В.Гурковская, 1982). Показано, що АТФ і аденозин спричиняють зміни електричної активності та ініціюють скорочення гладких м'язів зазначених судин (рис. 40). Збуджувальний ефект АТФ щодо м'язових клітин ворітної вени морської свинки і щура виявляє себе при концентрації 10^{-6} - 10^{-5} моль/л. Незважаючи на те, що в цій концентрації АТФ не впливає на мембранний потенціал гладких міоцитів, часто спостерігають збільшення частоти спонтанних потенціалів дії та фазових скорочень. Підвищення рівня АТФ до 10^{-3} моль/л призводить до короточасної деполяризації мембрани до 2-4 мВ і дальшого зростання частоти потенціалів дії та фазових скорочень. Сумація останніх спричиняється до тетанусу. Уважають, що деполяризація м'язових клітин під впливом АТФ зумовлена збільшенням проникності

мембрани до йонів натрію або хлору, або обома цими змінами одночасно (Fujii, Kuriyama, 1985).

Вплив аденозину (А) та АТФ (Б) на спонтанну електричну (1) і скорочувальну (2) активність гладких м'язових клітин ворітної вени морської свинки
(Fujii, Kuriyama, 1985)

Рис. 40



Збуджувальна дія аденозину в найбільшій мірі виявляє себе в гладких м'язах ворітної вени морських свинок. У концентрації 10^{-6} - 10^{-5} моль/л аденозин спричинює незначні зміни спонтанної електричної й механічної активності, а в концентрації 10^{-4} - 10^{-3} моль/л – короткочасну деполяризацію мембрани на 1,5 мВ та істотне збільшення частоти потенціалів дії і фазових скорочень. У ворітній вені щурів аденозин у концентрації 10^{-6} - 10^{-3} моль/л не впливає на величину мембранного потенціалу гладких міоцитів. Збільшення частоти спонтанних потенціалів дії і фазових скорочень спостерігали тільки при використанні аденозину в концентрації 10^{-6} - 10^{-5} моль/л. Дальше збільшення вмісту аденозину в розчині викликало значне пригнічення спонтанної електричної й механічної активності венозних смужок.

Збуджувальні ефекти АТФ та аденозину пов'язують з наявністю в мембранах гладких м'язових клітин P_2 -пуринорецепторів.

У ворітній вені кролів, на відміну від аналогічних судин морських свинок і щурів, АТФ та аденозин у всіх концентраціях виявляють переважно гальмівну дію. Припускають, що вона пов'язана з безпосереднім впливом на гальмівні P_1 -пуринорецептори гладких міоцитів або з опосередкованою дією на P_1 - та P_2 -пуринорецептори ендотеліальних клітин (Burnstock, 1986).

Гістамін, за даними деяких робіт, спричиняє слабке звуження вен, найменш в передніх кінцівках собак. В інших дослідженнях, навпаки, відзначали збільшення об'єму крові, що міститься у венах. Нарешті, є роботи, у яких взагалі заперечувано здатність гістаміну ініціювати будь-які веномоторні реакції. Гістамін не впливає на діаметр розслабленої поверхневої вени руки людини, але викликає її розширення за умов попереднього звуження норадреналіном чи серотоніном. **Серотонін**, як видається, здатен зменшувати ємність вен скелетних м'язів (Б.И.Ткаченко, 1979).

На теперішній час з'ясовано, що в судинах існує два типи рецепторів до гістаміну – H_1 та H_2 . Активация H_1 -рецепторів веде до деполяризації мембрани клітин і зменшення сили скорочень гладких м'язів судин. Вона збільшує вихід K^+ із клітини, стимулює мобілізацію внутрішньоклітинних йонів Ca^{2+} . Активация H_2 -рецепторів, навпаки, пригнічує ці процеси. Дію серотоніну опосередковують D-рецептори гладких м'язових клітин.

Простагландини E_1 та E_2 викликають розширення сегментів венозних судин гомілки і стопи в собак. Реакція вен на простагландини виникає пізніше, ніж артерій, і триває довше. Простагландини E_2 зумовлюють розширення вен вуха кроля, а $F_{2\alpha}$ - їх звуження.

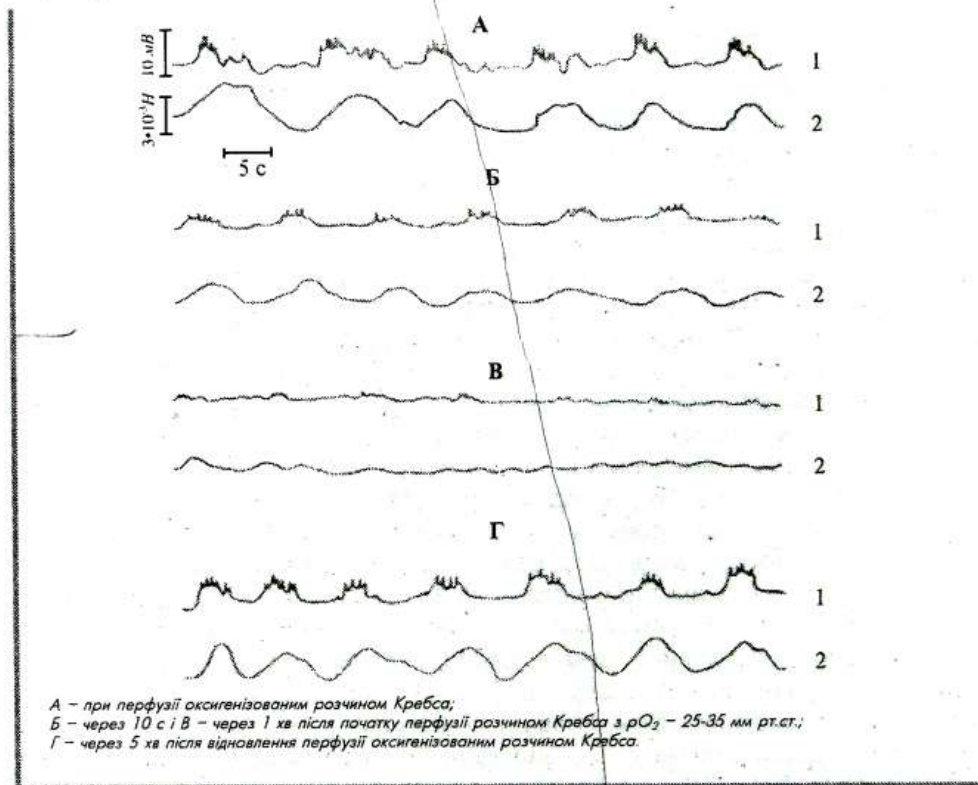
Ангіотензин II або зовсім не впливає на скорочувальну активність венозних гладких м'язів (стегова й порожнисті вени, вени передпліччя), або викликає нетривале, зате досить помітне їх скорочення (вени черевної порожнини, легень; прихована вена).

Вазопресин звужує вени скелетних м'язів та шкіри і не впливає на гладку мускулатуру тих венозних судин, що в них виявляє себе вазоконстрикторна дія ангіотензину II.

Вплив **оксиду нітрогену** та **ендотеліну** на тонус венозних судин буде докладно обговорено в частині 2.6. цієї глави.

Електрична (1) і механічна (2) спонтанна активність гладких м'язів ворітної вени щура при змінах оксигенації перфузату
(М.И.Гуревич, С.А.Берштейн, 1984)

Рис. 41



А - при перфузії оксигенованим розчином Кребса;
Б - через 10 с і В - через 1 хв після початку перфузії розчином Кребса з pO_2 - 25-35 мм рт.ст.;
Г - через 5 хв після відновлення перфузії оксигенованим розчином Кребса.

Серед йонів, що впливають на функціональну активність гладких м'язів вен, найбільше значення мають **катіони K^+** . Дія цих йонів на венозну стінку залежить від їхньої концентрації. При вмістові K^+ в розчині, що омиває смужки кровоносних судин, нижче фізіологічної норми (5 мекв/л) збільшується активна напруга гладких м'язів, а підвищення концентрації K^+ до 10 мекв/л супроводжується їх ґрадуальним розслабленням. Дальше зростання позаклітинного вмісту K^+ веде до зміни розслаблення гладких м'язів скороченням. Спричиняючи деполяризацію клітин, великі концентрації K^+ (понад 10

мекв/л), так само як і тривала дія відносно невеликих його кількостей, викликають звуження венозних судин та зменшення їхньої ємності.

На ворітній вені щурів показано, що підвищення *осмолярності* інкубаційного розчину в 1,5-2 рази призводить до пригнічення спонтанної електричної та механічної активності гладких м'язів, що, імовірно, пов'язано зі структурними змінами, які виникають у венозній стінці за цих умов.

Важливий вплив на венозні судини справляють зміни *оксигенації крові*. У дослідженнях М.І.Гуревича та С.А.Берштейна (1972) було показано, що вже через 5 с від початку перфузії розчином Кребса, в якому напругу кисню зменшено до 30 мм рт. ст., виникають чіткі зміни електричної та механічної активності гладких м'язових клітин (рис. 41): збільшується частота, але знижується амплітуда повільних хвиль деполяризації, поступово зменшується сила фазових скорочень, їхня тривалість; падає тонус гладких м'язів судинної стінки. Ще через 2 хв можна спостерігати поступове вгасання скорочувальної активності: фазові скорочення в цей період майже повністю зникають, помітною є десинхронізація електричної й механічної активності гладких м'язових волокон. Нормалізація всіх параметрів активності гладких м'язів відбувається дещо повільніше. Вона настає через 5-7 хв після переходу на перфузію розчином Кребса з нормальною напругою кисню.

Таким чином, характеризуючи гуморальну регуляцію функції гладких м'язів венозної стінки, можна виділити такі її особливості:

1. Гуморальна регуляція діяльності венозних судин має помітно менше значення, як порівняти з артеріальними судинами.

2. Вплив одних і тих самих чинників гуморальної регуляції на венозні судини може виявляти себе різнонаправленими вазомоторними реакціями залежно від концентрації речовини-регулятора, виду судини, вихідного її тону-су, типу і щільності відповідних рецепторів на мембрані гладких м'язових клітин.

3. Конкретні механізми дії гуморальних чинників на гладкі м'язи венозних судин у своїх деталях ще не з'ясовано, а отже, вони потребують дальшого вивчення.

2.6. Загальна характеристика функцій ендотелію венозної стінки

Ендотеліальні клітини, хоча й складають незначний за своєю масою компонент венозної стінки, є дуже важливою структурою з огляду на високу функціональну й біохімічну активність.

Значного прогресу у вивченні функції судинного ендотелію досягнуто завдяки широкому впровадженню методик культивування ендотеліальних клітин *in vitro*. Особливо велике значення мала методика вирощування ендотеліоцитів на поверхні дуже дрібних поліакриламідних чи декстранових мікросфер (з діаметром до 100 мкм), занурених у поживне середовище. Вона давала змогу одержувати велику кількість ендотеліальних клітин у малому об'ємові рідини, що, зрештою, і зумовило значні здобутки у вивченні різних аспектів життєдіяльності судинного ендотелію.

Напочатку основні відомості про функції ендотелію кровеносних судин узагалі було одержано при вивченні культивованих ендотеліальних клітин пупкової вени людини (Gimbrone, 1976; Jaffe, 1984). Уже пізніше об'єктом дослідження стали інші види венозних судин і артерії.

Результати величезної кількості робіт, виконаних у різних лабораторіях світу, дають підстави для висновку про багатогранність функцій ендотелію венозної стінки. Систематизуючи дані літератури, можна окреслити такі основні функції ендотеліальних клітин: бар'єрна, транспортна, метаболічна, підтримання тромборезистентності, регуляція діяльності гладких м'язових клітин судинної стінки, взаємодія з форменими елементами крові.

•Бар'єрна функція

Ендотелій вен, як і інших типів судин, виконує функцію фізичного бар'єру, що він відділяє кров од власне тканини венозної стінки. Цей бар'єр є перешкодою для проникнення у венозну стінку макромолекул, формених елементів і твердих частинок, що можуть переноситися кров'ю за умов патології (бактерії, найпростіші, клітини пухлин, емболи тощо).

Бар'єрну функцію ендотелію визначають три основні чинники: 1) власне ендотеліальні клітини; 2) базальна мембрана та прилеглий до неї сполучнотканинний матрикс; 3) тромбоцити, що закривають собою щілини між ендотеліальними клітинами та дефекти, утворені змертвілими ендотеліоцитами (Harker et al., 1981).

Однією з найважливіших умов збереження бар'єрної функції є підтримання цілісності ендотеліального шару. За умов норми її забезпечують процеси фізіологічної регенерації, цебто поділ клітин. Звичайно обновлюваність ендотеліальних клітин венозної стінки, що її характеризують за ^3H -тимідиновим індексом, є невисока. Лише 0,1-0,3% ендотеліоцитів у судинах щурів щодоби перебувають у стані мітозу. За такої швидкості поділу повне оновлення ендотелію відбувається за 60-300 днів (Benditt, Gown, 1980). Досліджуючи процеси фізіологічної регенерації ендотелію артерій (грудна й черевна аорта, плечова артерія) і вен (задня порожниста, стегнова) у щурів, В.І.Малюк (1970) не виявив жодних відмінностей у кінетиці/популяції ендотеліальних клітин цих двох типів судин.

• Однак, дещо інші дані здобуто при вивченні поділу ендотеліоцитів у культурі клітин. Насамперед було з'ясовано, що ендотеліальні клітини венозної стінки під час свого росту утворюють справжній моношар, а отже, їм притаманне явище контактного гальмування (Jaffe et al., 1973). На відміну від гладких м'язових клітин, поділ ендотеліоцитів не стимулюють додані в середовище свіжа сироватка крові, фактор росту тромбоцитарного походження, епідермальний фактор росту чи інсулін (Wall et al., 1976; Schwartz et al., 1979). Ендотеліальні клітини венозних судин виявляють найменшу швидкість поділу в культурі, якщо порівнювати їх з ендотеліоцитами інших типів судин (артерій, капілярів) (Gerlach et al., 1985). Ця швидкість істотно залежить від умісту кисню в поживному середовищі.

• Досліджуючи вплив різних концентрацій O_2 (5%, 20%, 50%) на інтенсивність поділу ендотеліоцитів сонної артерії і зовнішньої яремної вени собак, Lindblad et al. (1987) показали, що кисень у концентрації 50% пригнічує поділ як артеріальних (на 34%), так і венозних (на 59%) ендотеліальних клітин. 20%-на концентрація кисню стимулює поділ ендотеліоцитів артерій (на 83%) і водночас гальмує цей процес у венах (на 60%). Зменшення вмісту кисню до 5% істотно не змінює швидкість клітинного поділу артеріальних ендотеліоцитів і значно стимулює його у венах (на 91%).

• Інтенсивність фізіологічної регенерації ендотелію змінюється з віком. Якщо у венах дітей та молодих людей (до 25 років) щільність ендотеліальних клітин складає в середньому 1600 клітин/ мм^2 , то у дорослих і людей похило-

го віку (55-90 років) – тільки 950 клітин/мм² (В.С.Репин с соавтор., 1983). Поява великих, а інколи й гігантських клітин свідчить про те, що заміна ушкоджених ендотеліоцитів відбувається не шляхом мітотичного поділу розташованих поруч, а завдяки гіпертрофії збережених на місці клітин.

Ендотелій вен, як і інших типів судин, дуже чутливий до дії різних ушкоджувальних агентів. До незворотних змін і загибелі ендотеліальних клітин спричиняються йонізаційна радіація й опромінення лазером (Nagafuchi, 1980), механічне розтягування стінки під час приготування венозних трансплантатів (Merrilees et al., 1988), унутрішньовенне введення цитрату й лактату натрію, хлориду кальцію (Hladovec, DeClerck, 1981); гомоцистеїн (Harker et al., 1981), катехоламіни та моноіодацетат (О.В.Голдобіна, 1999), вітамін D (О.В.Атаман, 1991), нікотин (Wissler, 1974), імунні комплекси (Minick, 1982), інфекції (Ryan, 1980) та інші патогенні чинники. Відновлення бар'єрних функцій ендотелію за цих умов пов'язане з процесами репаративної регенерації, вираженість яких, як правило, у венозних судинах більша, як порівняти з артеріями. Можливо, більш "м'які" умови гемодинаміки у венах створюють сприятливі умови для здійснення регенеративних процесів.

Ендотелій венозних і артеріальних судин може бути по-різному чутливий до дії одних і тих самих ушкоджувальних чинників. Пероксид гідрогену спричиняє лізис ендотеліоцитів пупкової вени людини в більшій мірі, ніж ендотеліальних клітин легеневої артерії корови (Vercelotti, 1988). Це пояснюють відносно низькою активністю каталази в клітинах венозного ендотелію. Водночас активність глутатіонпероксидази і пов'язаних з нею процесів інактивації пероксидів у ендотелії вен є значно вища, ніж в артеріях. Тяжкість дистрофічних змін за умов гострої гіперадреналінемії в ендотелії порожнистої вени щурів була менша, ніж в аорті, а при моноіодацетатній інтоксикації – навпаки (О.В.Голдобіна, 1999).

Ендотеліальні клітини завдяки високій інтенсивності синтетичних процесів забезпечують постійне оновлення й репарацію базальної мембрани та прилеглої до неї сполучної тканини. У багатьох дослідженнях доведено здатність ендотеліоцитів венозної стінки синтезувати різні типи колагену (типи III, IV, V), еластин, глікозаміноглікани, протеоглікани, фібронектин, ламінін, ентактин (Sage et al., 1981; Gerlach et al., 1985; F.Hammersen, E.Hammersen, 1985).

При ушкодженні венозних судин ендотелій бере участь у відновленні бар'єрних своїх функцій завдяки причетності до процесів гемостазу. Синтез фактору Віллебранда, антигену VIII фактору зсідання крові, тканинного тромбoplastину, тромбоспондину; вивільнення АДФ – це все сприяє здійсненню адгезії й агрегації тромбоцитів та пов'язаних з ними реакцій зсідання крові (Hoyer, 1981; Gerlach et al., 1985).

Ендотелій судин розглядають сьогодні не тільки як фізичний бар'єр між кров'ю і власне тканиною судинної стінки – він виконує й функції так званого метаболічного бар'єру (Gerlach et al., 1985). Йдеться про те, що багато сполук крові зазнають гідролітичної дії ектоферментів або зв'язуються рецепторами на люмінальній поверхні ендотеліальної клітини, унаслідок чого вони не можуть проникнути всередину судинної стінки. Оскільки ця властивість ендотелію вен тісно пов'язана з іншими його функціями, то мова про неї піде далі.

•Транспортна функція

До бар'єрних властивостей ендотелію має прямий стосунок його транспортна функція – здатність пропускати через себе різні сполуки в напрямку від крові до тканини венозної стінки. Основу зазначеної функції ендотелію складає його проникність. Вона може істотно відрізнятися для різних речовин, а тому ендотелій кровоносних судин характеризують як "селективний фільтр".

Існують три принципово різні механізми транспорту речовин через ендотелій венозної стінки: дифузія, фільтрація та мікровезикулярний транспорт. Перші два - пасивні (не потребують витрат енергії), вони здійснюють переміщення води й розчинених у ній йонів та низькомолекулярних сполук відповідно до законів фізики. Третій механізм – мікровезикулярний транспорт - пов'язаний з діяльністю ендотеліальних клітин; він, будучи активним (енергозалежним), забезпечує трансендотеліальне перенесення високомолекулярних сполук плазми крові та деяких її формених елементів.

Розрізняють такі шляхи проходження речовин через ендотелій венозної стінки:

1) трансцелюлярний – через ендотеліальні клітини. Цей шлях транспортування передбачає утворення на люмінальній поверхні ендотеліоцитів плазмалемальних пухирців (ендоцитоз); їх переміщення до базального полюсу клітини і вивільнення (після злиття везикул з плазматичною мембраною) усього, що там міститься, у прилеглу тканину судинної стінки (екзоцитоз). За інтенсивного мікровезикулярного транспорту пухирці, вилаштовані в ланцюжок, можуть зливатися один з одним, утворюючи наскрізні трансцелюлярні канали;

2) транспорт через міжклітинні щілини. Саме цей шлях є основним для здійснення процесів дифузії й фільтрації. Сьогодні багатьма визнано здатність ендотеліальних клітин скорочуватися під впливом різних чинників. Завдяки такому скороченню збільшується просвіт міжендотеліоцитарних щілин і підвищується проникність ендотелію до високомолекулярних сполук;

3) транспорт через позбавлені ендотелію ділянки венозної стінки. Такі місця утворюються внаслідок десквамації (злущення) змертвілих ендотеліальних клітин.

Усі перелічені механізми й шляхи транспорту речовин притаманні ендотелію різних типів кровоносних судин. Щоправда, існують певні відмінності в інтенсивності цих процесів у венозних і артеріальних судинах. З огляду на те, що трофічне забезпечення венозної стінки здійснюють переважно *vasa vasorum* (див. главу 1), а живлення стінки артерій залежить одночасно й від надходження речовин з просвіту судин, інтенсивність трансендотеліального транспорту в артеріальній стінці має бути вища, ніж у венозній.

Такий висновок підтверджують Ostermann і Born (1986), котрі вивчали кількість плазмалемальних везикул в ендотеліальних клітинах артерій і вен щурів. Було показано, що за своїми розмірами та властивостями ці везикули в артеріях і венах не відрізняються між собою. А що стосується їхньої кількості, то в ендотеліальних клітинах аорти їх було вдвічі більше, ніж в ендотелії порожнистої вени. Приблизно таку ж картину спостерігали, і порівнюючи стегову артерію зі стеговою веною. Якщо здійснювати інфузію в судини рутенію червоного, то майже третина всіх везикул як в артеріальній, так і у венозній стінці стає заповненою цим барвником. Не виявлено відмінностей між ендотелієм артеріальних та венозних судин і в поглинанні та транспорті ліпопротеїнів низької густини (Born et al., 1986).

Це, на думку авторів, свідчить про те, що високу чутливість артерій і водночас резистентність вен до атеросклерозу не можна пояснити особливостями транспортної функції ендотелію зазначених типів судин.

До такого висновку дійшли й ми, вивчаючи динаміку змін умісту холестеролу в ізольованих смужках артеріальних і венозних судин кроля при їх тривалій інкубації в сироватці, отриманій від кролів з експериментальною гіперхолестеролемією. Попередні результати свідчать про те, що процеси накопичення холестеролу в ізольованій венозній стінці мають інтенсивність не меншу, а то й більшу, якщо порівнювати з препаратами артерій (О.В.Атаман із співавтор., 2000).

Tompkins et al. (1989) досліджували розподіл значених радіоактивним йодом ліпопротеїнів низької густини ($^{125}\text{J-ЛПНГ}$) у тканинах артеріальної і венозної стінки мавп, що в них за допомогою спеціальної дієти відтворювали атеросклероз. Виявилось, що вміст $^{125}\text{J-ЛПНГ}$ в інтимі нижньої порожнистої вени був таким самим, як і в інтимі більшості артерій (клубової, стегнової, підколінної, загальної сонної, вінцевих і мізкових), і навіть вищим, ніж у внутрішній оболонці аорти.

Вивчення транспорту деяких макромолекул (комплексів альбуміну із синім Еванса, пероксидази хрому) через ендотелій артеріальних і венозних судин дало нові дані для цікавих порівнянь. Було показано, що загальна площа рівномірно імпрегнованих барвником ділянок у стінці порожнистої вени щурів більша, ніж у стінці аорти (Chuang et al., 1990). Це стало основою для висновку про вищу в цілому інтенсивність транспорту макромолекул через увесь ендотелій венозних судин. Тим часом кількість чітко окреслених невеликих ділянок підвищеної проникності в аортальній стінці була більша, ніж у венозній. В аорті розташування таких "плям" збігалось переважно з місцями інтенсивного мітотичного поділу ендотеліоцитів і в меншій мірі з ділянками десквамації ендотелію. У вені кількість ендотеліальних клітин у стані мітозу була значно менша проти аорти, а окремі ділянки підвищеної проникності припадали винятково на місця розташування мертвих клітин.

Останнім часом значного поширення набуло вивчення транспортної функції ендотелію в культурі клітин. Показано, що ендотеліальні клітини пупкової вени людини здійснюють інтенсивний однонаправлений транспорт L-лейцину, L-феніланіну, L-серину, L-аргініну, L-орнітину. Менш вираженою була здатність поглинати L-пролін, D-глюкозу, дофамін і серотонін (Mapp et al., 1989). Трансендотеліальний транспорт альбуміну в пупковій вені людини залежить від рівня цАМФ у цитоплазмі ендотеліоцитів: збільшення концентрації цАМФ веде до пригнічення поглинання макромолекул (Casnocha et al., 1989). Показано, що холерний токсин збільшує вміст цАМФ в ендотеліальних клітинах у 3-10 разів і водночас зменшує проникність моношару культивованих ендотеліоцитів до альбуміну в 2-6 разів (Stelzner et al., 1989). Уважають, що проникність ендотелію неспецифічно зменшується при стимуляції оденілатциклази через механізми, спряжені зі змінами цитоскелету клітин.

Донині лишається без відповіді питання про здатність ендотелію венозних судин поглинати тромбоцити крові, як це роблять ендотеліальні клітини мікросудин. Відомо, що кров'яні пластинки виконують ангіотрофічну функцію – підтримують нормальну структуру й життєдіяльність ендотелію капілярів. Існує думка, що тромбоцити є фізіологічними "годувальниками" ендотелію, оскільки останній не здатен добувати самостійно низку речовин безпосередньо з крові. У нормі ендотелій усіх кровоносних судин організму

за добу поглинає в середньому 35000 тромбоцитів з кожного 1 мл крові. Яка частка з цієї кількості припадає на ендотелій венозних судин, ще належить з'ясувати.

•Метаболічні функції

Це велика група функцій ендотелію кровоносних судин, пов'язана з процесами обміну речовин та енергії в ендотеліальних клітинах. Вона охоплює:

- 1) неспецифічні реакції внутрішньоклітинного метаболізму, які постачають енергію для процесів життєдіяльності ендотеліальних клітин і здійснюють пластичне забезпечення їхніх функцій;
- 2) реакції перетворення й деградації позаклітинних сполук, що відбуваються на поверхні ендотелію за участю відповідних ектоферментів;
- 3) синтез і секрецію у кров та тканину судинної стінки багатьох сполук з різним функціональним призначенням;
- 4) рецепцію біологічно активних сполук з активацією відповідних систем унутрішньоклітинних посередників.

Розмаїття перелічених вище функцій дає підставу деяким авторам об'єднувати їх у групу так званих метаболічно-синтетично-рецепторно-секреторних функцій (F.Hammersen, E.Hammersen, 1985; Somer, 1993).

На схемі, що ми її пропонуємо (рис. 42), узагальнено основні літературні дані про діяльність ендотеліальних клітин з огляду на їхню метаболічну активність.

У численних досліджах на культурах ендотеліальних клітин та в експериментах *in vivo* було показано, що в ендотелії кровоносних судин функціонують усі основні шляхи метаболізму вуглеводів, жирів, білків та нуклеїнових кислот (Gerlach et al., 1985). Цікаво, що основним джерелом енергії в ендотеліоцитах є процеси аеробного гліколізу, а не окисне фосфорування (Dobrina, Rossi, 1983; Nees et al., 1983). Незважаючи на це, уміст АТФ в ендотеліальних клітинах у кілька разів вищий, ніж у клітинах будь-якого іншого типу, за винятком тромбоцитів, у яких, однак, майже весь АТФ перебуває в метаболічно неактивних запасниках (Gerlach et al., 1985).

Характерна особливість ендотеліальних клітин - наявність умонтованих в плазматичну мембрану ектоферментів. Активні центри цих ензимів розміщено на зовнішній поверхні мембрани, завдяки чому ектоферменти ендотелію каталізують хемічні перетворення позаклітинних субстратів.

Однією з найпоширеніших і найкраще вивчених ектоферментних систем венозної стінки є система ектонуклеотидаз, що складається із трьох ензимів: екто-АТФази, екто-АДФази і 5'-нуклеотидази (екто-АМФази) (рис. 43). Цей ферментний каскад здійснює швидке гідролітичне розщеплення позаклітинних АТФ, АДФ, АМФ до аденозину. Одна частина утвореного аденозину лишається в крові, а друга - після поглинання ендотеліоцитами йде на ресинтез аденінових нуклеотидів або зазнає дальшої деградації (Pearson, 1985).

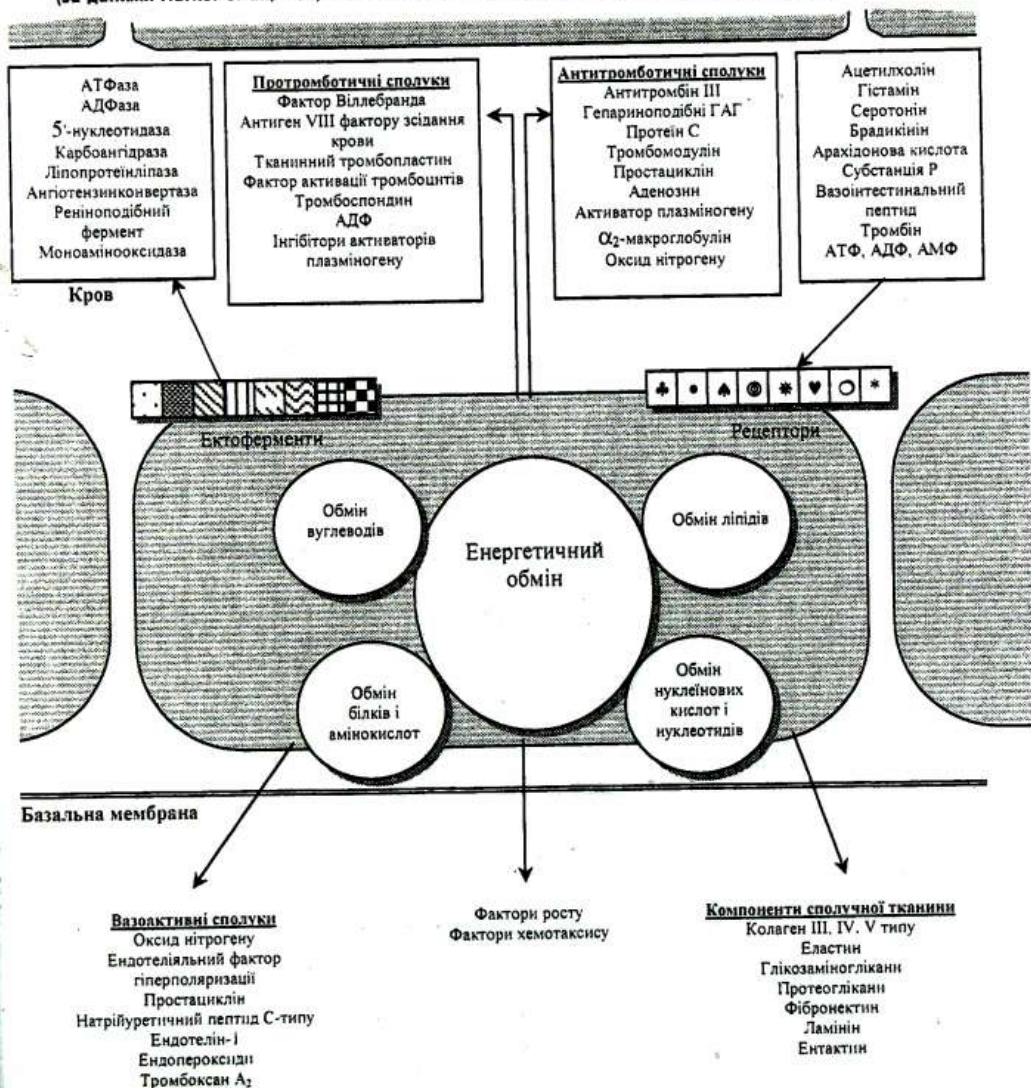
У проведених нами порівняльних дослідженнях вивчено ектонуклеотидазну активність ізольованих смужок артерій і вен кролів (О.В.Атаман, 1991). Одержані дані свідчать про те, що гідроліз позаклітинних аденінових нуклеотидів відбувається значно інтенсивніше при контакті з ендотелієм венозної, а не артеріальної стінки (рис. 44).

Значення виявлених відмінностей належить шукати в площині функцій, що їх виконує ектонуклеотидазна система. Є підстави стверджувати, що

ймовірними джерелами позаклітинних аденоїнових нуклеотидів – субстратів ектонуклеотидаз – можуть бути ушкоджені клітини, тромбоцити й пуринергічні нервові закінчення. З урахуванням цього привабливим є припущення про те, що ектонуклеотидази можуть бути причетні до здійснення щонайменше трьох процесів: регуляції судинного тону (через утворення аденозину – одного з найактивніших природних вазодилаторів), регуляції судинно-тромбоцитарного гемостазу (через зміни концентрації АДФ, а отже, і агрегації тромбоцитів), і, нарешті, регуляції пуринергічних нервових впливів на гладкі м'язові структури судин. Із трьох зазначених можливих функцій, як нам видається, найбільше значення для венозних судин має участь у регуляції процесів гемостазу. Але про цей аспект діяльності ендотеліоцитів мова піде далі.

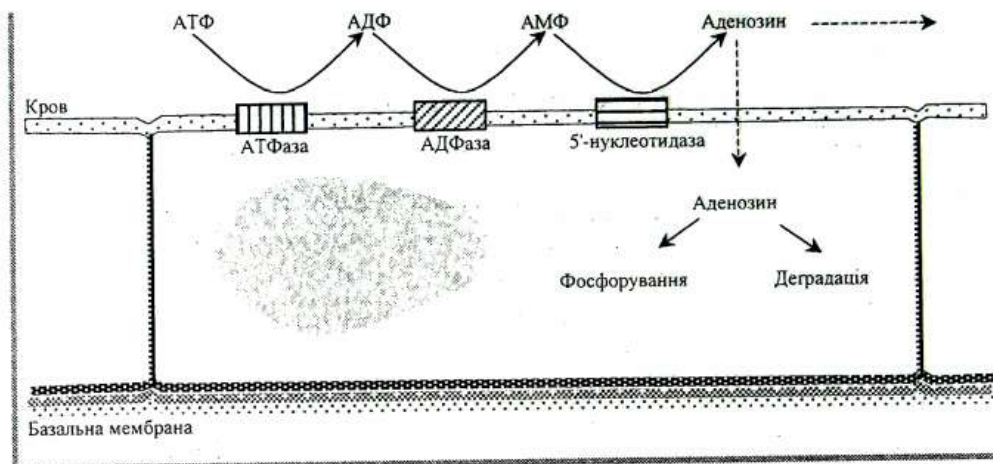
Метаболічні, синтетичні, рецепторні й секреторні функції ендотеліальних клітин
(за даними Harker et al., 1981; F.Hammersen, E.Hammersen, 1985; Libby, 1987; Somer, 1993)

Рис. 42



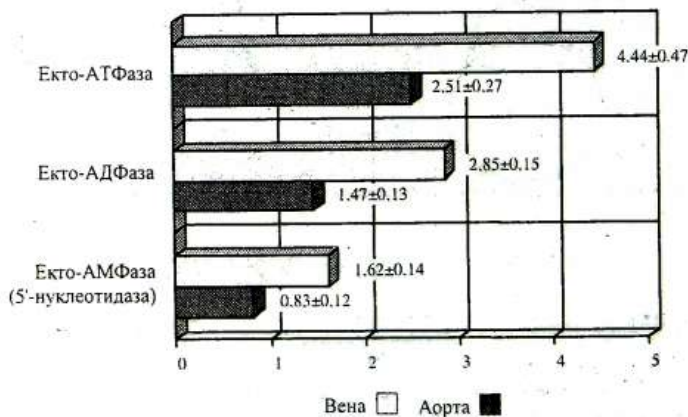
Мабуть, дією ектоферментів можна пояснити й виражені зміни фізико-хімічних властивостей ліпопротеїнів низької густини при внесенні їх у розчин, де культивовано ендотеліальні клітини пупкової вени людини (Van Hinsberg et al., 1986). При цьому істотно змінювались електрофоретична рухливість, густина, склад ліпопротеїнових комплексів; здатність зазнавати пероксидного окиснення під впливом вільних радикалів та прооксидантних сполук.

Рис. 43 Ектонуклеотидазний каскад на люмінальній поверхні ендотеліальної клітини



Продукти, що їх синтезують і вивільнюють ендотеліальні клітини венозної стінки, залежно від призначення можна поділити на такі групи: 1) сполуки, що впливають на процеси агрегації тромбоцитів і реакції зсідання крові (див. далі); 2) вазоактивні сполуки (див. далі); 3) компоненти сполучної тканини; 4) фактори, що забезпечують взаємодію ендотеліоцитів з іншими типами клітин.

Рис. 44 Ектонуклеотидазна активність ізольованих смужок задньої порожнистої вени і черевної аорти кролів (мкмоль P_i /см²·год; $M \pm m$)



На поверхні ендотеліальних клітин міститься велика кількість циторецепторів, здатних зв'язуватися з різними біологічно активними речовинами. Ре-

алізація основних фізіологічних ефектів цих сполук у венозній стінці здійснюється через системи внутрішньоклітинних посередників (цАМФ, цГМФ, йони Ca^{2+} , фосфоліпідні месенджери) і речовини, утворювані ендотеліоцитами (оксид нітрогену, простациклін, ендотелін та ін.).

•Підтримання тромборезистентності

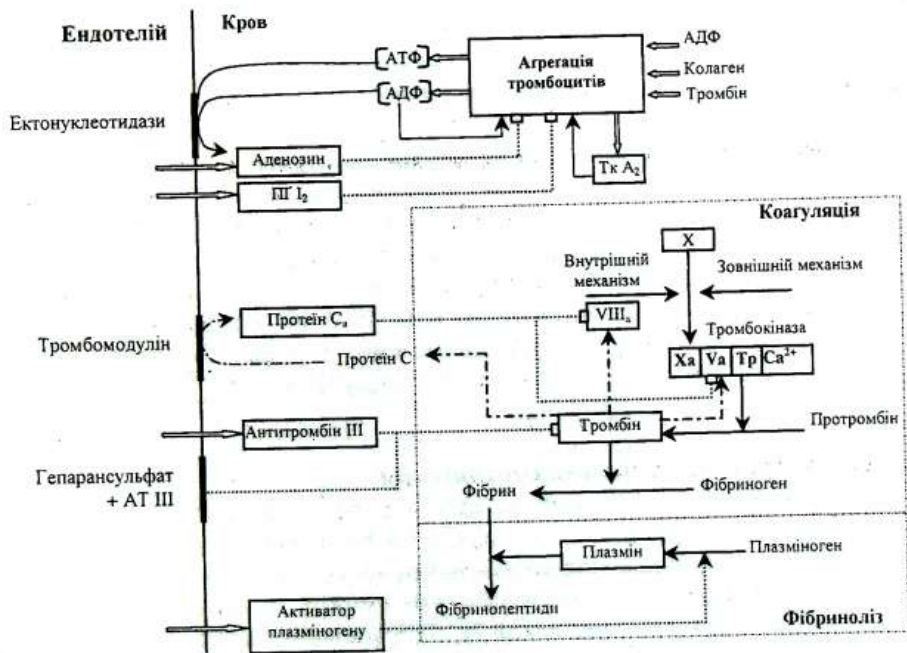
Ендотелій венозної стінки має прямий стосунок до здійснення процесів гемостазу, з одного боку, і до забезпечення тромборезистентності судинної стінки – з другого.

При ушкодженні судинної стінки ендотеліальні клітини сприяють утворенню тромбів та зсіданню крові: вони синтезують і вивільнюють сполуки, що активують адезію й агрегацію тромбоцитів (фактор Віллебранда, тромбоспондин, фактор активації тромбоцитів, АДФ); речовини, які беруть участь у реакціях коагуляції (антиген фактору VIII, тканинний тромбопластин) та пригнічують фібриноліз (інгібітори плазміногену). Ця функція ендотеліоцитів конче потрібна для повноцінного судинно-тромбоцитарного й коагуляційного гемостазу – процесів, що забезпечують поновлення бар'єрної функції ендотелію за умов порушення його цілості.

Воднораз інтактна (неушкоджена) венозна стінка має бути тромборезистентною, тобто такою, що унеможлиблює утворення тромбів та згустків крові. На рис.45 позначено деякі основні антитромбогенні механізми, реалізація яких пов'язана з діяльністю ендотеліоцитів.

Механізми, що забезпечують тромборезистентність ендотелію венозної стінки
(Gerlach et al., 1985)

Рис. 45



ПГ I₂ – простациклін, ТкА₂ – тромбоксан, Тр – тромбоцити, АТ III – антитромбін III.

По-перше, інтактний ендотелій венозних судин пригнічує процеси агрегації тромбоцитів. Відомо, що під час склеювання кров'яних пластинок вони вивільнюють, з-поміж інших речовин, АТФ, АДФ і тромбоксан A_2 . Дві останні сполуки є потужними активаторами агрегації тромбоцитів. Антиагрегаційна ж функція ендотелію полягає в наступному:

а) ендотеліальні клітини постійно утворюють і вивільнюють простациклін та аденозин – речовини, що є функціональними антагоністами відповідно тромбоксану A_2 і АДФ, а отже, пригнічують склеювання кров'яних пластинок;

б) АТФ і АДФ, вивільнені тромбоцитами під час агрегації чи ушкодженими клітинами, швидко розпадаються до аденозину завдяки каскаду ендотеліальних ферментів – ектонуклеотидаз (див. вище). Як наслідок, падає концентрація АДФ поблизу венозної стінки, з одного боку, і зростає утворення аденозину – з другого. Рівновага між агрегантами та антиагрегантами зміщується в бік останніх.

По-друге, ендотелій неушкодженої венозної стінки має високу антикоагулянтну активність. Її забезпечувано низкою механізмів, серед яких найбільше значення мають:

а) утворення й вивільнення в кров антитромбіну III – інгібітора тромбіну та інших активованих протеаз – факторів XIIa, XIa, Xa, IXa;

б) значно прискорена інактивація перелічених факторів антитромбіном III в комплексі з гепарином та гепариноподібними глікозаміногліканами – компонентами глікокаліксу мембрани ендотеліальних клітин;

в) синтез протеїну С – протеази, що вона здійснює руйнування активованих факторів зсідання крові Va та VIIIa і в такий спосіб пригнічує дальше утворення тромбіну. Активація білка С відбувається при взаємодії з тромбіном на поверхні ендотеліальних клітин за обов'язковою участю кофактору, названого тромбомодуліном.

По-третє, ендотелій венозної стінки стимулює реакції фібринолізу, що пояснювано утворенням великих кількостей активатора плазміногену.

•Регуляція тонуусу гладких м'язів венозної стінки

Мабуть, одним з найбільших досягнень експериментальної медицини наприкінці ХХ століття було відкриття ролі ендотеліальних клітин у регуляції тонуусу кровоносних судин. Суть виявлених закономірностей полягає в тому, що різні гемодинамічні чинники та багато біологічно активних речовин, гормонів, фармакологічних агентів впливають на стан скорочення гладких м'язів судинної стінки не прямо, а опосередковано – через ендотеліальні клітини, які вивільнюють, залежно від характеру стимулу, вазодилататорні або вазоконстрикторні речовини (рис. 46).

Ендотелійзалежна вазодилатація

Без перебільшення можна сказати, що початком якісно нового етапу у вивченні функцій ендотелію стало відкриття Furchgott і Zawadzki (1980) ендотелійзалежної реляксації гладких м'язів кровоносних судин. Суть явища полягає в тому, що розслаблення ізольованих смужок та кільцевих сегментів аорти кролів під впливом ацетилхоліну відбувається тільки за наявності інтактного ендотелію. Ендотеліальні клітини у відповідь на дію ацетилхоліну вивільнюють речовину – фактор реляксації ендотеліального походження (endothelium-derived relaxing factor – EDRF) – яка, у свою чергу, чинить вплив на гладкі м'язові клітини судинної стінки, спричиняючи їх розслаблення. Зго-

дом виявилось, що не тільки ацетилхолін, а й багато інших вазодилаторів діють у такий самий спосіб (табл. 8).

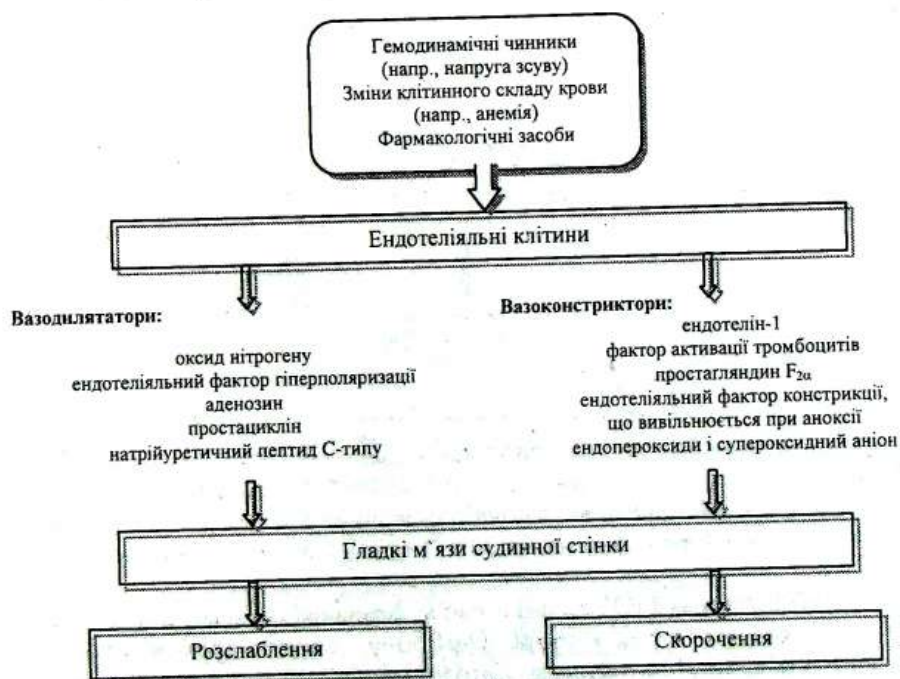
Таблиця 8
Механізми судинорозширювальної дії деяких хемічних сполук
(за Furchgott, Vanhoutte, 1989)

Ендотеліязалежний механізм	Ендотелінезалежний механізм
Арахідонова кислота	Аденозин
АТФ і АДФ	АМФ
Ацетилхолін	Ізопроterenол та інші агоністи β -адренорецепторів
Брадикінін	Нітровоазодилатори:
Вазоактивний інтестинальний поліпептид (ВІП)	нітрогліцерин,
Вазопресин	нітропрурид натрію
Гістамін	Папаверин
Інсулін	Простациклін
Кальцієвий йонофор A23187	
Лейкотрієни	
Норадреналін (через α_2 -адренорецептори)	
Серотонін	
Субстанція Р	
Тромбін	
Холестерин	

Нарешті з'ясувалося, чому деякі вазоактивні речовини (серотонін, вазопресин, АТФ, АДФ), залежно від обставин, можуть виявляти як судинорозширювальну, так і судинозвужувальну дію: якщо ендотелій неушкоджений, то настає розслаблення гладкої мускулатури судин, зумовлене вивільненням фактору релаксації; якщо ж цілісність ендотелію порушена, то відбувається скорочення гладких м'язів як наслідок безпосередньої дії на них зазначених вище сполук (Vanhoutte, 1988).

Роль ендотелію в регуляції тонуусу кровоносних судин

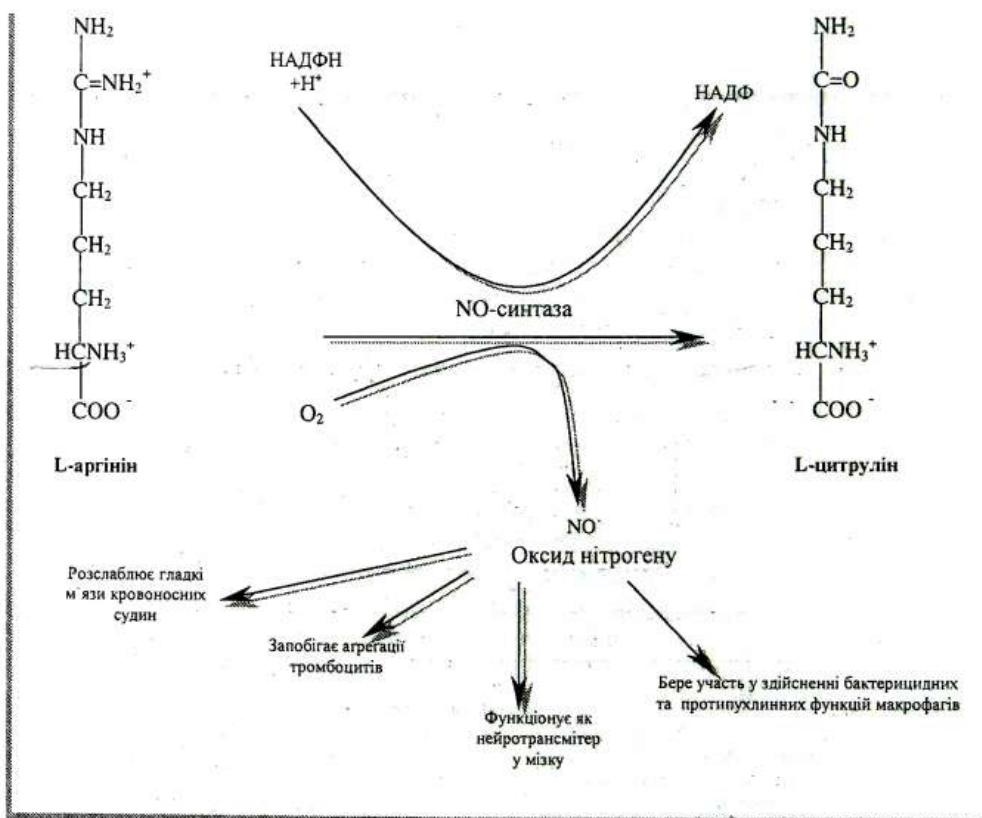
Рис. 46



Наприкінці 80-х років удалося ідентифікувати ендотеліальний фактор реляксації – ним виявився оксид нітрогену (Ignarro et al., 1988). Про велику увагу до цієї сполуки вчених усього світу та її важливе біологічне значення свідчить хоча б той факт, що оксид нітрогену 1992 року було визнано Американською асоціацією розвитку науки "молекулою року".

Оксид нітрогену (NO^\cdot) – це токсичний вільнорадикальний газ, з дуже коротким періодом існування (6-10 с). При взаємодії з киснем та водою він швидко перетворюється в нітрити й нітрати. Місцем утворення NO^\cdot в організмі можуть бути ендотеліальні клітини кровоносних судин, нейрони головного мізку, макрофаги. Синтез оксиду нітрогену здійснюється за допомогою ферменту - NO -синтази та низки коферментів: ФМН, ФАД, гему й тетрагідробіоптерину (BH_4). Субстратами реакції, що її каталізує NO -синтаза, є L-аргінін, кисень і НАДФН, а кінцевими продуктами – L-цитрулін та оксид нітрогену (рис. 47).

Рис. 47 **Схема утворення оксиду нітрогену з L-аргініну**



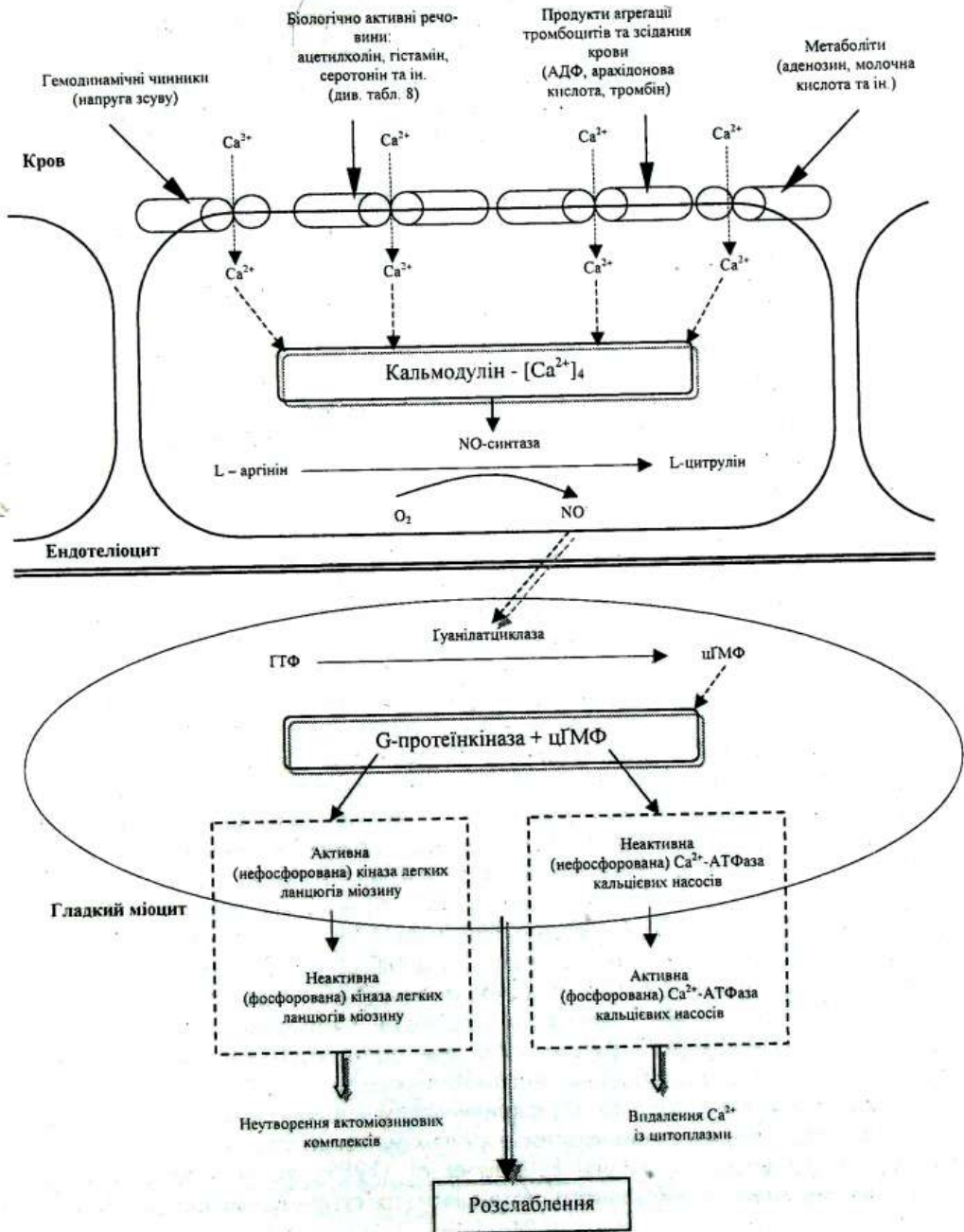
В ендотеліальних клітинах кровоносних судин NO -синтаза – конститутивний фермент: його синтез здійснювано постійно, незалежно від будь-яких впливів. Активація NO -синтази відбувається при збільшенні концентрації іонів Ca^{2+} в цитоплазмі ендотеліоцитів через Ca^{2+} -кальмодуліновий механізм.

Утворений в реакції NO^\cdot завдяки своїм фізичним та хемічним властивостям легко проходить через клітинні мембрани, швидко досягає прилеглих гладких м'язових клітин і активує там цитозольну форму гуанілатциклази (рис. 48). Далі відбувається активація цГМФ-залежної G-протеїнкінази, що вона

здійснює фосфорування функціонально важливих білків гладкої м'язової клітини - кінзи легких ланцюгів міозину й мембранної фракції Ca^{2+} -АТФази. У результаті - перший фермент стає неактивним: унеможливується фосфорування легких ланцюгів міозину, а отже, і скорочення гладких м'язів. Другий фермент, навпаки, активується, і, як наслідок, посилюється видалення Ca^{2+} із цитоплазми, що й зумовлює власне процес розслаблення гладких міоцитів.

Механізми судинорозширювальної дії оксиду нітрогену

Рис. 48



Ендотелійзалежне розслаблення, що виникає на дію ацетилхоліну та деяких інших сполук, супроводжується гіперполяризацією мембрани гладких міоцитів. Цей ефект, однак, не відтворювано оксидом нітрогену, що дало підстави для висновку про існування ще однієї сполуки, причетної до ефекту розслаблення (Feletou, Vanhoutte, 1988). Її було названо ендотеліальним фактором гіперполяризації (endothelium-derived hyperpolarizing factor).

Низку сполук ендотеліального походження, що їм властива сильна судинорозширювальна дія, доповнює простациклін. Похідна арахідонової кислоти, що утворюється на циклоксигеназному шляху перетворень, - ця речовина діє безпосередньо (не через NO[•]) на гладкі м'язові клітини судинної стінки, зумовлюючи зростання в них концентрації цАМФ. Водночас простациклін пригнічує агрегацію тромбоцитів і є антагоністом тромбоксану A₂. Варто зауважити, що простациклін і оксид нітрогену, по суті, виступають синергістами, спричинюючи одні й ті ж самі ефекти, щоправда, через різні механізми (рис. 49).

Судинорозширювальна дія аденозину - продукту розщеплення аденозину нуклеотидів на поверхні ендотелію, мабуть, пов'язана з його властивостями блокувати Ca²⁺-канали плазматичної мембрани м'язових клітин. Результатом такого впливу має бути зменшення входження Ca²⁺ в цитоплазму гладких міоцитів і, звідси річ, зменшення їхньої скорочувальної активності.

Ендотелій судинної стінки здатен утворювати ще одну сполуку з вазодилітаторною дією - натрійуретичний пептид С-типу (Junko et al., 1987). Вивільнення цієї речовини ендотеліальними клітинами стимулюють деякі цитокіни (інтерлейкін-1, фактор некрозу пухлин), тромбін, вазопресин, бактеріяльні ендотоксини. Що стосується фізіологічної ролі цього пептиду та механізмів його дії на гладку мускулатуру судин, то їх сьогодні ще не з'ясовано.

Яку ж роль відіграють названі вище судинорозширювальні сполуки ендотеліального походження в регуляції тонуусу гладких м'язів венозної стінки?

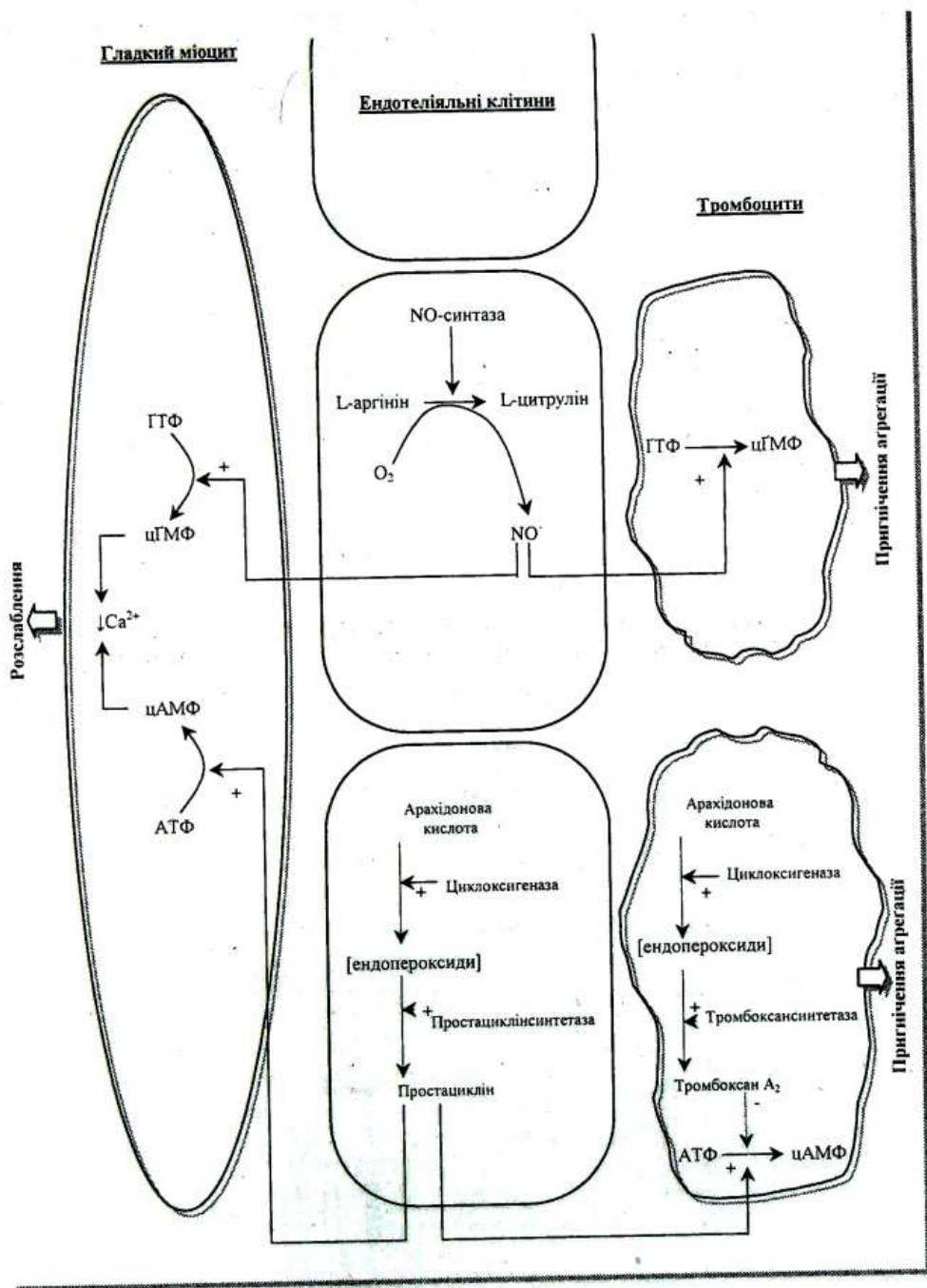
Перші дані щодо ендотелійзалежного розслаблення препаратів венозних судин було отримано DeMey і Vanhoutte (1982). Вивчаючи дію різних агентів на смужки артерій і вен собак з інтактним та ушкодженим ендотелієм, вони показали, що релаксація венозних судин виникає не на всі сполуки, котрі спричиняють ендотелійзалежне розслаблення артерій; а в разі розвитку вазодилітаторного ефекту - його вираженість у венах значно менша, як порівняти з артеріями. На препаратах артерій і вен бика було показано, що кальцієвий йонофор A23187 (кальциміцин) викликає залежне від ендотелію розслаблення як перших, так і других; водночас дія ацетилхоліну спричиняється до розслаблення тільки артеріальних судин (Gruetter, Lemke, 1986). Досліджуючи ендотелійзалежну релаксацію артерій і вен людини, Thom et al. (1987) відзначили несталість ефекту розслаблення сегментів підшкірної вени (v.saphena) у відповідь на дію ацетилхоліну та кальцієвого йонофору A23187. Якщо ж розслаблення наставало, то вираженість його була значно менша, як порівняти з артеріями, і становила в середньому 40% (для A23187) та 29% (для ацетилхоліну) від максимально можливого ефекту розслаблення венозної стінки.

Гладкі м'язи вен черевної порожнини собак і щурів зовсім нечутливі до дії оксиду нітрогену та інших факторів релаксації ендотеліального походження. До такого висновку дійшли Feletou et al. (1989), які не зареєстрували будь-яких відхилень мембранного потенціалу та скорочувальної активності

препаратів ворітної та брижових вен у відповідь на виділення артеріями факторів релаксації.

Синергізм дії оксиду нітрогену і простагліцину на гладкі м'язові клітини кровоносних судин і тромбоцити

Рис. 49

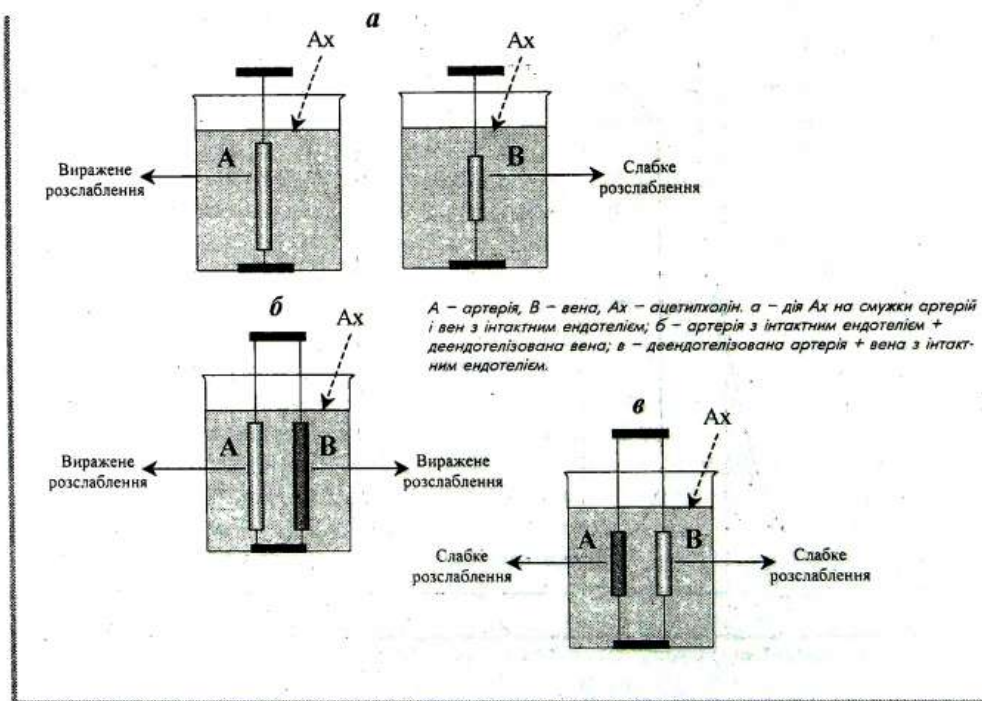


В інших ділянках тіла реакція венозних судин на вазодилататорні сполуки ендотелію може бути досить значною. Таку картину, приміром, спостерігають у легеневих венах бика, що в них ендотелійзалежну реляксацію стимулює брадикінін (Gruetter, Lemke, 1986).

Таким чином, дані літератури свідчать про те, що ендотелійзалежна дилатація венозних судин виявляє себе у значно меншій мірі, якщо порівнювати з артеріями. Звичайно, постає питання: чим зумовлено такі відмінності. Можливими є два пояснення: 1) різна чутливість гладких м'язів артерій і вен до ендотеліальних факторів реляксації; 2) різна здатність ендотелію артерій і вен продукувати такі фактори у відповідь на дію різних агентів.

Певну ясність у це питання внесли Seidel і LaRochelle (1987), котрі досліджували вплив ацетилхоліну та йонофору A23187 на стегову артерію й підшкірну вену собак. Було, власне, підтверджено, що ці сполуки у венах спричиняють значно менший, проти артерій, ендотелійзалежний ефект реляксації. Якщо ж в одну і ту саму склянку з розчином для інкубації помістити позбавлений ендотелію сегмент вени і смужку артерії з інтактним ендотелієм, то у відповідь на внесення ацетилхоліну чи йонофору A23187 реєструють виразне розслаблення як артерії, так і вени (рис. 50). В іншому варіанті досліду – "деендотелізована артерія + вена з інтактним ендотелієм" – ацетилхолін та йонофор A23187 не спроможні викликати помітне розслаблення не тільки венозної, а й артеріальної стінки. Наведені спостереження свідчать про те, що відмінності в реакції артерій і вен на дію вазодилататорних агентів у більшій мірі зумовлено різною здатністю ендотелію цих типів судин продукувати фактори реляксації, ніж відмінностями в чутливості гладких м'язів до впливу зазначених сполук.

Рис. 50 **Схема дослідів Seidel і LaRochelle (1987), що в них вивчалось ендотелійзалежне розслаблення гладких м'язів артерій і вен**



У повній відповідності з цим перебувають факти про відносно низьке базальне продукування оксиду нітрогену культивованими ендотеліальними клітинами венозних судин. Разом з тим деякі автори зазначають, що стимульоване утворення NO[•] ендотелієм венозної стінки може бути досить значним (Miller et al., 1989; I.M. Ісаєчкіна, В.М. Терещенко, 1990).

Ендотелій венозних судин постійно утворює простагліцилін. Однак маймовірно, що ця сполука відіграє якусь важливу роль, коли мовиться про регуляцію тонуусу гладких м'язів венозної стінки. Скоріш, значення досить високого за інтенсивністю базального продукування простагліциліну ендотелієм вен полягає в тому, що він разом з іншими механізмами забезпечує тромборезистентність венозної стінки. Адже саме у венах часто виникають умови, сприятливі для утворення тромбів (F.Hammersen, E.Hammersen, 1985).

Клітини ендотелію вен, як уже зазначалося, утворюють великі кількості аденозину завдяки каскаду ектонуклеотидазних ферментів (див. вище). Чи має цей аденозин стосунок до регуляції скорочувальної активності гладких м'язів самої венозної стінки – питання лишається відкритим.

Потребує дальшого вивчення і роль двох інших вазодилітаторів ендотеліального походження – фактору гіперполяризації та натрійуретичного пептиду С-типу – у діяльності венозної стінки. На цей час маємо тільки дані про те, що останній за умов *in vitro* розслаблює венозні смужки в більшій мірі, ніж артеріальні (Junko et al., 1987).

Ендотелійзалежна вазоконстрикція

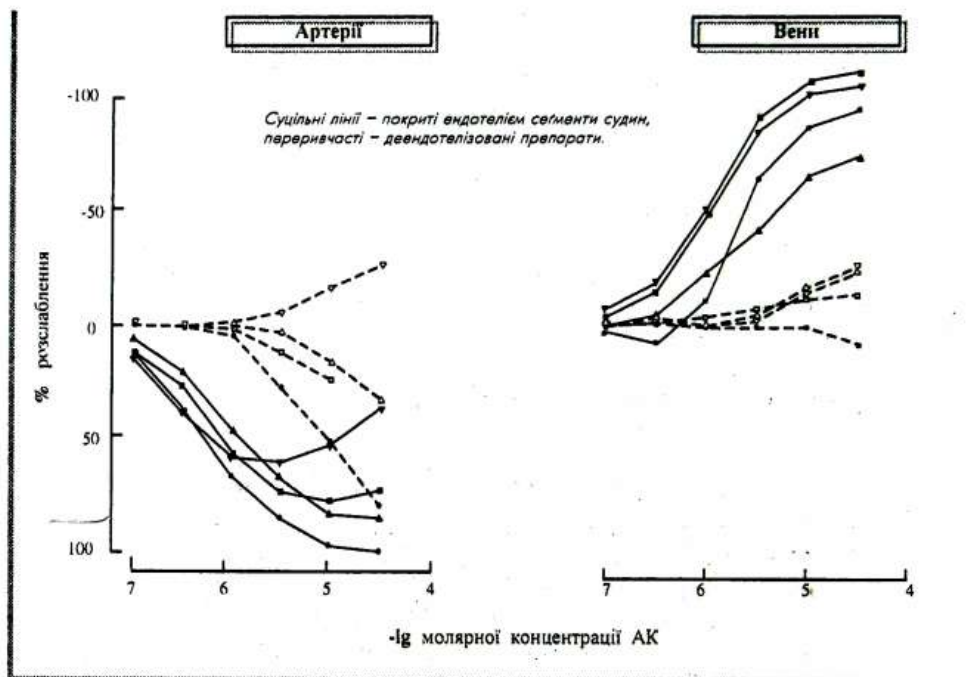
Відкриття ендотелійзалежної вазоконстрикції належить DeMay і Vanhoutte (1982), котрі вперше виявили цей феномен, вивчаючи скорочувальну активність різних венозних судин собак (рис. 51). Було показано, що арахідонова кислота, діючи на кільцеві сегменти вен, попередньо скорочені норадреналіном, викликає не розслаблення (як в артеріальних судинах!), а додаткове ізометричне скорочення. Останнє не виникає, якщо дослід ставити на деендотелізованих венозних смужках. Ендотелійзалежне скорочення гладких м'язів вен у відповідь на арахідонову кислоту зазнає повного пригнічення при внесенні в середовище інгібіторів циклоксигенази і ніяк не змінюється при застосуванні інгібіторів простагліцилінсинтетази, тромбоксансинтетази та ліпоксигенази. На підставі цього зроблено припущення, що реалізація описаного феномену у венах відбувається через утворення в ендотеліоцитах простагліандину F_{2α} (Miller, Vanhoutte, 1985).

Нині увага багатьох дослідників прикута ще до одного ендотеліального фактору вазоконстрикції – ендотеліну-1. Відкриттю ендотеліну передували досліди Hickey et al. (1985) і Gillespie et al. (1986), в яких було показано, що ендотеліальні клітини аорти бика в культурі вивільнюють субстанцію, здатну спричинювати скорочення гладких м'язів артерій свині, бика, собаки й людини *in vitro*. На описаний ефект не впливали інгібітори циклоксигенази й ліпоксигенази, а також відомі на той час блокатори циторецепторів. Разом з тим констрикторна реакція судин не виникала при внесенні в середовище трипсину або за умов пригнічення відповідними інгібіторами процесів біосинтезу білків в ендотеліальних клітинах. Це стало підґрунтям для висновку про те, що виявлений ендотеліальний фактор констрикції є пептид за своєю хемічною природою.

Згодом Yanagisawa et al. (1988) ідентифікували зазначений пептид, виділивши його із супернатанту культури клітин аортального ендотелію

свині. Він отримав назву "ендотелін". Ендотеліальні клітини продукують один із трьох відомих сьогодні різновидів ендотеліну – ендотелін-1, який складається з 21 амінокислотного залишку. Спочатку синтезується 203-амінокислотний пептид – преендотелін, потім з нього утворюється 38-амінокислотний проендотелін ("великий ендотелін"). Останній під впливом ферменту ендотелінконвертази перетворюється в активний 21-амінокислотний пептид – ендотелін-1.

Рис. 51 Вплив різних концентрацій арахідонової кислоти (АК) на попередньо скорочені норадреналіном (ED_{50}) кільцеві сегменти стегнових (■), легневих (●), підшкірних (▲) та лієнальних (▼) артерій і вен собаки (DeMey, Vanhoutte, 1982)



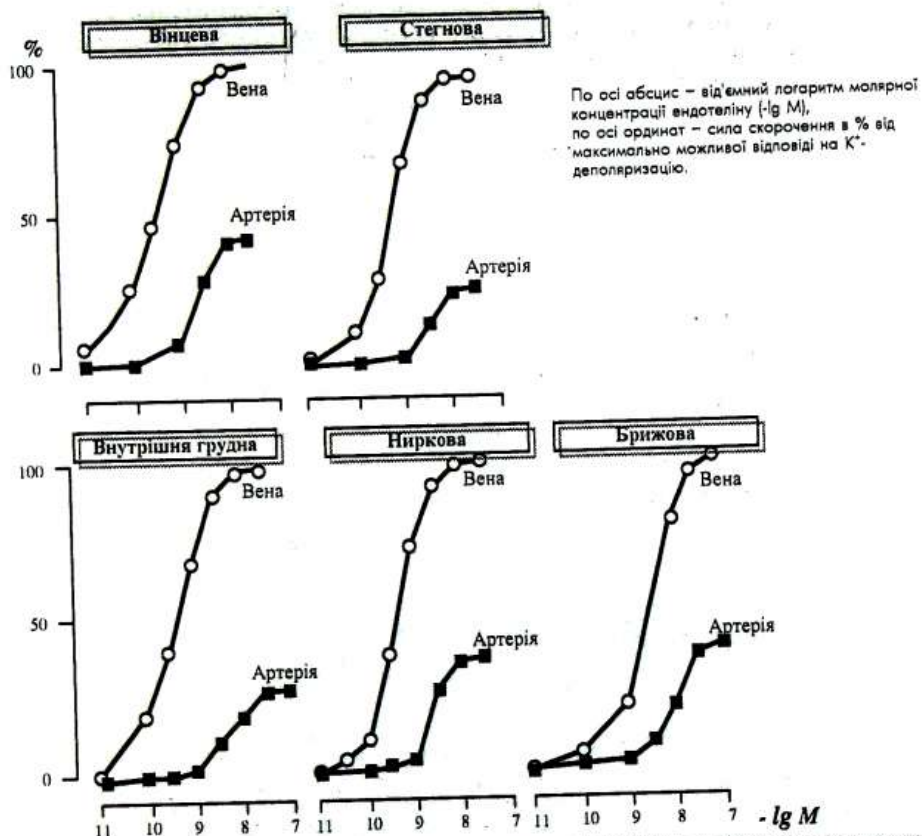
З'ясовано, що стимуляторами продукування й вивільнення ендотеліну-1 є адреналін, ангіотензин II, вазопресин, кальцієвий йонофор A23187, тромбін, інсулін, трансформаційний фактор росту β -1, гіпоксія та напруга зсуву (Yanagisawa, Masaki, 1989).

Дію ендотеліну-1 на гладкі м'язові клітини кровоносних судин опосередковують ендотелінові циторецептори (ET_A - та ET_B -рецептори). Останнім часом обговорювано два можливі механізми функціональних ефектів ендотеліну-1. Перший з них – відкриття потенціалзалежних кальцієвих каналів через вплив на G_i -протеїни плазматичної мембрани гладких міоцитів (Goto et al., 1989); другий – активація мембранної фосфоліпази C з утворенням діацилгліцеролу та інозитолтрифосфату. Останній ініціює вивільнення йонів Ca^{2+} із саркоплазматичного ретикулула в цитоплазму м'язових клітин. І в першому, і в другому випадку має місце зростання концентрації цитоплазматичного кальцію, що, у свою чергу, веде до збільшення сили скорочень гладких м'язів. Вазоконстрикція, яка виникає при цьому, характеризується великою тривалістю й погано реагує на різні судинорозширювальні впливи (Furchgott, Vanhoutte, 1989).

Практично одразу після відкриття ендотеліну постало питання, як впливає нова сполука на тонус венозних судин. Перші ґрунтовні дослідження в цьому напрямі провели Cocks et al. (1989) та Miller et al. (1989). Порівнюючи реакції артерій і вен собак та людини на ендотелін-1, зазначені групи дослідників незалежно одна від одної дійшли однакових висновків.

Вплив різних концентрацій ендотеліну на кільцеві сегменти артерій і вен собаки (Cocks et al., 1989)

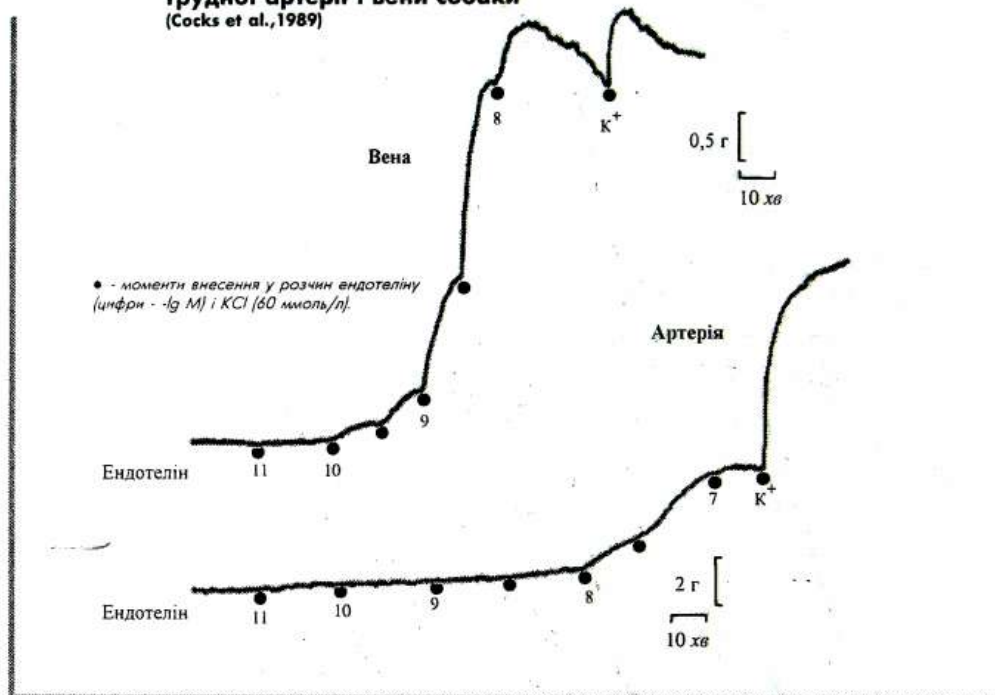
Рис. 52



Виявилось, що ендотелін-1 викликає залежно від концентрації ізометричне скорочення препаратів артерій і вен, але чутливість венозних судин, визначена за ефективною концентрацією ендотеліну-1, що спричиняє половину від максимально можливого ефекту (EC₅₀), була в 5-10 разів вища, якщо порівнювати з артеріями (рис. 52). У венах максимально можливе скорочення (F_{max}) під впливом ендотеліну-1 не відрізнялося від F_{max} при деполяризації йонами K⁺, тимчасом як в артеріях F_{max} для ендотеліну-1 складало в середньому тільки 50% від F_{max} при K⁺-деполяризації (рис. 53). Ендотелін-1 деполяризує гладкі м'язові клітини артерій і вен, але порогова його концентрація для гладких м'язів венозної стінки приблизно в 100 разів менша, ніж для клітин артеріальних судин (рис. 54). Видалення ендотелію збільшує чутливість гладких м'язів до ендотеліну-1 тільки у венозних (а не в артеріальних) судинах. Це означає, що ендотелін-1 одночасно зі скороченням гладкої мускулатури стимулює утворення в ендотелії вен фактору релаксації. Однак вплив на ендотелій чинників, що стимулюють утворення NO[•] (ацетил-

холіну, йонофору A23187), зменшує максимальну напругу скорочених ендотеліном-1 венозних сегментів у меншій мірі, ніж артеріальних. Дія NO^{\cdot} на деендотелізовані венозні й артеріальні кільцеві сегменти, попередньо скорочені ендотеліном-1, спричиняється до меншого розслаблення препаратів вен, як порівняти з артеріями. Скорочення гладких м'язів венозних судин, так само як і артеріальних, не припиняється навіть після кількаразових відмивань сегментів від ендотеліну.

Рис. 53 Додаткове скорочення у відповідь на K^+ -деполяризацію максимально скорочених ендотеліном кільцевих сегментів внутрішньої грудної артерії і вени собаки (Cocks et al., 1989)



Отже, підбиваючи підсумки, можна загалом стверджувати, що вени є чутливішими за артерії, коли йдеться про ендотелійзалежну констрикцію, зумовлену ендотеліном-1.

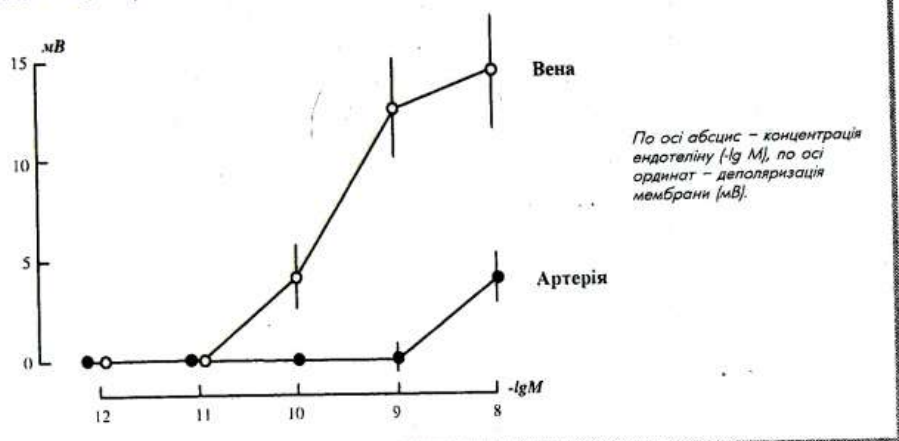
Наведені вище факти спростовують одну з гіпотез, що вона пояснює скорочення гладких м'язів кровоносних судин при аноксії утворенням ендотеліну. Оскільки ендотелійзалежна констрикція периферичних вен, зумовлена браком кисню, виражена значно менше, ніж в артеріях, то, з огляду на більшу чутливість венозних судин до ендотеліну, роль цієї сполуки в скороченні гладких м'язів судинної стінки при аноксії не можна вважати визначальною (Miller et al., 1989). Напевне, існує ще один, відмінний від простаноїдів та ендотеліну, ендотеліальний фактор констрикції, пошуки якого тривають.

Таким чином, загальний висновок, який випливає з наведеного в цій частині глави матеріалу, полягає в тому, що венозні судини менш чутливі до ендотелійзалежного розслаблення і, навпаки, виявляють більшу чутливість до ендотелійзалежного скорочення. Очевидно, що біологічний сенс цього слід шукати в особливостях функції венозних судин. Мабуть, фізіологічна потреба в розширенні вен і в додатковому депонуванні крові виникає в організмі

не так часто, як необхідність збільшити надходження крові до серця. Останнє, як відомо, може бути досягнуто звуженням периферичних вен і зменшенням їхньої ємності.

Вплив різних концентрацій ендотеліну на мембранний потенціал підшкірних вен і брижових артерій собаки з інтактним ендотелієм
(Miller et al., 1989)

Рис. 54



•Взаємодія з іншими типами клітин

Ендотеліальні клітини венозної стінки виявляють здатність взаємодіяти з гладкими м'язовими клітинами й макрофагами судинної стінки та з форменими елементами крові (нейтрофілами, моноцитами, лімфоцитами, тромбоцитами).

Про роль ендотеліоцитів у регуляції тонуусу венозних судин уже йшлося, але цим не обмежуються впливи ендотелію на гладку мускулатуру венозної тканини. Тепер відомо, що ендотелій судинної стінки має стосунок і до регуляції проліферативної активності гладких м'язових клітин. У багатьох дослідях з використанням клітинних культур показано, що ендотеліоцити можуть продукувати фактори, котрі стимулюють і котрі, навпаки, пригнічують клітинний поділ. Так, ендотеліальні клітини пупкової вени людини здатні утворювати два мітогенні фактори (DiCorleto et al., 1987). Один з них подібний до фактору росту тромбоцитарного походження, і на нього припадає близько 25% загальної мітогенної активності. Другий - істотно відрізняється від першого за своїми біохімічними, імунологічними та рецепторними властивостями. А тому не зовсім зрозуміло, що саме мають на увазі, коли вживають термін "фактор росту ендотеліального походження" (endothelium-derived growth factor) (Libby, 1987).

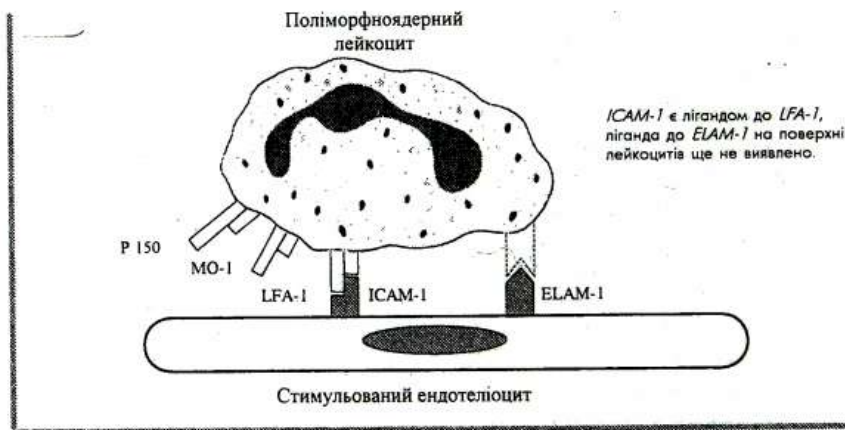
Ендотеліальні клітини беруть участь у транспорті факторів росту плазматичного походження із просвіту судин у тканини судинної стінки. Так, на поверхні ендотеліоцитів виявлено специфічні рецептори до інсуліноподібних факторів росту (ІФР-I та ІФР-II). Після інтерналізації комплексів цих рецепторів із зазначеними факторами росту відбувається перенесення останніх до базальної поверхні ендотеліальних клітин. У цьому процесі, як з'ясувалося, беруть участь низькомолекулярні транспортні білки (Var et al., 1989).

За певних умов ендотелій може й пригнічувати ріст та розмноження гладких міоцитів. Такий вплив реалізує себе через утворення гепариноподібних глікозаміногліканів (Karnovsky, 1981) та простаноїдів (простагландинів E₁, E₂) (Libby, 1987).

Важливого значення набувають питання взаємодії ендотеліальних клітин з клітинами крові (моноцитами, нейтрофілами, лімфоцитами), що зумовлено участю ендотелію судин у патогенезі запалення і, як стало недавно відомо, у здійсненні реакції імунної відповіді. Певно, одним з найвагоміших досягнень у цій галузі знань можна вважати розкриття молекулярних механізмів прилипання лейкоцитів до поверхні ендотелію. Було встановлено, що під час розвитку запалення на поверхні лейкоцитів, з одного боку, та ендотеліальних клітин – з другого, з'являються особливі "адгезивні" білки, що специфічно зв'язуються між собою (Harlan, 1985). Дотепер ідентифіковано три адгезивні білки лейкоцитів (LFA-1, MO-1, p150,95) і два адгезивні білки ендотеліальних клітин (ELAM-1, ICAM-1) (Bevilacqua et al., 1987; Dustin, Springer, 1988; Smith et al., 1988). У нормі ці протеїни містяться у внутрішньоклітинних везикулах, тільки при активації клітин медіаторами запалення вони опиняються на поверхні вмонтованими в плазматичну мембрану.

Стимуляторами утворення та експресії адгезивних білків в ендотеліоцитах є ендотоксини бактерій, інтерлейкін-1 (IL-1) та фактор некрозу пухлин (TNF). Під впливом цих агентів на поверхні ендотеліальних клітин з'являються молекули ELAM-1 (endothelial leukocyte adhesion molecule-1) та ICAM-1 (intercellular adhesion molecule-1) (рис. 55). Перші - забезпечують взаємодію ендотеліоцитів з нейтрофілами, а другі - беруть участь в адгезії нейтрофілів, моноцитів та лімфоцитів. Разом з тим є повідомлення про те, що ендотеліальні клітини *in vitro* можуть вивільнювати гуморальний фактор, який, навпаки, пригнічує адгезію лейкоцитів (Wheeler et al., 1988).

Рис. 55 Адгезивні молекули лейкоцитів (LFA-1, MO-1, P150) та ендотеліальних клітин (ELAM-1, ICAM-1)



Показано, що під впливом деяких стимулів (наприклад, ліпополісахаридів) ендотеліоцити здатні самостійно продукувати інтерлейкін-1, гранулоцит-макрофаг-колонієстимулятивний фактор (GM-CSF), інтерлейкін-6-подібну речовину (Libby, 1987). Ендотелій пупкової вени людини, крім того, синтезує особливий фактор, що посилює хемотаксис моноцитів (Berliner et al., 1986).

Наведені дані свідчать про те, що ендотеліальні клітини можуть відігравати важливу роль у розвитку запалення венозної стінки й пов'язаних з ним процесів тромбоутворення.

Ще один цікавий аспект взаємодії ендотелію з клітинами крові – участь у здійсненні імунних реакцій. Ця властивість у більшій мірі притаманна ендотеліальним клітинам венул та дрібних вен. Тривалий час уважали, що пере-

робка і презентація антигенів Т-лімфоцитам є винятково функцією макрофагів. Після того, як Pober і Gimbrone (1982) та Wagner et al. (1985) показали, що за певних умов можлива експресія на поверхні ендотеліальних клітин антигенів II класу головного комплексу гістосумісності, цілком імовірною стала участь ендотеліоцитів у кооперації з Т-лімфоцитами. Було встановлено, що під впливом γ -інтерферону в ендотеліальних клітинах відбувається швидка експресія Ia-антигенів, аналогічних антигенам HLA лейкоцитів. Після цього клітини ендотелію за механізмом "подвійного сигналу" можуть вступати у специфічний взаємозв'язок з відповідними Т-лімфоцитами й презентувати їм зосереджені в мембрані антигенні детермінанти (Geppert, Lipsky, 1985; Pober et al., 1986). Уважають, що саме така взаємодія започатковує гострі й хронічні реакції відторгнення трансплантатів (Libby, 1987).

Ендотеліальні клітини впливають на функції ще одного виду формених елементів крові – тромбоцитів. Про основні механізми тромбогенної й антитромбогенної дії ендотелію вже йшлося. Тут варто лише ще раз нагадати, що ендотеліальні клітини продукують фактор активації тромбоцитів (PAF) – сполуку, яка не тільки стимулює викидання гранул тромбоцитами та агрегацію кров'яних пластинок, а й спричинює деякі інші функціонально важливі ефекти, зокрема посилює експресію адгезивних білків на поверхні лейкоцитів і в такий спосіб сприяє прилипанню останніх до ендотелію. Окрім того, PAF, як уже зазначалось, виявляє досить сильні судинозвужувальні властивості, хоча в дуже малих концентраціях він, навпаки, зумовлює незначне розширення судин. Впливаючи на венули, PAF збільшує проникність судинної стінки в 100 разів сильніше, ніж гістамін. Показано, що PAF стимулює хемотаксис лейкоцитів (Robbins' Pathologic Basis of Diseases, 1989). З урахуванням вищезначеного є всі підстави думати, що PAF може відігравати важливу роль у патогенезі запалення венозної стінки.

Ендотеліальні клітини венозних судин утворюють і мають на своїй поверхні рецептори інтегринового типу, здатні взаємодіяти з колагеном, фібронектином, ламініном, фібриногеном (Cheresh et al., 1989; Languino et al., 1989). Лишається поки що не з'ясованим, яке значення мають ці рецептори в забезпеченні взаємодії ендотеліоцитів з іншими типами клітин.

3.1. Обмін речовин у венозній стінці за умов норми

Перші відомості про метаболізм венозних судин припадають на початок 60-х років, коли Pantesco et al. (1962) опублікували порівняльні дані про деякі показники енергетичного обміну в тканинах артерій і вен биків різного віку. Вони ж уперше порушили питання про взаємозв'язок виявлених відмінностей метаболізму артерій і вен з різною їх чутливістю до розвитку склеротичних уражень. Слід зауважити, що ця робота, яка, по суті, започаткувала біохемічний напрям у вивченні венозної стінки, побачила світ у той час, коли дослідження метаболізму артеріальних судин досягли своєї вершини. Адже саме 60-ті роки знаменували собою появу одразу трьох фундаментальних праць: "Metabolism parietis vasorum" (Praha, 1962), T.Zemplyni "Enzyme biochemistry of the arterial wall" (1968), J.E.Kirk "Enzymes of the arterial wall" (1969).

Проведені пізніше – у 70-80-х роках – дослідження обміну речовин у венозній стінці (Kresse et al., 1970; Zemplyni, Blankenhorn, 1972; Voth, Lell, 1973; Buddecke, 1976; Hashimoto et al., 1976; Laszt, 1976; Hellstrand et al., 1984; Lynch, Paul, 1987) виявили істотні, інколи досить несподівані, відмінності в метаболічних процесах, що відбуваються в тканинах артерій і вен.

У схематичній формі сучасні досягнення в галузі біохемії венозної стінки можна сформулювати у вигляді кількох таких положень:

1. Венозна стінка має дуже складний власний метаболізм; по суті, в ній представлено всі основні шляхи обміну, що є в інших органах та тканинах.
2. Інтенсивність багатьох метаболічних процесів у венозній стінці є набагато вища, ніж у стінці артеріальних судин. Це найперше стосується процесів енергетичного обміну; на відміну від артеріальної тканини, що їй властива виражена брадитрофність, венозна стінка поводить себе як дуже активна, з метаболічного погляду, структура.
3. Метаболізм венозної стінки в значній мірі підпорядковано виконанню основних функцій венозних судин. Така відповідність виявляє себе у венах набагато виразніше, ніж в артеріальних судинах.
4. Високий рівень обміну речовин у тканинах венозних судин може бути одним із чинників, що зумовлюють значну стійкість вен до дії багатьох патогенних агентів і до розви-

тку у венозній стінці дистрофічно-склеротичних уражень, зокрема атеро-склерозу.

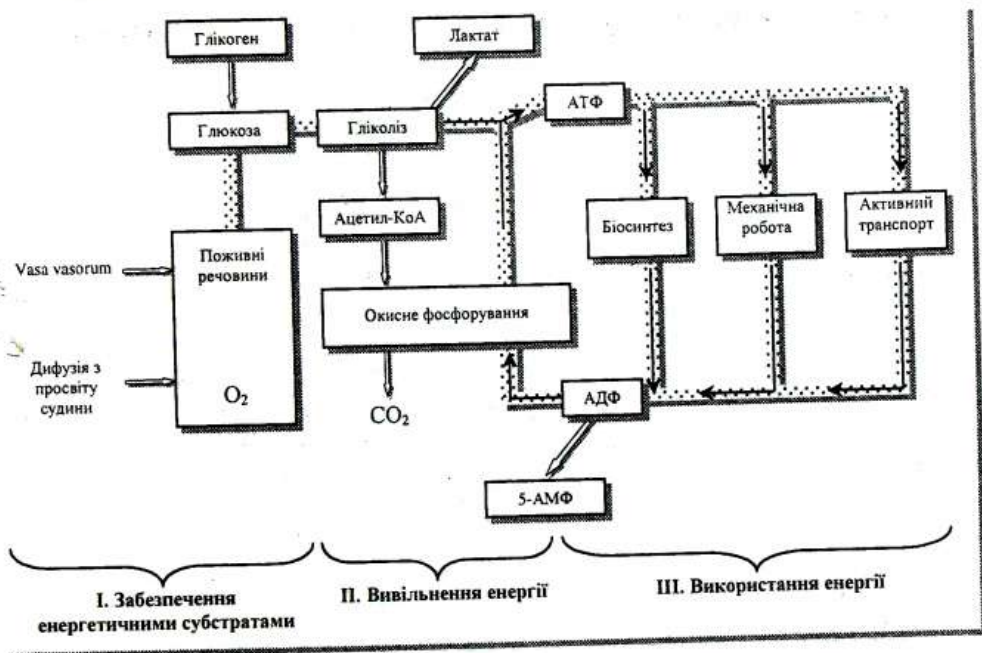
5. Розлади метаболізму венозної стінки можуть відігравати важливу роль у патогенезі хвороб венозної системи (варикозного розширення вен, флебосклерозу) та в розвитку недостатності венозних автотрансплантатів.

•Енергетичний обмін

Обмін енергії у венозній стінці, як і в інших органах та тканинах, може бути поділено на три етапи: 1) забезпечення клітин енергетичними субстратами; 2) вивільнення енергії поживних речовин; 3) використання енергії АТФ для виконання корисної роботи (механічної, осмотичної, біохемічної) (рис. 56).

Основні етапи обміну енергії в клітинах стінок кровоносних судин

Рис. 56



У главі 1 ми вже торкалися питань живлення венозної стінки. Тут тільки нагадаємо, що основним джерелом надходження поживних речовин і кисню до клітин венозних судин є *vasa vasorum*. Дифузія речовин безпосередньо з просвіту вен відіграє значно меншу роль.

На цей час накопичено велику кількість даних про те, що джерелами енергії у стінці артеріальних судин можуть бути всі класи поживних сполук (вуглеводи, жири, білки), а також проміжні продукти їхнього метаболізму (докладно див. монографію Ю.В.Биця й О.В.Атамана "Сравнительно-патолофизиологические аспекты энергообеспечения сосудистой стенки, 1999). Що стосується венозної стінки, то є лише дані про важливу роль вуглеводів в енергозабезпеченні венозних судин.

У виконаних нами дослідженнях було визначено величину дихального коефіцієнта (ДК) деяких артеріальних і венозних судин кролів за умов інкубації в розчині Кребса, що містить глюкозу в концентрації 10 ммоль/л. Отри-

мані дані (табл. 9) свідчать про те, що основним джерелом енергії у венозній стінці є вуглеводи, оскільки величина ДК усіх вивчених судин дуже близька до одиниці.

Таблиця 9

Дихальний коефіцієнт венозної й артеріальної тканин кролів при інкубації смужок кровоносних судин у розчині Кребса, що містить глюкозу (10 ммоль/л)

	M±m (6)
Задня порожниста вена	0,940±0,020
Ворітна вена	0,963±0,021
Черевна аорта	0,912±0,013
Легенева артерія	0,954±0,006

Примітка: у дужках - кількість тварин.

Для енергетичних потреб венозна стінка може використовувати як ендогенні запаси вуглеводів у вигляді глікогену, так і глюкозу, що надходить із позаклітинного середовища. Уважають, що екзогенна глюкоза є більш доступним джерелом енергії для скорочення, ніж глікоген (Paul, Hellstrand, 1984).

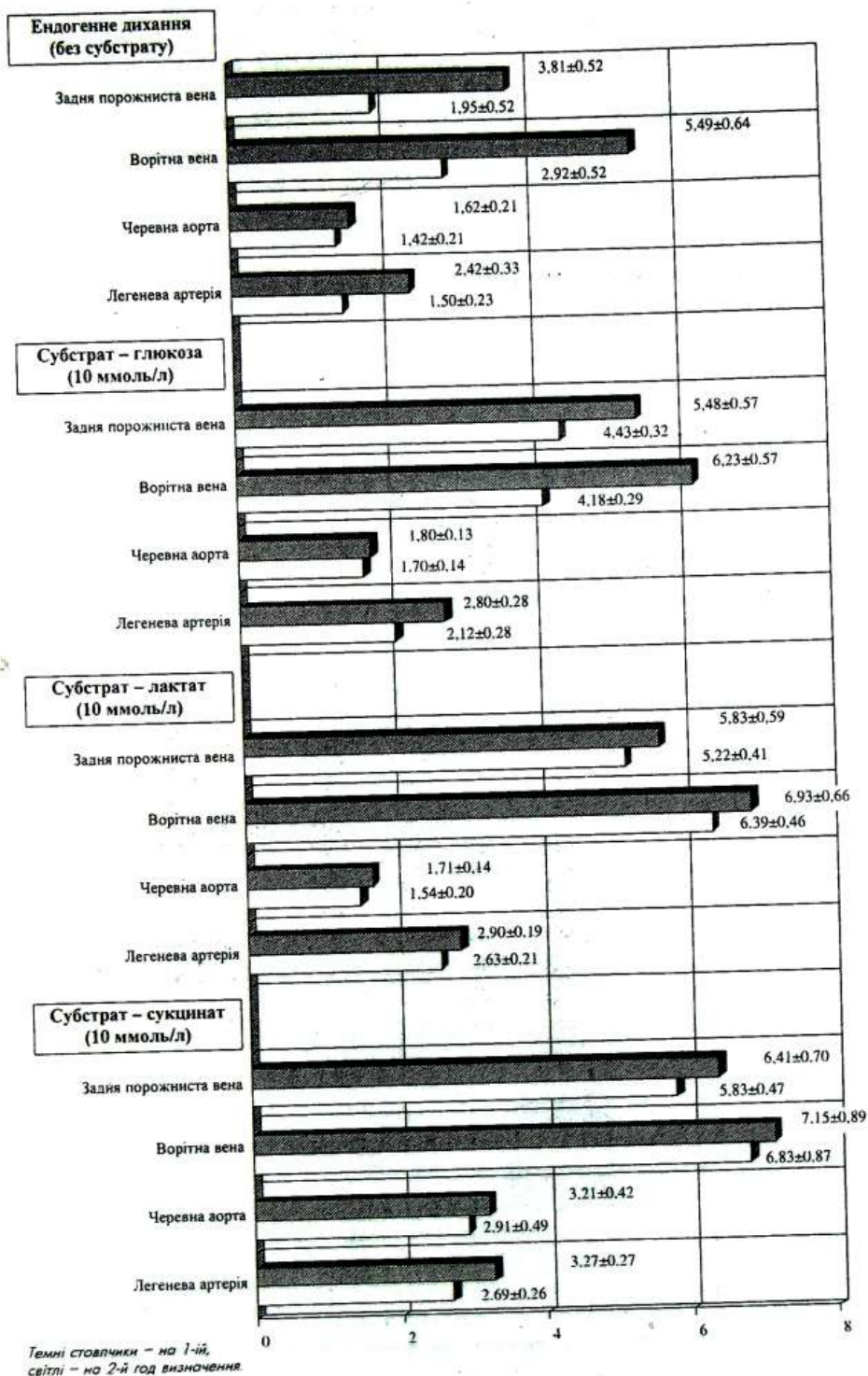
Одним з основних механізмів вивільнення енергії поживних речовин у венозній стінці є тканинне (клітинне) дихання. Про його інтенсивність можна робити висновок на підставі показника споживання кисню препаратами кровоносних судин (Q_{O_2}).

У проведених нами дослідженнях було вивчено поглинання кисню ізольованими спіральними смужками деяких венозних та артеріальних судин кролів, щурів і собак. Для цього послуговувалися манометричним методом у модифікації Ф.П.Тринуса (1963). Інкубацію смужок проводили в насиченому киснем розчині Кребса, до якого додавали один із субстратів окиснення: глюкозу, лактат чи сукцинат (усі в концентрації 10 ммоль/л). В окремих серіях дослідів вивчали споживання кисню в середовищі без субстрату - так зване ендогенне дихання. Реєстрацію інтенсивності споживання кисню здійснювали протягом двох годин.

Наведені на рис. 57 дані свідчать про те, що стінка венозних судин кролів виявляє значно більшу окисну активність, якщо порівнювати з препаратами артерій. Так, залежно від субстрату окиснення показник Q_{O_2} венозних судин у 2-6 разів перевищує рівень тканинного дихання артеріальної стінки.

Слід зазначити, що стінка венозних судин (як і артеріальних) може використовувати ендогенні джерела енергії, про що свідчить здатність препаратів вен споживати кисень за відсутності будь-яких зовнішніх енергетичних субстратів (ендогенне дихання). Однак, істотне зменшення інтенсивності окисних реакцій у венах, яке спостерігаємо на другій годині реєстрації Q_{O_2} , дає підстави для висновку про те, що, на відміну від артерій, ендогенні запаси енергетичних субстратів у венозній стінці не можуть тривалий час підтримувати сталу швидкість процесів тканинного дихання.

Інтенсивність споживання кисню (Q_{O_2} ; мкл·мг сухої тканини⁻¹·год⁻¹; $M \pm m$) Рис. 57
ізольованими спіральними смужками венозних і артеріальних судин кролів



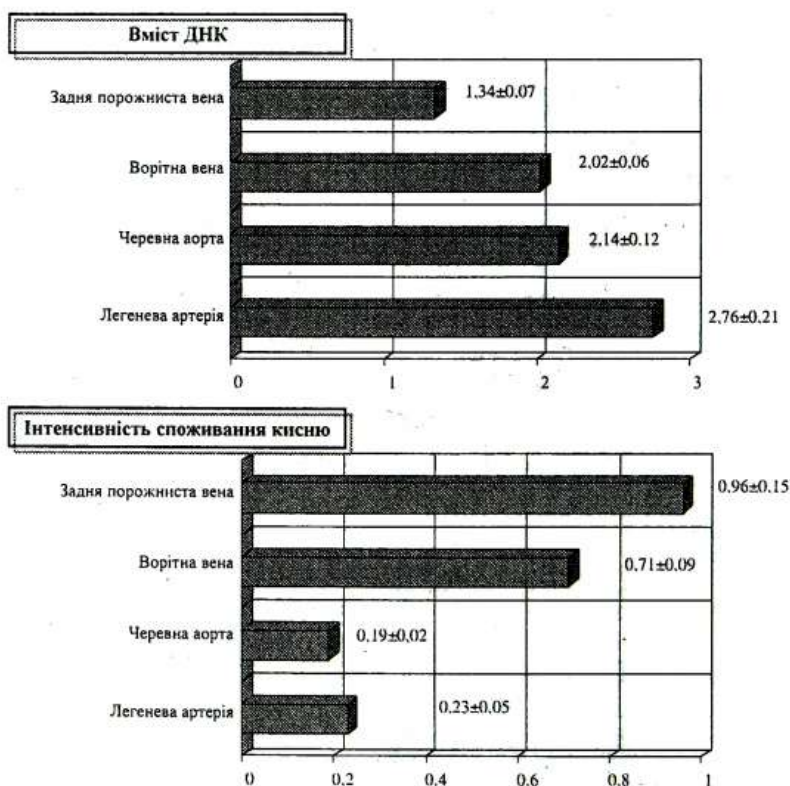
Темні стовпчики - на 1-й, світлі - на 2-й год визначення.

Q_{O_2}

Використання глюкози й лактату в наведених вище досліді дозволило виявити деякі метаболічні відмінності між венозними судинами, що їм притаманна (ворітна вена) і не притаманна (задня порожниста вена) спонтанно скорочувальна активність. Так, у стінці задньої порожнистої вени, на відміну від ворітної, має місце виражена стимуляція дихання під впливом глюкози й лактату вже на першій годині реєстрації споживання кисню (глюкоза – на 44%, лактат – на 50%). Цей ефект значно зростає на другій годині визначення Q_{O_2} (глюкоза – на 127%, лактат – на 167%). Натомість, у стінці ворітної вени стимулятивний вплив глюкози й лактату на споживання кисню протягом першої години досліді себе не виявляє, і тільки на другій годині він стає помітним (глюкоза – на 47%, лактат – на 117%). Таким чином, наведені дані свідчать про те, що обмін речовин у задній порожнистій вені кролів у більшій мірі, ніж у ворітній, залежить від екзогенних енергетичних субстратів.

Інтенсивність споживання кисню стінкою судин залежить від метаболічної активності її клітинних елементів, а тому за різного співвідношення клітин у тканинах різних судин порівняння показників тканинного дихання, що їх розраховано на одиницю маси сухої чи вогкої тканини, може виявитися некоректним.

Рис. 58 Уміст ДНК (мкг·мг тканини⁻¹; $M \pm m$) та інтенсивність споживання кисню венозними і артеріальними судинами кролів, розрахована на 1 мг ДНК тканини (мкл O_2 ·мкг ДНК⁻¹·год⁻¹; $M \pm m$)



Субстрат – глюкоза (10 ммоль/л).

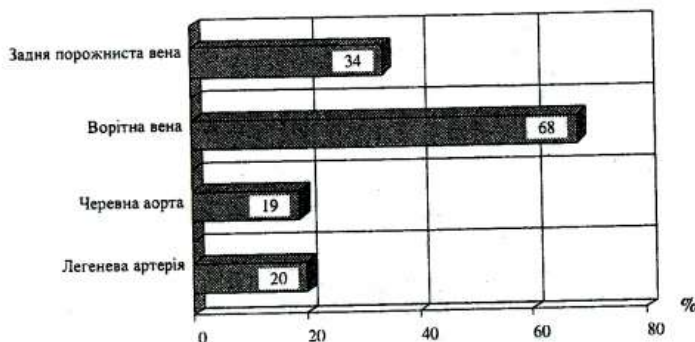
З урахуванням цього ми провели дослідження вмісту ДНК у вивчених венозних та артеріальних судинах. Адже відомо, що концентрація ДНК у тканині віддзеркалює вміст у ній клітинних елементів. Результати, представлені на рис. 58, показують, що відмінності в інтенсивності окисних процесів між венами та артеріями кролів мають справжній характер і не пов'язані з різним умістом клітинних і позаклітинних компонентів у їхніх тканинах.

Унесення в інкубаційний розчин йонів калію в концентрації, що викликає деполяризацію і скорочення гладких м'язів судин в ізометричному режимі (80 ммоль/л), дало можливість вивчити так званий супрабазальний рівень окисного метаболізму судинної стінки, що він відображає максимальні можливості систем тканинного дихання вивчених об'єктів (Lynch, Paul, 1983).

Наведені на рис. 59 дані показують, що найбільший приріст у споживанні кисню проти базального його рівня характерний для ворітної вени (68%); далі йдуть задня порожниста вена (34%), легенева артерія й черевна аорта (відповідно 20 і 19%). Це може означати, що потенціальні можливості тканинного дихання у венозних судинах набагато вищі, ніж в артеріальних. Якщо ж врахувати й те, що базальний рівень споживання кисню у венах вищий, ніж в артеріях, то можна дійти остаточного висновку про різну потужність окисних систем венозних і артеріальних судин. У перших вона набагато вища, ніж у других.

Приріст споживання кисню спіральними смужками вен і артерій кролів у відповідь на внесення у розчин KCl (80 ммоль/л)

Рис. 59

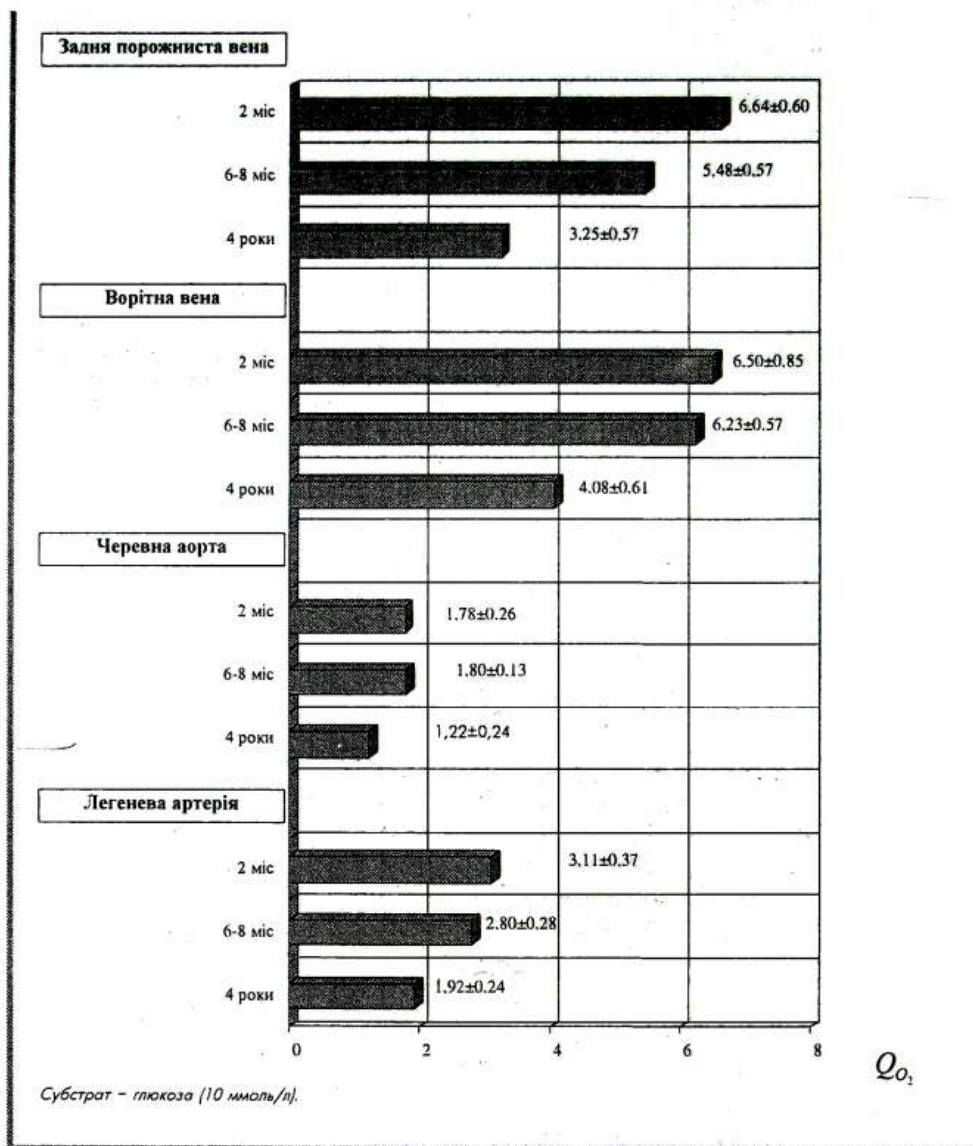


0% - базальний рівень споживання кисню нестимульованими препаратами.

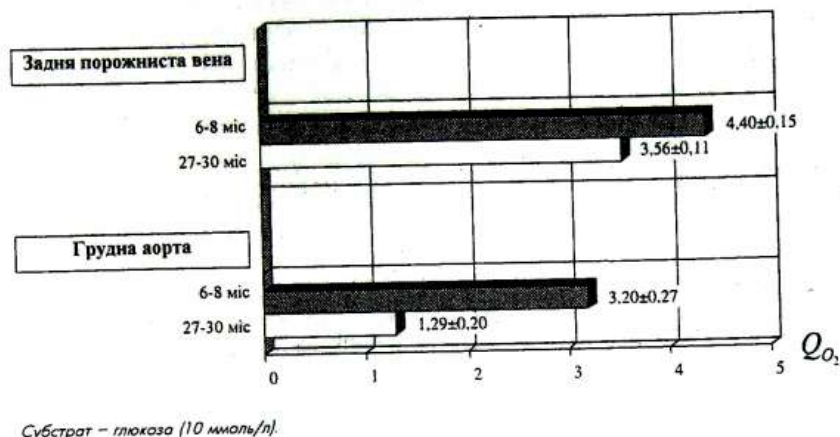
Окисна активність венозних судин кролів залежить від віку тварин (рис. 60). Процес старіння спричиняється до зменшення інтенсивності споживання кисню як венозними, так і артеріальними судинами. Ступінь падіння показників Q_{O_2} у венах і артеріях старих тварин (4 роки) майже однаковий і складає 30-40% від рівня споживання кисню судинами дорослих кролів (6-8 міс).

Вивчення процесів тканинного дихання у венозній та артеріальній стінці щурів загалом підтверджує зроблений нами висновок про високу окисну активність венозних судин (рис. 61). Про це свідчить той факт, що інтенсивність споживання кисню ізольованими смужками задньої порожнистої вени щурів в 1,4 раза перевищує відповідного показника аорти. Старіння тварин веде до зменшення Q_{O_2} як в аорті, так і в порожнистій вені; але якщо в аортальній стінці інтенсивність окисних процесів падає в 2,5 раза, то в стінці порожнистої вени – тільки на 25%.

Рис. 60 Інтенсивність споживання кисню (Q_{O_2} ; мкл·мг сухої тканини⁻¹·год⁻¹; $M \pm m$) ізольованими спіральними смужками венозних і артеріальних судин кролів різного віку



На рис. 62 представлено дані про споживання кисню стегновими венами й артеріями собак. Як і в інших видів тварин, венозна стінка собак виявляє більшу окисну активність, ніж стінка артерій. Так, інтенсивність ендогенного дихання в стегновій вені була на 72% більша за відповідного показника стегнової артерії. Приблизно таку ж картину спостерігали й при внесенні в розчин деяких субстратів окиснення – глюкози та пірувату.



Аналіз літературних порівняльних даних щодо споживання кисню венозними та артеріальними судинами в основних рисах підтверджує зроблений нами висновок про більш високу окисну здатність вен (табл. 10).

Таблиця 10
Порівняльні дані про інтенсивність споживання кисню венозними та артеріальними судинами деяких видів тварин та людини (мкл O_2 ·мг сухої тканини⁻¹·год⁻¹)

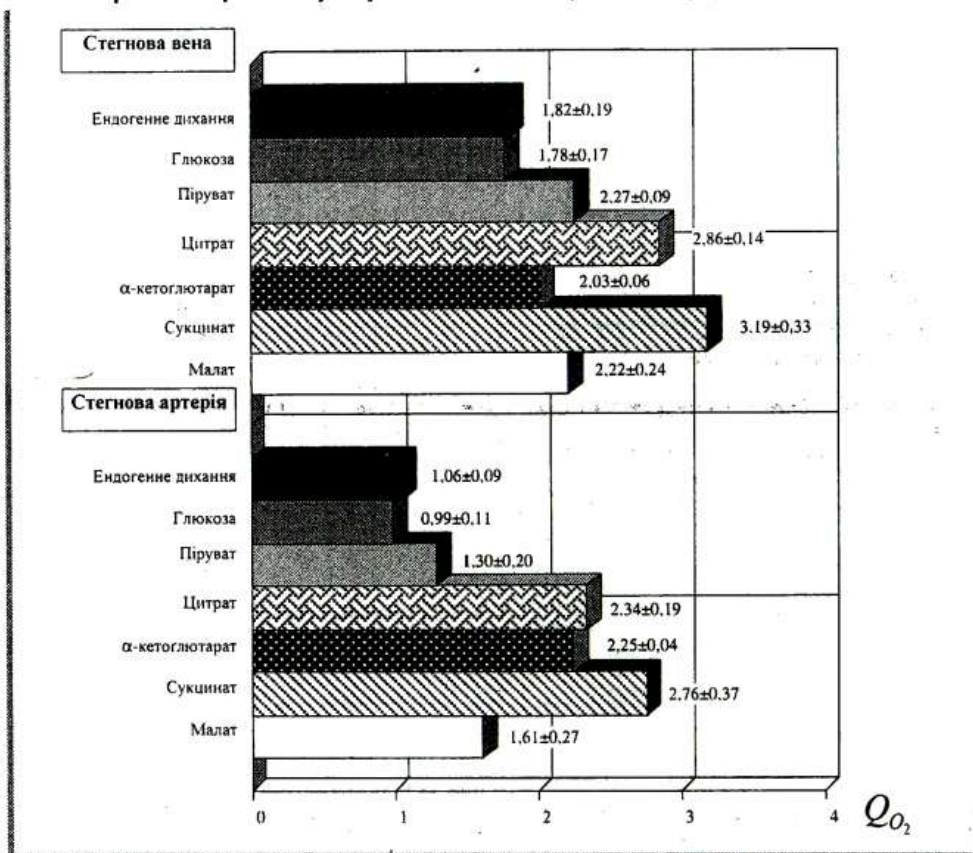
Вид тварин	Вік	Кровоносні судини	Субстрат окиснення	Споживання кисню	Посилання
Собаки		Задня порожниста вена	Сукцинат	0,56	Maier, Haimovici, 1957
		Черевна аорта	р-фенілєндіамін	1,38	
		Черевна аорта	Сукцинат	1,87	
Бици	2 роки	Задня порожниста вена	Глюкоза	0,72	Kresse et al., 1970
		Черевна аорта		0,40	
	Молоді	Задня порожниста вена		5,04*	Pantesco et al., 1962
		Черевна аорта		4,18	
	Старі	Задня порожниста вена		1,92	
		Черевна аорта		3,11	
Людина	1 день-17 років	Нижня порожниста вена	Сукцинат	1,54	Maier, Haimovici, 1965
		Черевна аорта	р-фенілєндіамін	2,20	
	21-73 роки	Нижня порожниста вена	Сукцинат	0,72	
		Черевна аорта	р-фенілєндіамін	1,08	
		Черевна аорта	Сукцинат	1,66	
	Черевна аорта	р-фенілєндіамін	2,20		
	Черевна аорта	Сукцинат	0,53		
		Черевна аорта	р-фенілєндіамін	0,59	

Примітка: * - у роботі Pantesco et al. (1962) споживання кисню наведено в мкмоль·г вогкої тканини⁻¹·год⁻¹.

Випадають з цього ряду закономірностей тільки дані Maier і Haimovici (1957) про інтенсивність споживання кисню аортою і порожнистою веною собак за умов використання деяких субстратів окиснення – сукцинату та р-фенілєндіаміну. У дослідях із сукцинатом Q_{O_2} венозної стінки виявився в 3 рази, а при використанні р-фенілєндіаміну – у 1,5 рази нижчим за відповідного показника черевної аорти. Водночас ці ж автори наводять дані про те,

що окисна активність стінки нижньої порожнистої вени людей істотно вища, якщо порівнювати з аортальною тканиною. Так, при внесенні в середовище сукцинату споживання кисню венозною стінкою людей віком до 17 років складало 214%, а віком 21-73 роки – 313% по відношенню до Q_{O_2} аорти. Інтенсивність тканинного дихання в присутності р-фенілендіаміну у венозній стінці людей першої вікової групи становила 204%, а другої – 373%, порівнюючи з аортою. Автори виявили, що зі збільшенням віку в людей істотно зменшується Q_{O_2} аортальної стінки, тимчасом як у венах цей показник лишається без змін. Зовсім іншу картину спостерігали Pantesco et al. (1962), вивчаючи тканинне дихання артерій і вен молодих та старих биків. Якщо Q_{O_2} в аортальній стінці зменшувався в 1,3 раза, то в стінці нижньої порожнистої вени – аж у 2,5 раза.

Рис. 62 Споживання кисню (Q_{O_2} ; мкл·мг сухої тканини⁻¹·год⁻¹; $M \pm m$) ізольованими смужками стегнових вен і артерій собак при використанні різних субстратів окиснення (10 ммоль/л)



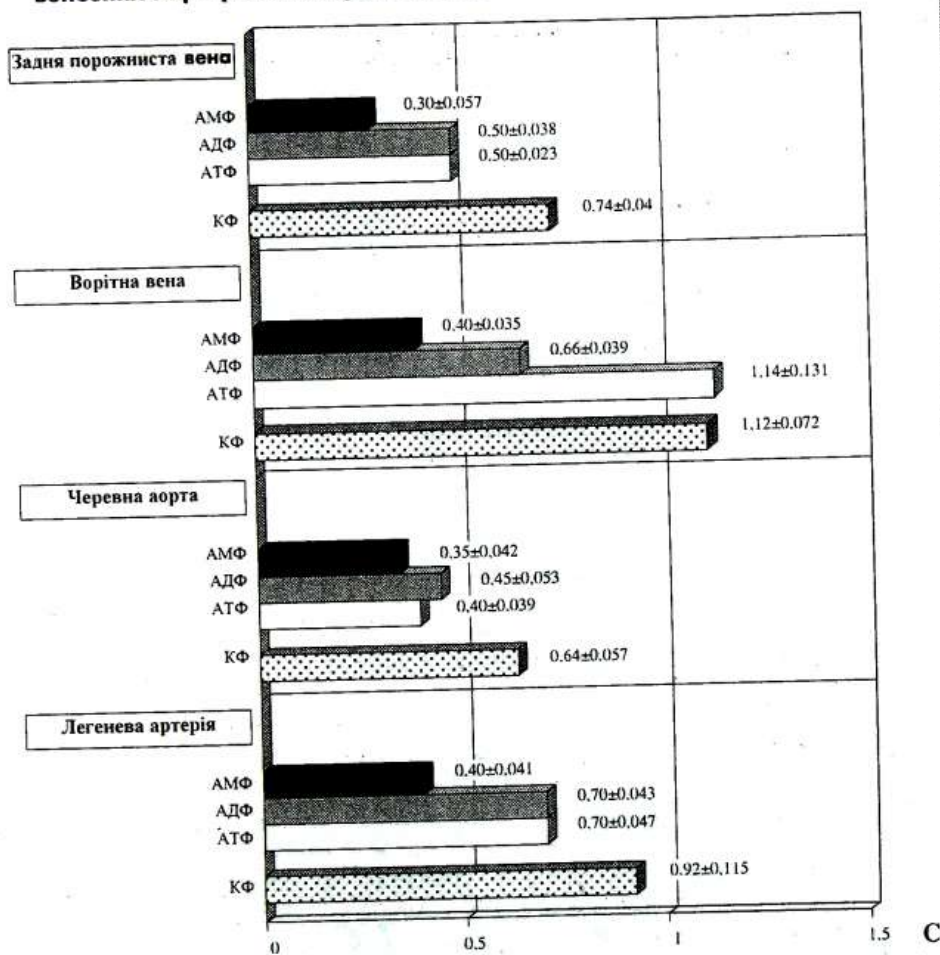
Важливою характеристикою процесів енергетичного обміну у венозній стінці є забезпеченість її клітин високоенергетичними сполуками – АТФ, АДФ, креатинфосфатом. Безперечно, центральне місце серед них посідає АТФ. За рахунок акумульованої в його зв'язках енергії у стінці венозних судин здійснювано такі процеси: 1) механічну роботу, що її виконують гладкі м'язові клітини та ендотеліоцити (скорочення); 2) активний транспорт речовин (робота Na-K- та Ca-насосів, піноцитоз); 3) біосинтез речовин (білків, ліпідів, вуглеводів, нуклеїнових кислот); 4) активацію субстратів, що зазнають

у подальшому катаболічних перетворень (фосфорування глюкози, фруктозо-6-фосфату; утворення КоА-похідних жирових кислот); 5) фосфорування ферментів та неферментних білків з наступними змінами функціональних властивостей їхніх молекул; 6) утворення універсального внутрішньоклітинного посередника – цАМФ.

У виконаних нами дослідженнях було вивчено вміст вільних аденінових нуклеотидів та креатинфосфату в тканинах венозних та артеріальних судин кролів (рис. 63).

Уміст (С; мкмоль·г тканини⁻¹; M±m) вільних аденінових нуклеотидів (АМФ, АДФ, АТФ) та креатинфосфату (КФ) у стінці венозних і артеріальних судин кролів

Рис. 63



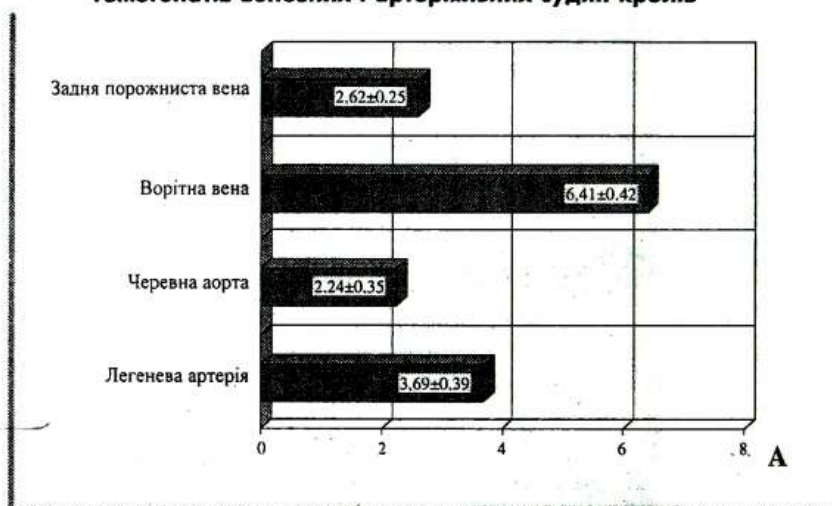
Привертає до себе увагу особливе, з-поміж інших вивчених судин, місце, що його посідає ворітна вена за показниками забезпеченості клітин високоенергетичними сполуками. Так, уміст АТФ і креатинфосфату в її стінці значно вищий за концентрацію цих сполук у тканинах аорти, легеневої артерії і порожнистої вени. Такі дані добре узгоджуються з результатами роботи Voth і Lell (1973), в якій було показано, що вміст АТФ і креатинфосфа-

ту у ворітній вені кролів у кілька разів перевищує відповідного показника задньої порожнистої вени.

Ще одна відмінна риса ворітної вени – більш висока, як порівняти з іншими судинами, питома вага АТФ у системі вільних аденінових нуклеотидів. Так, уміст АТФ (по відношенню до сумарної концентрації вільних аденінових нуклеотидів) у стінці ворітної вени складає 51,8%, тимчасом як у задній порожнистій вені – 38,5%, черевній аорті – 33,7%, легеневої артерії – 38,9%.

Ворітна вена виявляє високу активність креатинкінази (рис. 64). За цим показником вона в кілька разів переважає інші кровоносні судини, що й не дивно, якщо врахувати високу концентрацію креатинфосфату в її стінці.

Рис. 64 Креатинкіназна активність (А; умовн.од.·мг білка⁻¹; M±m) гомогенатів венозних і артеріальних судин кролів



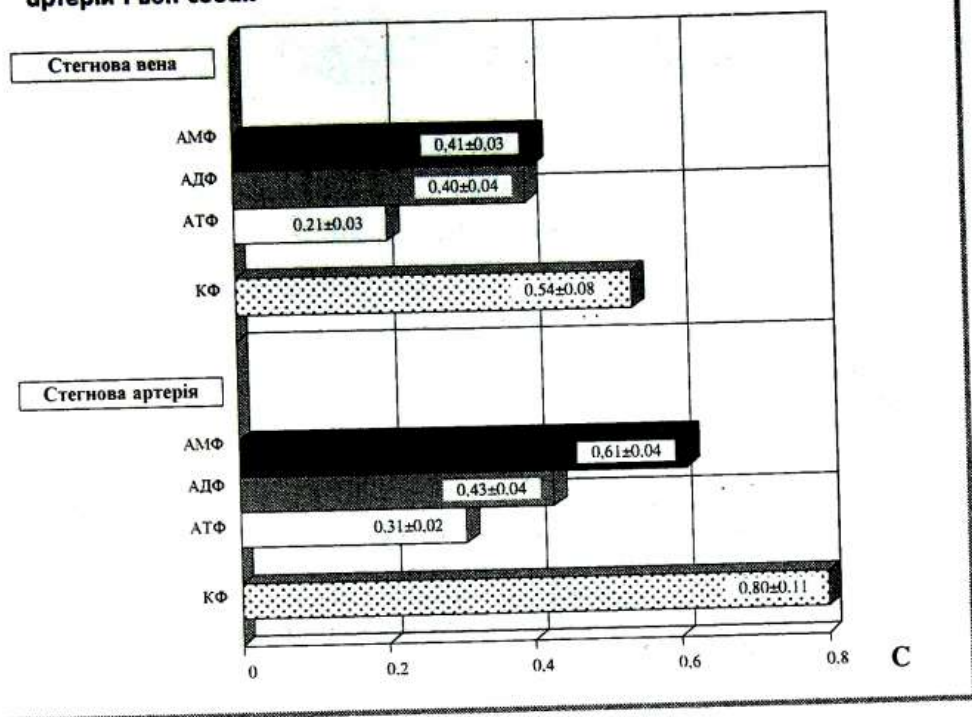
Дані про вміст вільних аденінових нуклеотидів та креатинфосфату в тканинах стегової вени і артерії собак наведено на рис. 65. Вони свідчать, що загальна концентрація цих сполук, так само як і окремих компонентів системи, у венозній стінці є дещо менша, ніж в артеріальній тканині.

Загалом слід зазначити, що валові показники енергозабезпечення судинної стінки, до яких належить уміст високоенергетичних сполук, самі собою ще не характеризують рівень енергетичного обміну в судинах. Оскільки концентрація АТФ у клітинах залежить від інтенсивності двох протилежно спрямованих процесів – ресинтезу й утилізації, то можна думати, що низький уміст цієї сполуки в тканинах судин зумовлено або низькою інтенсивністю процесів утворення АТФ, або високою АТФазною активністю. Очевидно, що в різних судинах (артеріях і венах) в основі низького рівня високоенергетичних сполук у тканинах можуть лежати зовсім різні причини.

Енергію, накопичену в макроергічних зв'язках АТФ під час катаболічних перетворень поживних речовин, клітинні структури венозної стінки використовують для виконання трьох видів роботи: механічної, осмотичної і хемічної. Вивільнення й перетворення енергії АТФ у венозній стінці відбувається за участю АТФаз – ферментів, що забезпечують гідролітичне розщеплення АТФ.

Уміст (С; мкмоль·г тканини⁻¹; M±m) вільних аденінових нуклеотидів (АМФ, АДФ, АТФ) та креатинфосфату (КФ) у стінці стегнових артерій і вен собак

Рис. 65



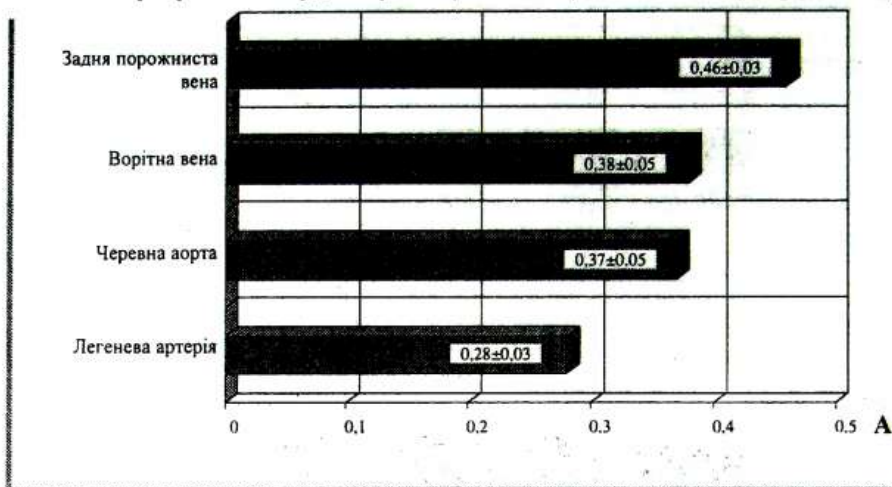
Проведені нами порівняння загальної АТФазної активності гомогенатів артерій і вен кролів (рис. 66) свідчать про дуже високу швидкість гідролізу АТФ тканиною задньої порожнистої вени. Цей факт перебуває у відповідності з наведеними вище даними про більш високу, якщо порівнювати з артеріями, екто-АТФазну активність ендотелію цієї венозної судини.

•Вуглеводний обмін

Основним джерелом енергії у венозній стінці, як уже зазначалося, є вуглеводи, про що свідчать величини дихального коефіцієнта, близькі до 1,0. Беручи це до уваги, можна вважати, що основними валовими показниками, які відображають інтенсивність обміну вуглеводів у венозних судинах, є споживання глюкози та кисню, вивільнення молочної кислоти і продукування АТФ.

У проведених нами дослідах *in vitro* було вивчено інтенсивність катаболізму глюкози в тканинах венозних і артеріальних судин кролів. Спіральні смужки артерій і вен поміщали в спеціальні скляні судини, з'єднані з манометрами Варбурга. Пасивного натягу смужок не створювали, що дозволяло вивчати мінімальний - так званий базальний - рівень енергетичного обміну артерій і вен. Інкубацію препаратів здійснювали в розчині Кребса впродовж 3-х годин. Початкова концентрація глюкози в інкубаційному розчині становила 10 ммоль/л, газовим середовищем був кисень, температуру підтримували на рівні 37,4°C.

Рис. 66 Загальна АТФазна активність (А) гомогенатів венозних і артеріальних судин кролів (мкмоль Р_i · мг тканини⁻¹ · 15 хв⁻¹; М±m)



Обрана методика проведення дослідів дала можливість одночасно визначати інтенсивність споживання кисню (J_{O_2}), поглинання глюкози (J_G), утворення молочної кислоти (J_{LA}). Реєстрація зазначених показників дозволяла розрахунковим методом визначити інтенсивність утворення АТФ смужками судин (J_{ATP}). В основу розрахунків J_{ATP} було покладено такі вихідні положення (Peterson, Paul, 1974).

1. За умов дослідів джерелом енергії в кровеносних судинах є вуглеводи (глюкоза).

2. При гліколітичному розщепленні 1 моль глюкози утворюється 2 моль молочної кислоти. Для окиснення 1 моль глюкози до кінцевих продуктів CO_2 й H_2O потрібно 6 моль O_2 .

3. Увесь поглинений судинною стінкою кисень використовувано в процесах тканинного дихання.

4. У стінці судин показник $P/O=2,3$, у зв'язку з чим при окисненні 1 моль глюкози до кінцевих продуктів утворюється 29,6 моль АТФ. При гліколітичному розщепленні 1 моль глюкози дає 2 моль АТФ.

З урахуванням цього було виконано такі розрахунки:

1) кількість глюкози, що вона перетворилася в молочну кислоту:

$$J_{G \rightarrow LA} = 1/2 J_{LA};$$

2) кількість глюкози, що зазнала повного окиснення до CO_2 й H_2O :

$$J_{G \rightarrow CO_2} = 1/6 J_{O_2};$$

3) розрахункова кількість поглиненої глюкози:

$$J_G = 1/2 J_{LA} + 1/6 J_{O_2};$$

4) співвідношення гліколізу і повного окиснення в утилізації глюкози:

$$\frac{J_{G \rightarrow LA} \cdot 100}{J_{G \rightarrow LA} + J_{G \rightarrow CO_2}} = \% \text{ гліколізу};$$

$$\frac{J_{G \rightarrow CO_2} \cdot 100}{J_{G \rightarrow LA} + J_{G \rightarrow CO_2}} = \% \text{ повного окиснення};$$

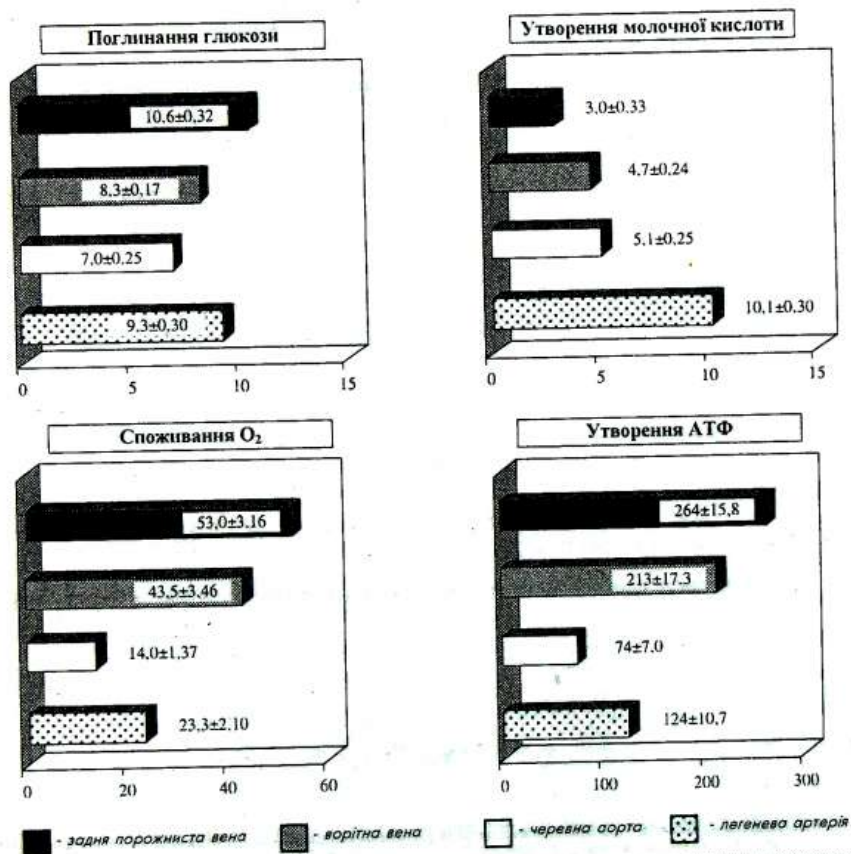
5) інтенсивність утворення АТФ:

$$J_{ATP} = J_{LA} + 4,9J_{O_2}$$

Отримані в цих експериментах дані наведено на рис. 67. Аналіз показує, що серед вивчених судин найбільшу інтенсивність поглинання глюкози виявляє стінка задньої порожнистої вени, а найменшу – черевна аорта. Інтенсивність споживання кисню й ресинтезу АТФ у венозних судинах була в 4-5 разів вища, ніж у черевній аорті, і в 2 рази, як порівняти з легеневою артерією. Водночас, продукування молочної кислоти тканинами артеріальних судин (особливо легеневої артерії) було більшим за показника J_{LA} вен, що могло свідчити про різну активність окисних і гліколітичних процесів в артеріях і венах.

Деякі валові показники катаболізму глюкози в стінці венозних і артеріальних судин кролів (мкмоль·г⁻¹·год⁻¹; M±m)

Рис. 67

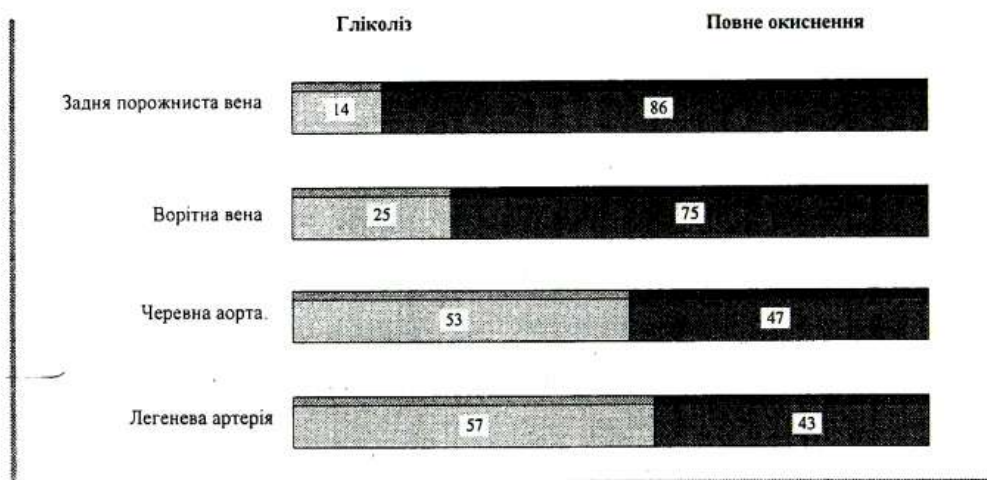


Проведені розрахунки показали, що в черевній аорті й легеневій артерії приблизно однакові кількості глюкози зазнають гліколітичних перетворень і розпаду до кінцевих продуктів (рис. 68). У той же час у стінці венозних су-

дин провідним механізмом використання поглиненої глюкози є повне її окиснення.

Дані про інтенсивність гліколітичних процесів у стінці вивчених кровоносних судин можна доповнити й відомостями про активність лактатдегідрогенази (ЛДГ) – одного з ключових ферментів гліколізу (рис. 69). Найменшу активність ЛДГ виявлено в задній порожнистій вені, в якій зареєстровано й найменші кількості утвореної молочної кислоти. Що стосується ворітної вени, то для неї характерний дуже високий рівень активності ЛДГ. З урахуванням низької інтенсивності утворення лактату в аеробних умовах цей факт, мабуть, відображає високі потенціальні можливості гліколітичних систем ворітної вени, що їх може бути реалізовано або за умов анаеробіозу, або при значному підвищенні функціонального навантаження.

Рис. 68 Процентне співвідношення гліколізу і повного окиснення в утилізації глюкози тканинами венозних і артеріальних судин кролів



У таблиці 11 наведено дані про фактичне й отримане за допомогою розрахунків споживання глюкози стінкою артерій і вен кролів.

Таблиця 11
Фактичне (J_{G-f}) й розраховане (J_{G-c}) поглинання глюкози стінкою венозних і артеріальних судин кролів ($\text{мкмоль} \cdot \text{г}^{-1} \cdot \text{год}^{-1}$; $M \pm m$)

	J_{G-f}	J_{G-c}	$J_{G-f} - J_{G-c}$	p
Задня порожниста вена	$10,6 \pm 0,32$	$10,33 \pm 0,40$	$0,27 \pm 0,35$	$>0,05$
Ворітна вена	$8,3 \pm 0,17$	$9,62 \pm 0,39$	$-1,31 \pm 0,53$	$<0,05$
Черевна аорта	$7,0 \pm 0,25$	$4,87 \pm 0,18$	$2,13 \pm 0,13$	$<0,05$
Легенева артерія	$9,3 \pm 0,30$	$8,94 \pm 0,25$	$0,36 \pm 0,45$	$>0,05$

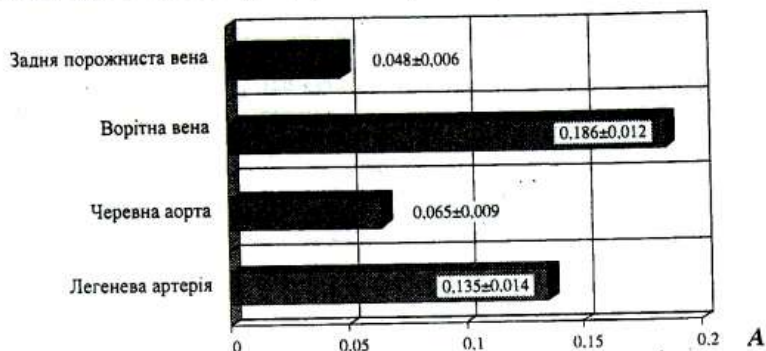
Примітка: p – показник статистичної вірогідності.

Як впливає з таблиці, тільки в стінці задньої порожнистої вени й легеневої артерії розраховані значення J_G збігаються з отриманими в досліді. Поглинання глюкози препаратами ворітної вени виявилось меншим за роз-

рахункові величини. Це могло свідчити про те, що в тканині задньої порожнистої вени нарівні з глюкозою джерелом енергії може бути й глікоген.

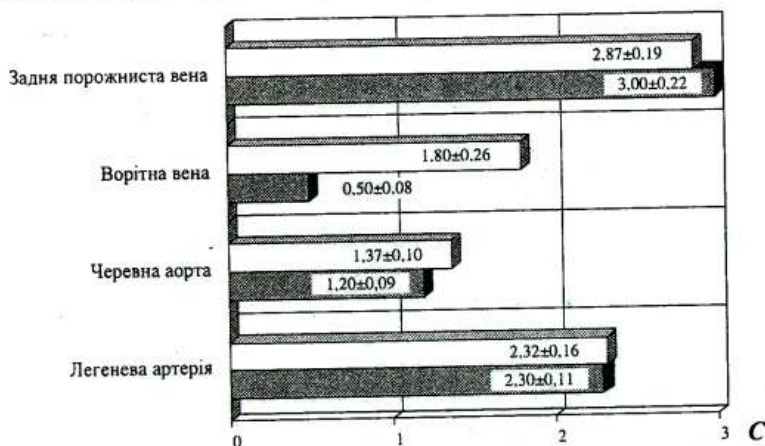
Аби перевірити це припущення ми вивчили вміст глікогену в стінці артерій і вен до та після 3-годинної інкубації препаратів судин (рис. 70).

Активність лактатдегідрогенази (А; мкмоль НАДН·мг білка⁻¹·хв⁻¹; M±m) у гомогенатах венозних і артеріальних судин кролів Рис. 69



При порівнянні вихідних величин виявилось, що вміст глікогену найвищий у стінці задньої порожнистої вени і найменший – у черевній аорті. Через 3 год від початку інкубації кількість глікогену в тканині ворітної вени істотно (майже в 4 рази) зменшувалася, тимчасом як в інших судинах вона залишалася без змін. Це могло означати, що від'ємний баланс між фактичною й розрахованою інтенсивністю поглинання глюкози тканиною ворітної вени зумовлено використанням глікогену для енергетичних потреб.

Уміст глікогену (С; мкмоль·г⁻¹; M±m) у венозній і артеріальній тканині кролів до (світлі стовпчики) і після (темні стовпчики) 3-годинної інкубації препаратів судин в аеробних умовах Рис. 70



У стінці черевної аорти фактичне споживання глюкози виявилось істотно вищим за отримане розрахунковим методом. Одним із пояснень цього може бути використання глюкози й на інших (крім гліколізу та повного окиснення) метаболічних шляхах, зокрема в реакціях пентозного циклу. Про інтенсивність останнього можна робити висновки на підставі активності ключових його ферментів. Дані про один із них – глюкозо-6-

фосфатдегідрогеназу (Г-6-ФДГ) - наведено на рис. 71. Можна бачити, що Г-6-ФДГ є в тканинах усіх вивчених судин - як артеріальних, так і венозних. Мінімальну активність цього ферменту виявлено у ворітній вені, максимальну - у легеневій артерії. Є сенс зазначити, що одержані нами дані не підтверджують висновок Beaconsfield (1962) про те, що пентозний цикл у стінці венозних судин активно не функціонує. Як тоді можна пояснити високу активність у венах глутатіонпероксидазної системи (див. розділ 4.2.), діяльність якої тісно пов'язана з реакціями цього циклу?

Рис. 71 Активність глюкозо-6-фосфатдегідрогенази (А; нмоль НАДФН·мг білка⁻¹·хв⁻¹; $M \pm m$) у тканинах венозних і артеріальних судин кролів



Таким чином, проведені нами дослідження свідчать про високий рівень процесів вуглеводного обміну в стінці венозних судин кролів. Цей висновок підтверджують і результати цілої низки робіт, що в них вивчення біохімічних характеристик венозної стінки проводилось на інших видах тварин.

Так, Hashimoto et al. (1976), використовуючи гістохімічні методи дослідження, виявили у стегновій вені щурів високу активність ферментів анаеробного й аеробного шляхів катаболізму вуглеводів: альдолази, лактат-, ізоцитрат-, сукцинат- та малатдегідрогенази. Максимальною активність цих ферментів була в медії венозних судин. В адвентиції вона виявилась меншою, ніж у середній і внутрішній оболонках. На жаль, автори не порівнюють одержані результати з даними вивчення відповідних ферментів артеріальної стінки, що не дозволяє зробити висновок про існування певних відмінностей у характері та інтенсивності вуглеводного обміну в стінках артерій і вен щурів.

Інформація про перебіг обміну вуглеводів у венозній та артеріальній стінці собак суперечлива. За даними однієї групи дослідників, метаболічна активність венозної тканини собак нижча, ніж артерій. До такого висновку дійшли Maier і Haimovici (1957), вивчаючи інтенсивність споживання кисню (див. вище), та Beaconsfield (1962), порівнюючи деякі показники вуглеводного обміну підколінних артерій і вен. Останній наводить дані про те, що інтенсивність поглинання глюкози, утворення CO₂ і лактату в стінці підколінної вени майже вдвічі менша, ніж у стінці однойменної артерії. Слід, однак, зауважити, що проведені Beaconsfield порівняння не враховували наявних відмінностей у клітинному складі вивчених кровоносних судин.

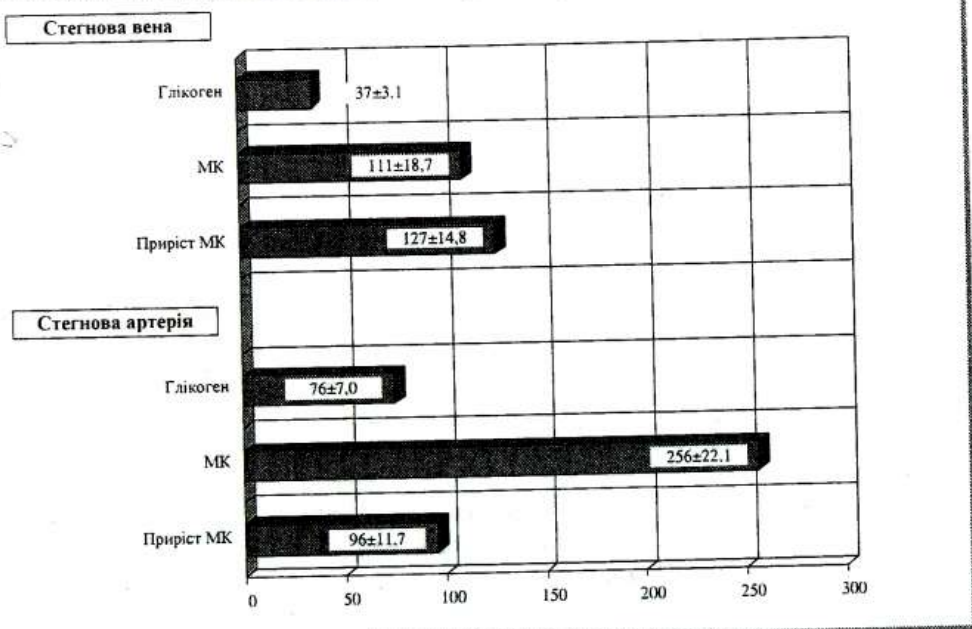
Друга група дослідників наводить дані про те, що венозна стінка собак виявляє високу інтенсивність обмінних процесів. За деякими показниками метаболічна активність венозної тканини значно вища за таку артерій.

Так, Zempenyi і Blankenhorn (1972), аналізуючи ізоферментний спектр лактатдегідрогенази, показали, що в стінці задньої порожнистої вени собак переважають аеробні фракції цього ферменту (ЛДГ₁ та ЛДГ₂), тимчасом як у грудній аорті – анаеробні ізоферменти (ЛДГ₄ й ЛДГ₅). Цей факт може свідчити про те, що у венозній стінці аеробні процеси катаболізму вуглеводів мають значення істотно більше, ніж у стінці аорти.

У проведених нами дослідженнях (О.В.Атаман, 1980) було визначено вміст глікогену та преформованої молочної кислоти в стінці стегнових артерій і вен собак, а також приріст концентрації лактату в тканинах цих судин після одноденної їх інкубації в розчині Кребса з глюкозою (10 ммоль/л) за анаеробних умов. Дані, наведені на рис. 72, показують, що стінка стегнової вени містить меншу кількість глікогену й молочної кислоти, якщо порівнювати з однойменною артерією. Потенціальні ж можливості гліколізу, визначені за приростом лактату в анаеробних умовах, у вивчених судинах мало відрізнялися між собою.

Уміст глікогену й молочної кислоти (МК) у венозній і артеріальній стінці собак та приріст концентрації МК у тканинах судин після 1-годинної їх інкубації в анаеробних умовах (в мг·100 г⁻¹; M±m)

Рис. 72

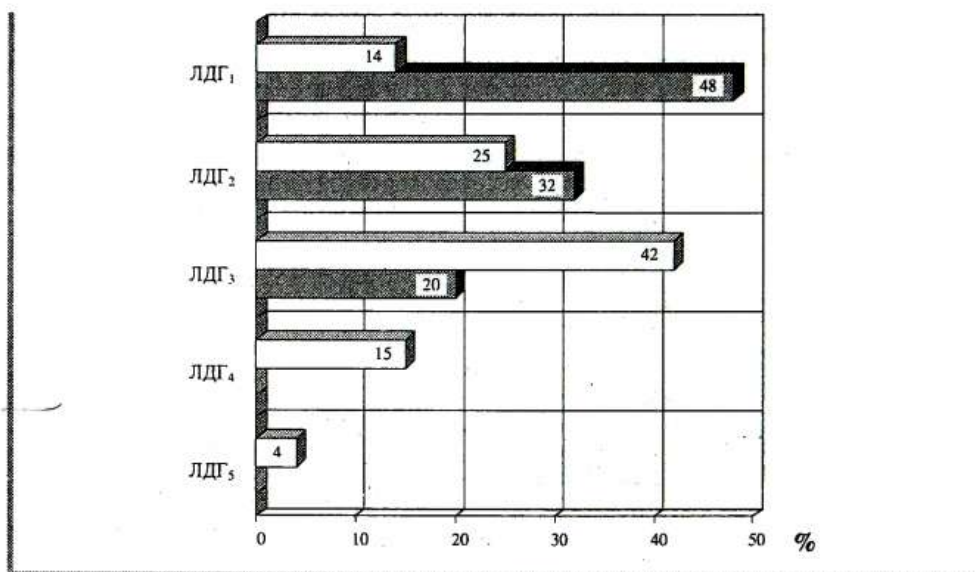


Висока метаболічна активність характерна і для венозних судин свиней. Переважання в тканині задньої порожнистої вени ізоферментів лактатдегідрогенази – ЛДГ₁ і ЛДГ₂, а в тканині аорти – ЛДГ₄ і ЛДГ₅ (рис. 73) стало основою для висновку про те, що роль аеробних механізмів енергозабезпечення у венозній стінці набагато вища, ніж в артеріальній.

Проведені в кількох лабораторіях порівняльні дослідження вуглеводного обміну венозної й артеріальної стінки биків знову ж таки свідчать про високу метаболічну активність венозної тканини. Зокрема, було показано, що інтенсивність споживання кисню стінкою задньої порожнистої вени майже в 2

рази вища за окисну активність аорти, а частка повного окиснення в утилізації глюкози у венах більша, ніж в артеріяльних судинах (Pantesco et al., 1962; Kresse et al., 1976; Buddecke, 1976). У той же час інтенсивність поглинання глюкози й утворення молочної кислоти, а також роль гліколізу в розщепленні глюкози клітинами венозної стінки виявилися меншими, якщо порівнювати з артеріяльними судинами. Вартим уваги є той факт, що в артеріях молочна кислота утворюється переважно за рахунок екзогенної глюкози, тимчасом як у венах – з ендogenous джерел, зокрема із глікогену, уміст якого у венозній стінці більший, ніж в артеріяльній (Fruschelli, Comparini, 1967; Kresse et al., 1970).

Рис. 73 Ізоферментний спектр лактатдегідрогенази (ЛДГ) у тканинах аорти (світлі стовпчики) та нижньої порожнистої вени (темні стовпчики) свиней (за Zemplenyi, 1974)



Відмінності характеру та інтенсивності вуглеводного обміну венозних і артеріяльних судин биків стають ще виразнішими, якщо врахувати, що вміст ДНК у венозній тканині, особливо молодих тварин, істотно нижчий, ніж у тканині артерій. Розрахунки показали, що кількість клітинних ядер на 1 г вогової тканини в задній порожнистій вені биків складає $2,8 \cdot 10^7$, тимчасом як в аортальній стінці цей показник набагато вищий – $4,5 \cdot 10^7$ (Kresse et al., 1970).

Фундаментальні порівняльні дослідження ферментів вуглеводного обміну у венозній та артеріяльній стінці людини було виконано в лабораторіях Т. Zemplenyi та J. Kirk (Zemplenyi, 1968; Kirk, 1969). Наведені в табл. 12 дані дають підстави для таких висновків:

1. Роль процесів гліколізу в енергозабезпеченні аортальної стінки вища, ніж у стінці нижньої порожнистої вени. На це, власне, указує більш висока активність гліколітичних ферментів в аортальній тканині.

2. Вища, проти аорти, активність ферментів циклу Кребса і спряжених з ним дегідрогеназ свідчить про важливе значення окисних процесів в енергозабезпеченні венозної стінки.

3. Висока активність α -гліцерофосфатдегідрогенази у венозній стінці, що в 2,5 раза перевищує активність цього ферменту в аорті, відображає важливу роль гліцерофосфатного човникового механізму в забезпеченні мітохондрій венозних клітин цитоплазматичним НАДН.

4. Очевидно, нема істотних відмінностей у властивостях дихального ланцюга мітохондрій артерій і вен людини. У кожному разі, активність цитохром-с-редуктази та діяфориози у стінці нижньої порожнистої вени та аорти практично однакова.

Таблиця 12

Активність ферментів вуглеводного й енергетичного обміну стінки нижньої порожнистої вени людини у порівнянні з грудною аортою
(за даними робіт Zempenyl та Kirk)

Фермент	% від активності в аорті
Глікогенфосфорилаза	+16
УДФ-глюкопірофосфорилаза	-38
Фосфоглюкомутаза	-37
Фосфофруктокіназа	-34
Альдолаза	-36
Тріозофосфатізомераза	+4
Гліцеральдегід-3-фосфатдегідрогеназа	-76
Фосфогліцераткіназа	-39
Піруваткіназа	-50
Лактатдегідрогеназа	-49
α -гліцерофосфатдегідрогеназа	+255
Фосфогліцеромутаза	+27
Цитратсинтаза	+44
Аконітаза	+115
Малатдегідрогеназа	-55
Глютаматдегідрогеназа	+104
Цитохром-с-редуктаза	-4
Діяфориоза	-8
Транскетолаза	+2
Аденілаткіназа	-79
Креатинкіназа	+220

Примітка: за 0 узятю активність ферментів стінки грудної аорти.

Наведені в цій частині глави власні дані й дані літератури щодо характеру та інтенсивності енергетичного й вуглеводного обміну в тканинах кровоносних судин переконливо свідчать про те, що венозна стінка не є бродитрофною структурою: вона має високу метаболічну активність і за багатьма показниками обміну речовин значно переважає стінку артеріальних судин.

Аналіз причин виявлених відмінностей в енергозабезпеченні венозної й артеріальної стінки має враховувати ряд чинників.

1. Беручи до уваги високий ступінь спряження процесів енергозабезпечення з функціональною активністю клітин, можна думати, що гладкі м'язові клітини вен, які складають основну масу клітинних елементів судинної стінки, мають більш високий рівень функціональної активності, якщо порівнювати з гладкими м'язами великих артеріальних судин. Про цей бік проблеми йтиметься далі при докладному обговоренні енергетичного забезпечення скорувальної функції венозних судин.

2. Одна з можливих причин істотних метаболічних відмінностей між венозною й артеріальною стінкою може бути пов'язана з функціональною та біохемічною неоднорідністю клітин кровоносних судин. Неоднакове співвідношення в артеріях і венах різних типів гладких м'язових клітин - тонічних і фазових, контрактильних і синтетичних та ін. - безумовно, може позначатися на загальних показниках їхньої метаболічної активності. Значення цієї обставини для обміну речовин судинної стінки в цілому довели Voth і Lell (1973): вони показали, що інтенсивність енергетичного обміну в судинах, багатих на фазові гладкі м'язові волокна, істотно вища, ніж у судинах, в яких переважають міоцити тонічного типу.

3. Високої функціональній активності та рівневі енергетичного обміну венозної стінки відповідають умови трофічного забезпечення - у венах набагато кращі, ніж в артеріальній стінці. Недостатнє надходження кисню й поживних речовин із крові, що протікає по венах, з надлишком компенсує добре розвинена у венозній стінці мережа *vasa vasorum*. На відміну від артерій, власні судини вен, будучи єдиним, але ефективним джерелом живлення, постачають усім необхідним усі три шари судинної стінки. Незначні відстані дифузії, що їх долають у венозній стінці молекули кисню та субстратів, роблять ще більшою перевагу венозних судин перед артеріальними з огляду на їх трофічне забезпечення.

Розглядаючи значення виявлених відмінностей метаболізму артерій і вен з позицій патології, слід мати на увазі, що висока інтенсивність енергетичного й вуглеводного обміну венозної стінки може бути важливою й конче необхідною умовою реалізації механізмів активної резистентності вен до дії численних ушкоджувальних агентів (докладно див. главу 4).

•Обмін ліпідів

У зв'язку з великим значенням ліпідів у розвитку атеросклерозу вивчення жирового обміну судинної стінки проводилось майже винятково на артеріальних судинах. Що стосується вен, то дані про склад ліпідів їхньої стінки, про характер та інтенсивність жирового обміну в ній досить фрагментарні. Лише в поодиноких роботах можна знайти порівняльну характеристику деяких показників обміну ліпідів у венозній і артеріальній стінці.

Kresse et al. (1970) уперше провели біохемічні дослідження загального вмісту та вмісту окремих видів ліпідів у венозній стінці. Було показано, що в нижній порожнистій вені людини на 100 г сухої маси припадає 8,3 г ліпідів, тимчасом як у стінці черевної аорти - 12,0 г. Для аналогічних кровоносних судин бика цей показник становив 5,0 г (задня порожниста вена) і 6,3 г (черевна аорта). Вивчаючи вміст окремих видів ліпідів (фосфоліпідів, холестеролу, триацилгліцеролів, вільних жирних кислот), автори не знайшли істотних відмінностей між венозною й артеріальною стінкою за співвідношенням значених ліпідних фракцій. Використання в досліджах *in vitro* $1\text{-}^{14}\text{C}$ -ацетату

дозволило простежити включення радіоактивного карбону в молекули різних видів ліпідів. Виявилось, що накопичення радіоактивності в ліпідах у цілому та фосфоліпідах венозної стінки було істотно вищим, як порівняти з аортою. У той же час в аортальній стінці інтенсивність синтезу холестеролу в кілька разів перевищувала таку венозної тканини (табл. 13).

Таблиця 13

Специфічна радіоактивність ліпідів венозної й артеріальної тканини після інкубації кровоносних судин бика в розчині, що містить 25 мкКі 1-¹⁴C-ацетату, протягом 12 год
(за даними Kresse et al., 1970; Buddecke, 1976)

		Нижня порожниста вена	Черевна аорта
<i>Уміст ліпідних фракцій</i> (мг/100 мг загальних ліпідів)	фосфоліпіди	66,3	63,2
	холестерол	12,6	16,5
	триацилгліцероли	16,7	18,2
	вільні жирові кислоти	2,5	2,2
<i>Абсолютна радіоактивність</i> , включена в ліпідні фракції (кількість відліків за хв/мг)	загальні ліпіди	10500	7800
	фосфоліпіди	12700	8800
	холестерол	1700	3700
	триацилгліцероли	7900	7700
<i>% радіоактивності</i> , включеної в ліпідні фракції (радіоактивність у загальних ліпідах = 100%)	вільні жирові кислоти	21300	18900
	фосфоліпіди	80,0	69,6
	холестерол	2,4	7,7
	триацилгліцероли	12,5	17,5
	вільні жирові кислоти	5,1	5,2

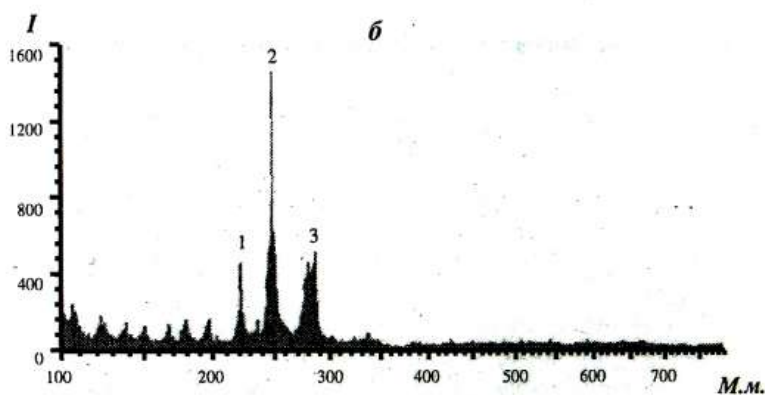
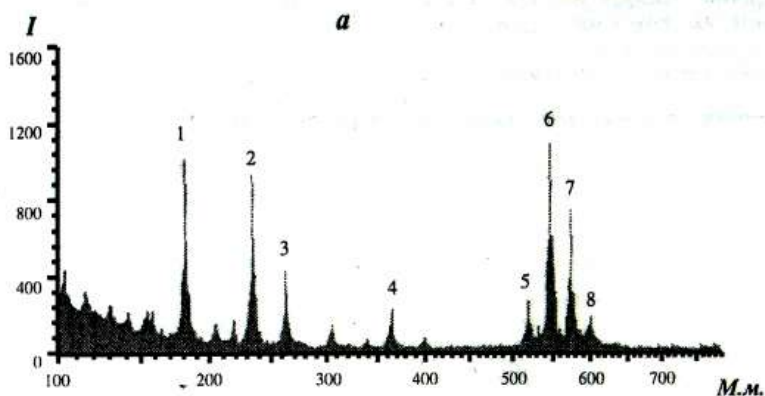
Kirk (1969) та Zempenyi (1974) наводять дані щодо активності деяких ферментів жирового обміну у венозній та артеріальній тканинах людей. Так, активність одного з ключових ферментів розпаду й синтезу жирних кислот - β -гідроксіацил-коензимА-дегідрогенази в стінці нижньої порожнистої вени виявилась утричі нижчою, ніж у тканині грудної аорти. Водночас активність ліпопротеїнази венозної стінки була на 40% вища за відповідного показника аортальної судини.

Обмін ліпопротеїнів у стінці венозних і артеріальних судин вивчали за допомогою значених нативних ліпопротеїнів низької густини (ЛПНГ), що їх уводили внутрішньовенно кролям (Shafi et al., 1987). З'ясувалося, що поглинання ЛПНГ венами та артеріями приблизно однакового діаметра було однаковим протягом 3,5 год. Через 24 год після введення ЛПНГ їх деградація у венах, розрахована на одиницю площі поверхні, була нижча, ніж в артеріях, і складала в задній порожнистій вені - 22, яремній - 38, верхній порожнистій - 61, черевній аорті - 60, сонній артерії - 64, грудній аорті - 137 відліків за хв/мм². Але, якщо розрахунок проводили на одиницю сухої маси, то відмінності між венозними й артеріальними судинами за цим показником зникали.

У проведених нами дослідженнях за допомогою методу мас-спектрометрії з йонізацією уламками поділу каліфорнію-252 було вивчено ліпідний склад хлороформних екстрактів тканини задньої порожнистої вени та черевної аорти кролів. Використання позитивної (+15 кВ) та негативної (-15 кВ) прискорювальної напруги дало можливість отримати два мас-спектри й виміряти інтенсивність піків квазімолекулярних йонів типу $[M+H]^+$ (для позитивних напруг) та $[M-H]^-$ (для негативних напруг), де М - молекулярна маса речовини в а.о.м.; Н - протон, молекулярна маса якого - 1 а.о.м. Інтенсивність піків (I) квазімолекулярних йонів визначали в умовних

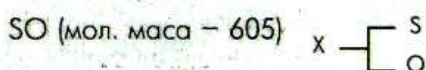
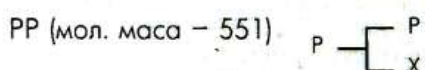
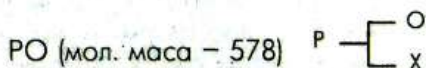
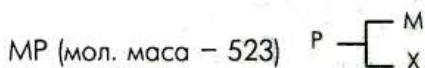
одинацях – кількістю відліків. За певних умов існує пряма залежність між величиною I та кількістю досліджуваної хемічної сполуки. Типові для кровоносних судин мас-спектри й порівняльні дані щодо інтенсивності піків квазімолекулярних йонів у венозній та артеріальній тканині представлено на рис. 74 і 75.

Рис. 74 Типові мас-спектри хлороформного екстракту із тканини задньої порожнистої вени кроля



а - прискорювальна напруга +15 кВ, б - -15 кВ. М.м. - молекулярна маса, I - кількість відліків. Розшифровку піків квазімолекулярних йонів подано в табл. 14.

Мас-спектрометричний аналіз зразків кровоносних судин показує, що серед позитивних йонів типу $[M+N]^+$ найбільшу інтенсивність піків виявляють фосфорилхолін, що відщеплюється від цілих молекул фосфогліцеролів, а також фрагменти триацилгліцеролів, які погано ідентифікуються в рамках даної методики. Серед останніх можна виділити такі типи (праворуч – передбачувана хемічна структура фрагментів триацилгліцеролів):



де X – залишок будь-якої жирової кислоти.

Серед негативних квазімолекулярних йонів типу [M-H]⁻ у мас-спектрі домінують вільні жирові кислоти, зокрема міристинова, пальмітинова, олеїнова та стеаринова.

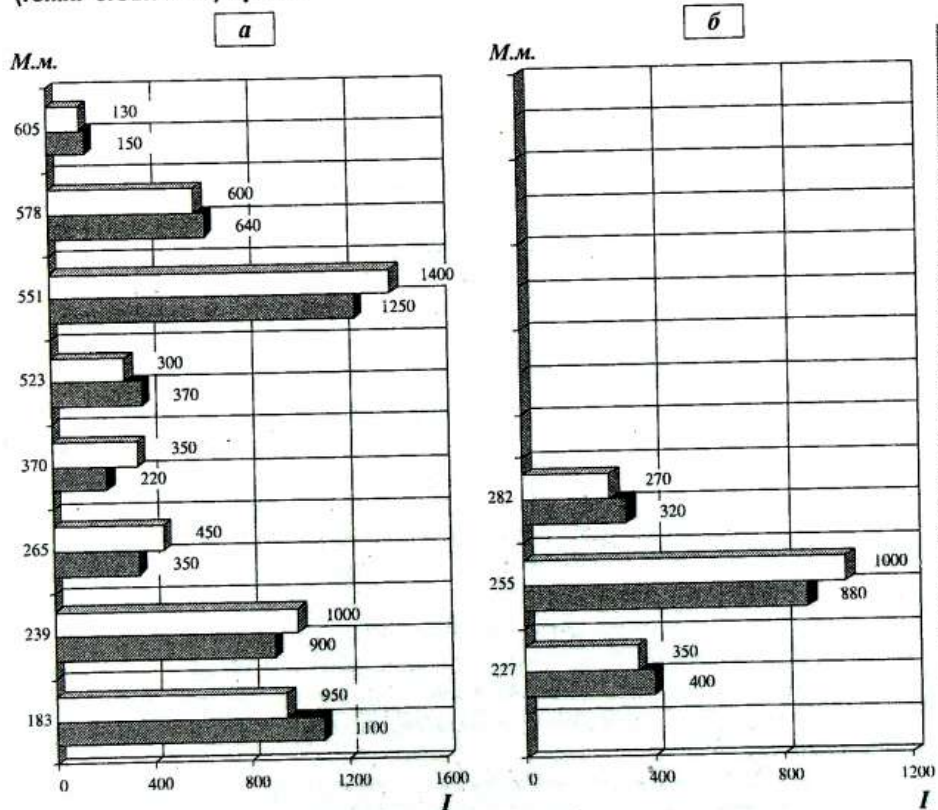
Таблиця 14

Розшифровка піків квазімолекулярних йонів (КМЙ), одержаних при мас-спектрометрії хлороформних екстрактів кровоносних судин кролів

Молекулярна маса КМЙ, а.о.м., ±1,0		Хемічна природа компонентів КМЙ	
Піки КМЙ типу [M+H]⁺			
1.	183	Фосфорилхолін	
2.	239	P-16	Фрагменти карбонових кислот
3.	265	O-16	
4.	370	Холестерол	
5.	523	MP	Фрагменти триацилгліцеролів
6.	551	PP	
7.	578	PO	
8.	605	SO	
Піки КМЙ типу [M-H]⁻			
1.	227	Міристинова кислота	
2.	255	Пальмітинова кислота	
3.	281-283	Олеїнова+стеаринова кислоти	

Умовні позначення: P – пальмітинова, O – олеїнова, M – міристинова, S – стеаринова кислота.

Порівняльна характеристика мас-спектрів хлороформних екстрактів червоної аорти (світлі стовпчики) та задньої порожнистої вени (темні стовпчики) кролів Рис. 75



Пояснення див. рис. 74.

Порівняння інтенсивності піків КМЙ у зразках венозної й артеріальної стінки не виявило істотних відмінностей між досліджуваними типами судин. Це, до певної міри, підтверджує наведені вище дані Kresse et al. (1970) та Buddecke (1976) про майже однаковий склад ліпідів у тканинах венозних і артеріальних судин.

Немає суттєвих відмінностей між венозною й артеріальною стінкою і тоді, коли йдеться про якісний та кількісний склад гліколіпідів. Використовуючи метод тонкошарової хроматографії, Moore і Gilbert (1980) виявили в тканині підшкірної вени людини кислоти та нейтральні глікофінголіпіди (G_{M1} , G_{M2} , G_{D1} , G_{D2} , G_{L1-5}). Уміст різних типів гангліозидів у венозній стінці майже не відрізняється від такого в тканині артерій (аорта, легенева артерія). Виняток хіба що становить гангліозид типу G_{M3} , кількість якого у венах надто мала, аби його можна було там виявити.

•Обмін амінокислот, білків, нуклеїнових кислот та деяких коферментів

Можна без перебільшення констатувати, що цей аспект обміну речовин і донині лишається білою плямою в біохемії венозної стінки. Якщо в артеріальних судинах за допомогою радіоактивно значених сполук було показано, що амінокислоти за певних умов можуть бути важливим джерелом енергії (Morrison et al., 1976; Chase, Odessey, 1981), то сказати таке про вени поки що не маємо жодних підстав. А priori можна вважати, що у венозній стінці, як і в стінці артерій, є два джерела амінокислот: 1) надходження їх іззовні (із крові); 2) гідролітичне розщеплення поглинутих білків плазми і власних білків клітин та позаклітинної речовини. Відкритим лишається питання, які екзогенні амінокислоти можуть поглинатися венозною стінкою. Адже відомо, що стінка артерій здатна захоплювати й метаболізувати не всі сполуки даного типу. Це, зокрема, стосується гістидину, тирозину, лізину, аргініну, гліцину й фенілаланіну (Morrison et al., 1976).

Інтенсивність процесів протеолізу у венозній стінці, певно, нижча, ніж в артеріальній. У кожному разі, такий висновок випливає з даних Kirk (1969), котрий показав, що загальна протеолітична активність тканини нижньої порожнистої вени людини складає 46,4%, активність катепсину – 21,9% і трипептидази – 74,3% від величини відповідних показників грудної аорти. Водночас активність автолітичного розщеплення білків, за даними цього ж автора, у венозній стінці дещо вища, ніж в аортальній, і дорівнює 113,4%.

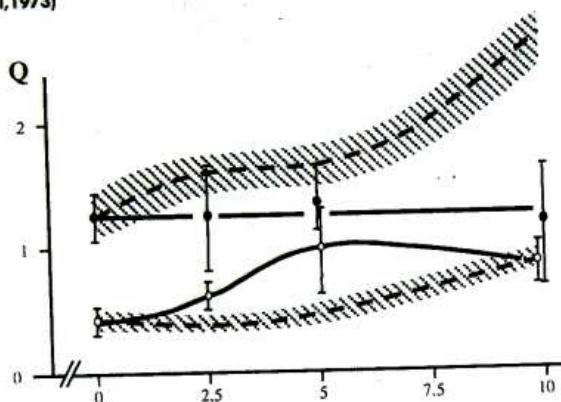
Немає відомостей про те, чи здійснюється - і якщо так, то з якою швидкістю - деградація окремих амінокислот у клітинах венозних судин. Лише в роботі Voth і Lell (1973) було заторкнуто цей аспект проблеми. Вивчаючи вплив різних концентрацій екзогенного валіну на інтенсивність споживання кисню стінкою задньої порожнистої й ворітної вени кролів, автори виявили істотні відмінності між різними, з огляду на їхні функції, типами венозних судин (рис. 76). Якщо у ворітній вені валін жодним чином не впливав на інтенсивність тканинного дихання, то у задній порожнистій – зазначена амінокислота стимулювала поглинання кисню навіть у більшій мірі, ніж екзогенна глюкоза. За цією властивістю задня порожниста вена кролів дуже нагадує грудну аорту, в якій валін окиснювано зі швидкістю окиснення глюкози (Chase, Odessey, 1981).

Про досить високі можливості окисної деградації амінокислот у венозній стінці опосередковано свідчать дані про активність деяких ферментів у кровоносних судинах людини (Kirk, 1969). Зокрема показано, що активність

одного з них – глютаматдегідрогенази – у стінці нижньої порожнистої вени вдвічі вища, ніж у тканині грудної аорти.

Вплив різних концентрацій валіну (суцільна лінія) та глюкози (переривчаста крива) на споживання кисню стінкою задньої порожнистої (○) і ворітної (●) вени кролів (Voth, Lell, 1973)

Рис. 76



По осі абсцис – концентрація субстратів (ммоль/л), по осі ординат – інтенсивність поглинання кисню (Q, мкл O₂/мг сухої тканини¹·год¹).

Moore і Gilbert (1980) провели ґрунтовні дослідження якісного складу білків у гомогенатах венозних та артеріальних судин людини. За допомогою методу електрофорезу в поліакриламідному гелі вивчали склад білків, екстрагованих із тканин буферними розчинами, що містили або лаврилсульфат натрію (детергент-екстракти), або 1% натрію хлориду (нейтрально-сульфатні екстракти). Електрофорез детергент-екстрактів показав, що у стінці нижньої порожнистої та підшкірної вени, так само як і у вивчених артеріях (аорта, легенева й вінцева артерії), переважну більшість складають білки, що мають молекулярну масу 69000, 43000 і 14500 дальтонів. Крім них, але в меншій кількості, виявлено протеїни з молекулярною масою 200000-250000, 130000, 100000, 34000 і 26000. Особливістю вивчених вен можна вважати наявність у їхній стінці протеїну з приблизною молекулярною масою 53000. Проявлення зразків за допомогою реактиву Шиффа показало, що білки з молекулярною масою 69000, 58000 і 43000 є глікопротеїнами. Окрім того, у венозній стінці до глікопротеїнів належать і білки з молекулярною масою 34000 та 14500.

При вивченні нейтрально-сульфатних екстрактів було виявлено водорозчинні білки з молекулярною масою 100000, 53000, 43000 і 34000. Усі вони мали у своєму складі невелику кількість вуглеводів, тобто були глікопротеїнами. На відміну від інших судин, стінка підшкірної вени містила білки, що їхня молекулярна маса сягала 260000. Основний висновок, до якого дійшли Moore і Gilbert, полягав у тому, що профілі білків і глікопротеїнів у венозній тканині та тканині артерій мало чим відрізняються між собою.

Natwig (1967) показав, що в присутності невеликих кількостей АТФ екстракція скорочувальних білків венозної стінки бика відбувається легше, ніж артеріальної. Однак після гідролізу АТФ екстрагувати актоміозин венозної

тканини стає значно важче, що, ймовірно, пов'язано з процесами м'язової контрактури, зумовленої браком АТФ.

Кількісне визначення білків у гладких м'язах задньої порожнистої вени щурів показало, що на 1 г вогкої тканини припадає 105 мкг міозину і 4 мг неміозинових білків (О.Я.Кауфман, 1979).

Для вивчення синтезу білків у венозній стінці використовують метод гістоавторадіографії з незамінними амінокислотами, значеними ^{14}C або ^3H : ^{14}C -лейцин, ^3H -лізин, ^3H -тирозин. У роботі О.Я.Кауфмана (1979) доведено істотне посилення біосинтезу білкових молекул у гладких міоцитах задньої порожнистої вени щурів за умов порушеного відтоку крові по венозних судинах і пов'язаної з цим гіпертрофії гладкої м'язової тканини венозної стінки.

Вивчення обміну нуклеїнових кислот у венозній стінці біохемічними методами здебільшого обмежується визначенням концентрації ДНК, яка дає уявлення про вміст клітинних елементів у тканині судин. У табл. 15 узагальнено літературний матеріал про величину цього показника в стінці різних типів кровоносних судин. Висновок, який випливає з наведених даних, полягає в тому, що кількість клітин в одиниці маси венозної тканини, як правило, менша, ніж в артеріях, а забезпеченість клітинами венозних судин, що мають спонтанну скорочувальну активність (ворітна вена), краща, якщо порівнювати з венами, що такої активності не виявляють (задня порожниста вена).

Таблиця 15
Уміст ДНК у стінці венозних і артеріальних судин

Одиниця виміру	Кровоносна судина	Вид тварин	Значення показника	Посилання
мг ДНК/100 г вогкої тканини	Задня порожниста вена	Кролі	268	Voth, Lell, 1973
	Ворітна вена		351	
мкг ДНК/мг вогкої тканини	Задня порожниста вена	Кролі	1,31	О.В.Атаман, 1990
	Ворітна вена		2,02	
	Черевна аорта		2,14	
	Легенева артерія		2,76	
мкмоль дезоксирибози/г вогкої тканини	Задня порожниста вена	Бики	1,1	Kresse et al., 1970
	Черевна аорта		2,2	
г ДНК/100 г сухої тканини	Задня порожниста вена	Бики	0,35	Buddecke, 1976
	Черевна аорта		0,53	
	Нижня порожниста вена	Людина	0,31	
	Черевна аорта		0,38	
мкг ДНК/г вогкої тканини	Задня порожниста вена	Корови, 2 роки	25,2	Pantesco et al., 1962
		Корови, 11-12 років	31,6	
мг ДНК/г вогкої тканини	Нижня порожниста вена	Людина	0,55	Kirk, 1974
			Грудна аорта	

Для вивчення синтезу ДНК у гладких м'язових клітинах венозної стінки послуговувались методом гістоавторадіографії. Було показано, що за умов порушення відтоку крові по венозних судинах значно посилюється включення радіоактивності ^3H -тимідину в ядра гладких міоцитів задньої порожнистої та стегової вени щурів (О.Я.Кауфман, 1979).

У деяких роботах визначали загальний уміст РНК у венозній тканині. За даними Pantesco et al. (1962), концентрація РНК у стінці задньої порожнистої вени 2-річних корів складає 41,9 мкг/г вогкої тканини, відповідний показник у корів віком 11-12 років дорівнює 46,3 мкг/г. Уміст РНК у тканині нижньої

порожнистої вени людей різного віку складає 51,6% від концентрації РНК у стінці грудної аорти (Kirk, 1974).

Таблиця 16

Уміст деяких коферментів у венозній тканині людини в % по відношенню до нижньої грудної аорти (за даними Kirk, 1974)

	Нижня порожниста вена (v.cava inferior)	Клубова вена (v.iliaca)
Карнітин	54,5	24,6
Карнозин	174,6	186,1
Коензим А	130,4	
Креатин	55,4	43,2
Ліпоева кислота	73,6	
Убіхінон	193,8	

Примітка: відповідні показники грудної аорти = 100%.

Kirk (1974) провів порівняльне вивчення деяких коферментів у тканинах різних артеріальних і венозних судин людини. Як впливає з результатів його досліджень (табл. 16), венозна стінка містить значно менше, ніж артеріальна, карнітину, креатину та ліпоевої кислоти. Водночас уміст карнозину, коензиму А та убіхінону у венозних судинах був більший, ніж в аорті.

•Обмін позаклітинних компонентів

Найважливішими позаклітинними компонентами венозної стінки є білки волокнистих структур – колаген і еластин – та складні сполуки, що утворюють основну проміжну речовину сполучної тканини, – глікопротеїни та протеоглікани. До складу останніх як обов'язковий структурний елемент входять глікозаміноглікани.

Грунтовні порівняльні дослідження хемічного складу та обміну позаклітинних компонентів венозних і артеріальних судин проведено в лабораторії Buddecke (Buddecke, Kresse, 1969; Kresse et al., 1970; Buddecke, 1976). У табл. 17 представлено узагальнені результати цих досліджень.

У венозній і артеріальній тканинах колаген та еластин складають понад 40% сухої маси. Відрізняючись своєю структурою від артеріальної, венозна стінка містить колагену в 7 разів (у людей) та в 1,6 раза (у биків) більше, ніж еластину. У той же час уміст цих двох білків в артеріальній тканині приблизно однаковий. Це й не дивно, бо, як зазначалося в главі 1, великі артерії належать до еластичних структур, а вени – багаті на колагенові волокна й бідні на еластичні.

Загальний уміст глікозаміногліканів у стінці нижньої порожнистої вени людей у 3 рази, а в биків – у 7 разів менший, ніж у тканині черевної аорти. Кількісний і якісний склад глікозаміногліканів істотно відрізняється в артеріях і венах: якщо в артеріальній тканині понад 50% усіх глікозаміногліканів припадає на хондроїтин-6-сульфат (у людей) і хондроїтин-4-сульфат (у биків), то у венозній стінці основним глікозаміногліканом є або дерматансульфат (у людей), або гіялууронова кислота (у биків). Значення виявлених відмінностей між артеріями і венами, з одного боку, та між венозними судинами різних видів організмів – з другого, наразі важко оцінити.

Таблиця 17

Уміст колагену, еластину й глікозаміногліканів (ГАГ) у венозній та артеріальній тканині людини і биків

(за даними Buddecke, 1976)

		Людина		Бики	
		Нижня порожниста вена	Черевна аорта	Нижня порожниста вена	Черевна аорта
г / 100 г сухої тканини	Колаген	47,3	21,7	30,2	37,1
	Еластин	6,8	20,3	18,3	31,2
	Загальні ГАГ	0,4	1,2	0,2	1,5
мкмоль/мг ГАГ	Гексозаміни	1,40	1,41	1,34	1,43
	Уронові кислоти	1,34	1,33	1,40	1,50
	Сульфати	1,38	1,03	0,28	0,93
г / 100 г ГАГ	Гіялуронова кислота	9	5	75	30
	Хондроїтин-4(6)-сульфат	15	59	7	49
	Дерматансульфат	65	20	-	10
	Гепарансульфат	11	16	17	11
	Гепарин	-	-	1	-

Використання радіоактивних ізотопів у дослідях *in vitro* дозволило авторам вивчити інтенсивність процесів синтезу глікозаміногліканів і колагену у венозній та артеріальній тканинах. Наведені в табл. 18 дані свідчать про те, що включення радіоактивної позначки в загальні й сульфатовані глікозаміноглікани у венозній стінці було в 3-5 разів інтенсивнішим, як порівняти з тканиною аорти. Що стосується синтезу колагену, то кількісні його характеристики, якщо брати до уваги утилізацію $U-^{14}C$ -гліцину, у венах і артеріях майже не відрізнялися.

Таблиця 18

Специфічна радіоактивність глікозаміногліканів (ГАГ) і колагену, виділених із венозної та артеріальної тканини биків після інкубації судин *in vitro*

(відліків $\cdot 10^3$ мкмоль $^{-1}$)

(за даними Kresse et al., 1970)

Компонент	Радіоактивний попередник	Нижня порожниста вена	Черевна аорта
Загальні ГАГ	$U-^{14}C$ -глюкоза	30,2	5,2
Сульфатовані ГАГ	^{35}S -сульфат	508	152
ТХО-екстрагований колаген	$U-^{14}C$ -гліцин	0,10	0,13

Voth і Lell (1973) провели порівняльне дослідження вмісту гідроксипроліну у венозній і артеріальній тканинах кролів. За цим показником, як відомо, можна робити висновок про вміст колагену в біологічних структурах. З'ясувалося, що концентрація гідроксипроліну в гомогенатах задньої порожнистої вени і аорти майже однакова. Але у стінці ворітної вени вміст цієї амінокислоти, а отже, і колагену виявився вдвічі меншим.

У літературі є дані й про активність деяких ферментів венозної стінки, що беруть участь в обміні позаклітинних компонентів сполучної тканини. Так, Kirk (1969), вивчаючи ензими венозних і артеріальних судин людини, установив, що в стінці нижньої порожнистої вени активність β -глюкуронідази становить 60%, β -N-ацетилглюкозамінідази – 81,2%, β -ксилозидази – 68,2%, α -манозидози – 60,9% від активності відповідних ферментів грудної аорти. Щоправда, Buddecke і Kresse (1969) наводять дещо інші дані: актив-

ність β -глюкуронідази й β -N-ацетилгексозамінідази у венозній стінці була відповідно на 28% і 40% вища, ніж в аортальній тканині. Слід, однак, зауважити, що в цих дослідженнях розрахунок ферментної активності проведено на одиницю маси ДНК, а не білка.

Таблиця 19

Загальна протео- та еластолітична активність, уміст інгібіторів протеїназ у гомогенатах венозних і артеріальних судин
(за даними В.Є.Досенка, 1998)

Показники	Щури		Кролі	
	Задня порожниста вена	Аорта	Задня порожниста вена	Аорта
<i>Протамінрозщеплювальна активність, мкмоль аргініну/год на г білка</i>	243,82	102,11	105,49	148,60
<i>Еластазна активність, мкмоль пара-нітроаніліну/ год на г білка</i>	1,14	4,21	0,75	2,38
<i>α_2-макроглобулін, мг/г білка</i>	20,92	17,42	26,04	10,80
<i>α_1-інгібітор протеаз, мг/г білка</i>	4,66	2,53	2,46	0,90

У лабораторіях Ю.В.Биця і К.М.Веремієнка було проведено вивчення активності еластази та її інгібіторів у венозній і артеріальній стінці (В.Є.Досенко, 1998). Результати цих досліджень, наведені в табл. 19, свідчать про те, що еластолітична активність тканини венозних судин як у кролів, так і в щурів у кілька разів менша, ніж у тканині аорти. На цьому тлі вміст основних інгібіторів протеїназ (α_2 -макроглобуліну й α_1 -інгібітора протеаз) виявився у венах вищим, якщо порівнювати з артеріальною стінкою. Водночас було зафіксовано деякі міжвидові відмінності досліджуваних показників. Так, загальна протеолітична активність нейтральних протеїназ, що її визначали за інтенсивністю гідролізу протаміну сульфату, у венозній стінці щурів була вдвічі вища, ніж у тканині аналогічної вени кролів. Крім того, протамінрозщеплювальна активність гомогенатів венозних судин щурів виявилася в 2 рази вищою, ніж в аорті, що істотно відрізняється від результатів, одержаних на кролях, у яких відповідний показник венозної стінки був меншим, ніж в аортальній тканині.

•Обмін електролітів та води

До основних неорганічних йонів венозної стінки належать катіони Na^+ , Ca^{2+} , Mg^{2+} та аніони Cl^- , гідрокарбонату, фосфатів і сульфатів. У тканинах вен, як і в інших біологічних структурах організму, існує асиметрія розподілу йонів між унутрішньо- та позаклітинним простором. Так, концентрація Na^+ , Ca^{2+} , Cl^- та аніонів гідрокарбонату в інтерстиціальній рідині в багато разів перевищує вміст цих йонів у цитоплазмі клітин. І навпаки, йони K^+ , Mg^{2+} , аніони фосфатів і сульфатів є переважно внутрішньоклітинними йонами. Уважають, що вміст неорганічних йонів в інтерстиціальній рідині приблизно дорівнює їхній концентрації в плазмі крові, але слід мати на увазі, що структури, багаті на сполучну тканину (а такою є венозна стінка), можуть додатково зв'язувати деяку кількість катіонів завдяки поліаніонним властивостям глікозаміногліканів. Крім того, за певних умов у стінці кровеносних судин можуть відкладатися солі кальцію (оксіапатити, вапно), що, звісно, істот-

ним чином порушує баланс між окремими мінеральними компонентами тканини.

У табл. 20 наведено дані А.А.Нікуліна й В.К.Петрова (1981) про загальний уміст основних катіонів у венозній і артеріальній стінці котів. Що стосується внутрішньоклітинної концентрації цих йонів, то результати відповідних досліджень викладено в роботі Voth і Lell (1973) та представлено в главі 2 (рис. 22). Загалом слід зазначити, що проблема обміну Na^+ , K^+ , Cl^- між поза- та внутрішньоклітинним секторами венозної стінки є проблема радше фізіологічна, оскільки вона пов'язана з механізмами виникнення біоелектричних потенціалів. А тому інформацію про механізми та характеристики такого обміну можна знайти у відповідній частині попередньої глави (2.3.).

Таблиця 20

Уміст йонів натрію, калію, кальцію і магнію (у мг%) в стінці венозних і артеріальних судин котів

(за даними А.А.Нікуліна і В.К.Петрова, 1981)

	Na^+	K^+	Ca^{2+}	Mg^{2+}
Задня порожниста вена	213,8	32,3	7,0	3,1
Передня порожниста вена	218,3	29,6	5,9	3,0
Черевна аорта	192,4	35,3	9,4	4,0
Сонна артерія	212,3	30,7	11,1	4,7

Існують значні вікові відмінності мінерального складу венозної й артеріальної стінки. Так, за даними Nevelke (1959), у людини процентний уміст золи і концентрація кальцію у венозній тканині залишаються практично без змії протягом усього життя, тимчасом як в артеріях ці показники стрімко зростають, починаючи з 40 років (рис. 77).

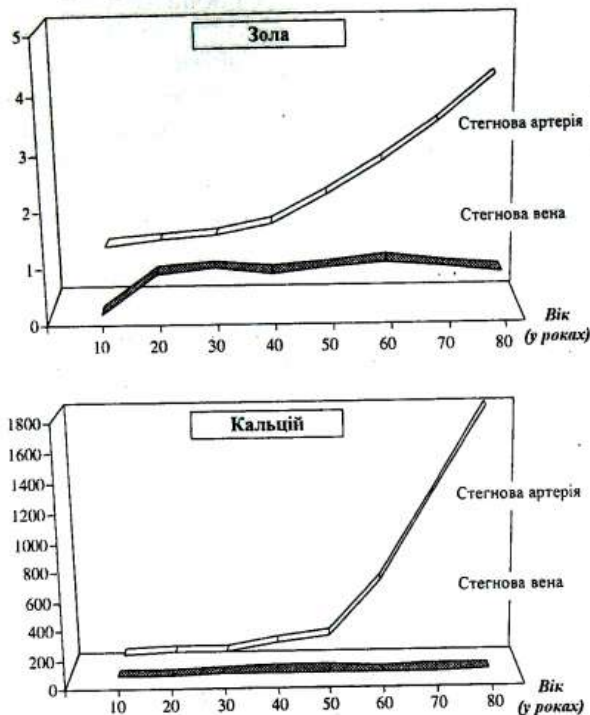
Даних про концентрацію аніонів у венозній стінці в літературі нема. У виконаних нами дослідженнях показано, що уміст неорганічного фосфату в тканинах стегнової вени й артерії собак приблизно однаковий і складає відповідно 3,41 та 3,80 мкмоль/г вогкої тканини (О.В.Атаман, 1980).

Таблиця 21

Уміст води в стінці венозних і артеріальних судин кролів (у % від загальної маси)

Кровоносна судина	Уміст води
Задня порожниста вена	77,3±0,72
Ворітна вена	77,1±0,59
Черевна аорта	76,4±0,90
Легенева артерія	76,1±0,56

Вода є основний хемічний компонент венозної стінки: на неї припадає майже 77% загальної маси кровоносної судини (табл. 21). Розподіл води між унутрішньо- та позаклітинним секторами здійснюється за законами осмосу і визначається головно внутрішньоклітинною концентрацією електrolітів, яка, у свою чергу, залежить від проникності клітинних мембран.



•Особливості обміну речовин в ендотелії венозної стінки

Вивчення метаболізму ендотеліальних клітин наштовхується на великі методичні труднощі, пов'язані з дуже малою масою клітин, що її можна отримати для проведення біохемічних досліджень. Широке використання клітинних культур не в змозі зарадити розв'язанню цієї проблеми, оскільки для отримання необхідної мінімальної кількості ендотеліальних клітин потрібен значний час. За цей період, як відомо, властивості ендотеліоцитів істотно змінюються в напрямі їх адаптації до умов *in vitro*, а тому важко робити висновок, наскільки виявлені в культурі клітин характеристики віддзеркалюють ситуацію, що має місце в організмі.

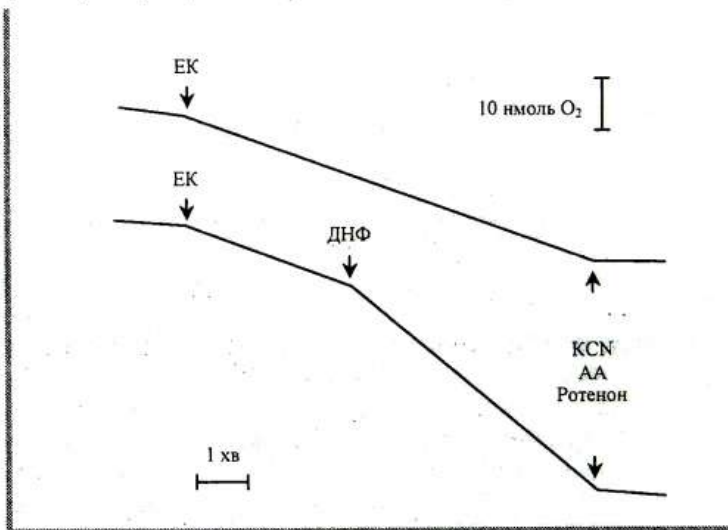
Перші значні успіхи у вивченні метаболізму ендотеліальних клітин припадають на початок 80-х років, коли Dobrina і Rossi (1983) запропонували методику отримання великої кількості (до $350 \cdot 10^6$ клітин від одної тварини) ізольованих життєздатних ендотеліоцитів із кавернозних тіл статевого члена бика.

Вивчаючи основні показники енергетичного обміну ендотеліальних клітин автори виявили низку характеристик, що за ними ендотелій венозних судин істотно відрізняється від гладкої мускулатури. Власне кажучи, ідеться про три особливості:

1. *Низький рівень споживання кисню* (у середньому 4,3 мкл O_2 /мг білка за год). За цим показником ендотеліоцити значно поступаються гладким м'язовим клітинам. Респіраторна активність ендотелію цілком пов'язана

з діяльністю мітохондрій, оскільки споживання кисню повністю припиняється при внесенні в середовище ціянідів, антимицину А й ротенону – отрут, що блокують транспорт електронів у дихальному ланцюгу (рис. 78). Тканинне дихання ендотеліальних клітин спряжене з процесами фосфорування: такий висновок випливає з того, що динітрофенол – класичний роз'єднувач окиснення і фосфорування – удвічі збільшує інтенсивність споживання кисню. Цікавим є те, що в ендотелії судин процеси тканинного дихання пригнічовано високими концентраціями глюкози, цебто має місце характерний і для пухлинних клітин ефект Кребтрі. Так, при збільшенні концентрації глюкози від 5 до 20 ммоль/л показник Q_{O_2} зменшується на 28%. Загалом, у багатьох випадках можна простежити чітку кореляцію між низькою окисною активністю ендотеліальних клітин і малою кількістю в них мітохондрій (Haudenschild et al., 1975).

Рис. 78 Криві поглинання кисню ізолюваними ендотеліальними клітинами (ЕК, $2 \cdot 10^7$ клітин) кавернозних тіл статевого члена бика при внесенні в розчин динітрофенолу (ДНФ; 0,1 ммоль/л), ціяніду калію (КСН; 1 ммоль/л), антимицину А (АА; 0,5 мкг/мл) чи ротенону (1 мкмоль/л) (Dobrina, Rossi, 1983)



2. Дуже висока інтенсивність процесів гліколізу, навіть за аеробних умов. Такий висновок було зроблено на підставі вивчення катаболічних перетворень рівномірно значеної глюкози – U-¹⁴C-глюкози. Виявилось, що при концентрації глюкози в середовищі 0,5 ммоль/л тільки 4% U-¹⁴C-глюкози перетворюється в ¹⁴CO₂, а решта 96% – у ¹⁴C-лактат. При збільшенні вмісту глюкози в розчині до 5 ммоль/л відповідні показники становили 1,6 і 98,4%. При переході від аеробних до анаеробних умов поглинання глюкози і продукування молочної кислоти зростали тільки на 50%, що вказує на значно послаблений ефект Пастера в ендотеліальних клітинах. За фізіологічних концентрацій глюкози (5 ммоль/л) утворення лактату на 90% залежить від розпаду екзогенної глюкози і тільки на 10% відбувається за рахунок ендогенних джерел.

Загалом треба відзначити, що за своїми метаболічними характеристиками (низька інтенсивність клітинного дихання та висока – аеробного гліколізу, ефект Кребтрі, послаблений ефект Пастера) ендотеліоцити дуже схожі

на гранулоцитів крові, макрофагів, на клітини лихих новотворів та ембріонів. Це, до певної міри, викликає подив, адже ендотелій безпосередньо контактує з кров'ю, що в ній завжди є достатня для підтримання високого рівня окисних процесів кількість кисню. Клінічні спостереження підтверджують відносну незалежність ендотелію від постачання киснем: припинення на тривалий час (протягом кількох годин) кровообігу в судинах не спричиняється до вираженого ушкодження значної кількості ендотеліальних клітин венозних трансплантатів (Dobrina, Rossi, 1983).

Можливо, пояснення виявлених особливостей енергозабезпечення ендотелію вен належить шукати в компартменталізації процесів енергетичного обміну, характерній для гладких м'язових клітин кровоносних судин (див. розділ 3.2.). З огляду на високу інтенсивність активного транспорту в ендотеліальних клітинах і низькі енергетичні витрати на виконання механічної роботи (скорочення, міграція), активне функціонування гліколітичних систем (навіть за аеробних умов) на тлі послабленого клітинного дихання стає цілком зрозумілим.

3. Доволі *високі потенціально можливі пентозного циклу*. Використання радіоактивних молекул глюкози, значених за 1-м і 6-м атомами карбону ($^{14}_1\text{C}$ і $^{14}_6\text{C}$) дозволило з'ясувати, що за звичайних умов через гексозо-монофосфатний шунт проходить 1-2% глюкози від тієї кількості, що зазнає перетворень на шляху гліколізу. Додавання в інкубаційний розчин метиленового синього спричиняється до значної активації пентозного циклу – як наслідок, утилізація глюкози на цьому шляху зростає до 40 і більше відсотків. Це свідчить про високі потенціально можливі гексозо-монофосфатного шунту, що за певних умов мають непересічне значення для діяльності ендотеліальних клітин.

Інтенсивне функціонування пентозного циклу в ендотелії венозних судин пов'язують з високою активністю в ньому деяких ферментних антиоксидантних систем. Зокрема, було виявлено досить високу забезпеченість ендотеліоцитів глутатіонпероксидазою та глутатіонредуктазою – ферментами, діяльність яких поєднана з реакціями прямого окиснення глюкози. Ця обставина свідчить про те, що ендотеліальні клітини мають ефективні механізми свого захисту від H_2O_2 і пероксидів, що утворюються під впливом моноамінооксидази або мають лейкоцитарне походження, особливо за умов запалення (Rossi et al., 1980; Trevethick et al., 1981; Yamada et al., 1981).

3.2. Енергетичне забезпечення скорочувальної функції гладких м'язів венозних судин

Як зазначалося в главі 2, основним призначенням гладких м'язів венозної стінки є здійснення скорочувальної функції, основу якої складає електрична та механічна активність гладких м'язових клітин. Оскільки під час скорочення, залежно від режиму, в якому воно відбувається (ізометричному чи ізотонічному), виконувано внутрішню або зовнішню роботу, то, звісно, що цей процес потребує відповідного енергозабезпечення, а отже, як і в інших органах і тканинах, має існувати тісний зв'язок між функціональною активністю клітин та рівнем їхнього енергопостачання.

У табл. 22 узагальнено дані про основні види активності гладких м'язових клітин, що забезпечують скорочувальну функцію венозної стінки в цілому. З погляду експериментального вивчення електричної й механічної активності кровоносних судин та процесів енергетичного обміну, що в них

відбуваються, важливо знати, які чинники впливають на основні функціональні прояви гладких м'язових клітин і в який спосіб в експерименті можна досліджувати зв'язок між різними видами активності гладких м'язів.

Таблиця 22

Основні види активності гладких м'язів венозної стінки

Види активності	Основні прояви активності	Основні чинники, що впливають на активність	Можливі експериментальні впливи на активність
Електрична	<ul style="list-style-type: none"> - Мембранний потенціал (потенціал спокою) та його зміни (деполяризація, гіперполяризація) - Потенціал дії (частота, тривалість, амплітуда, швидкість наростання, форма) 	1) Поза- та внутрішньоклітинна концентрація іонів (K^+ , Na^+ , Ca^{2+} , Cl^-)	Зміна концентрації іонів K^+ , осмотичного тиску в зовнішньому розчині
		2) Проникність мембрани до іонів (стан йонних каналів)	Застосування блокаторів Na^+ -каналів (тетродотоксину), K^+ -каналів (тетраетиламонію, 4-амінопіридину)
		3) Робота Na^+ - K^+ -насосу	Використання серцевих глікозидів – інгібіторів Na^+ - K^+ -АТФази (овбаїну, строфантину), вилучення K^+ з розчину
Механічна	<ul style="list-style-type: none"> - Скорочення в ізометричному режимі: <ul style="list-style-type: none"> а) фазові; б) тонічні - Скорочення в ізотонічному режимі (виконання зовнішньої роботи) 	1) Унутрішньоцитоплазматична концентрація Ca^{2+}	Зміна концентрації Ca^{2+} в зовнішньому розчині, використання блокаторів Ca^{2+} -каналів (ніфедипіну, верапамілу та ін.)
		2) Доступність енергії АТФ	Пригнічення процесів енергетичного обміну (див. нижче)
		3) Вихідна довжина м'язових волокон	Створення різного ступеню пасивної напруги (пасивне розтягнення)
		4) Рівень цАМФ та цГМФ у клітинах	Застосування сполук, що збільшують концентрацію цАМФ та цГМФ у клітинах
		5) Кількість скорочувальних білків	Відтворення гіпертрофії гладких м'язів
Енергетичний обмін	<ul style="list-style-type: none"> - Продуктування енергії: <ul style="list-style-type: none"> а) споживання кисню (тканинне дихання); б) утворення молочної кислоти (гліколіз) - Забезпеченість високоенергетичними сполуками (уміст АТФ, АДФ, АМФ, креатинфосфату) - Утилізація енергії: <ul style="list-style-type: none"> а) АТФаза активність; б) виділення теплоти 	1) Доступність енергетичних субстратів	Використання різних субстратів у різних концентраціях у розчинах для інкубації
		2) Забезпечення киснем	Моделювання гіпо- й аноксії (зменшення pO_2)
		3) Активність ферментів	Застосування метаболічних атрут (моноіодацетату, ціанідів)

На рис. 79 показано, що в гладких м'язових клітинах кровеносних судин існує тісний взаємний зв'язок між електричною й механічною активністю, з одного боку, і процесами енергетичного обміну – з другого.

Зміни мембранного потенціалу, що виникають спонтанно або внаслідок стимуляції клітин (електричної, механічної, нервової, гуморальної) спричиняються до власне скорочення (механічна активність). Останнє через відповідні

біохімічні механізми впливає на перебіг реакцій, що забезпечують вивільнення енергії поживних речовин і ресинтез високоенергетичних сполук – АТФ та креатинфосфату. Енергія гідролізу АТФ, у свою чергу, іде на підтримання електричної та механічної активності, забезпечуючи роботу Na-K- і Ca-насосів, активацію і взаємодію скорочувальних білків.

Рис. 79

Зв'язок електричної і механічної активності з енергетичним обміном у гладких м'язових клітинах кровоносних судин



"Класичним" об'єктом вивчення залежності між електричною, механічною активністю і обміном енергії у венозній стінці стала ворітна вена щурів – судина, в якій переважають так звані фазові гладкі міоцити, що їм властива здатність до спонтанних скорочень (див. главу 2).

Велику кількість досліджень, присвячених обговорюваній проблемі, можна умовно поділити на дві групи. Перша – це роботи, що в них вивчають вплив первинних змін електричної й механічної активності гладких м'язів венозної стінки на характер та інтенсивність процесів енергетичного обміну. Задля цього широко використовувано зміни концентрації йонів K^+ , Ca^{2+} та осмотичного тиску в зовнішньому розчині; створення різного ступеню пасивної напруги препаратів венозних судин, застосування блокаторів йонних каналів та інгібіторів йонних насосів, використання хімічних агентів (гормонів, фармакологічних засобів), що змінюють рівень циклічних нуклеотидів (цАМФ, цГМФ) у гладких м'язових клітинах. Друга група досліджень – це роботи, присвячені вивченню впливу первинних змін метаболізму на електричну й механічну активність венозних судин. Утручання в перебіг основних біохімічних процесів – постачальників енергії – здійснюють, моделюючи стан гіпо- чи аноксії, використовуючи різні субстрати окиснення в різних концентраціях; застосовуючи метаболічні отрути (моноіодацетат, ціяніди), що блокують ключові ферменти реакцій анаеробного й аеробного окиснення (табл. 22).

Беручи за основу наведений вище принцип, розглянемо найвагоміші здобутки у вивченні енергетичного забезпечення скорочувальної функції гладких м'язів венозних судин.

•Вплив електричної й механічної активності на процеси енергетичного обміну

Нормальна спонтанна електрична й механічна активність. У дослідях *in vitro* поздовжні смужки ворітної вени щурів виявляють спонтанну електричну й механічну активність, що її може бути тривалий час підтримувано за оптимальних умов інкубації: при певному пасивному розтягненні препаратів, в аеробних умовах, за наявності в розчині глюкози (11,5 ммоль/л). Проявом спонтанної електричної активності є розвиток спалахів потенціалів дії з частотою 2-3 на хвилину. Кожен такий спалах утворено 20-30-ма піковими потенціалами, середня частота яких складає 60-80 за 1 хв (Hellstrand et al., 1977; Ekmehag, 1989) (рис. 80). Майже водночас зі спалахами потенціалів дії виникають фазові скорочення гладких м'язів (механічна активність), кожне з яких триває 6-8 с; частота таких скорочень - 2-3 на хвилину (Hellstrand, Paul, 1983).

Дані про основні показники енергетичного обміну в препаратах ворітної вени під час спонтанних скорочень в ізометричному режимі представлено в табл. 23.

Таблиця 23

Показники електричної й механічної активності та енергетичного обміну стінки ворітної вени щурів під час спонтанних скорочень в ізометричному режимі (пасивна напруга – 5 мН, аеробні умови, субстрат – глюкоза)
(за даними робіт Hellstrand, 1977; Hellstrand et al., 1977; Hellstrand, Paul, 1983; Ekmehag, 1989)

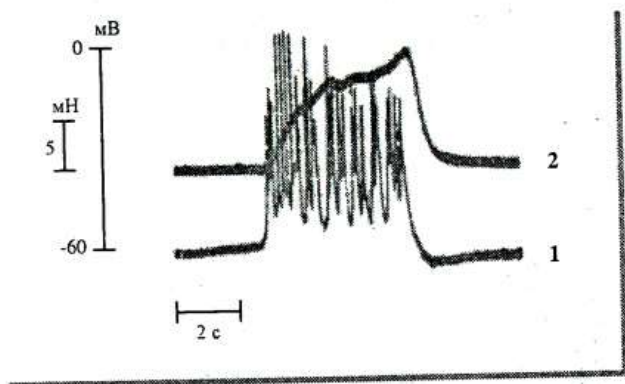
Показники	Середнє значення
Мембранний потенціал, мВ	-61
Частота потенціалів дії, кількість за хв	75
Скорочувальний цикл (Т), с	40,4
Тривалість одного скорочення, с	6,8
Сила скорочень (Р/Т), мН·мм ⁻² ·с ⁻¹	16,9
Споживання кисню, мкмоль·г ⁻¹ ·хв ⁻¹	0,55
Продуктування молочної кислоти, мкмоль·г ⁻¹ ·хв ⁻¹	0,62
Утворення АТФ, мкмоль·г ⁻¹ ·хв ⁻¹	4,3
Уміст креатинфосфату, мкмоль·г ⁻¹ :	
до скорочення	1,64
після скорочення	1,25
Уміст АТФ, мкмоль·г ⁻¹ :	
до скорочення	1,21
після скорочення	1,19
Уміст АДФ, мкмоль·г ⁻¹ :	
до скорочення	0,36
після скорочення	0,32
Уміст АМФ, мкмоль·г ⁻¹ :	
до скорочення	0,13
після скорочення	0,13
Розпад креатинфосфату, мкмоль·г ⁻¹ ·хв ⁻¹	0,70
Використання АТФ, мкмоль·г ⁻¹ ·хв ⁻¹	4,3

Характеризуючи загальні закономірності енергетичного обміну венозної стінки під час спонтанних скорочень її гладкої м'язулатури, можна дійти таких висновків:

1. Загальний уміст високоенергетичних сполук (креатинфосфат + АТФ) у венозній тканині є дуже низький, якщо порівнювати зі скелетними м'язами чи міокардом (Paul, 1989).

2. Спонтанні фазові скорочення гладких м'язів супроводжувано певним зменшенням умісту креатинфосфату (за одне фазове скорочення, що триває 6-8 с, уміст креатинфосфату зменшується на 24%), тимчасом як концентрація АТФ, АДФ і АМФ істотно не змінюється (Hellstrand, Paul, 1983). Це може означати, що в гладких м'язових клітинах венозних судин процеси використання й продукування енергії чітко скоординовано - інтенсивність ре-синтезу АТФ дорівнює швидкості його утилізації.

Осцилоскопічна картина спонтанної електричної (1) і механічної (2) активності ізольованих гладких м'язів ворітної вени щура (Ekmechag, 1989) Рис. 80



3. Дихальний ланцюг мітохондрій гладких міоцитів ворітної вени виявляє всі ознаки повноцінності. Про це свідчить той факт, що на 1 моль поглиненого кисню припадає 6,4 моль ресинтезованого АТФ, що майже відповідає відношенню АДФ/О=3 (Hellstrand, Paul, 1983).

4. Гладким м'язам венозної стінки, що демонструють спонтанну скорочувальну активність, властивий високий рівень аеробного гліколізу. За достатнього вмісту кисню в інкубаційному середовищі на гліколіз припадає близько 10-15% від загальної кількості ресинтезованого АТФ (Hellstrand, 1977).

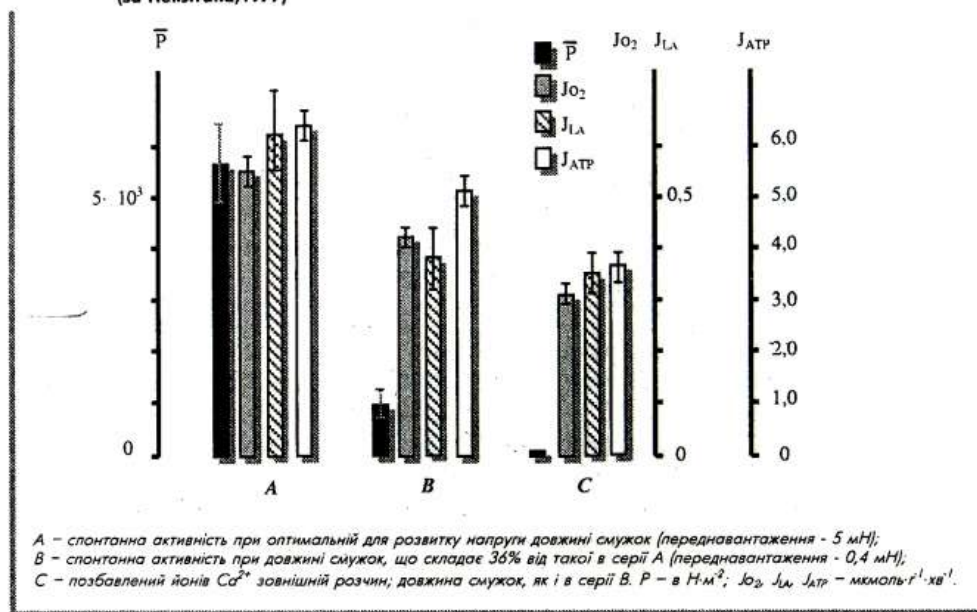
5. Рівень енергетичного обміну по відношенню до ізометричної напруги у ворітній вені дуже високий, як порівняти з тонічними гладкими м'язами великих кровоносних судин, у тому числі й вен, що не виявляють спонтанної скорочувальної активності.

Зміни вихідної довжини (пасивної напруги) венозних смужок. Добре відомо, що сила скорочень гладких м'язів (активна напруга) залежить від вихідної довжини м'язових волокон. Останню можна змінювати, розтягуючи судинну стінку, тобто за допомогою сили, що створює пасивну напругу. Існує певна оптимальна вихідна довжина венозних смужок, що при ній сила ізометричного скорочення найбільша. Таку закономірність пов'язують з особливостями взаємного розташування актинових і міозинових філаментів у гладких м'язових волокнах і здатністю цих структур утворювати залежну від такого розташування певну кількість актоміозинових комплексів.

При розтягуванні препаратів ворітної вени щура приблизно на 40% від початкової довжини частота потенціалів дії гладких міоцитів збільшується майже на 12%, після того як настане адаптація м'яза до нових умов скорочення (Johansson, Mellander, 1975). Але такі зміни електричної активності ворітної вени є незначними на тлі кількарізного збільшення активної напруги ізометричного скорочення, а тому їх часто навіть не беруть до уваги.

Група шведських учених на чолі з Hellstrand вивчала вплив вихідної довжини поздовжніх смужок ворітної вени щурів на обмін енергії у венозній стінці за умов спонтанної скорочувальної активності гладких м'язів в ізометричному режимі. Дані цих досліджень, наведені на рис. 81, дають підстави для висновку про залежність основних показників енергозабезпечення венозної стінки від величини пасивної напруги, створюваної в ній.

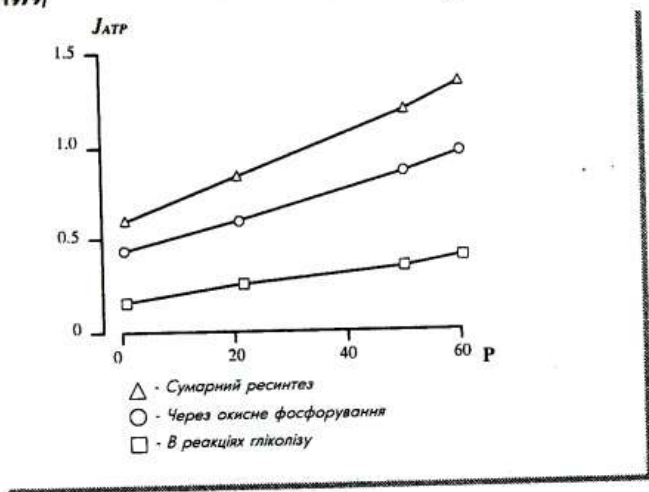
Рис. 81 Вплив різного ступеню пасивного розтягнення і вилучення з розчину йонів Ca^{2+} на активну напругу фазових скорочень (P), споживання кисню (J_{O_2}), продукування молочної кислоти (J_{LA}) та утворення АТФ (J_{ATP}) ізольованими смужками ворітної вени щура (за Hellstrand, 1977)



Така залежність є непрямою - її опосередковано змінами активної напруги венозної стінки, і вона має лінійний характер (рис. 82). Зі збільшенням сили ізометричного скорочення зростає поглинання кисню та інтенсивність ресинтезу АТФ. Що стосується продукування молочної кислоти, то дані про зміни цього показника під час збільшення активної напруги венозної стінки суперечливі. В одних роботах показано зростання інтенсивності аеробного гліколізу при збільшенні вихідної довжини венозних смужок (Hellstrand, 1977; Nguyen-Duong, 1979), в інших - таку залежність заперечувано на підставі даних про незмінність продукування лактату при різних величинах пасивного розтягнення (Arner, Hellstrand, 1980, 1981; Arner, Uvelius, 1981). Стверджують думку про те, що енергія, яка вивільнюється в реакціях аеробного гліколізу, безпосередньо не пов'язана з процесами власне скорочення і йде, в основному, на потреби йонних насосних механізмів (Hellstrand, Paul, 1983).

Ізотонічний режим скорочення. У деяких роботах вивчали вплив ізотонічного режиму спонтанних скорочень ворітної вени щурів на споживання кисню венозними смужками (Hellstrand, 1977). Було показано, що існує лінійна залежність між початковою пасивною напругою препаратів венозних судин і показником поглинання кисню гладкими м'язами, що виконують зовнішню роботу. За однакової вихідної довжини венозних смужок окисна активність гладких м'язів, що скорочуються в ізотонічному та ізометричному режимі, майже однакова.

Вплив напруги ізометричного скорочення (P) на інтенсивність ресинтезу АТФ ($J_{\text{АТФ}}$) у гладких м'язах брижових вен великої рогатої худоби (Nguyen-Duong, 1979) Рис. 82



Зміни концентрації Ca^{2+} в зовнішньому розчині. Підтримання спонтанної скорочувальної активності ворітної вени можливе тільки при наявності йонів Ca^{2+} в розчині для інкубації. Зазвичай в експериментальних дослідженнях *in vitro* використовують Ca^{2+} у концентрації 2,5 ммоль/л, що дорівнює вмістові цих йонів у плазмі крові та позаклітинній рідині за умов норми. Вилучення Ca^{2+} з інкубаційного розчину закономірно веде до припинення електричної й механічної активності — настає повна релаксація препаратів венозних судин. За цих умов, коли гладкі м'язи венозної стінки повністю втрачають здатність до скорочення, можна визначити так званий "базальний" рівень енергетичного обміну у венозній тканині. Цей рівень характеризує мінімальні енергетичні витрати клітин, не пов'язані з процесом скорочення як таким. Представлені на рис. 81 дані свідчать про те, що при перебуванні венозних смужок у безкальцієвому розчині гладкі м'язи ворітної вени не можуть розвивати активної напруги навіть за оптимальної для скорочення довжини. Саме в цих умовах реєструють найнижчі за величиною показники споживання кисню, продукування лактату і ресинтезу АТФ. За даними Hellstrand (1977), базальний рівень енергетичного обміну ворітної вени щура характеризують такі величини: J_{O_2} - 0,31; J_{LA} - 0,36; $J_{\text{АТФ}}$ - 2,4 мкмоль·г⁻¹·хв⁻¹. Це означає, що на підтримання спонтанної скорочувальної активності в ізометричному режимі за оптимальної вихідної довжини венозних смужок у розчині, що містить йони Ca^{2+} , іде 26% від загальної кількості

поглиненого кисню і 44% ресинтезованого АТФ. Такі витрати, імовірно, пов'язані з процесами активації та здійснення самого скорочення, а також з роботою кальцієвих насосів мембран гладких м'язових клітин.

Збільшення концентрації Ca^{2+} в розчині від 0 до 11 ммоль/л веде до зростання активної напруги спонтанних скорочень і, як наслідок, до збільшення показників споживання кисню та ресинтезу АТФ. Виявлена залежність носить лінійний характер, її можна спостерігати за умов як фазових (спонтанна активність), так і тонічних скорочень (K^+ -контрактура) (Hellstrand, 1977).

У безкальцієвому середовищі активність фосфорилази "а" – одного з ключових ферментів гліколізу – у стінці ворітної вени вдвічі менша, ніж у фізіологічному розчині, що містить Ca^{2+} . Водночас нема істотних відмінностей в інтенсивності утворення молочної кислоти венозною стінкою при інкубації її в розчинах з Ca^{2+} і без нього (Paul, Hellstrand, 1984).

K⁺-деполяризація. Крім спонтанної механічної активності, що виявляє себе фазовими скороченнями, у ворітній вені за певних умов можуть розвиватися й тонічні скорочення – контрактура. Одним із найпоширеніших методів відтворення контрактури венозних судин в експерименті є застосування високих концентрацій K^+ . Заміна NaCl у фізіологічних розчинах на відповідну кількість KCl спричиняється до стійкої деполяризації м'язових волокон, котра, у свою чергу, зумовлює збільшення проникності клітинних мембран до іонів Ca^{2+} . Перехід останніх із позаклітинного середовища в цитоплазму гладких м'язових клітин веде до тривалого їх тонічного скорочення. Показано, що активна напруга, яка розвивається при цьому, перебуває, так само як і за умов спонтанних фазових скорочень, у лінійній залежності від початкової довжини венозних смужок і концентрації Ca^{2+} в розчині. Щоправда, кут нахилу прямої, яка відображає цю залежність, у разі тонічних скорочень менший, ніж за умов спонтанної механічної активності (Hellstrand, 1977).

Ініціювання K^+ -контрактури, як правило, здійснюють додаванням іонів Ca^{2+} до безкальцієвого розчину, в якому перебувають деполяризовані високими концентраціями K^+ венозні смужки. Тонічне скорочення, що виникає при цьому, триває близько 10 хв і характеризується відносно сталою амплітудою, починаючи з 2-ї хвилини розвитку (Hellstrand, Paul, 1983).

Вивчення основних показників енергетичного обміну венозної стінки під час K^+ -контрактури дозволило окреслити дві фази змін, що виникають (Paul, 1989). Перша фаза, яка триває 1-2 хв, виявляє себе значним, у 2,5 раза, збільшенням інтенсивності споживання кисню, якщо порівнювати з "базальним" рівнем, характерним для розслабленого стану м'язів у безкальцієвому розчині. Через 1 хв від початку скорочення реєструють зменшення вмісту креатинфосфату в тканині ворітної вени на 0,78 мкмоль/г, тобто майже на 40% від початкової концентрації. Тим часом рівень інших фосфагенів (АТФ, АДФ, АМФ) істотно не змінюється. Розрахунки показали, що інтенсивність ресинтезу АТФ у цей період скорочення складає $3,4 \text{ мкмоль} \cdot \text{г}^{-1} \cdot \text{хв}^{-1}$ (Hellstrand, Paul, 1983). Принагідно зазначити, що зростання показників енергетичного обміну венозної стінки до максимальних значень випереджає швидкість збільшення активної напруги гладких м'язів. Адже найбільших величин ця напруга досягає тільки на 3-й хвилині від початку тонічного скорочення.

Друга фаза K^+ -контрактури охоплює період часу від 3 до 10-ї хвилини і характеризується сталістю основних показників енергетичного обміну. Інтенсивність споживання кисню в цей період зменшується, але залишається в 2 рази вищою за "базальний" рівень. Концентрація креатинфосфату, АТФ, АДФ, АМФ не змінюється, а розрахована інтенсивність ресинтезу АТФ складає $1,8 \text{ мкмоль} \cdot \text{г}^{-1} \cdot \text{хв}^{-1}$, що в 1,8 раза менше, ніж на 1-й хвилині скорочення.

Під час K^+ -контрактури істотно, у 3 рази, збільшується активність фосфорилази "а", хоча зростання продукції молочної кислоти у венозній стінці не значне, якщо порівнювати зі збільшенням окисної активності (Paul, Hellstrand, 1984).

Розрахунки показують, що енергетична вартість тонічних скорочень ворітної вени щурів є більшою, аніж фазових скорочень за умов спонтанної механічної активності (Hellstrand, 1977).

Гіперосмолярність середовища. Значне підвищення осмотичного тиску додаванням до фізіологічного розчину цукрози (300 ммоль/л) є ще одним способом стимуляції тонічних скорочень ворітної вени. На відміну від K^+ -контрактури, такі скорочення не залежать від концентрації Ca^{2+} в позаклітинному середовищі і розвиваються навіть у безкальцієвому розчині (Andersson et al., 1974). Окрім того, активна напруга, що її розвивають гладкі м'язи вен у гіперосмолярному середовищі, є менша, ніж при скороченнях, стимульованих високою концентрацією K^+ .

Характерною рисою змін енергетичного обміну венозної стінки під час розвитку зумовленої гіперосмолярністю контрактури є значне підвищення активності фосфорилази "а" і збільшення утворення молочної кислоти, що свідчить про посилення процесів аеробного гліколізу у венозній тканині (Paul, Hellstrand, 1984). Слід зазначити, що, незважаючи на схожість характеру скорочувальної реакції за умов гіперосмолярності і при K^+ -деполяризації, активація гліколітичних процесів у першому випадку набагато виразніша. Натомість, посилення поглинання кисню венозними судинами, що скорочуються в гіперосмолярному розчині, є істотно меншим, ніж під час розвитку K^+ -контрактури (Arner, Hellstrand, 1980).

Робота Na-K-насосу. Для вивчення обміну енергії, пов'язаного з роботою Na-K-насосу, у дослідях *in vitro* використовують інкубацію венозних смужок у розчинах, що не містять йонів K^+ .

Перебування ворітної вени в безкальцієвому середовищі спричиняється до пригнічення роботи Na-K-насосу, що, у свою чергу, веде до змін електричної й механічної активності препаратів. Спочатку, протягом 10 хв, децю зростає частота потенціалів дії і спонтанних скорочень, а потім поступово розвиваються зміни у зворотньому напрямі, і через 10-20 хв спонтанна скорочувальна активність повністю зникає — настає релаксація венозних судин (Hellstrand et al., 1984).

Через 40 хв перебування препаратів у безкальцієвому розчині до нього додають K^+ з таким розрахунком, щоб концентрація цих йонів в інкубаційному середовищі становила 5,9 ммоль/л. Унесення K^+ до безкальцієвого розчину викликає активацію Na-K-насосу. У перші 5-10 хв вона виявляє себе розвитком гіперполяризації клітинної мембрани, згодом розвивається градуальна деполяризація, і через 10-20 хв поновлюється спонтанна скорочувальна активність. Важливо зазначити, що перший відтинок часу, коли

активація Na-K-насосу ще не супроводжується розвитком скорочень гладких м'язів, є сприятливий для вивчення енергозабезпечення цього механізму активного транспорту: адже енергетичні витрати в перші 10 хв після додавання йонів K^+ в основному характеризують саме роботу Na-K-насосу.

Проведені Hellstrand et al. (1984) дослідження на ворітній вені щурів показали, що внесення в безкалієвий розчин йонів K^+ веде до незначного збільшення споживання кисню, максимум якого припадає на 5-ту хв і складає 10% від початкової величини. Далі спостерігали зменшення показника J_{O_2} : він на 8-й хв спадав до вихідного рівня і навіть ставав меншим за нього. Тільки після поновлення спонтанних скорочень починалося нове зростання окисної активності венозної стінки.

На відміну від споживання кисню, зміни в продукуванні молочної кислоти були значно виразнішими. Уже через 2 хв після додавання K^+ до безкалієвого розчину показник J_{LA} зростав удвічі й становив $0,33 \text{ мкмоль} \cdot \text{г}^{-1} \cdot \text{хв}^{-1}$. Потім, через 4-6 хв, протягом наступних 20 хв відбувалося поступове зменшення продукування лактату і повернення його до початкової величини. Поновлення спонтанних скорочень ворітної вени ніяк не позначалося на інтенсивності процесів аеробного гліколізу.

Визначення вмісту фосфагенів (креатинфосфату, АТФ, АДФ) і лактату показало, що через 1 хв після додавання K^+ до безкалієвого розчину концентрація цих сполук у тканині ворітної вени щурів не змінюється. Таку ж картину спостерігали й через 8 хв; виняток складала молочна кислота, уміст якої у венозній тканині, як правило, зростав.

Причинний зв'язок між посиленням роботи Na-K-насосу і збільшенням утворення лактату в описаних експериментах було доведено за допомогою овбаїну – інгібітора Na-K-АТФази. Унесення цієї сполуки до безкалієвого розчину повністю усувало ефект активації аеробного гліколізу, що він звичайно мав місце після додавання йонів K^+ .

Використання овбаїну дозволило продемонструвати залежність роботи Na-K-насосу від гліколітичних процесів і в тонічних гладких м'язах артерій та вен (Paul, 1983). Було показано, що овбаїн (10^{-5} моль/л), на тлі збільшення активної напруги ізометричного скорочення стимульованих гладких м'язів і зростання споживання кисню ними, в однаковій мірі пригнічує як роботу Na-K-насосу, так і утворення молочної кислоти. Вплив овбаїну на процеси гліколізу й тканинного дихання зникає, якщо цього інгібітора вносити до безкалієвого розчину, що в ньому перебувають венозні судини (Hellstrand et al., 1984).

Розрахунки показують, що на роботу Na-K-насосу припадає відносно мала частка загального обміну енергії в гладких м'язах венозних судин (Hellstrand et al., 1984).

Зміни концентрації цАМФ. Один зі способів впливу на скорочувальну активність венозних судин є застосування агентів, що змінюють унутрішньоклітинну концентрацію цАМФ. Відомо, що деякі фармакологічні препарати, зокрема ізопротеренол і папаверин, істотно збільшують уміст цАМФ у гладких м'язових клітинах і через цей механізм спричинюють розслаблення гладкої мускулатури (Ljung et al., 1975). Дійсно, при одночасному внесенні в інкубаційний розчин ізопротеренолу (10^{-5} моль/л) та папаверину (10^{-4} моль/л), разом зі зростанням концентрації цАМФ у тканині ворітної вени щура, поступово, протягом 10-15 хв, зменшується спонтанна механічна активність венозних судин, аж до повного припинення скорочень.

За даних умов відзначають значне збільшення активності фосфорилази "а" і утворення молочної кислоти. Показник $J_{\text{д}}$ венозної стінки зростає в 5-6 разів (Paul, Hellstrand, 1984). Водночас реєструють зменшення споживання кисню до рівня, що характеризує не пов'язані зі скороченням енергетичні витрати гладких м'язів венозної стінки.

Гіпертрофія гладких м'язів. Відомо, що збільшення функціонального навантаження на гладкі м'язи венозних судин веде до розвитку гіпертрофії венозної стінки (О.Я.Кауфман, 1979). Основу такої гіпертрофії складає збільшення маси гладких міоцитів унаслідок посилення процесів біосинтезу білків, у тому числі й тих, що забезпечують власне процес скорочення (актину й міозину).

У досліджах на щурах відтворювали гіпертрофію стінки ворітної вени, моделюючи порталну гіпертензію накладанням на вену спеціальних затискачів (Arner, Uvelius, 1981). Через 5 днів після операції досліджували механічну активність гіпертрофованої вени й основні показники енергетичного обміну в ній.

З'ясувалося, що в результаті розвитку гіпертрофії значно зменшується або ж повністю зникає спонтанна скорочувальна активність ворітної вени. Дослідження "базального" рівня енергетичного обміну в безкальцієвому середовищі показало, що на одиницю довжини венозних смужок гіпертрофована вена споживає в 2 рази більше кисню і продукує в 3 рази більше молочної кислоти, ніж контрольна вена. Якщо ж розрахунок проводили на одиницю маси, то показники J_{O_2} гіпертрофованих і контрольних судин не відрізнялися між собою, а продукування лактату гіпертрофованими венами залишалось більшим, як порівняти з контрольними венами.

Відтворення K^+ -контрактури показало, що в гіпертрофованих венах, так само як і в контрольних, існує пряма лінійна залежність між силою ізометричних скорочень і споживанням кисню. Утворення лактату за цих умов зростає тільки в контрольних судинах, а в гіпертрофованих лишається без змін.

Автори дійшли висновку, що підвищена метаболічна активність окремих гіпертрофованих міоцитів не пов'язана з енергетичним забезпеченням власне скорочення, а радше зумовлена іншими процесами, зокрема роботою насосних механізмів і реакціями біосинтезу речовин. Більше того, енергетична вартість ізометричних скорочень гіпертрофованої вени виявилася меншою, ніж у контрольних судинах.

•Вплив порушень енергетичного обміну на електричну й механічну активність венозних судин

Гіпоксія. Класичним методом, що відтворює первинні порушення окисних процесів у венозній стінці, є зменшення напруги кисню ($p\text{O}_2$) в розчинах для інкубації. Гіпоксія, що виникає при цьому, закономірно веде до розвитку порушень електричної й механічної активності гладких м'язів вен.

Досліджуючи за допомогою методу "цукрозного містка" електрофізіологічні характеристики скорочень ворітної вени щура, Hellstrand et al. (1977) показали, що при змінах $p\text{O}_2$ від 115 до 15 мм рт.ст. зменшується частота спонтанних спалахів електричної активності й кількість потенціалів у кожному з них. Середня частота потенціалів дії спадала майже вдвічі – від

79 до 43 на хвилину. Зміни електричної активності ворітної вени розвивалися синхронно з порушеннями спонтанних скорочень.

Деякі інші результати здобули Sigurdsson і Grampp (1981), щоправда, використовуючи внутрішньоклітинне відведення потенціалів. Вони показали, що при гіпоксії, дійсно, має місце зменшення частоти потенціалів дії, але кількість спалахів електричної активності за 1 хв зростає. На відміну від даних Hellstrand et al. (1977), було виявлено десинхронізацію електричної й механічної активності гладких м'язів ворітної вени.

Зменшення pO_2 від 115 до 50 мм рт.ст. майже не впливає на силу спонтанних скорочень ворітної вени в ізометричному режимі, але зменшує їхню тривалість. Зміни pO_2 від 50 до 25 мм рт.ст. ведуть до зменшення і сили, і тривалості фазових скорочень. Якщо pO_2 падає до 7 мм рт.ст., спонтанна скорочувальна активність зникає. Після поновлення оксигенації крові сила ізометричних скорочень швидко зростає і стає майже в 2 рази більшою за вихідний рівень (Hellstrand et al., 1977). У діапазоні напруг кисню від 50 до 7 мм рт.ст. має місце лінійна залежність між pO_2 й активною напругою венозних смужок.

Депресію спонтанної скорочувальної активності гладких м'язів вен при гіпоксії може бути зумовлено первинними електрофізіологічними порушеннями в гладких м'язових клітинах і впливом кисневого голодування на процес скорочення через зміни його енергозабезпечення.

Аби з'ясувати, який стосунок мають розлади електричної активності до пригнічення скорочувальної функції вен, вивчали вплив гіпоксії на розвиток контрактури при K^+ -деполяризації. Було показано, що зменшення pO_2 розчину веде до зменшення сили тонічного скорочення. Однак залежність між pO_2 і активною напругою гладких м'язів судин за цих умов виражена в меншій мірі, ніж при спонтанних фазових скороченнях. K^+ -контрактура ворітної вени не зникає навіть тоді, коли pO_2 розчину падає до 1 мм рт.ст. Це означає, що припинення спонтанних фазових скорочень ворітної вени при гіпоксії пов'язане не стільки з погіршенням енергозабезпечення, скільки з розладами електричної активності гладких міоцитів.

За умов кисневого голодування (при $pO_2 < 10$ мм рт.ст.) істотно зменшується сила скорочень гладких м'язів ворітної вени у відповідь на дію різних концентрацій норадреналіну (Hellstrand et al., 1977).

Таблиця 24

Уміст деяких сполук у тканині ворітної вени щурів за умов нормоксії (контроль) і через 20 хв перебування вен у безкисневому розчині (аноксія) (в мкмоль·г клітинної маси⁻¹) (за даними Hellstrand et al., 1977)

	Контроль	Аноксія
Креатинфосфат	3,02	1,07
АТФ	2,47	1,65
АДФ	0,61	0,90
АМФ	0,13	0,40
Глікоген (через уміст глюкози)	5,10	1,83
Глюкозо-6-фосфат	0,06	0,02
Піруват	0,09	0,05
Лактат	0,18	0,48

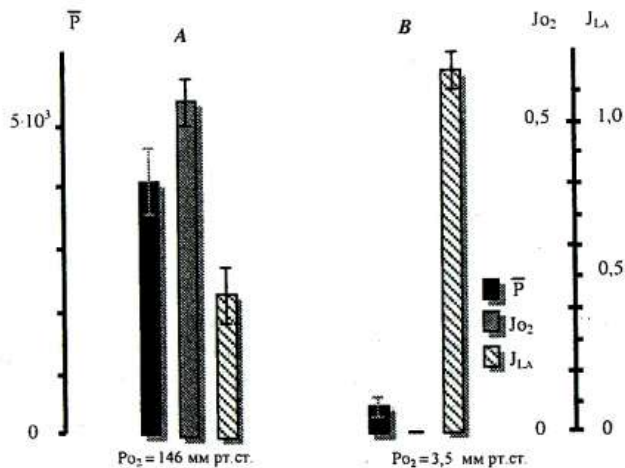
Зменшення pO_2 в інкубаційному розчині спричиняється до виражених змін енергетичного обміну у венозній стінці: майже до нуля падає споживан-

ня кисню і водночас у 2,7 раза зростає утворення молочної кислоти (рис. 83). Через 20 хв перебування препаратів ворітної вени в середовищі з $pO_2 < 10$ мм рт.ст. у венозній тканині істотно зменшується вміст креатинфосфату, АТФ, глікогену, глюкозо-6-фосфату й пірувату: їхня концентрація складає відповідно 35, 67, 36, 39 і 53% від вихідного рівня (табл. 24). Водночас має місце збільшення вмісту АДФ, АМФ і лактату; значно зростає активність фосфорилази "а" (Paul, Hellstrand, 1984).

Варто зазначити, що припинення спонтанної механічної активності ворітної вени в безкисневому середовищі настає тоді, коли ще зберігається достатня для підтримання скорочень кількість фосфагенів (креатинфосфату, АТФ) та глікогену. Щодо останнього, то його запаси в гладких м'язових клітинах вен повністю не зникають навіть при тривалій аноксії. Розрахунки показують, що наявного глікогену вистачило б на 7 хв скорочень гладких м'язів у безкисневому розчині, але навіть через 20 хв третина глікогену лишається невикористаною (Paul, Hellstrand, 1984).

Активна напруга ізометричних скорочень (\bar{P}), споживання кисню (J_{O_2}) і продукування молочної кислоти (J_{LA}) ізольованими смужками ворітної вени щура в контрольному розчині (А) та за умов аноксії (В) (Hellstrand, 1977)

Рис. 83



Наведені тут дані свідчать про те, що вплив низьких напруг кисню на скорочувальну активність гладких м'язів венозних судин не можна пояснити одним тільки пригніченням процесів їх енергозабезпечення: поза всяким сумнівом, у розвитку функціональних порушень кровоносних судин при гіпоксії мають значення й інші механізми, вивчення яких триває.

Дефіцит екзогенних енергетичних субстратів. Вилучення глюкози з інкубаційного розчину має не такі серйозні наслідки для спонтанної скорочувальної активності вен, як гіпоксія.

Елімінація глюкози веде до незначних змін кількісних характеристик електричної активності ворітної вени і більш виражених якісних порушень. Так, у позбавленому глюкози розчині частота потенціалів дії лишається майже без змін, зате з'являються спалахи електричної активності, коротші за тривалість та з потенціалами дії, що мають меншу амплітуду. Закономірно виникають ознаки розладів проведення потенціалів і десинхронізації електричних процесів у різних частинах препарату. Часто можна спостерігати

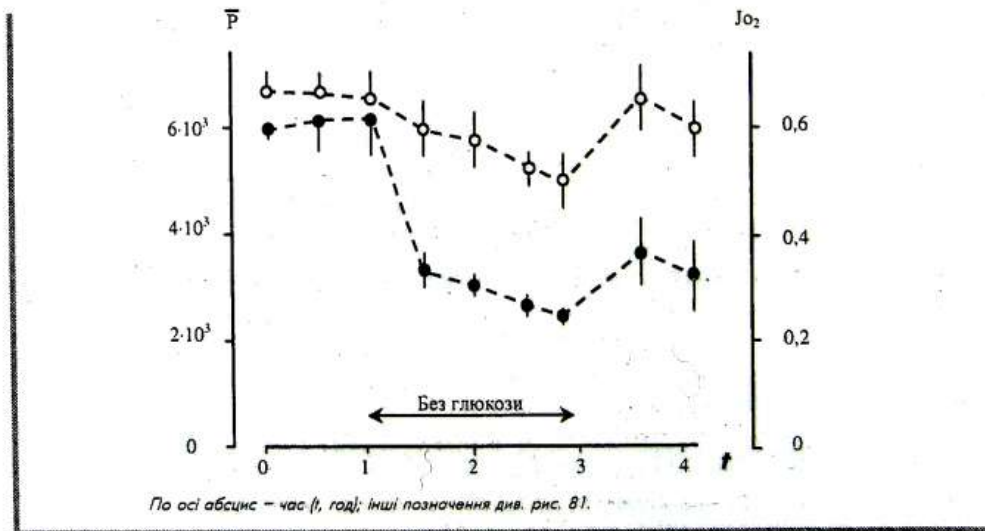
прояви роз'єднання збудження і скорочення: окремі фазові скорочення гладких м'язів вен виникають без розвитку потенціалів дії (Hellstrand et al., 1977).

У середовищі без глюкози відносно довго зберігається спонтанна механічна активність ворітної вени; тільки наприкінці 2-ї год інкубації вона зазнає істотних змін: активна напруга фазових скорочень зменшується на 50% від початкової величини. Унесення в розчин глюкози за цих умов дещо збільшує силу скорочень, але повного повернення до вихідного рівня не відбувається навіть через 1 год після додавання глюкози.

На відміну від фазових скорочень, вилучення глюкози із середовища істотно зменшує силу тонічних, що розвиваються при K^+ -деполяризації, і пригнічує скорочувальну реакцію венозних судин на дію різних концентрацій норадrenalіну.

У розчині без глюкози має місце значне зменшення (майже в 3 рази) споживання кисню венозними смужками (рис. 84). Слід зазначити, що окисна активність венозних судин падає в більшій мірі, ніж цього можна було чекати у зв'язку зі зменшенням сили спонтанних скорочень. Вилучення глюкози з розчину веде до того, що повністю припиняється утворення молочної кислоти, а вміст лактату у венозній тканині падає в 3 рази. Через 2 год інкубації в розчині без глюкози концентрація креатинфосфату, АТФ, АДФ і АМФ у венозній стінці лишається без змін, а вміст глікогену, глюкозо-6-фосфату й пірувату зменшується майже вдвічі (Hellstrand et al., 1977). Привертає до себе увагу зменшення в цей період і концентрації деяких амінокислот (зокрема глютамінової) у венозній тканині. Цілком можливо, що саме ці сполуки стають важливим джерелом енергії для скорочень венозних судин за умов, коли бракує екзогенних енергетичних субстратів. Такий погляд має право на існування, якщо зважити на результати робіт Morrisson et al. (1976) та Chase і Odessey (1981), що в них доведено роль амінокислот в енергозабезпеченні стінки артеріальних судин.

Рис. 84 Спонтанна механічна активність (●) і споживання кисню (○) ізольованими смужками ворітної вени щура в контрольному розчині і протягом 2 год перебування в розчині, позбавленому глюкози (Hellstrand, 1977)



Заміна глюкози на інші субстрати. Lövgren і Hellstrand (1987) показали, що заміна в інкубаційному розчині глюкози (11,5 ммоль/л) на піруват (11,5 ммоль/л) або β -оксибутират (3 ммоль/л) не впливає на спонтанну скорочувальну активність ворітної вени щурів. Утворення молочної кислоти венозною стінкою ставало в 3 рази меншим, якщо енергетичним субстратом був піруват, і зовсім не відбувалося у разі заміни глюкози на β -оксибутират.

Результати наведених дослідів, по-перше, свідчать про те, що процеси аеробного гліколізу не є конче необхідними для здійснення спонтанних фазових скорочень, а по-друге, наводять на думку, що за певних умов венозна стінка може використовувати для енергозабезпечення своїх функцій і неуглеводні субстрати – зокрема проміжні продукти метаболізму жирових кислот.

Вплив моноіодацетату (МІА). Моноіодоцтову кислоту – класичного інгібітора реакцій гліколізу – використовують для вивчення впливу первинних порушень енергетичного обміну венозних судин на їхню функціональну активність. Серед механізмів гальмівних метаболічних ефектів МІА на перше місце ставлять пригнічення одного з центральних ферментів гліколізу – гліцеральдегід-3-фосфатдегідрогенази (Webb, 1966). Проте існують й інші механізми, зокрема безпосередній гальмівний вплив МІА на ферменти біологічного окиснення.

Lövgren і Hellstrand (1987) у дослідях *in vitro* вивчали вплив МІА (0,5 ммоль/л) на скорочувальну активність і основні показники енергетичного обміну в стінці ворітної вени щурів. При інкубації венозних смужок у фізіологічному розчині з глюкозою (11,5 ммоль/л) МІА пригнічував спонтанну механічну активність так, що через 30-40 хв розвивалася стійка незворотно контрактура. Водночас споживання кисню венозною тканиною зменшувалось на 50% через 20 хв після внесення в розчин МІА, а через 1 год тканинне дихання зупинялось, і показник Jo_2 дорівнював 0. Як і слід було чекати, підо впливом МІА повністю припинялось продукування молочної кислоти.

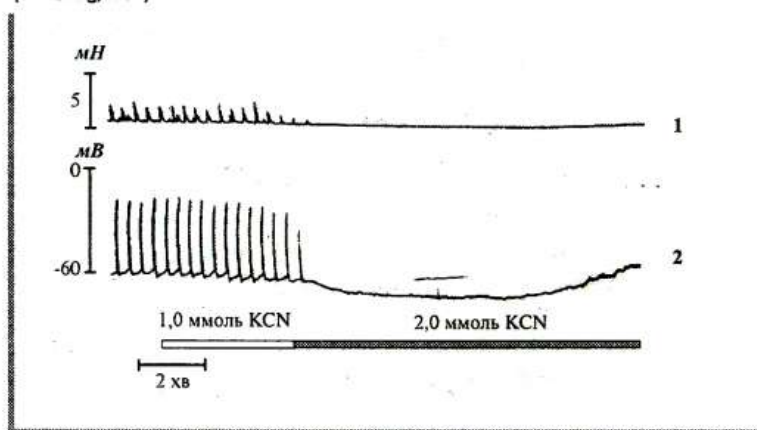
При інкубації венозних смужок у розчині з піруватом (11,5 ммоль/л) зберігалась загальна спрямованість дії МІА, але були й певні відмінності, якщо порівнювати з попередніми дослідями, що в них використовували глюкозу. Так, через 15-20 хв після додавання МІА гладкі м'язи вен зберігали спонтанну механічну активність, хоча активна напруга ізометричного скорочення при цьому зменшувалась на 30%. Повне припинення спонтанної скорочувальної активності вен у розчині з піруватом відбувалось тільки через 50-60 хв, а контрактура гладких м'язів узагалі не розвивалася. Через 60 хв, коли в середовищі з глюкозою вже не реєструвалось споживання кисню, показник Jo_2 вен, що перебували в розчині з піруватом, складав 50% від початкової величини. Підо впливом МІА й так низьке в присутності пірувату утворення молочної кислоти венозною тканиною ставало ще меншим, але все ж таки не падало до нульової позначки.

Дія ціянідів. Вплив ціянідів – класичних інгібіторів тканинного дихання – на електричну й механічну активність ворітної вени залежить від їхньої концентрації в інкубаційному середовищі (Lövgren, Hellstrand, 1987; Ekme-hag, 1989).

Збільшення вмісту ціянідів у зовнішньому розчині від 0,2 до 5 ммоль/л веде до закономірних порушень електрофізіологічних характеристик і скорочувальної функції гладких м'язів вен. При інкубації венозних смужок у розчині Кребса з глюкозою (11,5 ммоль/л) низькі дози ціянідів спочатку спричиняють збільшення частоти спалахів електричної активності (на тлі незначної деполяризації мембрани) зі зменшенням кількості потенціалів дії в кожному окремому спаласі й помірним зменшенням сили фазових скорочень (Ekmeħag, 1989). Через 15-20 хв реєструють реполяризацію мембрани до рівня, що передував унесенню ціянідів у розчин, а частота спалахів зменшується до вихідних величин або навіть стає меншою за них. Більші концентрації ціянідів повністю припиняють спонтанну електричну й механічну активність.

Заміна глюкози на β -оксибутират в інкубаційному розчині істотно змінює реакцію венозних судин на внесення ціянідів. Після повного припинення спонтанних скорочень підо впливом ціянідів (2 ммоль/л) реєструють значну гіперполяризацію мембрани (рис. 85), розвиткові якої не запобігають блокатори калієвих каналів – 4-амінопіридин (2,5 ммоль/л) і тетраетиламоній (4-6 ммоль/л).

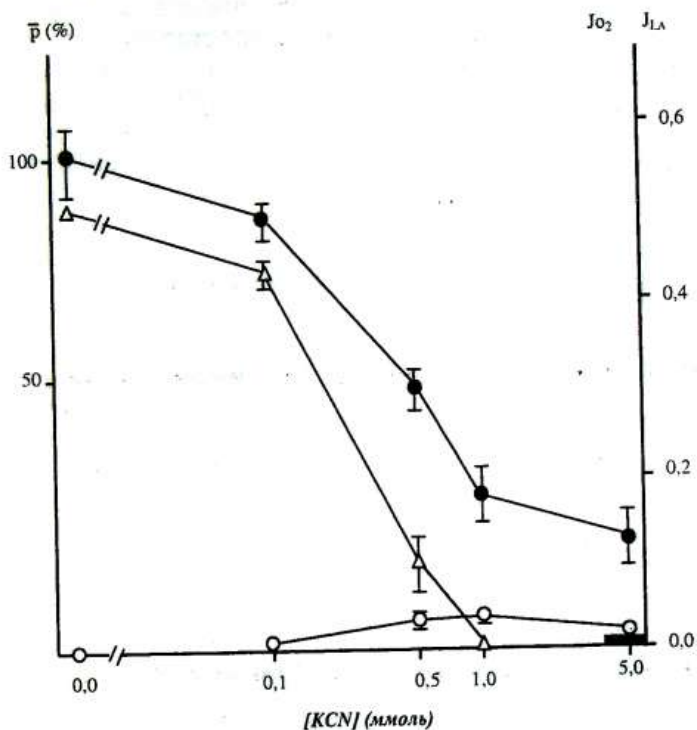
Рис. 85 Активна напруга спонтанних скорочень (1) і зміни мембранного потенціалу (2) гладких м'язових клітин ворітної вени щура під впливом ціяніду калію (KCN) у розчині, в якому глюкозу замінено на β -оксибутират (3 ммоль/л) (Ekmeħag, 1989)



Ціяніди в концентрації 1 ммоль/л зменшують величину деполяризації мембрани гладких міоцитів ворітної вени з 34 до 28 мВ і на 9% амплітуду контрактури, що вона виникає підо впливом високих концентрацій K^+ (40 ммоль/л).

Результати одночасної реєстрації механічної активності ворітної вени та деяких показників енергетичного її обміну свідчать про те, що зі зростанням концентрації ціянідів має місце поєднане зменшення активної напруги ізометричних скорочень та інтенсивності тканинного дихання, а також збільшення продукування молочної кислоти (рис. 86). Ціяніди в концентрації 5 ммоль/л спричиняють розвиток контрактури (на рис. 86 її позначено товстою горизонтальною смужкою). Посилення гліколітичних процесів за умов пригнічення тканинного дихання розглядають як компенсаторну реакцію, спрямовану на підтримання функціональної активності венозних судин (Ekmeħag, 1989).

Вплив різних концентрацій ціаніду калію на механічну активність (P , ●), споживання кисню (J_{O_2} , Δ) і продукування молочної кислоти (J_{LA} , ○) ізольованими смужками ворітної вени щура в розчині з β-оксибутиратом (3 ммоль/л) (Lövgren, Hellstrand, 1987) Рис. 86



Підсумовуючи наведені в цій частині глави дані про взаємозв'язок скорочувальної функції гладких м'язів венозних судин з процесами енергетичного обміну, можна зробити кілька висновків.

1. У венозній стінці існує прямий зв'язок між механічною активністю її гладких м'язів, з одного боку, та інтенсивністю окисних процесів – з другого. Що більша сила фазових і тонічних скорочень, то інтенсивнішим є поглинання кисню венозною тканиною.

2. Здається, немає прямого зв'язку між механічною активністю венозних гладких м'язів і процесами аеробного гліколізу. Гліколітичне розщеплення вуглеводів радше пов'язане з роботою механізмів активного транспорту, зокрема з діяльністю Na-K-наосу.

3. У стінці венозних судин існує тісна узгодженість між процесами утворення й використання високоенергетичних сполук. Саме цим можна пояснити той факт, що під час скорочень реєструють незначне зменшення концентрації креатинфосфату, а вміст вільних аденінових нуклеотидів (АТФ, АДФ, АМФ) у венозній тканині практично не змінюється.

4. Відкритим лишається питання про роль глікогену й зовнішніх енергетичних субстратів у забезпеченні скорочувальної функції вен. Належить з'ясувати, чи дійсно за умов *in vivo* вуглеводи мають виняткове значення для енергопостачання венозних судин.

5. Є підстави думати, що електрична активність гладких м'язів вен більш чутлива до первинних порушень метаболізму, аніж сам процес скорочення.

6. І, врешті-решт, постає питання, наскільки справедливою є концепція функціональної компартменталізації енергетичного обміну щодо гладких м'язових клітин венозних судин.

Коротко суть зазначеної концепції полягає в тому, що в гладких міоцитах судин має місце не тільки просторове, а й функціональне розмежування двох основних шляхів енергопостачання – гліколізу й тканинного дихання (Paul et al., 1979; Lynch, Paul, 1982, 1983; Paul, 1989). В основу уявлень про функціональну компартменталізацію енергетичного обміну в гладких м'язах судин було покладено численні експерименти, результати яких узагальнено в табл. 25.

Таблиця 25

Зміни функціональної й метаболічної активності гладких м'язів судин під впливом деяких чинників (за Paul, 1983)

Впливи	Напруга ізометричного скорочення	Інтенсивність Na ⁺ -K ⁺ -транспорту	Споживання кисню	Утворення молочної кислоти
KCl, 80 ммоль/л	↑↑	↑↑	↑↑	↑↑
Овбаїн, 10 ⁻⁵ моль/л	↑	↓↓	↑	↓↓
Ізопротеренол, 10 ⁻⁶ моль/л	-	↑	-	↑
KCl + Ізопротеренол	↓	↑	↓	↑↑

Наведені дані свідчать про те, що в гладких м'язах судин існує тісний зв'язок між роботою Na-K-насосу й аеробним гліколізом, з одного боку, та механічною активністю судин і тканинним диханням – з другого. Пригнічення або активація Na⁺-K⁺-транспорту супроводжується відповідно пригніченням або активацією аеробного гліколізу, а стимуляція чи послаблення скорочувальної активності гладких м'язів – відповідно підвищенням і зменшенням інтенсивності тканинного дихання.

Поряд з наведеними фактами було встановлено відмінності не тільки в механізмах енергозабезпечення, але й у джерелах енергії для йонних транспортних насосів і скорочувального апарату гладких м'язів судин. Було показано, що існує відповідність між інтенсивністю функціонування Na-K-насосу та інтенсивністю поглинання глюкози судинною стінкою, тимчасом як показники механічної й окисної активності судинних гладких м'язів корелюють з інтенсивністю розщеплення ендogenous глікогену, цебто глікогенолізом (Lynch, Paul, 1983). Наведені дані роблять цілком імовірним припущення про те, що існує просторова компартменталізація ферментних систем гліколізу й глікогенолізу.

З урахуванням викладеного концепцію про функціональне розмежування енергетичного обміну в гладких м'язових клітинах судин може бути позначено такими основними положеннями:

1. Два провідні механізми енергозабезпечення гладких м'язів судин – аеробний гліколіз і тканинне дихання – відносно незалежні один від одного і не є взаємозамінні.

2. Аеробний гліколіз забезпечує енергією АТФ роботу мембранних насосних механізмів гладких м'язових клітин. Джерелом енергії для цієї мети слугує глюкоза, що вона надходить з позаклітинного середовища і транспорт якої в клітину, у свою чергу, спряжено з функцією Na-K-наосу.

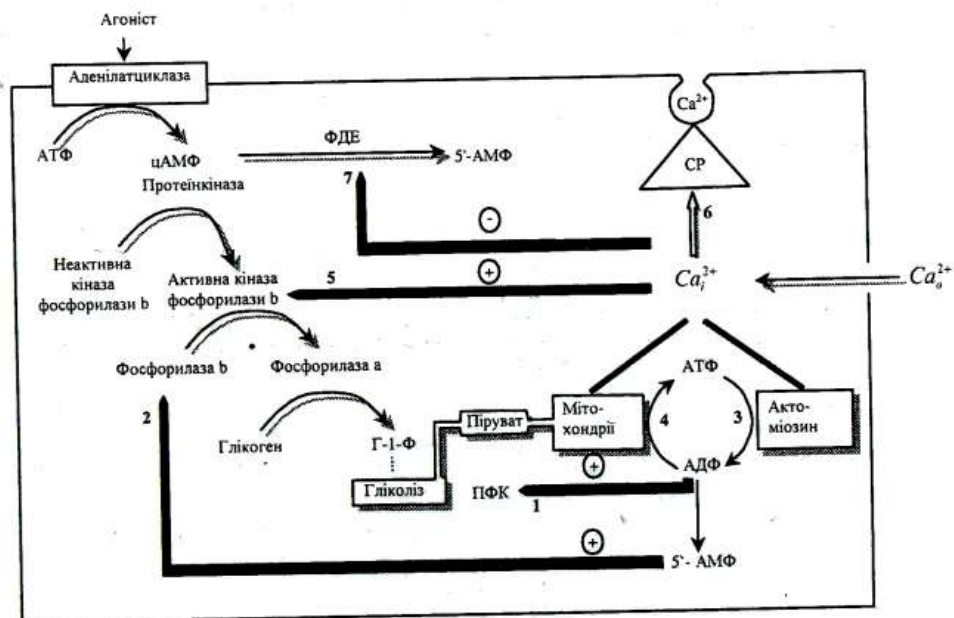
3. Окисне фосфорування є механізмом енергопостачання скорочувальної функції гладких м'язів. Ресинтез АТФ для цього здійснювано коштом ендогенних запасів глікогену й вільних жирових кислот.

Наведені в цій частині глави дані дають підстави вважати, що зазначені загальні положення почасти справедливі і для гладких м'язів венозних судин зі спонтанною скорочувальною активністю. Що стосується вен, які не виявляють такої активності, то з урахуванням подібності електрофізіологічних характеристик та процесу скорочення з такими, що відбуваються в артеріях, можна припустити, з великою часткою вірогідності, наявність функціональної компартменталізації і в гладких м'язах цього типу судин. Утім, таке твердження має наразі спекулятивний характер.

У який спосіб здійснювано тонку регуляцію спряжених з функціональною активністю вен процесів енергетичного обміну? Nguyen-Duong (1979), спираючись на власні дані та дані літератури, наводить такі можливі механізми (рис. 87):

Унутрішньоклітинний контроль процесів енергетичного обміну в гладких м'язах кровеносних судин (за Nguyen-Duong, 1979)

Рис. 87



ФДЕ - фосфодіестераза, СР - саркоплазматичний ретикулум, Г-1-Ф - глюкозо-1-фосфат, ПФК - піруватфосфокіназа; "+" - активація, "-" - пригнічення. Цифрами позначено регуляторні впливи.

1. Регуляція гліколізу й тканинного дихання через АДФ. Зростання під час посиленої функціональної активності гідролізу АТФ веде до локального збільшення концентрації АДФ у відповідних функціональних відсіках. АДФ, у свою чергу, є активатором одного з ключових ферментів

гліколізу й глікогенолізу – фосфофруктокінази, а в мітохондріях за механізмом акцепторного контролю збільшує швидкість транспорту електронів по дихальному ланцюгу.

2. *Регуляція глікогенолізу через АМФ та йони Ca^{2+} .* Збільшення в гладких м'язових клітинах вен концентрації АМФ, що утворюється в результаті дальшого гідролізу АДФ, закономірно веде до активації фосфорилази "b". Подібний ефект настає і при збільшенні цитоплазматичної концентрації йонів Ca^{2+} , які через кальмодуліновий механізм чи безпосередньо спричиняють перетворення неактивної кінази фосфорилази в активну форму.

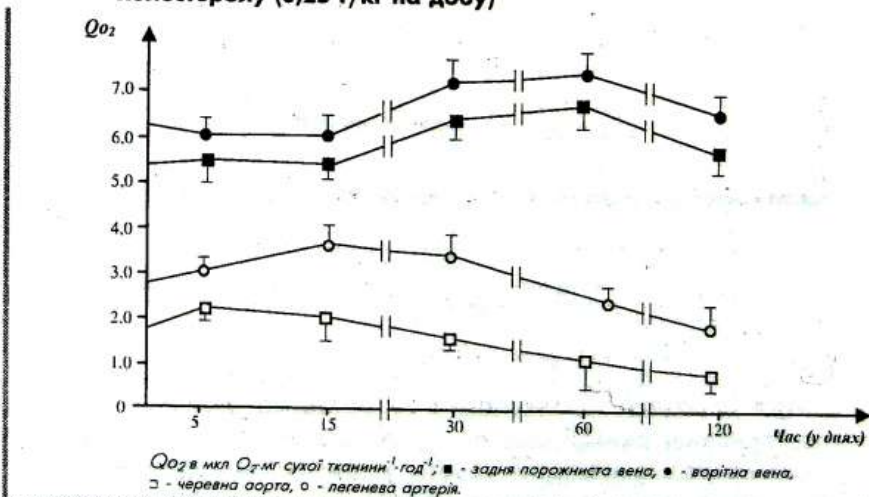
3. *Регуляція глікогенолізу через активацію аденілатциклази.* Реалізація цього механізму пов'язана з дією на гладкі міоцити чинників гуморальної регуляції, зокрема активаторів β -адренорецепторів. Результатом таких регуляторних впливів є збільшення концентрації в клітині цАМФ. Ця сполука, з одного боку, започатковує каскад реакцій, що ведуть до активації фосфорилази "b", а з другого – спричинює розслаблення гладких міоцитів.

4. *Регуляція через гальмування фосфодіестерази.* Фосфодіестераза – це фермент, що каталізує перетворення цАМФ у 5'-АМФ. Чинники, які інактивують фосфодіестеразу, зокрема йони Ca^{2+} , зумовлюють зростання концентрації цАМФ у клітинах і, як наслідок, викликають вищезгадані метаболічні й функціональні ефекти.

3.3. Метаболізм венозної стінки за умов експериментальної патології

Донедавна вивчення обміну речовин у стінках кровоносних судин за умов дії на організм різних патогенних чинників обмежувалося винятково артеріями, що й не дивно, бо саме вони, з-поміж інших судин, є основним об'єктом розвитку дистрофічних і склеротичних уражень. Вени, як це буде показано в наступній главі, виявляють дуже високу стійкість до різних ушкоджувальних впливів – імовірно, саме з цієї причини вони тривалий час не привертати до себе уваги.

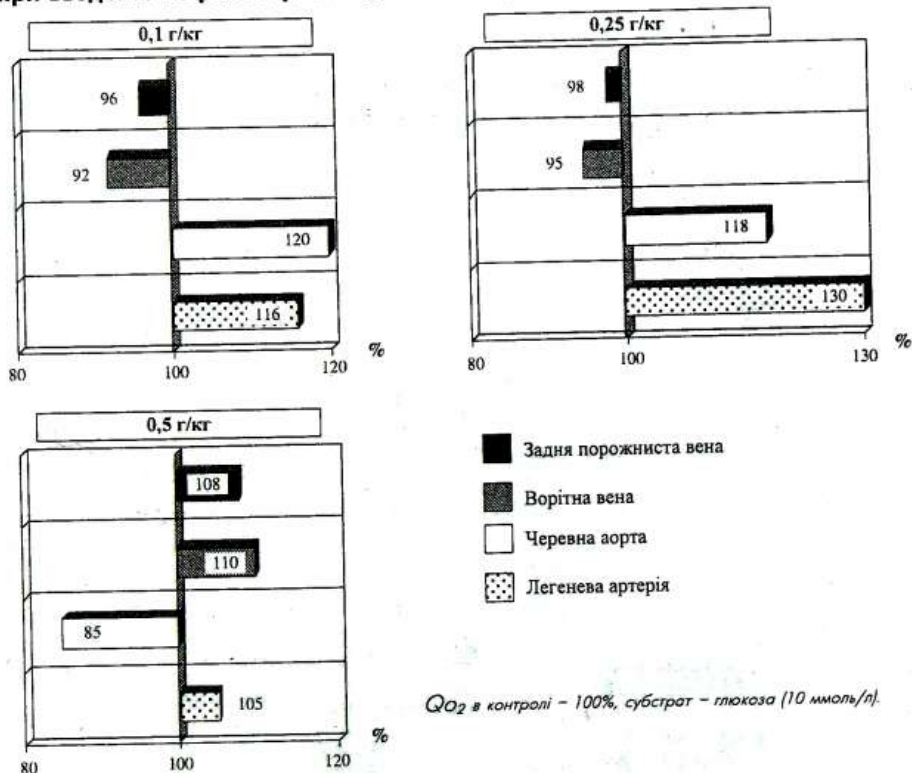
Рис. 88 **Характер змін споживання кисню (Q_{O_2}) тканиною венозних і артеріальних судин кролів залежно від тривалості введення тваринам холестеролу (0,25 г/кг на добу)**



Нез'ясованість можливих механізмів високої резистентності вен до розвитку атеросклеротичного процесу та деяких інших різновидів ангіосклерозу спонукала нас до проведення власних досліджень, спрямованих на вивчення основних відмінностей метаболізму венозної й артеріальної стінки за умов відтворення в експерименті найтипівіших уражень кровоносних судин. До таких, зокрема, належать холестеринова модель атеросклерозу, спричинюваний вітаміном D кальциноз судинної стінки, адреналіновий артеріосклероз, моноодацетатна модель артеріосклерозу Менкеберга та деякі інші.

Гіперхолестеролемія. Задля відтворення гіперхолестеролемії та пов'язаного з нею атеросклерозу кролям щодня вводили в шлунок через зонд 10%-ну емульсію холестеролу в соняшниковій олії в дозах 0,1; 0,25 і 0,5 г/кг. Тривалість уведення холестеролу в різних постановках досліду становила від 5 до 120 днів.

Інтенсивність споживання кисню стінками кровоносних судин кролів при введенні тваринам різних доз холестеролу протягом 15 днів Рис. 89



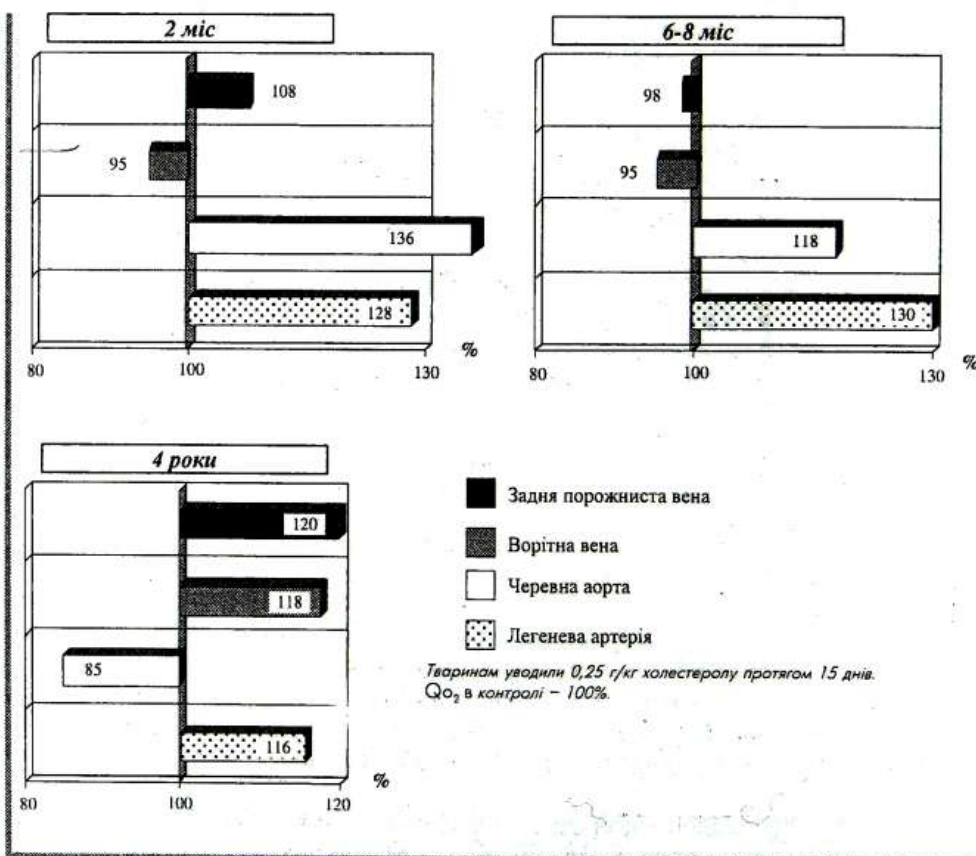
У тканинах венозних і артеріальних судин визначали деякі основні показники енергетичного обміну: споживання кисню, поглинання глюкози, утворення молочної кислоти, інтенсивність ресинтезу АТФ, уміст креатинфосфату й вільних аденінових нуклеотидів (АТФ, АДФ, АМФ), екто-АТФазну активність.

На рис. 88 наведено дані про інтенсивність споживання кисню стінкою деяких артерій і вен через 5, 15, 30, 60 і 120 днів від початку введення холестеролу.

Аналіз здобутих результатів показує, що для вивчених артеріальних судин характерним є двофазовий характер змін тканинного дихання: відносно нетривалу фазу підвищення швидкості окисних процесів змінювано стійким пригніченням споживання кисню. На відміну від артерій, респіраторна активність вен лишається без змін у перші 30 днів уведення холестеролу, через 2 міс відзначено підвищення інтенсивності споживання кисню, а через 4 міс – повернення показника Q_{O_2} до вихідного рівня. Інак мовивши, тривала гіперхолестеролемія веде до посилення окисних процесів у венозній стінці тоді, коли в артеріях реєстровано виражене пригнічення тканинного дихання. Спостерігати другу фазу – зменшення інтенсивності споживання кисню венозною тканиною – нам не вдалося. Можливо, що при збільшенні тривалості уведення холестеролу такі зміни й виникають, але багато тварин не доживають до цього, бо гинуть від холестеринозу – зумовлених холестеролом супутніх уражень печінки та інших органів.

У наступній серії експериментів вивчали вплив різних добових доз холестеролу на споживання кисню артеріями і венами. Як видно з рис. 89, на відміну від артерій, жодна з використаних протягом 15 днів доз холестеролу не викликала змін окисної активності венозної стінки.

Рис. 90 Споживання кисню стінками венозних і артеріальних судин кролів різного віку на ранніх стадіях розвитку холестеринового атеросклерозу

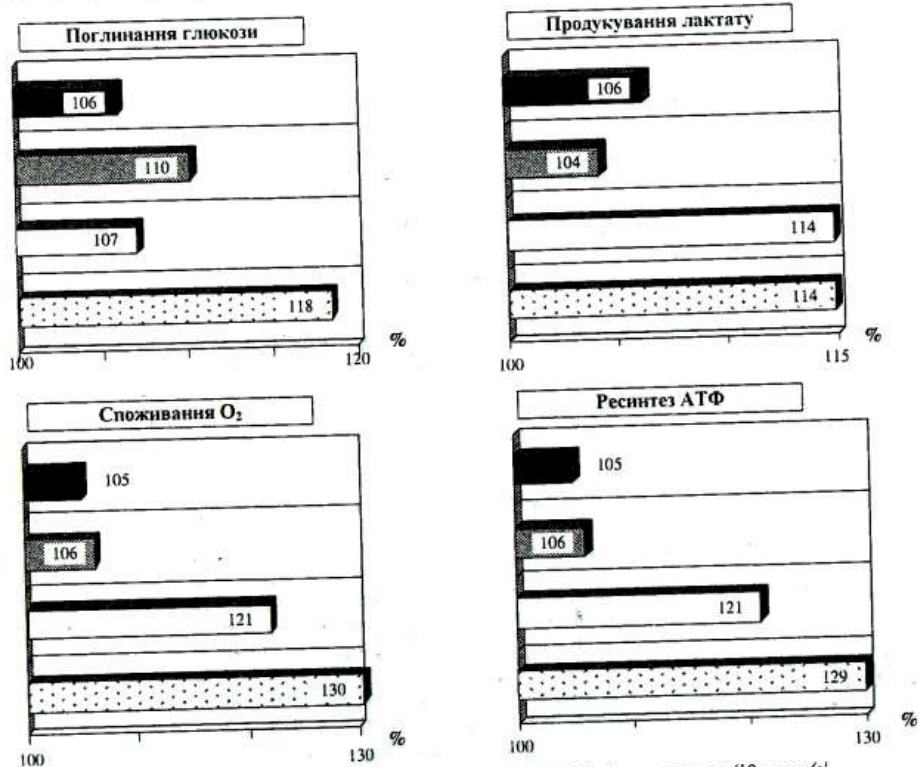


Дані про інтенсивність тканинного дихання в стінці артерій і вен кролів різного віку на 15-й день від початку введення холестеролу представлено на рис. 90. Як і в попередніх дослідях, ми не виявили вірогідних змін респіраторної активності венозних судин, тимчасом як в артеріях певні порушення відбувались.

В окремі серії дослідів вивчали основні характеристики енергетичного обміну кровоносних судин за умов 3-годинної інкубації смужок артерій і вен у розчині Кребса, що містить глюкозу (10 ммоль/л). Показано, що введення тваринам холестеролу протягом 2-х тижнів не веде до змін у венах жодного вивченого показника (рис. 91). Натомість, у легеневій артерії вірогідно збільшувалась інтенсивність споживання кисню й ресинтезу АТФ, а в черевній аорті мала місце тенденція до такого збільшення.

Не виявлено істотних змін і в концентрації високоенергетичних сполук у тканині вен кролів на ранніх стадіях розвитку холестеринового атеросклерозу (табл. 26). Виняток хіба що становить уміст АМФ і АДФ у стінці ворітної вени, де відзначали зменшення величини першого показника і, відповідно, зростання другого.

Деякі показники енергетичного обміну венозних і артеріальних судин кролів, що отримували холестерол (0,25 г/кг) протягом 2-х тижнів Рис. 91



Інкубацію смужок артерій і вен здійснювали протягом 3-х год у розчині Кребса з глюкозою (10 ммоль/л). Величина показників у контролі = 100%. Позначення стовпчиків див. рис. 90.

Таким чином, загальний висновок, який випливає з наведених тут даних, полягає в тому, що енергетичний обмін венозних судин, на відміну від артерій, майже не реагує на розвиток гіперхолестеролемії, принаймні на ранніх

стадіях її становлення. Це, власне, відповідає загальновідомим фактам про резистентність вен до розвитку холестеринового атеросклерозу.

Звісно, постає питання, невже структури венозної стінки ніяк не сприймають дію високих доз холестеролу. А якщо так, то чому? Відповідь на це почасти дають результати ще одних наших досліджень, що в них вивчено екто-АТФазну активність, яка, як відомо, в основному пов'язана з діяльністю ендотеліальних клітин. З наведених даних (рис. 92) випливає, що на ранніх стадіях гіперхолестеролемії має місце хоча й менш виражене, ніж в артеріях, але вірогідне підвищення здатності венозної стінки здійснювати гідроліз екзогенного АТФ. Наскільки цей факт відображає зумовлені холестеролом зміни діяльності ендотелію вен, ще належить з'ясувати, так само як і характер (активний чи пасивний) резистентності венозних судин до атеросклерозу. Докладніше про цей бік проблеми йтиметься в наступній главі.

Гіпервітаміноз D. Уведення тваринам високих (токсичних) доз вітаміну D широко використовують в експерименті для відтворення гострого ушкодження судинної стінки і розвитку в ній кальцинозу. Характерною рисою D-гіпервітамінозних уражень є те, що, на відміну від артерій, венозні судини лишаються напрочуд стійкими до ушкоджувальної дії ергокальциферолу (докладніше цю проблему висвітлено в главі 4). Зважаючи на зазначену обставину, було цікаво порівняти характер та інтенсивність процесів енергетичного обміну в стінці венозних і артеріальних судин за умов розвитку D-вітамінної інтоксикації.

Таблиця 26

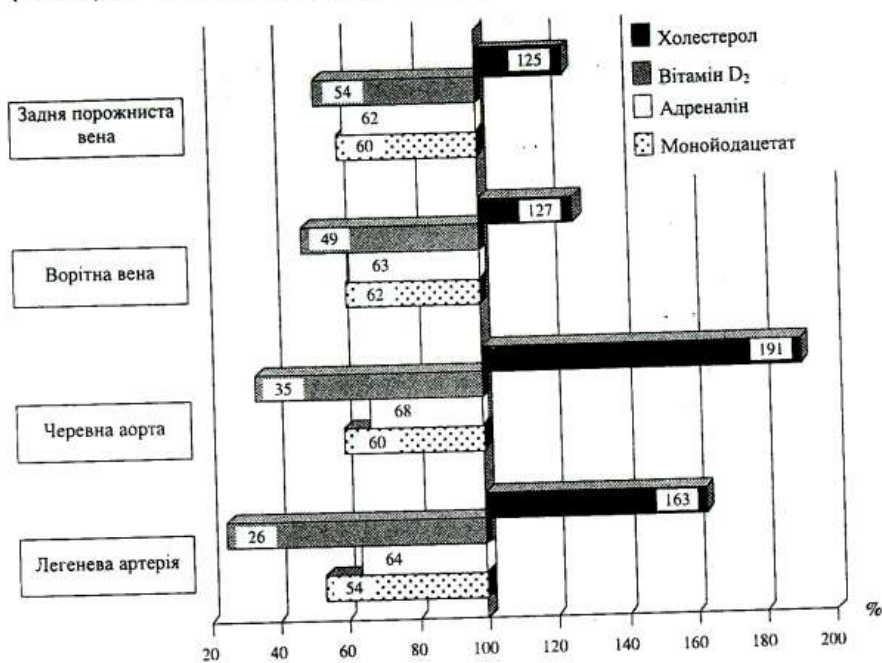
Уміст креатинфосфату (КФ) та вільних аденінових нуклеотидів (АТФ, АДФ, АМФ) у стінці венозних і артеріальних судин кролів за умов введення тваринам холестеролу (0,25 г/кг протягом 2-х тижнів) та відтворення гіпервітамінозу D (100 000 МО/кг ергокальциферолу протягом 3-4 днів), гіперадреналінемії (50 мкг/кг адреналіну протягом 2-х тижнів), інтоксикації моноіодацетатом (10 мг/кг протягом 2-х тижнів) (мкмоль·г⁻¹; M±m)

	КФ	АТФ	АДФ	АМФ
Задня порожниста вена:				
контроль	0,74±0,04	0,50±0,02	0,50±0,04	0,30±0,06
холестерол	0,78±0,04	0,52±0,04	0,54±0,04	0,30±0,04
ергокальциферол	0,27±0,05*	0,36±0,03	0,48±0,02	0,36±0,03
адреналін	0,60±0,06	0,46±0,04	0,52±0,04	0,36±0,04
моноіодацетат	0,37±0,03*	0,41±0,04	0,52±0,04	0,27±0,03
Ворітна вена:				
контроль	1,12±0,07	1,20±0,13	0,60±0,04	0,40±0,04
холестерол	1,15±0,05	1,20±0,06	0,75±0,04*	0,31±0,04*
ергокальциферол	0,11±0,02*	0,62±0,04*	0,70±0,04	0,48±0,03
адреналін	0,80±0,05*	1,00±0,04	0,72±0,04	0,33±0,03
моноіодацетат	0,38±0,03*	0,85±0,03*	0,80±0,03	0,39±0,05
Черевна аорта:				
контроль	0,64±0,06	0,40±0,04	0,45±0,05	0,35±0,04
холестерол	0,49±0,04*	0,35±0,03*	0,48±0,03	0,41±0,03
ергокальциферол	0,13±0,02*	0,12±0,01*	0,43±0,05	0,35±0,03
адреналін	0,27±0,04*	0,29±0,05	0,51±0,04	0,30±0,04
моноіодацетат	0,16±0,01*	0,26±0,04*	0,52±0,04	0,28±0,02
Легенева артерія:				
контроль	0,92±0,12	0,70±0,05	0,70±0,04	0,40±0,04
холестерол	0,89±0,07	0,65±0,04	0,73±0,04	0,34±0,03
ергокальциферол	0,19±0,03*	0,32±0,02*	0,64±0,03	0,47±0,03
адреналін	0,47±0,04*	0,52±0,04*	0,88±0,07	0,32±0,03
моноіодацетат	0,30±0,02*	0,52±0,04*	0,80±0,03	0,34±0,03

Примітка: зірочка - $p < 0,05$, порівнюючи з контролем. Кількість тварин у кожній групі - 10.

Гіпервітаміноз D відтворювали в кролів щоденним уведенням у шлунок через зонд 0,125% олійного розчину ергокальциферолу. У різних серіях експериментів використовували дози препарату: 100 000 МО/кг протягом 3-4 днів, 10 000 і 1 000 МО/кг протягом 7-14 днів.

Рис. 92
Зміни екто-АТФазної активності смужок венозних і артеріальних судин кролів за умов уведення тваринам холестеролу (0,25 г/кг - 2 тижні), вітаміну D₂ (100 000 МО/кг - 3-4 дні), адреналіну (50 мкг/кг - 2 тижні) і моноіодацетату (10 мг/кг - 2 тижні)



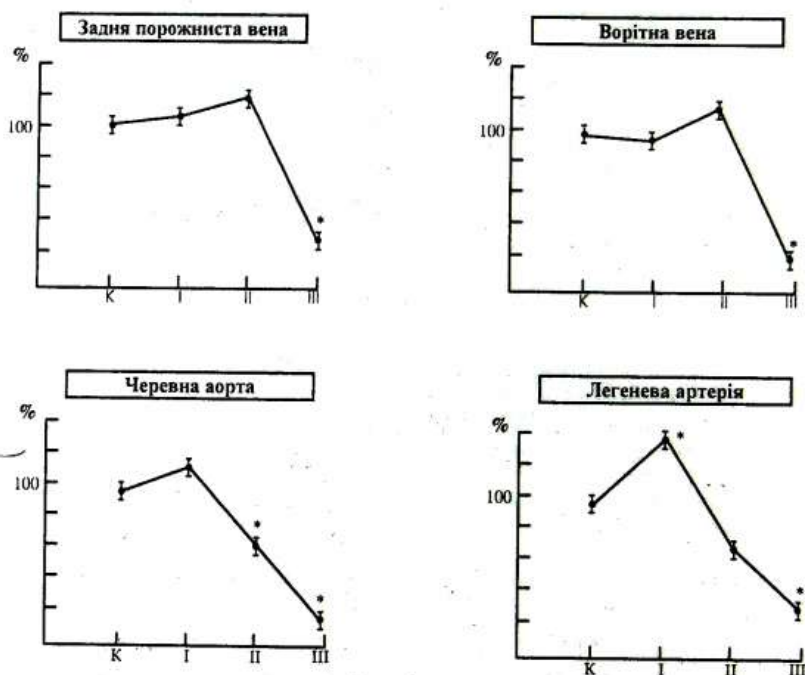
Величина показника в контролі - 100%.

На рис. 93 представлено дані про вплив різних доз ергокальциферолу на інтенсивність споживання кисню спіральними смужками венозних і артеріальних судин. При введенні тваринам вітаміну D₂ в дозі 1 000 МО/кг протягом 7 днів спостерігали підвищення Q_{O₂} в стінці легеневої артерії та тенденцію до зростання цього показника в черевній аорті. Водночас респіраторна активність венозних судин за цих умов не змінювалась. Уведення кролям більших доз ергокальциферолу (10 000 МО/кг протягом 7 днів) вело до зменшення споживання кисню стінкою обидвох артерій і до певного збільшення окисної активності вен, хоча через великі індивідуальні розбіжності показників відмінності між Q_{O₂} вен контрольних і дослідних тварин були статистично невірні. Нарешті, застосування найбільших доз вітаміну D₂ (100 000 МО/кг протягом 3-4 днів) спричинялося до вираженого пригнічення тканинного дихання як в артеріальних, так і венозних судинах.

Гіпервітаміноз D вже на ранніх стадіях розвитку супроводжують значні порушення практично всіх показників енергетичного обміну кровоносних судин. Так, після введення тваринам ергокальциферолу в дозі 100 000 МО/кг протягом 3-4 днів зменшується інтенсивність поглинання глюкози,

утворення молочної кислоти, споживання кисню, ресинтезу АТФ у всіх вивчених судинах (рис. 94). Принагідно зазначити, що за цих умов істотно зростає частка гліколізу й відповідно зменшується питома вага повного окиснення в утилізації глюкози стінкою як артеріальних, так і венозних судин (рис. 95). Однакове спрямування мають і зміни вмісту високоенергетичних сполук у тканині артерій та вен: у всіх вивчених судинах істотно зменшується концентрація креатинфосфату й АТФ (табл. 26). Той факт, що вміст АМФ і АДФ лишається без змін, може свідчити про зменшення загального пулу вільних аденинових нуклеотидів у венозній і артеріальній стінці.

Рис. 93 Зміни інтенсивності споживання кисню стінками венозних і артеріальних судин кролів залежно від кількості введеного тваринам вітаміну D₂



По осі абсцис: К - контроль, I-III - дози вітаміну D₂ 1 000, 10 000, 100 000 МО/кг відповідно; по осі ординат - Q_{O2} (в % до контролю). Субстрат - глюкоза (10 ммоль/л), зірочки - p < 0,05 проти контролю.

Непрямим доказом порушення функції ендотелію за умов інтоксикації вітаміном D може слугувати значне зменшення екто-АТФазної активності стінки артерій і вен (рис. 92).

Аналіз наведених тут даних показує, що інтоксикація ергокальциферолом порушує процеси енергетичного обміну у венозних судинах так само, як і в артеріальних. Відмінності між цими типами судин можна виявити, застосовуючи відносно невисокі токсичні дози вітаміну D.

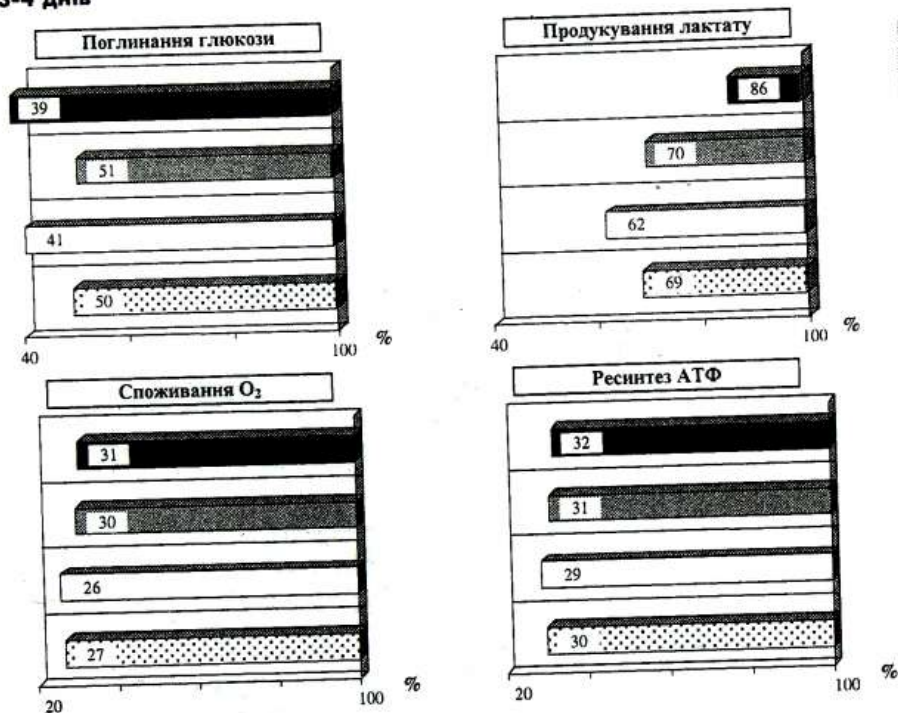
Гіперадреналінемія. Адреналінова модель артеріосклерозу, започаткована майже 100 років тому Josue (1903), є ще одним прикладом різної чутливості артерій і вен до розвитку дистрофічних та склеротичних уражень. Венозні судини, на відміну від артеріальних, виявляють високу стійкість до

ушкодження, зумовленого високими дозами адреналіну. З огляду на це, важливим є вивчення метаболічних порушень у стінці кровоносних судин за умов гіперадреналінемії. Можливо, саме вони мають стосунок до патогенезу адреналінового артеріосклерозу і зумовлюють, до певної міри, високу чутливість одних і стійкість інших судин до даного типу уражень.

У виконаних нами дослідах гіперадреналінемію моделювали щоденним внутрішньовенним уведенням кролям 0,1% розчину адреналіну гідрохлориду - 50 мкг адреналіну на 1 кг маси тварини. Тривалість уведення адреналіну складала 2 тижні.

Деякі показники енергетичного обміну венозних і артеріальних судин кролів, що отримували вітамін D₂ (100 000 МО/кг) протягом 3-4 днів

Рис. 94



Пояснення див. рис. 91.

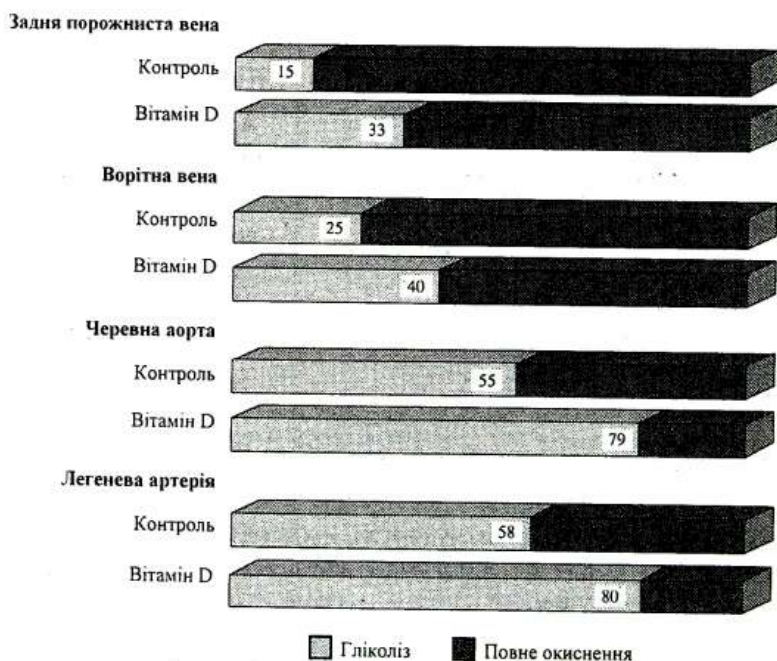
На рис. 96 наведено дані про основні показники енергетичного обміну стінок венозних і артеріальних судин за умов гіперадреналінемії. Привертає до себе увагу той факт, що, на відміну від артерій, в яких реєстровано істотне зменшення інтенсивності споживання кисню та ресинтезу АТФ і збільшення утворення молочної кислоти, у венозних судинах усі зазначені показники лишалися без змін. Таку ж картину спостерігали й при вивченні вмісту високоенергетичних сполук у тканині кровоносних судин (табл. 26). Якщо в артеріальній стінці мало місце значне зменшення концентрації креатинфосфату й АТФ, то для стінки вен такі зміни були нехарактерні. Виняток хіба що становила ворітна вена, в якій уміст АТФ через 2 тижні від початку введення адреналіну був на 29% менший проти контролю.

Спільною рисою змін, що розвиваються за умов гіперадреналінемії в артеріях і венах, було значне зменшення екто-АТФазної активності всіх

вивчених судин (рис. 92). Цей факт свідчить про те, що принаймні на рівні ендотелію судин розвиваються однакові за характером порушення, а отже, причини різної чутливості артерій і вен до адреналінових ушкоджень треба шукати в особливостях функції та метаболізму гладкої м'язової тканини.

Інтоксикація моноіодацетатом. Один зі способів відтворення склеротичних уражень артеріальних судин ґрунтується на пригніченні процесів енергетичного обміну в судинній стінці за допомогою інгібіторів метаболізму. Найефективнішою, з погляду артеріосклеротичної дії, метаболічною отрутою є моноіодацетат (МІА). Уперше це довів Ю.В.Биць (1972), який показав, що введення МІА кролям спричиняється до розвитку некрозу, кальцинозу та склерозу середньої оболонки артерій – ознак, характерних для артеріосклерозу менкебергівського типу. У роботах Ю.В.Биць докладно вивчено основні порушення енергетичного обміну артеріальної стінки, що виникають при МІА-інтоксикації. Проте лишалось без відповіді питання про вплив МІА на обмін речовин у венозній тканині. Адже, враховуючи універсальність дії МІА, можна було сподіватись, що МІА-інтоксикація вестиме до порушень енергозабезпечення і венозної стінки, а через них, імовірно, до розвитку дистрофічних та склеротичних уражень вен.

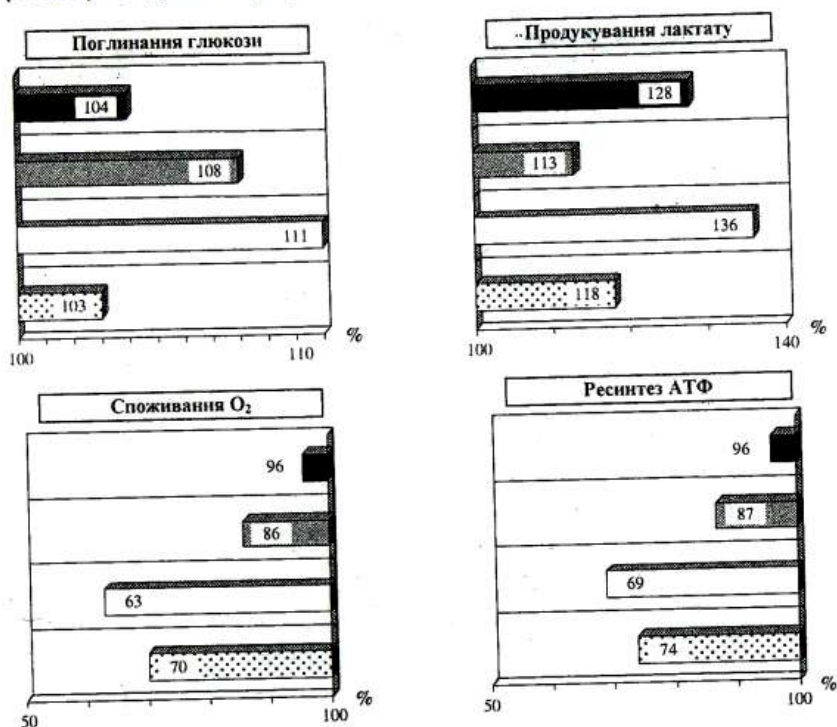
Рис. 95 Частка гліколізу і повного окиснення (у %) в утилізації глюкози стінкою артерій і вен кролів за умов гіпервітамінозу D (100 000 МО/кг протягом 3-4-х днів)



Для того, аби перевірити викладені припущення, ми провели порівняльні дослідження основних показників енергетичного обміну венозної і артеріальної стінки кролів, яким протягом 2-х тижнів унутрішньовенно щодня вводили МІА з розрахунку 10 мг на 1 кг маси. Здобуті нами дані свідчать про глибоке пригнічення процесів енергетичного обміну як в артеріальній, так і венозній стінці за умов МІА-інтоксикації. Так, має місце значне зменшення

інтенсивності поглинання глюкози, продукування молочної кислоти, споживання кисню й ресинтезу АТФ в ізольованих смужках артерій і вен за умов 3-годинного перебування препаратів у розчині Кребса з глюкозою (10 ммоль/л) (рис. 97). Водночас відзначено істотне зменшення вмісту креатинфосфату й АТФ у тканинах вивчених судин, тимчасом як концентрація АДФ і АМФ залишалась без змін (табл. 26). Екто-АТФазна активність смужок артерій і вен зменшувалась, що могло свідчити про зміни властивостей ендотелію кровоносних судин (рис. 92).

Деякі показники енергетичного обміну венозних і артеріальних судин кролів з експериментальною гіперадrenalінемією (50 мкг/кг адrenalіну протягом 2-х тижнів) Рис. 96



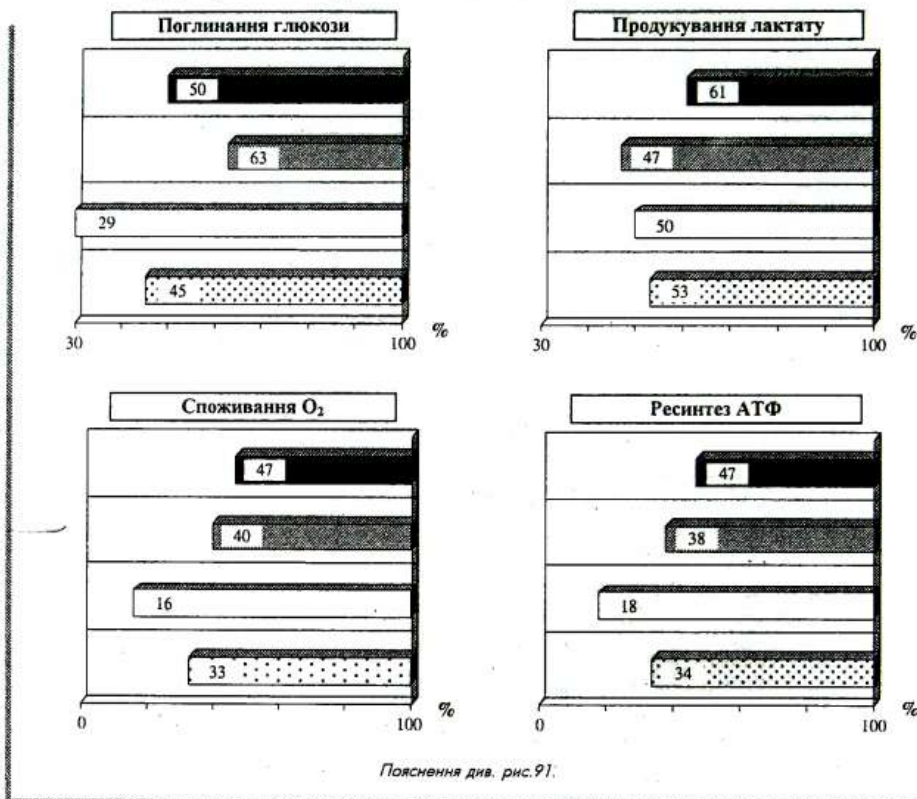
Пояснення див. рис. 91.

Отже, на підставі наведених даних можна дійти висновку, що за характером і вираженістю змін енергетичного обміну під впливом МІА венозна стінка не відрізняється від артеріальної. Це означає, що МІА-інтоксикація через порушення енергозабезпечення венозної стінки може спричинити в ній, так само як і в артеріях, розвиток дистрофічних та склеротичних уражень. Але про цей аспект проблеми мова піде в наступній главі.

Туберкульозна інтоксикація. Моделювання експериментального туберкульозу в кролів здійснювали за допомогою одноразового внутрішньовенного введення тваринам 3-тижневої культури мікобактерій туберкульозу Bovis-8 у дозі 10 мг. Визначення основних показників енергетичного обміну стінок венозних і артеріальних судин проводили через 50-60 днів після зараження.

Як впливає з даних, наведених на рис. 98, гостру туберкульозну інтоксикацію супроводжувано істотним зменшенням інтенсивності споживання кисню й ресинтезу АТФ, а також одночасним збільшенням утворення молочної кислоти в стінці вивчених артерій. Що стосується вен, то зміни енергозабезпечення їхньої стінки менш виражені: тільки в задній порожнистій вені зареєстровано статистично вірогідне пригнічення тканинного дихання, усі ж інші показники в обох венах не зазнають істотних змін.

Рис. 97 Деякі показники енергетичного обміну венозних і артеріальних судин кролів за умов інтоксикації моноіодацетатом (10 мг/кг МІА протягом 2-х тижнів)



За умов експериментального туберкульозу відбувається певна перебудова енергопостачання як артеріальних, так і венозних судин: зменшується частка повного окиснення і зростає питома вага гліколізу в утилізації екзогенної глюкози.

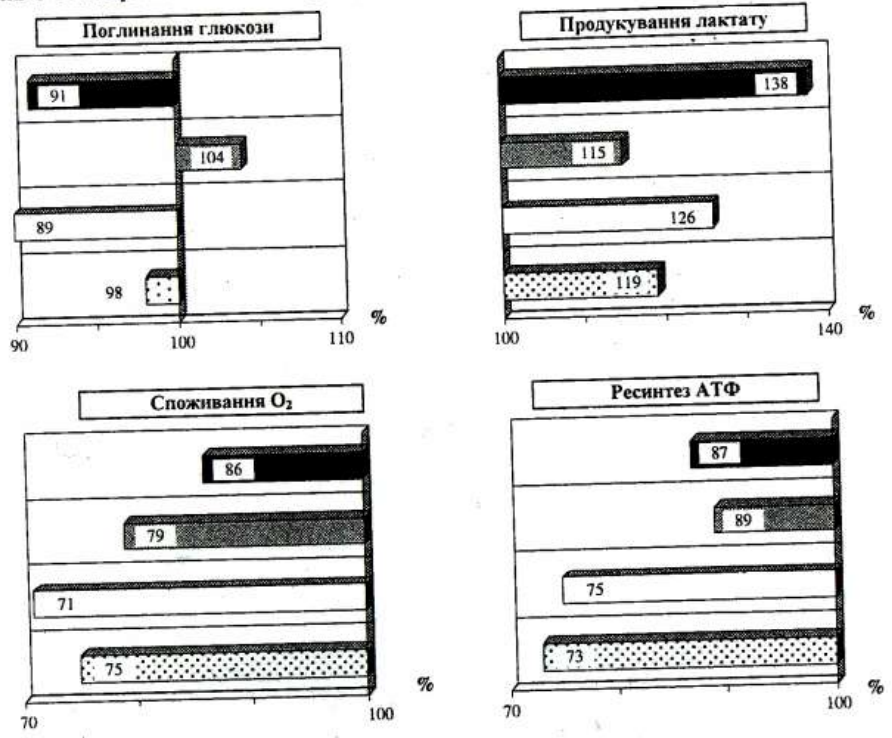
Загалом, як і в попередніх, наведених вище, експериментальних дослідженнях, отримані результати свідчать про більшу, ніж в артеріях, стійкість процесів енергетичного обміну венозної стінки до різних патогенних впливів.

Йонізаційна радіація. В умовах *in vitro* опромінювання ізольованих смужок венозних і артеріальних судин, що перебували в розчині Кребса з глюкозою (10 ммоль/л), здійснювали на апараті РУМ-7 (джерело рентгенівських променів). Потужність дози складала 260 Р/хв. Залежно від експозиції поглинені дози дорівнювали 780, 1560, 2340, 3120 і 3900 рад. Відповідні показники метаболізму стінки кровоносних судин визначали через 30 хв після завершення опромінювання.

Наведені на рис. 99 дані про поглинання глюкози смужками кровонесних судин свідчать про те, що дію рентгенівських променів *in vitro* супроводжувано зменшенням величини досліджуваного показника як у стінці аорти, так і задньої порожнистої вени кролів. Проте, слід зауважити, що у вені стінці зменшення інтенсивності поглинання глюкози настає тільки при опроміюванні, що триває 12 і 15 хв, – тобто при використанні набагато більшої дози, ніж у випадку з грудною аортою.

Дія рентгенівських променів на кровонесні судини *in vitro* веде до зменшення екто-АТФазної активності артеріальних і веніозних смужок (рис. 100), але пригнічення ендотеліальних ектоферментів у стінці задньої порожнистої вени починає виявляти себе при більшій поглиненій дозі (1560 рад), ніж у грудній аорті (780 рад). Крім того, при однаковій інтенсивності опроміювання ступінь порушень екто-АТФазної активності у веніозній стінці менший, ніж у стінці артерії.

Деякі показники енергетичного обміну веніозних і артеріальних судин кролів з експериментальним туберкульозом Рис. 98



Пояснення див. рис. 91.

Нейродистрофічний процес. Вивчення постденерваційних змін у веніозній стінці у зв'язку з широким використанням веніозних автотрансплантатів набуває важливого значення.

Нами проведено порівняльні дослідження нейродистрофічного процесу, що він розвивається в стеновій артерії і вені собак після перетину 4-х нервів: n. ischiadicus, n. femoralis, n. obturatorius та n. genitocruralis. Через два

тижні після операції вивчали деякі валові показники енергетичного обміну венозних і артеріальних судин контрольної і денервованої кінцівки.

Рис. 99 Зміни інтенсивності поглинання глюкози смужками задньої порожнистої вени (•) і грудної аорти (○) кролів залежно від поглиненої дози рентгенівського опромінення в дослідях *in vitro*

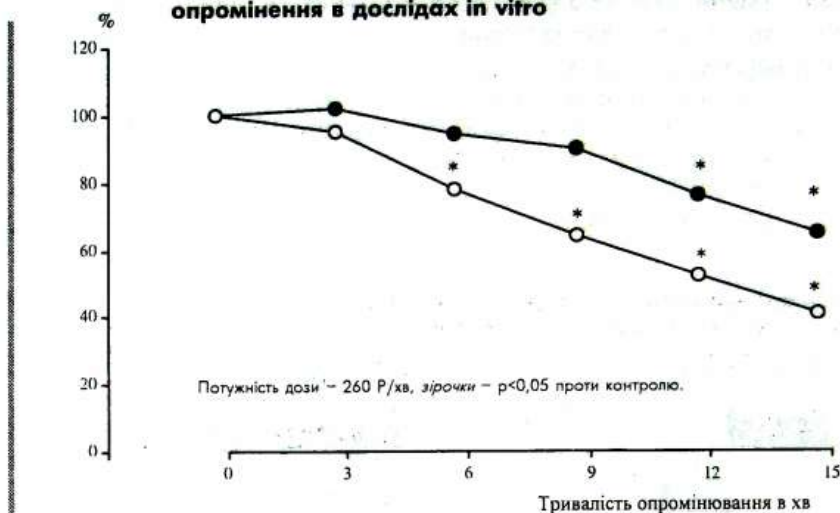
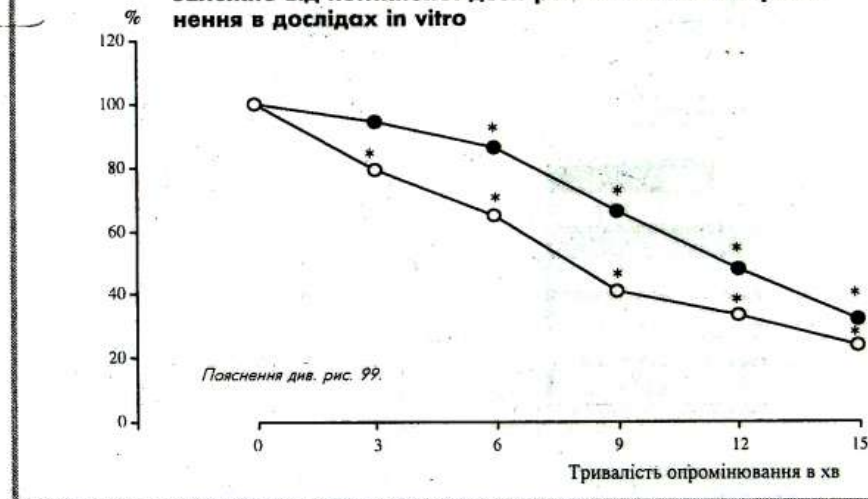


Рис. 100 Зміни екто-АТФазної активності смужок задньої порожнистої вени (•) і грудної аорти (○) кролів залежно від поглиненої дози рентгенівського опромінення в дослідях *in vitro*



Аналіз здобутих результатів дає змогу зробити такі висновки:

1. Після перетину змішаних нервів, що іннервують стегнові судини, має місце зменшення сумарного вмісту вільних аденінових нуклеотидів як у стінці артерій (на 31%), так і в стінці вен (на 20%). В артеріальній тканині падає концентрація АДФ (на 31%) і АТФ (на 58%), зростає концентрація неорганічного фосфату, тимчасом як уміст АМФ та креатинфосфату істотно не змінюється. На протилежність цьому, у венозній тканині зменшується концентрація АМФ, а решта показників (уміст АДФ, АТФ, креатинфосфату й неорганічного фосфату) лишається без змін.

2. Для артерій і вен з порушеною іннервацією характерно підвищення АТФазної активності, що її визначають у середовищі з йонами Mg^{2+} та Ca^{2+} .

3. Розвиток нейродистрофії супроводжувано зменшенням умісту глікогену й підвищенням інтенсивності анаеробного гліколізу як у тканині артерій, так і вен. Однак уміст молочної кислоти в стінці артеріальних судин зростає в більшій мірі, ніж у стінці вен.

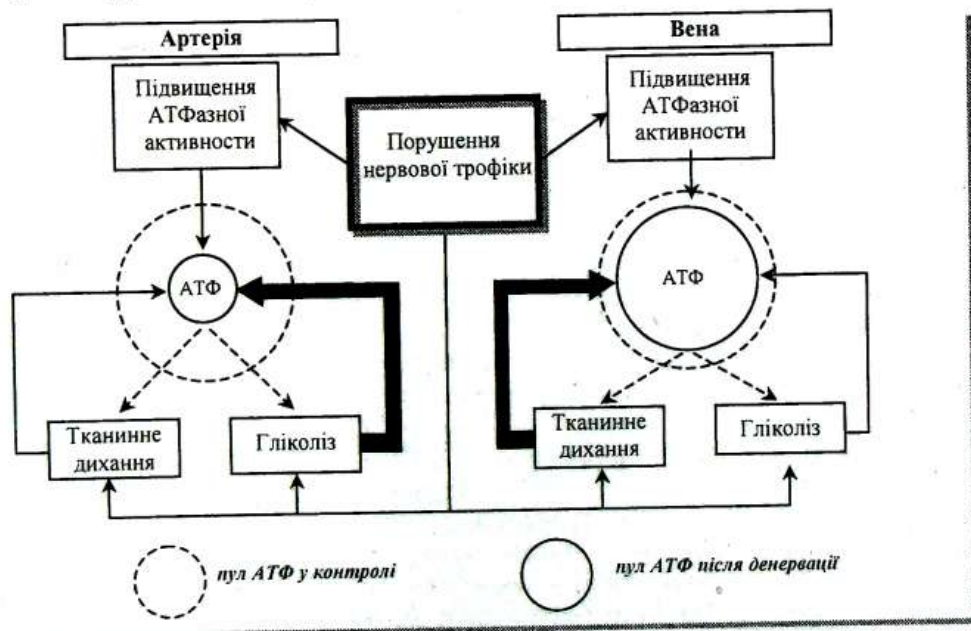
4. Через 2 тижні після перетину нервів у стінці стегнової артерії спостерігали підвищення інтенсивності ендogenousного тканинного дихання та дихання в присутності глюкози, тимчасом як у венозній стінці споживання кисню зросло при внесенні в середовище глюкози, пірувату та проміжних продуктів циклу Кребса.

5. Денервація стегнових артерій спричиняється до зникнення або зменшення стимуляторного впливу проміжних продуктів циклу Кребса на споживання кисню, тимчасом як у стінці денервованих вен цей вплив, навпаки, зростає.

Таким чином, наведені результати свідчать про те, що через два тижні після денервації енергозабезпечення артерій і вен зазнає певних змін (рис. 101). Сутність виявлених відмінностей між венозною та артеріальною стінкою полягає в тому, що посилене використання АТФ, характерне для обидвох типів судин, веде до активації в артеріях переважно гліколітичних процесів, а у венах – тканинного дихання. Як наслідок, у венозних судинах уміст АТФ зберігається майже на вихідному рівні, а в артеріях він істотно зменшується. Причини таких відмінностей, очевидно, пов'язані з особливостями енергозабезпечення венозної і артеріальної стінки за нормальних умов нервової регуляції.

Схема змін енергозабезпечення артеріальних і венозних судин за умов порушення їх іннервації

Рис. 101



Отже, основний висновок, який випливає з наведених у цій частині глави даних експериментальних досліджень, полягає в тому, що метаболізм венозної стінки виявляє більшу стійкість до порушень, спричинюваних різними за механізмом дії патогенними чинниками – агентами, що зумовлюють розвиток дистрофічних і склеротичних уражень артеріальних судин. Імовірно, зазначена обставина є ще одним виявом високої резистентності вен до ушкодження. Але мова про це піде в наступній главі, присвяченій патофізіологічним аспектам діяльності венозної стінки.

4.1. Проблема склеротичних уражень венозної стінки

Вивчення причин і механізмів розвитку ангіосклерозу є однією з центральних проблем патофізіології кровоносних судин. З відомих причин основним об'єктом таких досліджень були й лишаються артеріальні судини, атеросклеротичні ураження яких за поширеністю та наслідками посідають чи не найперше місце серед усіх недуг людини.

Що стосується вен, то не можна сказати буцімто вони ніколи не привертали до себе уваги як об'єкт розвитку склеротичних процесів. У кожному разі, представлений у табл. 27 історичний огляд свідчить, що, починаючи з другої половини XVIII ст., описові основних ознак флебосклерозу та аналізові їхнього походження було присвячено немало робіт.

Аналіз описаних у літературі морфологічних ознак уражень венозних судин дає можливість виділити такі основні типи структурних змін венозної стінки.

1. *Дегенеративні зміни.* Вони виявляють себе ознаками дистрофії й ушкодження ендотеліальних та гладких м'язових клітин; розпадом, фрагментацією еластичних структур. Нечастою знахідкою, особливо якщо порівнювати з артеріями, є кальцифікація окремих еластичних волокон, гіаліноз.

2. *Проліферація.* Серед проявів проліферативних процесів у венозній стінці – дифузне і обмежене потовщення інтими, що виявляє себе появою субендотеліального сполучнотканинного шару або формуванням фібромускулярних бляшок; гіперплазія середньої оболонки, розвиток поздовжніх м'язових смужок.

3. *Інфільтрація.* Загалом, для венозних судин, на відміну від артерій, не є характерними інфільтративні зміни атероматозного типу. Ліпоїдозу як такого, притаманного великим артеріальним судинам, тут ніколи не буває. Дуже рідко, і то лише в певних місцях, виявляють бляшки, що нагадують собою атерому. Уперше таку венозну бляшку описав Cramer (1921), а згодом його дані підтвердили Schilling (1926) та Geiringer (1949).

Особливістю венозної атероми є чітко окреслена її локалізація – проксимальний кінець лівої загальної клубової вени (*v. iliaca communis sinistra*) і медіальна поверхня дистальних 2 см нижньої порожнистої вени. Саме в цих місцях артерії, що проходять поруч, періодично під час своєї

пульсації притискують вени до хребта. Уважають, що цей місцевий механічний чинник і зумовлює, зрештою, розвиток та локалізацію бляшки.

Таблиця 27
Історичний огляд робіт, присвячених флебосклерозові в людини

Автори	Рік публікації	Вивчені вени	Виявлені зміни, висловлені припущення
Morgagni	1769	v.cava inferior	Перша згадка про кальциноз
Baillie	1793	v.cava inferior	Описав кальцифікацію в місці злиття vv.iliacae
Lobstein	1833		Уперше використав термін "флебосклероз" для позначення потовщення венозної стінки в нижніх кінцівках людей похилого віку
von Rokitansky	1844		Флебосклероз виникає як наслідок хронічного венозного застою і запалення венозної стінки
Sack	1888		Описав гістологічні зміни у венозній стінці при її ураженні: 1)проліферацію клітин субендотеліального шару; 2) збільшення кількості міжклітинної основної речовини; 3) дегенеративні зміни гладких м'язових клітин та еластичних волокон
Fischer	1900		Причиною флебосклерозу є хронічне запалення венозної стінки, під час якого збільшується кількість еластичних структур в інтимі та потовщуються середня оболонка
Kaya	1907		Описав зміни в інтимі венозних судин: проліферацію сполучнотканинних і гладких м'язових клітин. З'ясував, що кальцифікація й жирові відкладення у венозній стінці бувають дуже рідко
Thoma	1911		Флебосклероз – наслідок порушень живлення венозної стінки у зв'язку з первинними чи вторинними ураженнями vasa vasorum; послаблення медії веде до локальної дилатації венозної стінки, а це викликає компенсаторну проліферацію сполучної тканини, гладких м'язових клітин, новоутворення волокнистих структур в інтимі
Faber	1912	v.cava inferior, v.portae	Виявив ознаки запалення, спостерігав кальцифікацію еластичних волокон у медії
Simmonds	1912	v.portae	Спостерігав флебосклероз, зумовлений сифілісом та венозним застоєм крові
Ljungdahl	1915	vv.hepaticae	Виявив флебосклероз у хворих, що мали мітральний стеноз
Cramer	1921	v.cava inferior	Описав бляшки в місці злиття vv.iliacae. Уважав, що причина їх розвитку – дія механічного фактору
Benda	1924		Флебосклероз – це кінцева стадія дегенеративних чи запальних уражень вен, увів термін "сенильний флебосклероз", указав на можливість появи жирових відкладень у v.portae при портальній гіпертензії
Schilling	1926	v.cava inferior	Підтвердив наявність бляшок Крамера в місці злиття vv.iliacae. Виявив у них ліпід. Описав зміни інтимі й кальцифікацію
McJudoe	1928	v.portae, vv.hepaticae	Описав склероз цих вен при портальному цирозі печінки
Allen, Page	1930	v.cava inferior	Не виявили жодних ознак флебосклерозу у хворих з вадами серця
Hausworth, Eisenberg	1931	вени нижніх кінцівок	Використали термін "venoфіброз" для позначення комплексу змін, що характеризуються втратою ендотелію, гіалінозом, гіперплазією медії. Неясним є зв'язок цих порушень з флебосклерозом
Moschcowitz	1932	vv.hepaticae, vv.pulmonales	При збільшенні тиску крові у венах (вади серця) розвивається флебосклероз
Weeber	1934	v.portae	Описав флебосклероз у хворих на цироз печінки та з вадами серця
Gross	1937	v.cava inferior, vv.hepaticae	Виявив потовщення стінок, бляшки й поздовжні м'язові смужки. Гістологічно картина така ж, як і в роботі Kaya (1907)
Waalder	1937	v.cava superior	Описав зумовлені ревматизмом зміни структури венозної стінки
Gross, Handler	1939	v.cava superior	Спостерігали склеротичні зміни при застійних вадах серця

Таблиця 27 (продовження)

Автори	Рік публікації	Вивчені вени	Виявлені зміни, висловлені припущення
Li	1940	v.portae, v.lienales, v.cava inferior	Описав потовщення інтими, гіпертрофію медії, поздовжні м'язові смужки при вадах серця, емфіземі, цирозі печінки
Short	1940		Виявив vasa vasorum в інтимі венозних судин при флебосклерозі
Tedeshi	1941		Описав фібром'язові потовщення в стінці вен, у місцях їх контакту з артеріями, що проходять поруч
Geiringer	1949	v.cava inferior, v.ilicae	Вивчив поширеність і структуру бляшок Крамера
Whiteley	1953	v.portae	Описав один випадок типової атеросклеротичної бляшки в жінки, хворої на цироз печінки
Scott	1956	вени нижніх кінцівок	Потовщення інтими розвивається як наслідок організації тромбів
Stuart, Magarey	1960	v.cava inferior, v.cava superior, v.portae	Підвищення венозного тиску зумовлює розвиток інтимальних потовщень і бляшок

Можна вважати, що бляшка Крамера – явище типове: її виявляють у 45-75% дорослих людей (Stuart, Magarey, 1960). У половині випадків такі бляшки містять ліпіди. На відміну від класичної артеріальної, венозна атерома не має в собі кристалів холестеролу і типових "пінистих" клітин. Якщо в артеріальній бляшці жирові краплі часто зливаються між собою з утворенням великих жирових конгломератів, то у венозній атеромі такого ніколи не буває. В останній компонентів сполучної тканини завжди набагато більше, ніж ліпідів. Спільним для обидвох типів атероми є те, що і у венах, і в артеріях має місце розщеплення еластичних волокон, а жирову інфільтрацію супроводжувано розвитком гіалінозу та кальцифікації.

Венозні атероми іншої, "нетипової" локалізації – явище рідкісне. Так, Whiteley (1953) описав один випадок такої бляшки у ворітній вені жінки, хворої на цироз печінки.

4. Власне склероз (фіброз) – затвердіння стінки вени, пов'язане з розвитком у ній сполучної тканини. При цьому венозна судина має вигляд щільної ригідної трубки з потовщеною білуватою стінкою. Просвіт вени може бути збережений (варикосклероз) або звужений. Інколи розвивається повна облітерація просвіту, а венозна судина перетворюється у сполучнотканинний джгут.

Мікроскопічно виявляють зміни волокнистих структур і проміжної основної речовини сполучної тканини: унутрішня еластична мембрана потовщена, деформована, а інколи розщеплена; гладку мускулатуру середньої оболонки заміщено фіброзною тканиною з великою кількістю безладно розташованих товстих колагенових волокон; значно зростає вміст глікозаміногліканів і глікопротеїнів.

Наведені тут чотири типи структурних змін венозної стінки в чистому вигляді майже ніколи не бувають. Завжди має місце певне їх поєднання, що надає розмаїтості морфологічній картині склеротичних уражень венозних судин.

Уважають, що основними патогенетичними чинниками розвитку флебосклерозу в людини є: 1) підвищення тиску крові у венозних судинах (хронічна недостатність серця, зумовлена його вадами, хворобами легень; портальна гіпертензія при цирозі печінки; недостатність венозного кровообігу при варикозному розширенні вен); 2) ушкодження структурних елементів

веннозної стінки, що веде до розвитку хронічного її запалення; 3) організація тромбів; 4) притиснення вен до кісток поруч розташованими артеріями (див. вище); 5) природні вікові зміни, що є компонентом загального процесу старіння.

Один з основних висновків, який випливає з наведених вище результатів вивчення склеротичних уражень веннозних судин, полягає в тому, що вени людини, на відміну від артерій, є дуже стійкі до розвитку атеросклерозу. Для судин веннозного відділу системи кровообігу не характерні ліпідна інфільтрація, формування фіброзних і атероматозних бляшок.

Цікаво зазначити, що неуражені артерії і веннозні судини за вмістом ліпідів та ліпопротеїнів у їхніх стінках не набагато відрізняються між собою. Однак у процесі розвитку атеросклерозу концентрація ліпопротеїнових комплексів в артеріальній стінці зростає в 3-5 разів, тимчасом як у веннозній залишається без змін (Gerö et al., 1961).

По суті, жодну теорію патогенезу атеросклерозу не може бути визнано за доведену, якщо вона не пояснює факт високої стійкості вен до цього типу уражень. Сьогодні можна виділити такі найпоширеніші пояснення високої резистентності веннозних судин до атерогенних впливів.

1 Умови гемодинаміки у веннозних судинах істотно відрізняються від таких в артеріях. Високий кров'яний тиск, а також особливості течії крові в артеріальній системі, до певної міри, сприяють ушкодженню внутрішнього ендотеліального шару і створюють умови для проникнення в артеріальну стінку плазмових білків, у тому числі й ліпопротеїнів.

При цьому як основний доказ такого погляду на проблему наводять факт про те, що вени після трансплантації в артеріальну систему нарівні з артеріями стають об'єктом атеросклеротичних уражень.

Однак пояснення високої резистентності вен до атеросклерозу більш "сприятливими" гемодинамічними умовами в судинах низького тиску зазнає серйозної й обґрунтованої критики.

По-перше, нині ще не сформовано чітких уявлень про конкретні механізми впливу гемодинамічних чинників на розвиток атеросклеротичного процесу. У кожному разі, думка про те, що ушкодження ендотелію має вирішальне значення для розвитку ліпідної інфільтрації судинної стінки не може вважатися загально визнаною. Адже показано, що проникнення білків плазми крові (у тому числі й ліпопротеїнів) у судинну стінку відбувається з максимальною інтенсивністю зовсім не в місцях повної денудації ендотелію, а в тих ділянках судини, де ендотелій зберігся або завершилась його регенерація (Harker et al., 1981). Іншими словами, наявність неушкодженого ендотелію тільки посилює інфільтративні процеси.

По-друге, факти про атеросклеротичні ураження веннозних трансплантатів, на наш погляд, ще не доводять значення природних "сприятливих" умов гемодинаміки для високої резистентності вен до атеросклерозу. Річ у тім, що вени і веннозний трансплантат – це не одне й те ж саме. Ціла низка обставин, таких як позбавлення кровопостачання через *vasa vasorum*, порушення іннервації, механічне ушкодження стінки під час приготування трансплантата, а також у результаті дії на стінку незвичних для неї гемодинамічних умов і, нарешті, попереднє зберігання – це все на загал спричиняється до того, що веннозний трансплантат, пересаджений в артеріальну систему, поводить себе не як активна веннозна тканина, а як ушкоджена судинна трубка, що вона зазнала тяжких дистрофічних змін, зумовлених власне процесом трансплантації.

Про те, що умови низького кров'яного тиску не є вирішальним чинником резистентності вен до атеросклерозу, свідчить такий факт. У собаки з гіперхолестеролемією трансплантація найчутливішої до атеросклерозу ділянки черевної аорти в яремну вену жодним чином не запобігає розвитку в пересадженій артерії тяжких атеросклеротичних змін (Wolinsky, Glogov, 1969).

2 Є спроби пояснити різну чутливість артерій і вен до атеросклерозу існуванням значних структурних відмінностей між артеріальною і венозною стінкою.

Припускають, що й за нормальних умов через стінку артерій і вен у напрямку до адвентиції здійснювано постійний, хоча й повільний, рух плазми крові разом з великомолекулярними сполуками, серед яких ліпопротеїни. Однак, в артеріальній стінці, на відміну від венозної, ці сполуки проходять через товсті шари колагенових, еластичних і м'язових волокон – через бар'єри, що затримують надходження великих молекул в адвентицію. До того ж в артеріальних судинах менш розвинена, ніж у венах, мережа *vasa vasorum* і лімфатичних судин, що мають стосунок до виведення ліпопротеїнів із судинної стінки.

Експериментальним доказом наведеного вище погляду є досліди Gurmi і Tedgui (1987). При обгортанні черевної аорти та задньої порожнистої вени кролів полімерними мембранами, що мають пори з діаметром 5 нм, спостерігали відкладання ліпідів як у стінку аорти, так і в стінку вени безпосередньо під мембраною. У поруч розташованих необгорнутих мембраною ділянках венозної стінки жирова інфільтрація не виникала. Автори дійшли висновку, що зниження макромолекулярного кліренсу може призвести до відкладання ліпідів у судинну стінку за будь-якого тиску крові в судині.

3 Підґрунтям різної стійкості артерій і вен до атеросклеротичних уражень можуть бути функціональні особливості основних клітинних елементів судин – ендотеліальних і гладких м'язових клітин.

У запобіганні венозної стінки від ліпідної інфільтрації, певно, важливу роль відіграє порівняно низька транспортна активність ендотеліальних клітин вен. Про це, зокрема, свідчить той факт, що в ендотелії вен кількість плазмалемальних везикул у 2 рази менша, ніж в ендотеліальних клітинах артерій (Osterman, Born, 1986). Проте, варто підкреслити, що інтенсивності поглинання радіоактивно значених нативних ліпопротеїнів низької густини (ЛПНГ) стінками артерій і вен приблизно однакового діаметра майже не відрізняються. У той же час швидкість розщеплення ЛПНГ, коли розрахунок здійснювано на одиницю площі поверхні судини, в артеріях є значно вища, ніж у венах (Shafi et al., 1987).

При вивченні проліферативної активності ендотеліальних клітин за умов *in vitro* виявлено значні відмінності в чутливості ендотелію артерій і вен до газового складу інкубаційного середовища (Lindblad et al., 1987) (див. розд. 2.6.).

Показано, що внесення в розчин ЛПНГ та ЛПДНГ спричиняється до проліферації культивованих ендотеліальних і гладких м'язових клітин артерій, тимчасом як клітини вен поведуть себе наче серцеві міоцити: ліпопротеїни не активують у них процеси клітинного поділу (Lazzarini-Robertson, 1974).

За даними Hauss (1981) та Gerlach et al. (1985), швидкість проліферації венозних гладких міоцитів і ендотеліальних клітин у культурі тканин завжди нижча за інтенсивність поділу клітин артерій. Гепарин чинить гальмівний вплив на розмноження культивованих гладких м'язових клітин аорти людини,

водночас подібна дія гепарину не виявляє себе, коли справу мають з гладкими міоцитами, виділеними з нижньої порожнистої вени (Thilo-Körner, Bödecker, 1985).

4 Окрім наведених вище чинників, при обговоренні причин різної чутливості артерій і вен до атеросклерозу має бути враховано й особливості характеру та інтенсивності метаболізму артеріальних і венозних стінок, а головне, їх енергетичного обміну. У кожному разі, багато дослідників вважають, що саме низький рівень енергозабезпечення стінки артеріальних судин причетний до високої їх уразливості за умов, що сприяють атерогенезові. Численні факти, що живлять таку думку, представлено в монографії Ю.В.Биця й О.В.Атамана (1999), в якій сформульовано основні положення "енергодефіцитної" концепції склеротичних уражень судин. Якщо відштовхуватись од головних засад цієї теорії, то можна стверджувати, що висока стійкість венозних судин до атеросклерозу в певний спосіб пов'язана з високим рівнем енергозабезпечення венозної стінки (див. главу 3).

Таким чином, маємо цілу низку спроб пояснити, чому у венах, на відміну від артерій, попри загальні порушення обміну речовин в організмі, попри одні й ті ж самі зміни ліпідного та ліпопротеїнового складу крові, ніколи не розвивається атеросклероз. Цілком імовірно, що успішне розв'язання цього питання буде наближати нас до розуміння причин високої уразливості артерій атеросклеротичним процесом.

Різна резистентність артерій і вен виявляє себе не тільки під час розвитку спонтанного та індукованого атеросклерозу. Показано, що у венозній стінці людей похилого віку, на відміну від артерій, не відбувається збільшення вмісту золи, кальцію та холестеролу (Hevelke, 1959), а за умов дії йонізаційної радіації вени завжди стійкіші до уражень, якщо порівнювати з артеріями (Berdjjs, 1971; Benson, 1973; Aarnoudse, Lambert, 1977).

Численні експериментальні дослідження, що в них моделювали ураження судин за допомогою фізичних, хемічних і біологічних агентів, підтвердили положення про високу резистентність венозних судин до ушкодження.

Таблиця 28

Частота розвитку гістологічних змін у стінці кровоносних судин кролів за умов дії різних ушкоджувальних агентів

Патогенний вплив	Вид гістологічних змін	Задня порожниста вена	Ворітна вена	Черевна аорта	Легенева артерія
Адреналін – 50 мкг/кг протягом 2-3 тижнів	Набряк інтими й медії	0/8	0/8	5/8	3/8
	Дегенеративні зміни гладких м'язових клітин та їх некроз	0/8	0/8	4/8	1/8
	Кальцифікація медії	0/8	0/8	4/8	2/8
	Осередкова проліферація клітинних елементів	0/8	0/8	2/8	2/8
Вітамін D ₂ – 100 000 МО/кг протягом 5-6 днів	Кальцифікація медії	0/10	0/10	9/10	4/10
	Набряк інтими й медії	0/10	0/10	8/10	5/10
	Дегенеративні зміни гладких м'язових клітин та їх некроз	0/10	0/10	8/10	3/10
	Дистрофічні зміни еластичних структур медії	0/10	0/10	8/10	4/10

Примітка: цифра в чисельнику позначає кількість тварин, що в них виявлено зміни судинної стінки; цифра знаменника – загальна кількість тварин.

Так, Shimamoto (1963), вивчаючи ранні дистрофічні зміни в судинній стінці, що виникають підо впливом великих доз адреналіну, установив, що,

на відміну від артерій, у венах ніколи не розвиваються властиві катехоламіновим ураженням явища набряку інтими та середньої оболонки судин. Не спостерігали будь-яких морфологічних змін венозної стінки й ми при щоденному введенні кролям адреналіну в дозі 50 мкг/кг протягом 2-3 тижнів (табл. 28). У стінці ж артеріальних судин (черевна аорта, легенева артерія) можна було бачити виражені дистрофічні зміни (набряк інтими та медії, гідропічну дегенерацію гладких м'язових клітин, фрагментацію еластичних волокон, відкладення солей кальцію), притаманні артеріосклерозу менкебергівського типу.

Про більш високу резистентність венозних судин до катехоламінових уражень свідчать і наші дані про те, що введення кролям високих доз адреналіну протягом 7 днів не веде до збільшення об'єму інулінового простору й процентного вмісту води у стінці вен, на відміну від артерій (табл. 29).

Таблиця 29

Об'єм інулінового простору в стінці кровоносних судин кролів за умов щоденного введення тваринам адреналіну (50 мкг/кг) протягом 7 днів та вітаміну D₂ (100 000 МО/кг) протягом 4 днів (мл·100 г вогкої тканини⁻¹; M±m)

Кровоносна судина	Контроль (5)	Адреналін (5)	Вітамін D ₂ (5)
Задня порожниста вена	39,8±3,7	43,4±1,9	45,7±2,3
Ворітна вена	43,7±3,8	48,2±1,7	49,2±2,8
Черевна аорта	48,5±4,2	56,3±1,4*	60,3±2,2*
Легенева артерія	45,6±4,3	54,2±2,0*	58,7±2,6*

Примітка: у дужках — кількість тварин, * - $p < 0,05$.

У середині минулого століття в багатьох лабораторіях світу проводилось усебічне вивчення патогенної дії на організм токсичних доз вітаміну D. Під час досліджень кровоносних судин було здобуто дуже цікаві дані, що не мали на той час належного пояснення, а тому про них невдовзі забули. Суть знахідки полягала в тому, що вже через тиждень від початку введення тваринам високих, токсичних доз вітаміну D розвиваються тяжкі дистрофічні зміни артеріальної стінки з вираженим медіакальцинозом, тимчасом як вени залишаються напрочуд стійкими до даного типу уражень (Gillman, Gilbert, 1956; Hass et al., 1960). Gillman і Gilbert (1956) з цього приводу писали: "Гідним уваги є той факт, що неважаючи на великі ушкодження артерій, навіть тоді, коли вони виявляють себе масивним обвалненням інтими та медії, вени залишаються незвично вільними від такого типу уражень. Цей феномен ставить цілу низку питань, відповіді на які проллють світло на механізми кальцифікації артерій".

Проведені нами власні дослідження повністю підтвердили зроблений чотири десятиріччя тому висновок про високу резистентність вен до D-гіпервітамінозних уражень. Так, щоденне введення кролям вітаміну D₂ в дозі 100 000 МО/кг протягом 5-6 днів спричиняється до розвитку виражених дистрофічних змін у стінці артеріальних судин (табл. 28). При гістологічному дослідженні спостерігали набряк інтими й медії, дегенеративні зміни гладких м'язових клітин та їх некроз, дистрофічні зміни еластичних структур медії, явище кальцифікації середньої оболонки. Такі зміни було виявлено в аортальній стінці в 100%, а в легеневій артерії — у 60% тварин. Водночас у жодного з 10 дослідних кролів не було зафіксовано будь-яких морфологічних порушень у стінці вивчених венозних судин.

Високу стійкість вен до D-гіпервітамінозних уражень підтверджують і дані про те, що в стінці венозних судин не відбувається збільшення об'єму інулінового простору та процентного вмісту води, що, власне, можна виявити в артеріях уже на 3-4-ту добу від початку введення тваринам ергокальциферолу (табл. 29).

Окрім наведених вище результатів, про більшу проти артерій резистентність вен до ушкодження свідчать також дані проведених нами досліджень енергетичного обміну кровоносних судин за умов різних патогенних упливів. Загальновизнаним вважають той факт, що пригнічення енергетичного обміну в клітинах (зменшення окисної активності, ресинтезу АТФ, умісту високоенергетичних сполук тощо) є важливою біохемічною ознакою ушкодження клітинних елементів тканин.

Нагадаю, що проведені нами порівняння характеру та інтенсивності енергетичного обміну в артеріях і венах експериментальних тварин за умов дії різних ушкоджувальних агентів дали підстави для таких висновків:

1. У стінці венозних судин кролів, на відміну від артерій, не спостерігають пригнічення енергетичного обміну протягом усього 4-місячного періоду введення тваринам *холестеролу*.

2. У венозних судинах, більш стійких до ушкоджувальної дії вітаміну D, порушення енергетичного обміну за умов *D-вітамінної інтоксикації* виражені менше, ніж у схильних до розвитку кальцинозу артеріях.

3. Порушення енергозабезпечення стінки венозних судин, зумовлені двотижневим введенням тваринам *адреналіну*, менше виражені і заторкують меншу кількість показників, якщо порівнювати з артеріями.

4. За умов *туберкульозної інтоксикації* виявлено розлади енергетичного обміну в артеріальних судинах кролів, тимчасом як зміни показників енергозабезпечення венозної стінки були статистично недостовірними.

5. *Рентгенівське опромінювання* судинних смужок *in vitro* спричинялося до змін деяких показників метаболізму у венозній стінці кролів у меншій мірі, ніж в артеріальній.

Таким чином, здобуті нами результати ще раз підтверджують положення про те, що венозні судини, на відміну від артерій, мають високу резистентність до дії різних ушкоджувальних агентів. Констатація цього факту ставить в порядок денний питання про характер та механізми такої стійкості. Дослідженню цього аспекту проблеми присвячено наступний розділ глави.

4.2. Механізми резистентності вен до дії ушкоджувальних агентів

Одним із вагомих здобутків української патофізіологічної школи, яскравим представником якої був М.М.Сиротинін, є започатковане ним учення про реактивність і резистентність як важливі властивості організму та окремих його структур. З огляду на механізми стійкості венозних судин до розвитку ушкодження, визначальним є положення про те, що резистентність біологічних об'єктів до дії патогенних чинників може бути двох принципово різних типів – пасивною і активною (М.М.Сиротинін, 1966).

Про *пасивну резистентність* мовиться тоді, коли взаємодія ушкоджувального агента з відповідними структурами організму взагалі не відбувається, або її утруднено, або вона здійснюється дуже повільно. Пасивна

резистентність – це, по суті, нечутливість до дії патогенного чинника, несприйняття його. Вона не потребує енергетичного забезпечення, а тому не залежить від характеру та інтенсивності обміну речовин у біологічних об'єктах.

Підгрунтя *активної резистентності* (опірності) складає здатність структур відповідати на патогенні впливи комплексом захисних компенсаторних реакцій, спрямованих на знищення ушкоджувального агента та ліквідацію наслідків його діянь. Активна резистентність, на відміну від пасивної, є енергозалежна: для її досягнення потрібна достатня потужність механізмів підтримання гомеостазу на різних рівнях організації організму та відповідне енергопостачання цих механізмів.

Досліджуючи стійкість венозних судин до розвитку дистрофічних та склеротичних уражень, насамперед треба дати відповідь на питання, якою є ця стійкість – пасивною чи активною.

Проведений нами аналіз літературних джерел та дані власних експериментальних досліджень ставлять під сумнів пасивний характер резистентності венозної стінки до ушкодження і доводять роль активних її механізмів. Зупинімося на цій проблемі докладніше.

Передовсім, для з'ясування характеру стійкості венозних судин до ушкодження треба визначити, чи відбувається взаємодія патогенних чинників (холестеролу, вітаміну D, адреналіну та ін.) з венозною стінкою. Спробуємо дати відповідь на це питання.

1 Як зазначалося в частині 4.1. цієї глави, ряд авторів описали ліпідну інфільтрацію й формування атероматозних бляшок у венозних судинах людини (Cramer, 1921; Schilling, 1926; Geiringer, 1949; Whiteley, 1953; Stuart, Magarey, 1960). Такі морфологічні знахідки – явище рідкісне, однак вони свідчать про принципову можливість розвитку атеросклеротичного процесу й у венозній стінці.

2 У венозних автотрансплантатах, що їх використовують для аортовінцевого шунтування, дуже часто виникають зміни, аналогічні атеросклеротичним в артеріях (Angelini et al., 1985; Behl, 1985; Limet, 1987). Це свідчить про те, що венозна стінка, за певних обставин, також може бути об'єктом атеросклеротичного процесу.

3 У попередньому розділі було наведено літературні дані й дані власних досліджень про високу резистентність венозних судин до D-гіпервітамінозного ушкодження, що його дуже легко відтворювано в артеріальній стінці.

Аби спростувати або підтвердити пасивний характер стійкості вен до зазначеного виду ушкодження, треба було відповісти на питання, чи реалізують себе у венозній стінці - а якщо так, то в якій мірі - механізми ушкоджувальної дії ергокальциферолу. Оскільки одним із провідних механізмів ушкодження клітин за умов D-вітамінної інтоксикації є активація пероксидного окиснення ліпідів (ПОЛ), то для відповіді на поставлене питання треба було вивчити інтенсивність ПОЛ у венозній стінці в динаміці розвитку гіпервітамінозу D, при цьому порівнявши її з показниками ПОЛ артерій - судин, чутливих до D-вітамінних уражень.

Було проведено дві серії експериментів. У першій - визначали вміст проміжних (гідропероксида ліпідів) та кінцевих (основи Шиффа) продуктів ПОЛ у стінці задньої порожнистої вени і грудної аорти кролів через 2, 24 і 72 год після одноразового введення тваринам ушкоджувальної дози ергокальциферолу (100 000 МО/кг). У другій – визначали ті ж самі показники, але

за умов щоденного введення ергокальциферолу (10 000 МО/кг) протягом 1, 3, 7 та 14 діб.

Порівняльну динаміку змін показників ПОЛ у вензній та артеріальній стінці за цих умов представлено на рис. 102, 103.

Здобуті результати свідчать про те, що вже через 2 год після введення тваринам ергокальциферолу має місце виражена активація ПОЛ як в артеріальній, так і у вензній тканині. Такий висновок ґрунтується на істотному збільшенні вмісту гідропероксидів ліпідів та шиффових основ у стінці вивчених судин. Так, у стінці грудної аорти концентрація ліпопероксидів через 2 год після введення препарату збільшувалася в 5,5 раза, а в тканині задньої порожнистої вени – у 4,8 раза. Флюоресценція шиффових основ в аортальній стінці зростала в 3,1 раза, а у вензній тканині – у 2,8 раза, як порівняти з контролем.

Рис. 102 Динаміка накопичення продуктів ПОЛ у вензній (В) і аортальній (А) стінці кролів після одноразового введення тваринам вітаміну D₂ (100 000 МО/кг)

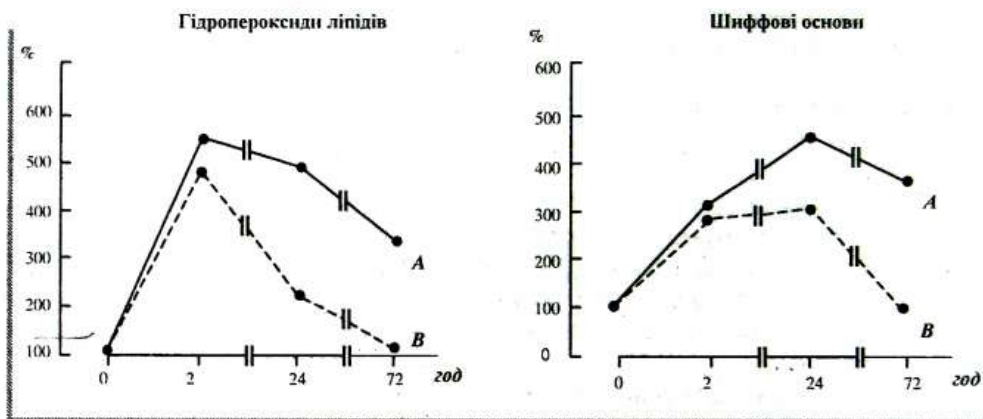
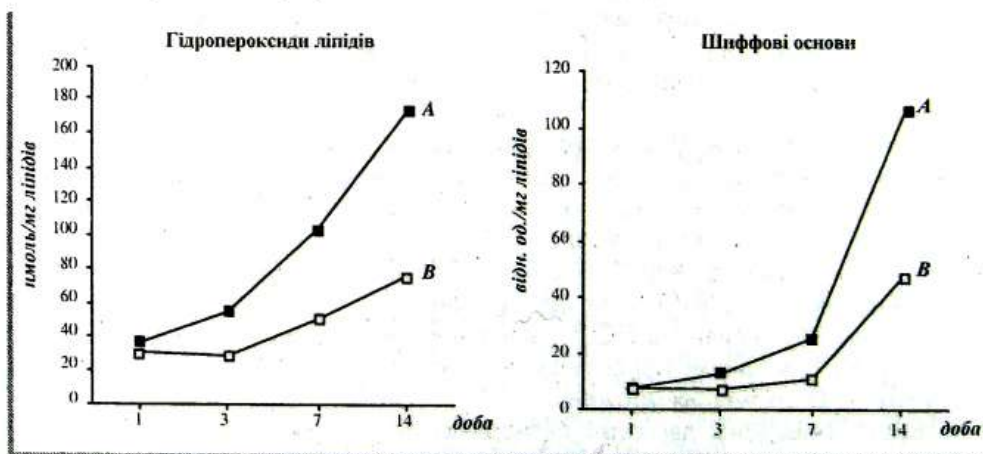


Рис. 103 Зміни вмісту продуктів ПОЛ у вензній (В) і аортальній (А) стінці кролів за умов щоденного введення тваринам вітаміну D₂ (10 000 МО/кг)



Різно збільшений і майже однаковий за величиною рівень накопичення проміжних та кінцевих продуктів ПОЛ у стінці вивчених судин уже в перші години після введення ергокальциферолу можна вважати за доказ ініцію-

вання "пероксидних" механізмів ушкодження як в артеріальній, так і у венозній тканині. Це означає, що венозна стінка майже так само "чутлива" до D-вітамінного "удару", як і аортальна.

Зростання вмісту продуктів ПОЛ у венозній стінці можна спостерігати й за умов уведення менших доз вітаміну D₂, але протягом більшого часу (рис. 103). Щоправда, активація процесів ПОЛ у венозній тканині за цих обставин набагато менша, як порівняти з аортою.

Отже, вітамін D і поєднані з ним чинники ушкодження взаємодіють не тільки із чутливими до D-гіпервітамінозних уражень артеріями, а й з резистентними судинами - венами. Це може означати, що стійкість вен до типу уражень, що його тут обговорено, не є пасивна.

4 У проведених нами електронномікроскопічних дослідженнях показано, що вже через 2 год після одноразового введення кролям ергокальциферолу (100 000 МО/кг) можна виявити патологічні зміни як в артеріальній, так і венозній стінці. Основна суть таких змін полягає в підвищенні проникності ендотеліального шару, деструкції основної проміжної речовини, ушкодженні структур глікокаліксу гладких міоцитів, підвищенні лізосомної й піноцитозної активності клітин, ушкодженні мітохондрій.

Той факт, що виявлені ранні зміни в артеріях і венах схожі за своїм змістом і вираженістю, може свідчити про здатність вітаміну D взаємодіяти як зі структурами артерій, так і вен, ініціюючи при цьому процес їхнього ушкодження. Це, у свою чергу, дає підстави думати, що основу високої, у кінцевому підсумку, резистентності венозних судин до D-вітамінних уражень складають механізми, які здійснюють обмеження та ліквідацію первинних проявів ушкодження, що виникає. Якщо це насправді так, то висока стійкість вен до дії ергокальциферолу має не пасивний, а активний характер.

5 Вище вже йшлося про те, що моделювання гіпервітамінозу D веде до значного пригнічення енергетичного обміну в тканині венозних судин, щоправда, без будь-яких гістологічних змін у їхній стінці (див. 3.3. і 4.1.). Цей факт можна розглядати як ще один доказ взаємодії високих доз вітаміну D з клітинами венозної стінки.

6 У лабораторії Ю.В.Биця показано, що вже через 1 год після введення щурям токсичних доз адреналіну виникають дистрофічні зміни ендотелію артеріальних і венозних судин (О.В.Голдобіна, 1999). Попри деякі кількісні та якісні відмінності цих змін, можна вважати, що адреналін, принаймні на рівні ендотелію, започатковує розвиток ушкодження як артеріальної, так і венозної стінки.

Таким чином, низка наведених вище фактів свідчить про здатність декотрих патогенних чинників (холестеролу, вітаміну D, адреналіну) ініціювати ушкодження не тільки артеріальних, а й венозних судин. Це ставить під сумнів пасивний характер стійкості вен до дистрофічних і склеротичних уражень та передбачає існування активних механізмів такої резистентності.

Як уже зазначалося, в основі активної резистентності судинної стінки до ушкодження лежить її здатність відповідати на дію патогенних агентів комплексом захисних, компенсаторних по суті, реакцій, що забезпечують збереження внутрішньоклітинного і внутрішньотканинного гомеостазу. Для досягнення такого типу стійкості потрібна достатня потужність механізмів, що беруть участь у підтриманні сталості основних параметрів діяльності судинної стінки, а також відповідне енергопостачання цих механізмів.

Сучасний рівень знань дає можливість виділити цілу низку захисних компенсаторних механізмів, причетних до збереження цілісності клітин за умов їх ушкодження (табл. 30).

Ретельне вивчення цих механізмів у клітинах різних кровоносних судин ще попереду, але вже сьогодні можна навести деякі дані про те, що у венозній стінці їхня потужність значно вища, як порівняти з артеріями.

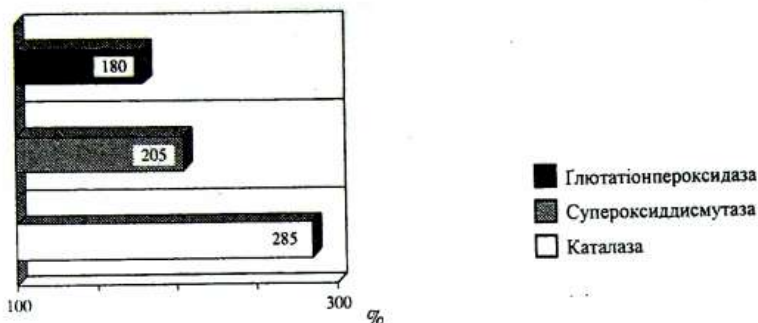
Так, проведене нами вивчення антиоксидантних ферментів (рис. 104), рівень яких віддзеркалює можливості захисту клітин від ліпідних механізмів ушкодження, показало, що в стінці задньої порожнистої вени кролів активність глутатіонпероксидази в 1,8 раза, глутатіонредуктази – у 2, а каталази – у 2,8 раза вища проти відповідних показників грудної аорти.

Таблиця 30

Захисні компенсаторні реакції клітин, спрямовані на поновлення внутрішньоклітинного гомеостазу

Патогенетичні механізми ушкодження	Захисні компенсаторні реакції	Призначення	Енергія, що її використовувано
Ліпідні	Активіація антиоксидантних систем, посилення регенерації антиоксидантів	Зв'язування та інактивація вільних радикалів та продуктів ПОЛ	НАДФН (НАДН)
	Біосинтез фосфоліпідів, новоутворення мембранних структур	Заміна дефектних, ушкоджених ділянок мембран	АТФ, НАДН
	Зв'язування вільних жирових кислот (синтез триацилгліцеролів)	Усунення детергентної дії вільних жирових кислот	АТФ
Кальцієві	Активіація Са-транспортних систем клітини:	Видалення Са ²⁺ із цитоплазми	АТФ
	а) Са-насосів плазматичної мембрани та ендоплазматичного ретикулула;		
	б) Na-Са-обмінного механізму;		
в) Са-аккумулятивної функції мітохондрій	Енергія електрохімічного градієнту Na ⁺ Енергія транспорту електронів		
Електролітно-осмотичні	Активіація механізмів активного транспорту Na ⁺ , K ⁺ і води: Na-K-насосів, мікроциркулярного транспорту	Видалення Na ⁺ і води з клітини	АТФ
Ацидотичні	Біосинтез білків, що мають буферні властивості	Зв'язування H ⁺	АТФ
	Активіація Na-H-обмінного механізму	Видалення H ⁺ із клітини	АТФ
Протеїнові	Активіація біосинтезу білків	Заміщення ушкоджених білкових молекул	АТФ
Нуклеїнові	Активіація систем репарації нуклеїнових кислот	Ліквідація дефектів у молекулах ДНК	АТФ, НАДФН

Певно, саме цими відмінностями в системах антиоксидантного захисту можна пояснити отримані нами дані щодо динаміки змін ПОЛ після одноразового введення кролям ергокальциферолу в дозі 100 000 МО/кг (рис. 102). Якщо в стінці аорти високий уміст ліпопероксидів та шиффових основ зберігається протягом 3-х діб після введення вітаміну D₂, то у венозній тканині вивчені показники в зазначений термін повертаються до вихідного рівня. Якщо в аортальній стінці вміст гідропероксидів ліпідів та основ Шиффа зростає у 7,5 і 16,5 раза через 14 днів від початку введення ергокальциферолу в дозі 10 000 МО/кг, то в стінці задньої порожнистої вени таке збільшення становить відповідно 3,7 та 8,1 раза, що набагато менше, ніж в аорті (рис. 103).



При обговоренні особливостей ліпідного обміну венозної стінки (див. главу 3.1.) ми наводили дані про те, що інтенсивність уключення радіоактивних ізотопів у молекули фосфоліпідів венозної тканини вища за таку в артеріях (Kresse et al., 1970). Екстраполюючи ці результати на проблему активної резистентності, можна думати, що в клітинах венозної стінки можливості поновлення структур ушкоджених мембран кращі, якщо порівнювати з артеріями.

Зрештою, варто ще раз згадати в контексті обговорюваної проблеми дані М.О.Дудка (1998) про те, що кальційакумулятивна здатність норадреналін- та кофеїнчутливих унутрішньоклітинних деп гладких м'язів вен значно перевищує таку артерій (див. 2.3.) Це може свідчити про більшу потужність у венах структур, що запобігають розвиткові кальцієвих механізмів ушкодження клітин.

З табл. 30 видно, що всі перелічені в ній механізми активної резистентності клітин до ушкодження є енергозалежні: для підтримання внутрішньоклітинного гомеостазу використовувано енергію АТФ, відновлених НАДФ і НАД; енергію електрохімічного градієнту йонів натрію і безпосередньо енергію транспорту електронів по дихальному ланцюгу мітохондрій. Звідси випливає дуже важливий, на нашу думку, висновок про те, що неодмінною умовою реалізації механізмів активної резистентності є належне енергетичне забезпечення клітин. З огляду на це, має існувати залежність між стійкістю кровоносних судин до ушкодження, з одного боку, та інтенсивністю енергетичного їх обміну – з другого.

Непрямым доказом такої залежності можна вважати той факт, що інтенсивність процесів енергопостачання в стійкій до ушкодження венозній стінці набагато перевищує таку артерій (докладно див. 3.1.), так само як і численні дані про зв'язок резистентності кровоносних судин з видовими, віковими і регіонарними особливостями енергетичного обміну їхньої стінки (Ю.В.Биць, О.В.Атаман, 1999).

Таким чином, беручи до уваги наведені вище міркування, можна припустити активний характер стійкості венозних судин до ушкодження. Однак, для остаточного розв'язання цього питання необхідно було здобути конкретні експериментальні докази. Оскільки основу активної резистентності судин складають захисні гомеостатичні механізми, то таким доказом могло бути подолання високої стійкості венозних судин до ушкодження через пригнічення діяльності цих механізмів. У зв'язку з тим, що функціонування систем

підтримання внутрішньоклітинного гомеостазу є енергозалежним, то універсальним і найефективнішим засобом досягнення поставленої мети, як нам видавалось, могло бути пригнічення енергетичного забезпечення венозної стінки за допомогою метаболічних отрут з добре відомими механізмами інгібіторної дії на процеси енергетичного обміну в клітинах.

З урахуванням зазначеного ми поставили за мету подолати високу стійкість венозних судин до ушкоджувальної дії вітаміну D та адреналіну, використовуючи поєднане введення кожного з цих препаратів з інгібіторами процесів енергопостачання – моноіодацетатом (МІА) та етилмеркурхлоридом (ЕМХ). Докази того, що МІА та ЕМХ пригнічують енергетичний обмін у стінці кровоносних судин, було представлено в роботах Ю.В.Биця (1973), а також у наших власних дослідженнях, присвячених впливові МІА на енергозабезпечення артеріальної і венозної стінки (див. 3.3.).

Ми запропонували чотири варіанти постановки експериментів:

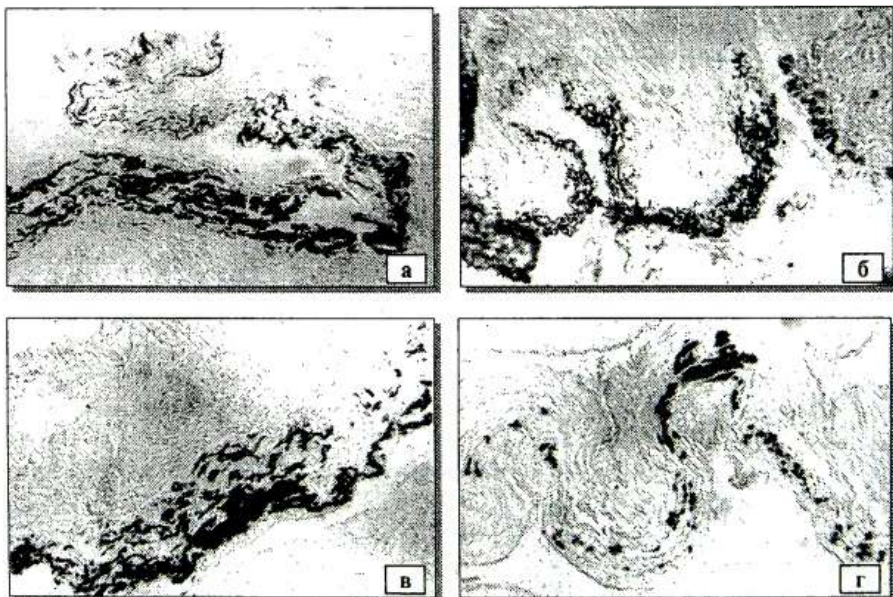
1) щоденне поєднане введення кролям ергокальциферолу (100 000 МО/кг унутрішньошлунково) та МІА (10 мг/кг унутрішньовенно) протягом 5-6 днів;

2) уведення МІА (10 мг/кг) протягом 2-х тижнів з наступним уведенням ергокальциферолу (100 000 МО/кг) протягом 3-х днів;

3) поєднане введення ергокальциферолу (100 000 МО/кг) та ЕМХ (2,5 мг/кг унутрішньошлунково) протягом 6 днів;

4) поєднане введення кролям адреналіну (50 мкг/кг унутрішньовенно) та МІА (10 мг/кг) протягом 2-х тижнів.

Рис. 105 Кальциноз стінки задньої порожнистої вени кролів: а – на 5-й день поєданого введення ергокальциферолу і МІА; б – МІА протягом 2-х тижнів з наступним уведенням ергокальциферолу протягом 3-х днів; в – на 6-й день поєданого введення ергокальциферолу і ЕМХ; г – на 15-й день поєданого введення адреналіну і МІА



Фарбування за Косса, збільшення – 112,5.

У всіх чотирьох варіантах дослідів спроба відтворити розвиток дистрофічних змін у стінці венозних судин виявилась успішною (табл. 31). Так, поєднане введення ушкоджувальних чинників (ергокальциферолу, адреналіну) з метаболічними отрутами (МІА, ЕМХ) спричинялося до набряку венозної стінки, дегенеративних змін гладких м'язових клітин та їх некрозу, до розвитку вираженого кальцинозу (рис. 105).

Таким чином, запропоновані нами моделі експериментальних впливів дозволили подолати "абсолютну" резистентність венозних судин до D-вітамінних та адреналінових уражень, що можна розглядати як прямий експериментальний доказ активного характеру резистентності вен до ушкоджувальної дії вивчених агентів.

Чим же наразі можна пояснити високу стійкість венозних судин до різних типів уражень? Як було вже зазначено, активну резистентність кровоносних судин до ушкодження визначає потужність захисних компенсаторних механізмів їхніх клітин, яка, у свою чергу, залежить, з одного боку, від кількості структур (молекул ферментів, йонних насосів, антиоксидантів тощо), необхідних для здійснення гомеостатичних функцій, а з другого - від рівня енергетичного забезпечення цих функцій.

Таблиця 31

Частота розвитку дистрофічних змін у венозних судинах кролів за умов поєднаного введення ушкоджувальних агентів (ергокальциферолу, адреналіну) з інгібіторами енергетичного обміну (МІА, ЕМХ)

Умови експерименту	Задня порожниста вена	Ворітна вена
Контроль	0/10	0/10
Ергокальциферол (100 000 МО/кг) протягом 5-6-ти днів	0/10	1/10
Адреналін (50 мкг/кг) протягом 2-3-х тижнів	0/10	0/10
МІА (10 мг/кг) протягом 2-х тижнів	0/10	0/10
ЕМХ (2,5 мг/кг) протягом 6-ти днів	0/10	0/10
МІА (10 мг/кг) + ергокальциферол (100 000 МО/кг) протягом 5-6-ти днів	6/10	9/10
МІА (10 мг/кг) протягом 2-х тижнів + ергокальциферол (100 000 МО/кг) протягом наступних 3-х днів	5/7	6/7
ЕМХ (2,5 мг/кг) + ергокальциферол (100 000 МО/кг) протягом 6 днів	4/6	4/6
МІА (10 мг/кг) + адреналін (50 мкг/кг) протягом 2-х тижнів	3/6	4/6

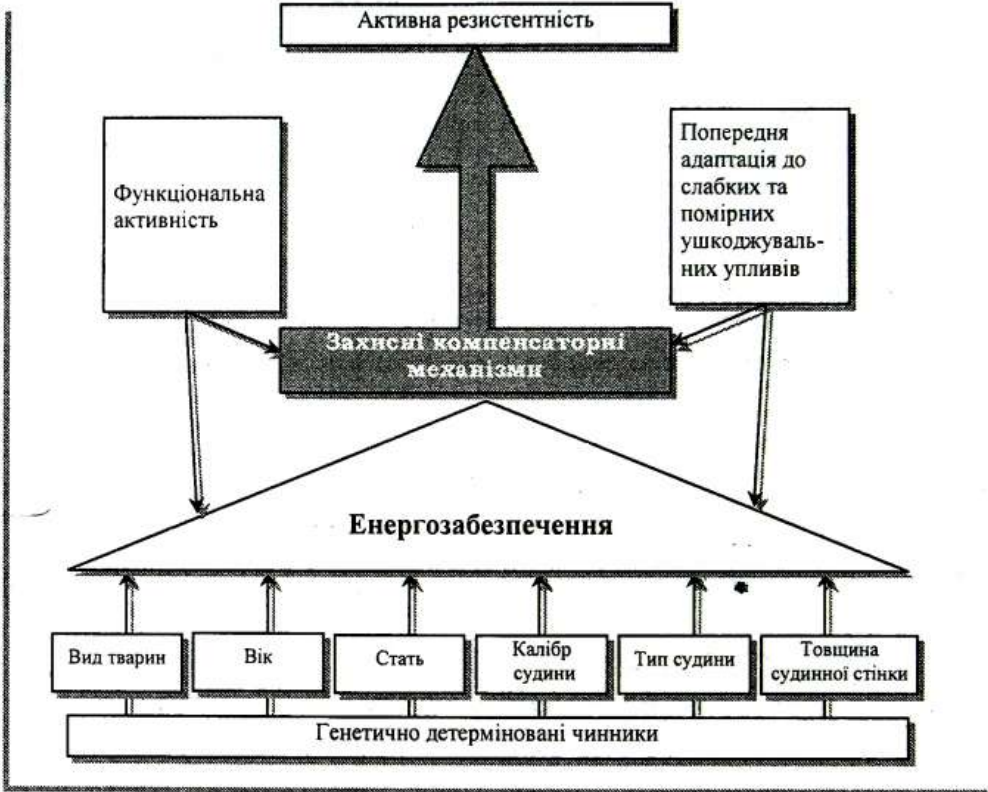
Примітка: цифра в чисельнику позначає кількість тварин зі змінами у венозній стінці; цифра знаменника - загальну кількість тварин у дослідній серії.

Серед чинників, що вони впливають на активну резистентність судин через зміни кількості структур, причетних до підтримання внутрішньоклітинного гомеостазу, та інтенсивність енергетичного обміну, певно, найбільшого значення мають такі (рис. 106):

1. *Спадково детерміновані особливості структурно-функціональної організації судин, їхнього метаболізму та регуляції.* Ці особливості, вочевидь, зумовлено видом тварин, віком, статтю, типом судини, її калібром, товщиною судинної стінки тощо.

2. **Функціональна активність кровоносних судин.** Добре знаною є закономірність: що вища інтенсивність функціонування клітин, то більша потужність їхніх гомеостатичних механізмів та систем енергозабезпечення, а отже, й активна резистентність до дії екзогенних чинників, що зумовлюють насильницький тип ушкодження (Ю.В.Биць, О.В.Атаман, 1999). Висока функціональна активність венозних судин, що про неї йшлося в главі 2, до певної міри може пояснити, чому венозна стінка є стійка до багатьох типів уражень.

Рис. 106 Чинники, що впливають на активну резистентність стінки кровоносних судин до ушкодження



3. **Попередня адаптація до слабких та помірних ушкоджувальних впливів.** Не позбавлено сенсу, на наш погляд, думку, що вона пов'язує стійкість венозної стінки до ушкодження з особливостями гемодинаміки у венах. Оскільки лінійна швидкість руху крові по венозних судинах значно менша, ніж в артеріях, то можна сподіватись, що час контакту ушкоджувальних агентів, які перебувають у крові, з венозною стінкою буде більший, як порівняти зі стінкою артерій. Це означає, що за інших однакових умов адаптація до дії несприятливих чинників у венозних судинах має наставати швидше і буде більш виражена, ніж в артеріяльних судинах.

Безперечно, остаточне розв'язання проблеми високої резистентності венозної стінки до ушкодження ще попереду. Переконали, що успіхи на цих теренах будуть важливим кроком до розуміння причин та механізмів розвитку патологічних процесів не тільки у венах, а й в артеріяльних суди-

нах. У кожному разі, започатковано ще один перспективний напрям у вивченні найактуальнішої проблеми сьогодення – проблеми ангіосклерозу.

4.3. Варикозне розширення вен

Варикозне розширення вен – це зміни венозних судин, що виявляють себе нерівномірним збільшенням їхнього просвіту з утворенням випинань венозної стінки в місцях її стоншення, подовженням і розвитком вузлоподібної звивистости, функціональною недостатністю клапанів та порушеннями руху крові у венах.

Варикозного розширення здебільшого зазнають вени, розташовані в тканинах, що їх легко стиснуто: у підшкірній жировій клітковині, підслизовому шарі стінки стравоходу, шлунка, кишок. Найчастіше варикозне розширення буває в поверхневих венах нижніх кінцівок, де його поділяють на первинне та вторинне.

Первинне – розвивається без будь-якого зв'язку з жодною хворобою, воно не пов'язане з ураженнями магістральних вен. Вторинний варикозний симптомокомплекс є наслідком первинних порушень глибоких і комунікативних вен нижніх кінцівок: тромбозу, компресії, дисплазії й аплазії венозних судин, артеріовенозних нориць.

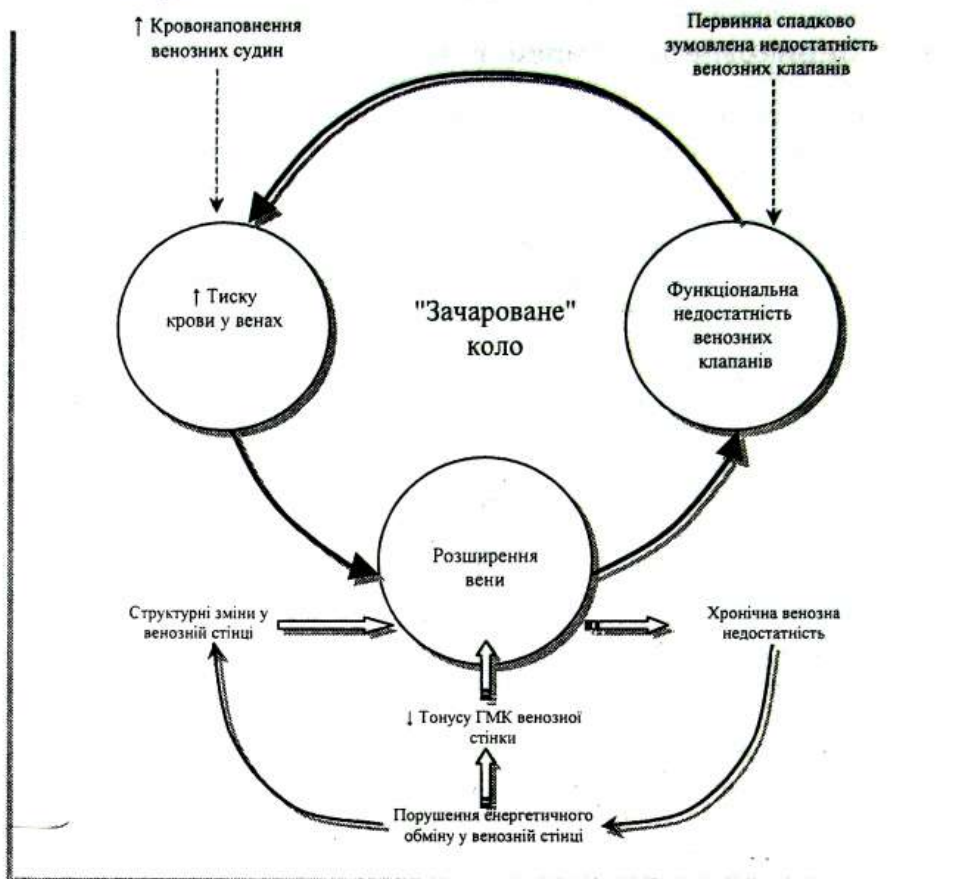
У розвитку варикозного розширення вен, на нашу думку, центральне місце посідає "зачароване коло" (circulus vitiosus), що воно поєднує між собою три провідні ланки патогенезу: збільшення периферичного венозного тиску, власне розширення вен і функціональну недостатність венозних клапанів (рис. 107).

Проаналізуємо кожен із зазначених чинників.

1. **Збільшення тиску крові у венозних судинах.** Венозна гіпертензія майже завжди пов'язана зі збільшенням кровонаповнення венозних судин. Основними причинами цього можуть бути: а) утруднення відтоку крові (збільшення внутрішньочеревного тиску, звуження магістральних вен); б) перерозподіл крові між системами глибоких і поверхневих вен нижніх кінцівок, що його здійснювано через комунікативні (перфорантні) венозні судини; в) скидання крові із артеріальної системи у венозну, пов'язане з відкриттям артеріоловеноулярних анастомозів.

2. **Слабкість венозної стінки.** Розширення венозних судин настає під впливом тиску крові в разі зменшення тонуусу гладких м'язів венозної стінки. Цьому сприяють також зміни пасивноеластичних властивостей колагенових структур. Принагідно зауважити, що одна з гіпотез патогенезу варикозного розширення вен ґрунтується на фактах про первинні розлади метаболізму венозної стінки (Belcaro et al., 1995). Зокрема, великого значення надають порушенням енергетичного обміну в гладких м'язах венозних судин (Laszt, 1976). Розлади енергопостачання венозної стінки, на думку прихильників гіпотези, спричиняються до функціональних і структурних порушень гладких міоцитів. Перші з них виявляють себе зменшенням тонуусу венозної стінки і неспроможністю відповідати скороченням на нервові й гуморальні регуляторні стимули, а другі – ведуть до вивільнення лізосомних ферментів та кислих продуктів метаболізму (молочної кислоти), що, у свою чергу, зумовлює розвиток змін позаклітинних компонентів венозної стінки, зокрема колагену. Проте докладніше про цей бік проблеми мова піде далі.

Рис. 107 "Зачаровані" кола (circuli vitiosi) в патогенезі варикозної хвороби вен



3. *Функціональна недостатність венозних клапанів.* Вона виникає внаслідок розширення венозних судин, цебто найчастіше є вторинною за походженням. Однак існує думка, що у декотрих хворих неповноцінність клапанів глибоких і перфорантних вен зумовлено їх анатомічними вадами, що мають спадкову природу. Яка би не була конкретна причина, недостатність клапанного апарату вен веде до збільшення кровонаповнення венозних судин, а отже, і до підвищення тиску крові в них - "зачароване коло" замикається.

Таким чином, незалежно від того, котрий із трьох вищенаведених факторів започатковує розвиток хвороби, виникає стійкий *circulus vitiosus*, що завдяки йому патогенез варикозного розширення вен набуває рис самодостатності, а патологічний процес як такий прогресує і стає необоротним.

Зупинімося докладніше на структурних, функціональних і метаболічних змінах, що вони закономірно виникають у стінці венозних судин за умов варикозного їх розширення.

Структурні зміни. Макроскопічно варикозно розширені поверхневі вени здебільшого мають вигляд звивистих судин з мішкоподібними випинаннями, що інколи значно перевищують діаметр самої вени. Стінки вен ущільнені та потовщені, але в ділянках розширення, навпаки, стоншені.

Мікроскопічно можна виявити різні зміни залежно від фази патологічного процесу та ускладнень, що настають.

Ранню стадію (стадію компенсації) характеризує утворення бляшкоподібних потовщень інтими, що їх основу складає гіперплазія еластичних волокон унутрішньої оболонки, а також огнищева гіпертрофія поздовжніх та циркулярних м'язових волокон. Останні містять значну кількість глікогену й мають високу активність окисновідновних ферментів, що опосередковано може свідчити про високу здатність гладких м'язів до скорочення. Водночас, виявляють збільшення кількості кровоносних капілярів у зовнішньому й середньому шарі венозної стінки, що, відома річ, є ознакою посиленого її кровопостачання. Описані зміни тлумачать як компенсаторно-приспосувальні процеси, зумовлені надмірним функціональним навантаженням на стінку підшкірних вен.

Наступної стадії (стадії початкової декомпенсації) спостерігають проникнення й відкладення в бляшкоподібні потовщення інтими плазмових білків, змінюється еластичний каркас унутрішньої оболонки, у ній посилено утворюються колагенові волокна (фібросклероз).

У подальшому (стадія декомпенсації) розвивається дифузне потовщення інтими венозної стінки, що його супроводжувано фіброзом, значними змінами (потовщенням, фрагментацією) еластичних волокон. Унутрішня еластична мембрана в багатьох місцях набрякла й зруйнована. Змінюються фізико-хемічні властивості еластину: він поступово втрачає здатність розщеплюватися під впливом еластази. У внутрішній та середній оболонці з'являються ділянки багаті на гіялін фіброзної тканини. М'язові волокна зазнають поступової атрофії та гинуть, відбувається склерозування, що значно зменшує функціональні можливості венозної судини.

У різних відрізках вени можна знайти всі описані зміни, що свідчить про неперервність розвитку патологічного процесу та строкатість пов'язаної з цим морфологічної картини. Але в кінцевому підсумку процес завершується дифузним фібросклерозом, що його позначають у літературі різними термінами: венофіброз, фіброзний ендofлебіт, гіперпластичний флебіт, ендofлебітосклероз тощо.

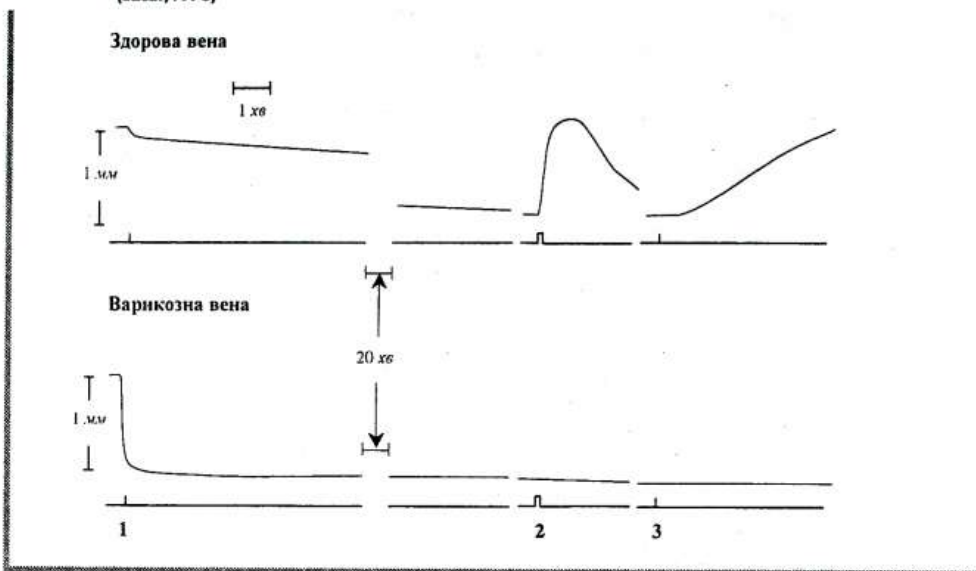
Функціональні зміни. Розвиток структурних змін у венозній стінці поєднується зі значними порушеннями її функціональних характеристик: 1) змінюються пасивноеластичні властивості судинної стінки; 2) спочатку слабшає, а потім і зовсім зникає скорочувальна активність.

На рис. 108 наведено дані фізіологічних досліджень, що ілюструють істотні відмінності між нормальними і варикозно розширеними венами. Передовсім привертає увагу та обставина, що стінка варикозно розширеної вени втрачає свої еластичні властивості. Якщо в смужках нормальних вен під дією вантажа розвивається поступове, протягом 30-45 хв, розслаблення, то в препаратах варикозно змінених вен воно настає одразу. Це свідчить про те, що в уражених венах, на відміну від здорових, унесок тонусу гладких м'язів у пасивноеластичні властивості венозної стінки щонайменший або ж його зовсім нема.

На графіку (рис. 109) можна бачити, що в здорових венах у діапазоні від 15 до 125 мм рт. ст. існує лінійна спадна залежність між тиском крові у венозних судинах та їхньою розтяжністю (1/E). Тим часом відповідний графік для варикозно зміненої вени за своєю формою наближається до гіперболи, цебто віддзеркалює обернену пропорційну залежність. Розтяжність варикоз-

но зміненої вени стрімко падає при зростанні тиску крові від 0 до 15 мм рт. ст. Дальше збільшення тиску веде до незначних змін розтяжності венотної стінки, що свідчить про втрату венотними судинами здатності до розширення.

Рис. 108 Реакція ізольованих смужок здорової і варикозно зміненої вени людини на розтягування вантажем (1), електричну стимуляцію (2) і дію адреналіну (3)
(Laszt, 1976)



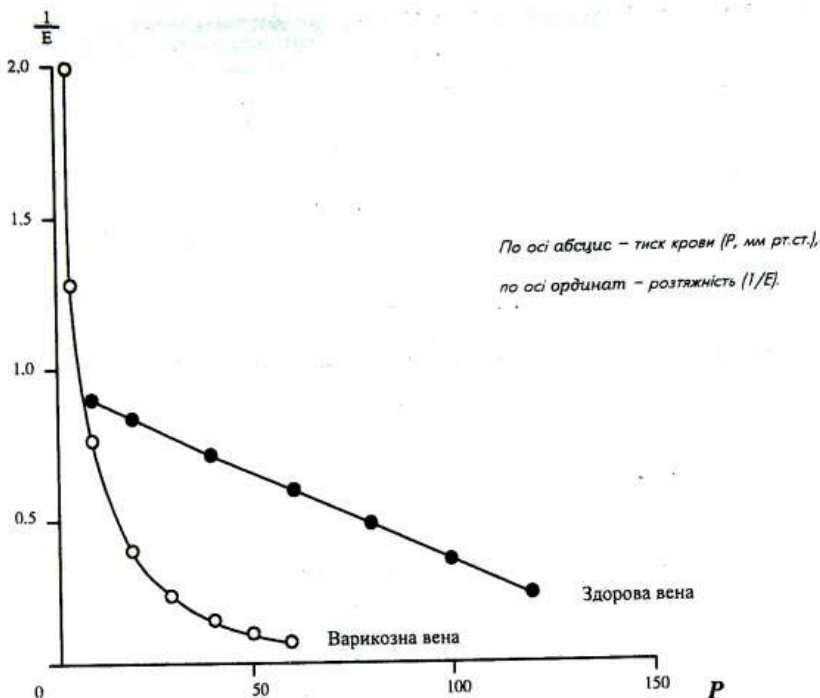
Ще одна відмінна риса варикозно розширених вен – порушення скорочувальної активності гладких м'язів. Як видно з рис. 108, смужки змінених венотних судин не відповідають скороченням ні на електричну стимуляцію, ні на дію адреналіну. Утрата здатності до скорочення, певно, не пов'язана зі змінами кількості скорочувальних білків та їхніх властивостей. Такий висновок, принаймні, випливає з роботи Laszt (1976), в якій було показано, що загальний уміст актину й міозину та Ca-АТФаза активність актоміозинових комплексів у варикозно розширених венах істотно не змінюються.

Таблиця 32

Уміст колагену, еластину, інших протеїнів та гексозамінів у стінках здорових та варикозно розширених вен людей
(у % від маси сухої знежиреної тканини)

	Вени без видимих ознак варикозного розширення	Вени з явними ознаками варикозного розширення	Посилання
Колаген	53,75	45,66	Švejar et al., 1963
Еластин	9,2	10,82	
Інші протеїни	37,1	42,78	
Гексозаміни	0,33	0,55	
Колаген	51,7	48,6	Laszt, 1976
Еластин	11,1	11,5	
Інші протеїни	36,5	37,8	
Гексозаміни	0,28	0,37	

Криві "кров'яний тиск – розтяжність" для здорової і варикозно зміненої вен людини (Laszt, 1976) Рис. 109



Без змін залишається і співвідношення між основними біохімічними компонентами (колагеном, еластином, скорочувальними білками, гексозамінами) у тканині уражених вен (табл. 32). А тому пояснити порушення пасивноеластичних властивостей варикозно розширених вен винятково кількісними змінами складу венозної стінки аж ніяк не можна.

Біохімічні зміни. Є вагомій підставі вважати, що порушення функціональних властивостей венозної стінки та розвиток дистрофічних і склеротичних змін у ній зумовлено первинними розладами метаболізму венозної тканини, а точніше - її енергозабезпечення.

Енергодефіцитна теорія патогенезу варикозної хвороби вен, що її започаткував Laszt (1976), ґрунтується на даних про значне пригнічення процесів енергетичного обміну не тільки у варикозно розширених венах хворої людини, а й у тих венах, що вони ще не зазнали патологічних змін.

У табл. 33 наведено дані про основні показники енергетичного обміну в тканинах підшкірної вени (*v. saphena magna*) здорових людей і хворих на варикозне розширення.

Привертає до себе увагу той факт, що у венах людей з варикозною хворобою істотно зменшується споживання кисню та поглинання глюкози, зростає частка гліколізу й відповідно зменшується питома вага окиснення в утилізації глюкози. Зазначені зміни виникають не тільки у венах з явними ознаками варикозного розширення, а й у венах без видимих патологічних змін.

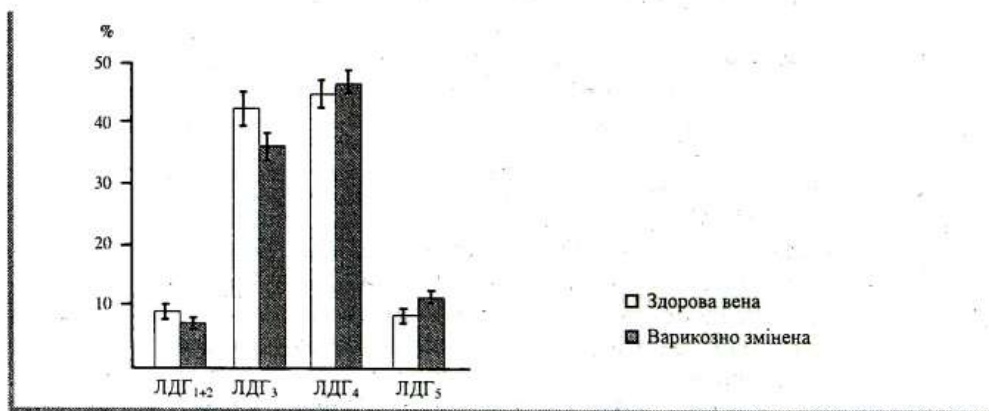
Таблиця 33

Деякі показники енергетичного обміну смужок підшкірної вени нижніх кінцівок здорових людей і хворих на варикозне розширення (за даними робіт Laszt)

	Вени здорових людей	Вени хворих на варикозне розширення з явними ознаками патологічного процесу	
		без видимих змін	
Споживання кисню (субстрат – глюкоза), мкмоль·г ⁻¹ ·год ⁻¹	3,460	1,480	1,056
Поглинання глюкози, мкмоль·г ⁻¹ ·год ⁻¹	3,075	1,320	1,435
Утворення молочної кислоти, мкмоль·г ⁻¹ ·год ⁻¹	5,002	2,200	2,538
Частка гліколізу в утилізації глюкози, %	81,30	83,30	88,45
Частка окиснення в утилізації глюкози, %	18,70	16,70	11,55
Споживання кисню (субстрат – сукцинат), мкмоль·г ⁻¹ ·год ⁻¹	19,23	17,49	16,63

Наведені дані можна доповнити й результатами робіт інших авторів. Так, Aschieri et al. (1962) показали, що інтенсивність ендogenous дихання (дихання без субстрату) варикозно змінених вен майже вдвічі менша, ніж вен без явних ознак уражень. Додавання до зовнішнього розчину субстратів окиснення веде до збільшення споживання кисню препаратами як здорових, так і уражених вен, але зростання показника Q_{O_2} перших становить 100%, тимчасом як других – тільки 64%. Ці ж автори, вивчаючи активність процесів окисного фосфорування, з'ясували, що показник P/O мітохондрій клітин нормальних вен дорівнює 3,38, а варикозно змінених - 2,71. Загальна АТФ-азна активність уражених варикозним процесом вен була майже вдвічі вища проти вен без видимих проявів хвороби. На підставі цього зроблено припущення про вкрай несприятливі умови енергозабезпечення варикозно змінених судин.

Рис. 110 **Ізоферментний склад лактатдегідрогенази (ЛДГ) у тканинах нормальних і варикозно змінених вен людини (Mrhova, Pferovsky, 1975)**



Urbanova і Pferovsky (1972), досліджуючи гістохімічно стан окисновідновних ферментів венозної стінки, показали, що активність більшості з них у варикозно розширених судинах зменшується. Це стосується насамперед малат-, α -гліцєрофосфат- та сукцинатдегідрогенази. Щодо активності лак-

татдегідрогенази, то дані літератури суперечливі. Niebes і Laszt (1971) наводять докази збільшення активності цього ферменту в гладких м'язових клітинах варикозно змінених вен, тимчасом як Urbanova та Pferovsky (1972), Mrhova і Pferovsky (1975), навпаки, відзначають її зменшення на 20%.

Про певну перебудову енергопостачання венозних судин свідчить зміна ізоферментного спектру лактатдегідрогенази (рис. 110). Так, розвиткові варикозних уражень притаманне зміщення співвідношення між аеробними та анаеробними фракціями цього ферменту в бік зростання активності останніх.

Безсумнівно, розлади енергопостачання венозної стінки повинні спричинятися до порушень функціональної активності судин – до зменшення тонуусу їхніх гладких м'язів. Але чи мають вони стосунок до змін пасивноеластичних властивостей венозної стінки? Laszt (1976) уважає, що, внаслідок переходу на гліколітичний шлях вилучення енергії, в гладких м'язових клітинах вен і в самій тканині накопичуються кислі продукти обміну. Це, у свою чергу, веде до нестабільності лізосом і до активації їхніх ферментів (табл. 34). Останні, каталізуючи реакції розщеплення компонентів сполучної тканини, спричиняють якісні зміни колагену, що виявляються на електронномікроскопічному рівні набуханням та розкручуванням фібрил колагенових волокон, зникненням періодичної їх посмугованості. Волокна колагену товстішають, змінюються їхні обриси: замість круглої в поперечному перетинові вони набувають неправильної форми, стають щетинястими (Zwillenberg et al., 1972).

Таблиця 34

Активність деяких лізосомних ферментів у стінці здорової та варикозно розширеної великої підшкірної вени людини (мкмоль·10³ мкг ДНК⁻¹·хв⁻¹)
(за даними Laszt, 1976)

	Вени здорових людей	Вени хворих на варикозне розширення	
		без видимих змін	з явними ознаками патологічного процесу
β-глюкуронідаза	0,0115	0,0126	0,0161
β-ацетилглюкозамінідаза	0,866	0,922	1,129
Кисла фосфатаза	0,00167	0,00306	0,00465
Арилсульфатаза		0,00212	0,00254
Катепсини		0,138	0,151

Про вторинний характер змін ультраструктури колагенових волокон венозної стінки свідчать цікаві, на наш погляд, експерименти (Zwillenberg et al., 1972), суть яких стисло полягає в наступному. У биків брали дві вени: підшкірну вену задньої кінцівки – більш-менш багату на гладкі м'язи, та яремну – практично позбавлену гладкої м'язової тканини. У зразках підшкірної вени вже через 3 доби перебування в інкубаційному розчині виявляли ультрамікроскопічні зміни колагенових волокон, аналогічні тим, що виникають у варикозно розширених венах. Водночас колаген яремної вени не зазнавав жодних найменших змін навіть після 24 діб перебування в умовах *in vitro*. Було показано, що тканина підшкірної вени безперервно вивільнює в середовище молочну кислоту та лізосомні ферменти, чого не відбувається у випадку з яремною веною. Отже, порушення структури колагенових волокон венозних

судин, на думку авторів, виникають як результат розладів метаболізму гладких м'язових клітин, що входять до складу венозної тканини.

Таким чином, беручи до уваги викладене, можна позначити ще одне "зачароване коло" в патогенезі варикозного розширення вен. Порушення енергозабезпечення венозної стінки через зменшення тонуусу венозних судин та зміни еластичних властивостей колагену сприяють розширенню вен, що воно виникає під дією тиску крові. Наслідком тривалого розширення венозних судин є настання хронічної венозної недостатності з характерним для неї ретроградним рухом крові, венозним застоєм, кисневим голодуванням. Зазначені порушення, у свою чергу, погіршують умови енергопостачання венозної стінки і ведуть до посилення первинних розладів метаболізму її тканини – "зачароване коло" замикається.

На тлі сказаного відкритим лишається хіба що питання про конкретні причини розвитку первинних порушень обміну речовин у венозній стінці та пов'язаних з ними функціональних і структурних змін венозних судин. Найімовірніше, такі причини слід шукати серед наведених нижче чинників:

1) *спадково зумовлені порушення метаболічних процесів*. У багатьох клінічних спостереженнях встановлено безперечний зв'язок між розвитком варикозного розширення вен у батьків і дітей. За даними Riedel et al. (1983), у хворих на варикозне розширення вен значно частіше, ніж у здорових, виявляють HLA-антиген В7 і рідше – HLA-антигени Aw19, Cw5 і Cw6;

2) *вплив екзогенних токсичних, інфекційних та інших патогенних факторів*. Staubesand і Adelman (1982) показали, що в стінці варикозно розширених вен відбувається перетворення "скорочувального" типу гладких міоцитів у "метаболічний" тип, цебто має місце неспецифічна реакція, характерна для дії багатьох ушкоджувальних агентів на стінку кровоносних судин;

3) *зміни гормональної регуляції метаболічних процесів*. Саме цією обставиною пояснюють розвиток варикозного розширення вен у вагітних жінок. Естрогени, що їхній рівень зростає під час вагітності, через невідомі поки що механізми спричиняють гіпотонію гладкої мускулатури матки та інших органів і тканин. Цілком можливо, що під впливом цих гормонів зменшується тонуус гладких м'язів венозних судин, змінюється структура колагенових та еластичних волокон їхньої стінки (Rose et al., 1986). Поновлення гормонального балансу після пологів сприяє зворотному розвитку варикозних змін;

4) *порушення нервової регуляції*. Їхня причетність до варикозного розширення вен може бути пов'язана як зі змінами функціональних властивостей гладких м'язів, так і з розвитком нейродистрофічного процесу, що він виявляє себе комплексом метаболічних порушень у венозній стінці (О.В.Атаман, 1980).

Одначе, зрештою, маємо констатувати, що проблема етіології варикозного розширення вен і донині лишається "білою плямою" в патофізіології венозних судин. Наразі тішимо себе надією, що нові успіхи на теренах біота патохемії венозної стінки невдовзі проллють світло на походження найпоширенішої хвороби вен людини, що нею є варикозне розширення.

4.4. Роль венозних судин у розвитку місцевих і загальних розладів кровообігу

Патологічні процеси, що розвиваються в стінках венозних судин, часто спричиняються до порушень місцевої та загальної гемодинаміки. Ці порушення, у свою чергу, нерідко зумовлюють тяжкі за наслідками ускладнення, з-поміж яких - тромбоемболія легеневої артерії, венозна гангрена нижньої кінцівки, рецидивні трофічні виразки та інші. Зупинімося на основних причинах та механізмах розвитку гемодинамічних розладів, що вони виникають як наслідок уражень венозних судин.

•Місцеві порушення кровообігу

Розлади, що виникають унаслідок порушень руху крові по венозних судинах, називають венозною гіперемією, або венозним застоєм. У буквальному розумінні, венозна гіперемія – це збільшення кровонаповнення органу чи ділянки тканини, зумовлене утрудненням відтоком крові по венах.

Основні причини венозного застою можна поділити на чотири групи: 1) унутрішньосудинні (закупорка вен тромбом); 2) пов'язані з факторами самої судинної стінки (запалення, конституційна слабкість еластичного апарату вен, недостатність венозних клапанів, недостатній розвиток і знижений тонус гладких м'язів); 3) позасудинні (здавлення вен пухлиною, рубцем, збільшеною маткою, набряковою рідиною тощо); 4) порушення загальної гемодинаміки (послаблення функції правого шлуночка серця, зменшення присмоктувальної дії грудної клітки, утруднення руху крові в малому колі кровообігу).

За клінічним перебігом розлади венозного кровообігу поділяють на гострі та хронічні. Найчастішою причиною перших є гострий тромбофлебіт, а другі - виникають, як правило, унаслідок набутих чи вроджених уражень венозних судин і отримали назву хронічної венозної недостатності.

Гострий тромбофлебіт. Це хвороба, що в ній поєднано два патологічних процеси - тромбоз венозних судин і запалення венозної стінки. При цьому спочатку може розвиватися тромбоз, а потім запалення (флебіт), або навпаки – запалення з наступним долученням тромбозу.

Патогенез тромбозу й запалення венозної стінки в цілому підпорядковано загальним закономірностям розвитку цих патологічних процесів.

Ще 1856 року Вірхов виділив три основні чинники, що сприяють виникненню тромбів у венозних судинах (тріада Вірхова): 1) ушкодження венозної стінки; 2) уповільнення руху крові по венах (стаз); 3) порушення процесів зсідання крові (гіперкоагуляція). У табл. 35 наведено найпоширеніші причини, що вони можуть ініціювати за певних умов тромбоутворення у венах.

Процес утворення тромбів у венозних судинах складається з двох фаз: клітинної та плазмової.

В основі першої лежать механізми судинно-тромбоцитарного гемостазу, зокрема адгезія й агрегація тромбоцитів. Можна вважати, що чинником-ініціатором тромбоутворення майже завжди виступає ушкодження ендотелію венозної стінки. Ця подія започатковує прилипання тромбоцитів до ураженої ділянки судини і так звану початкову їх агрегацію. У здійсненні адгезії тромбоцитів великого значення надають: а) безпосередньому контактowi відростків активованих кров'яних пластинок з оголеними детермінантами молекул колагену, що він входить до складу базальної мембрани; б) опосередкова-

ній взаємодії тромбоцитів з колагеном, що відбувається завдяки факторові Віллебранда; в) реверсії електричного заряду інтими при її ушкодженні (заряд змінюється з "-" на "+"), унаслідок чого можливо стає електростатична взаємодія тромбоцитів, що мають негативний поверхневий заряд, з венозною стінкою; г) уповільненню руху крові в ушкодженій судині.

Таблиця 35

Основні чинники тромбоутворення у венах нижніх кінцівок людини (за даними Belcaro et al., 1995)

Ушкодження венозної стінки

Порушення кровопостачання венозної стінки (тромбоз, емболія в системі vasa vasorum)
Запалення (найчастіше інфекційного походження) венозних судин та довкружних тканин
Травма венозної стінки (при катетеризації, під час операційних утручань)
Варикозне розширення вен

Уповільнення руху крові

Тривала іммобілізація нижніх кінцівок
Порушення рухливості нижніх кінцівок
Застійна недостатність серця (вади клапанів серця)
Зовнішнє здавлення венозних судин (пухлиною, абсцесом, лімфатичними вузлами тощо)
Зменшення артеріальної течії крові під час різних видів шоку

Гіперкоагуляція

Дефіцит антитромбіну III, протеїнів S та C
Великі хірургічні втручання, тяжкі травматичні ушкодження тканин
Пологи
Збільшення в'язкості крові (поліцитемія)
Ліхи новотвори
Уживання деяких контрацептивних препаратів

Розвиткові агрегації тромбоцитів сприяє ціла низка хемічних сполук, що утворюються і вивільнюються з ушкоджених клітин венозної стінки та кров'яних пластинок. До таких речовин-агрегантів, зокрема, належать АДФ, тромбоксан А₂ та арахідонова кислота, біогенні аміни (адреналін, серотонін), фактор агрегації тромбоцитів (ФАТ), тромбін, тромбоспондин.

Прилипанню та склеюванню тромбоцитів передують їх активація, під час якої істотно змінюються як форма (розвивається спочатку набряк, а потім з'являються ниткоподібні відростки), так і функціональні властивості кров'яних пластинок (рис. 111).

Агрегація тромбоцитів на перших порах має оборотний характер, але згодом стає необоротною.

Плазмова фаза тромбоутворення є, власне, продовженням клітинної й тісно пов'язана з нею. На фосфоліпідних матрицях агрегованих тромбоцитів (фактор 3) розгортаються біохемічні реакції зсідання крові, які відповідно до трьох фаз цього процесу ведуть до утворення протромбінази, тромбіну і, у кінцевому підсумку, фібрину. Тут нема потреби докладно зупинятися на механізмах зсідання крові, оскільки ці питання вичерпно висвітлено в численних роботах, присвячених проблемі коагуляційного гемостазу.

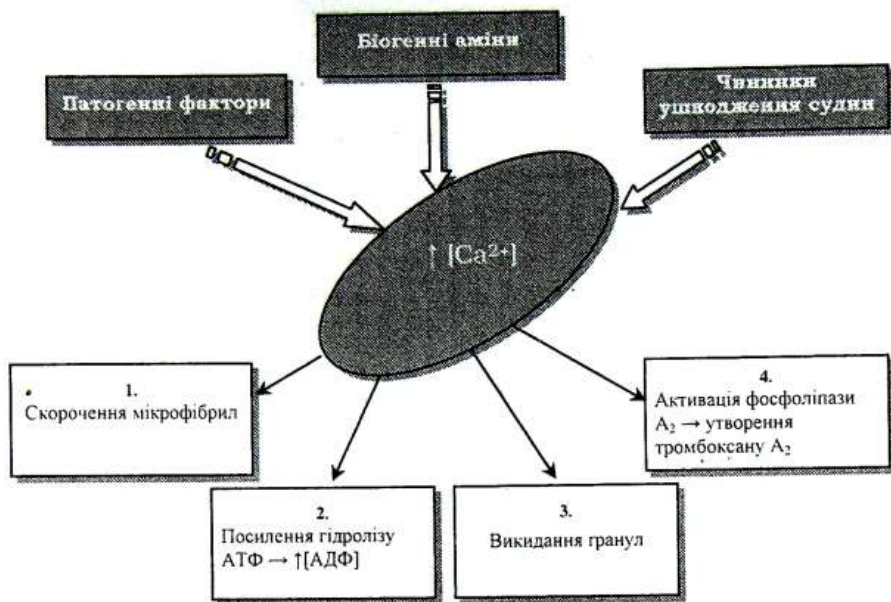
Остаточне формування тромбу відбувається завдяки тому, що нитки фібрину затримують і долучають до утвореного згустка формених елементів крові: у венах до складу тромбів входять переважно еритроцити, у зв'язку з чим ці тромби за своєю структурою здебільшого є червоними, або інколи змішаними. Ретракція тромбу, що її здійснювано під впливом відповідних тромбоцитарних чинників, завершує процес тромбоутворення.

Запалення венозної стінки (флебіт) залежно від своєї причини може спочатку заторкувати тільки внутрішню (ендофлебіт) або зовнішню (пери-

флебіт) оболонку венозної судини. Завдяки явищам уторинної альтерації запалення часто поширюється на всю товщу венозної стінки (панфлебіт).

Механізми активації тромбоцитів

Рис. 111



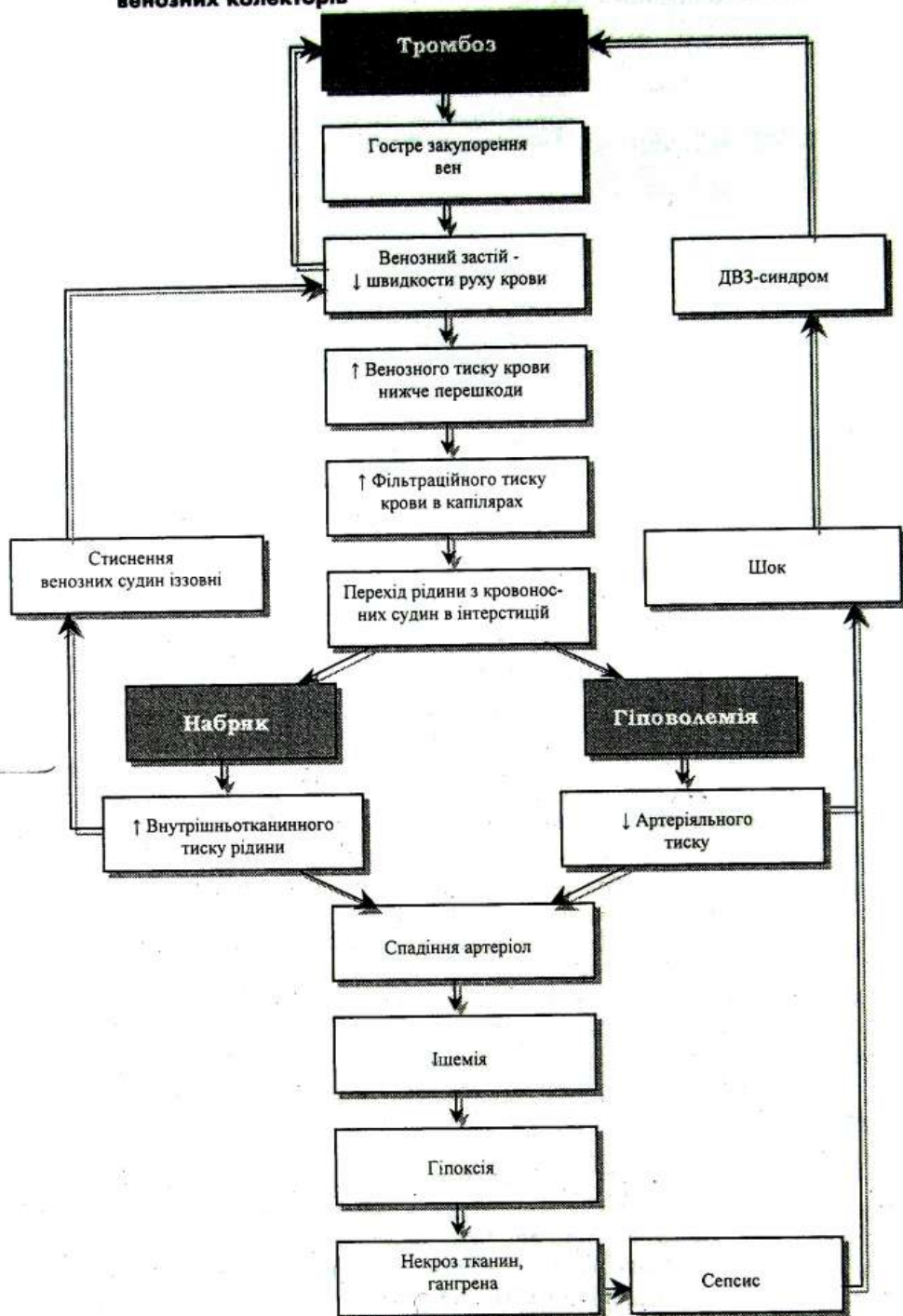
Різні патогенні чинники (інфекція, алергія, механічна травма тощо), спричинюючи ушкодження стінки вен, ведуть до появи в ній великої кількості різних медіаторів запального процесу: лізосомних факторів, біогенних амінів (гістаміну, серотоніну), кінінів (брадикініну, калідину), похідних арахідонової кислоти (простагліандинів, лейкотрієнів), продуктів активації комплементу, цитокінів (лімфо- й монокінів); сполук, що утворюються під час активації зсідання крові та внаслідок деградації фібрину.

Підо впливом зазначених медіаторів у венозній стінці закономірно порушуються процеси мікроциркуляції в системі vasa vasorum, підвищується проникність самої венозної стінки та її власних судин, відбувається еміграція лейкоцитів. Саме цим і пояснювано характерні для гострого тромбофлебіту набряк венозної стінки та її лейкоцитарну інфільтрацію.

Вивільнення лейкоцитами цитокінів спричиняється до розвитку загальних порушень, що вони виявляють себе гарячкою, збільшенням умісту в крові так званих "білків гострої фази запалення", змінами показників периферичної крові (лейкоцитоз, зсув лейкоцитарної формули вліво, підвищення ШОЕ).

Розлади кровообігу в периферичних тканинах, що виникають при гострому тромбофлебітові в результаті тромбозу венозних судин та набряку венозної стінки, часто позначають термінами "гострий венозний застій", "гостра венозна непрохідність". На наслідки повної оклюзії вен, по суті, впливають два чинники: функціональна важливість венозного колектора, що в ньому утворився тромб, та розвиток колатерального кровообігу. Залежно від співвідношення між ними розрізняють три варіанти подій:

1. Тромбоз не надто важливого венозного колектора з добре розвиненими колатералами. За цих умов не виникає значного венозного застою, а гемодинамічні наслідки венозного тромбозу не помітні.



2. Тромбоз важливої магістральної вени з добре розвиненими колатераллями. При цьому на самому початку виникають виражені порушення місцевого кровообігу, що виявляють себе розвитком значного набряку тканин,

але згодом, завдяки поступовій адаптації бічних венозних гілок і відведенню крові обхідними шляхами, клінічні симптоми гострого венозного застою спадають.

3. Тромбоз важливого венозного колектора з погано розвиненими колатераліями. Ця ситуація найнесприятливіша, бо започатковує розвиток значних місцевих і загальних гемодинамічних порушень.

На рис. 112 представлено послідовність подій та "зачаровані кола", що характеризують патогенез розладів кровообігу за умов венозного тромбозу. З певним припущенням можна виділити дві стадії розвитку гемодинамічних порушень, спричинених гострою непрохідністю венозних судин, - венозну і артеріальну.

Провідною ланкою патогенезу *венозної стадії*, без перебільшення, можна вважати перехід великого об'єму рідини з кровоносних судин у тканини. До цього спричиняється збільшення фільтраційного тиску в капілярах унаслідок венозного застою. Перерозподіл рідини між судинним руслом та інтерстицієм має, щонайменше, два важливі наслідки: набряк і гіповолемію.

Розвиток набряку істотно погіршує умови місцевого кровообігу як на рівні венозних, так і артеріальних судин. Збільшення внутрішньотканинного тиску рідини, з одного боку, веде до стиснення венозних судин іззовні, що посилює венозний застій, а з другого - зумовлює зменшення трансмурального тиску в артеріолах.

Зниження артеріального тиску, спричинене гіповолемією, і збільшення внутрішньотканинного тиску, діючи одночасно, можуть створювати умови, що порушують рух крові по артеріальних судинах (*артеріальна стадія*). Як тільки тиск крові в артеріолах стає рівним або меншим за суму внутрішньотканинного тиску і так званого критичного тиску закриття (мінімальний трансмуральний тиск, що при ньому артеріоли ще відкриті), то настає спадіння артеріол і кровопостачання тканин припиняється. Ішемія, через зумовлену нею гіпоксію, веде до розвитку некрозу тканин (ішемічний тромбофлебіт), а за умов повної непрохідності всіх венозних колекторів кінцівки та долучення гнильної інфекції настає найнебезпечніше ускладнення - венозна гангрена.

Хронічна венозна недостатність (хронічний венозний застій).

Основними причинами розвитку хронічної венозної недостатності є зміни венозних судин, зумовлені тромбофлебітом (посттромбофлебітний синдром); уроджена відсутність чи недостатність клапанів глибоких вен кінцівок, спадково зумовлена дилатація венозних судин (Ferris, Kistner, 1982; Belcaro et al., 1995).

Поява посттромбофлебітного синдрому пов'язана з неповним поновленням руху крові по магістральних венах та з декомпенсацією колатерального кровообігу.

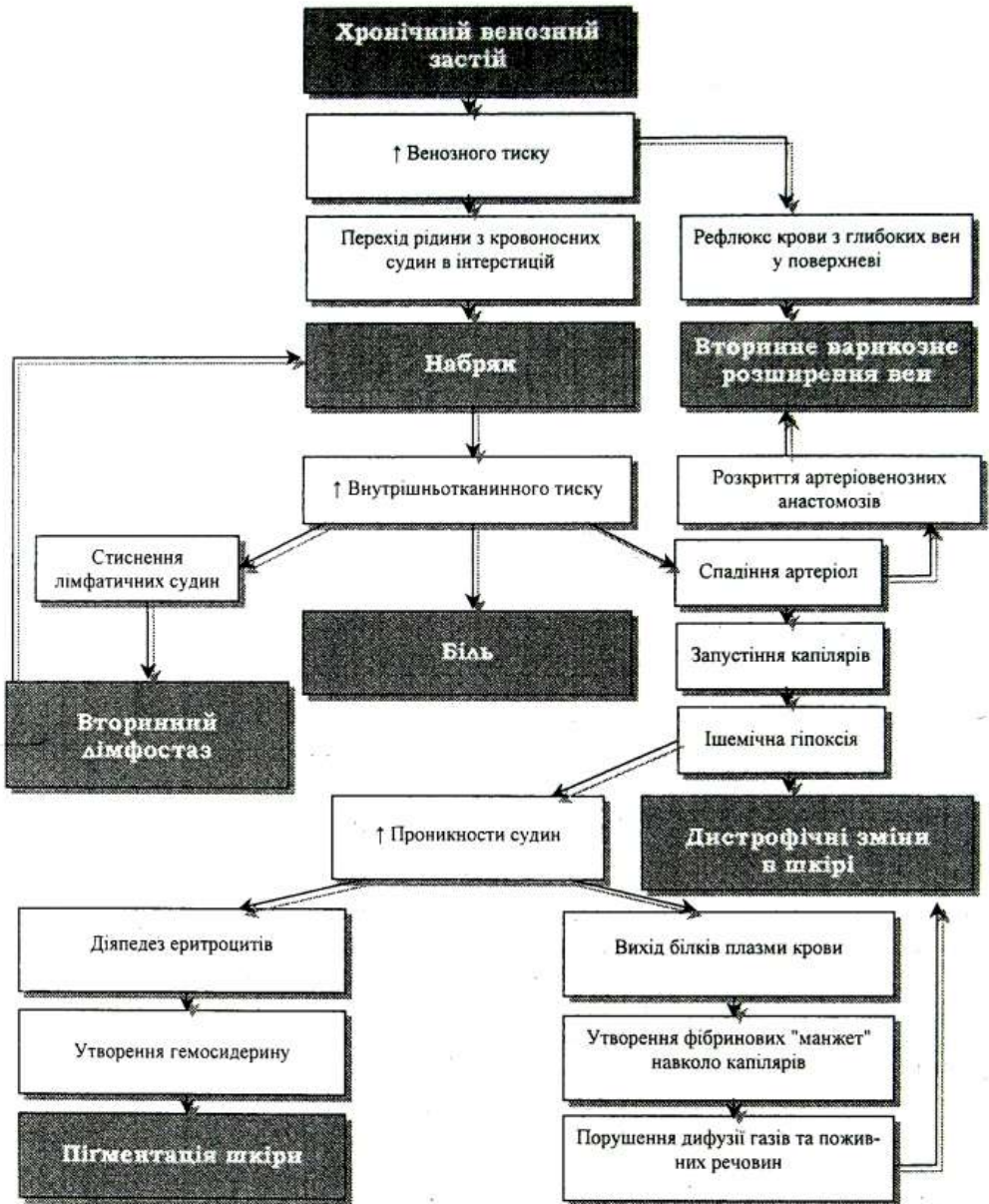
Патогенез порушень, що виникають у тканинах при хронічній венозній недостатності досить складний (рис. 113). Він заторкує всі ланки місцевого кровообігу й мікроциркуляції: венозну, артеріальну, капілярну, лімфатичну.

Чинником, що започатковує розвиток основних клінічних проявів хронічного венозного застою, безумовно, є підвищення венозного тиску крові. Саме воно зумовлює набряк тканин і зворотній рух крові з глибоких вен кінцівок у поверхневі. Останнє спричинює появу вторинного варикозного розширення вен. Перехід рідини з кровоносних судин в інтерстицій веде до підвищення внутрішньотканинного тиску. Ця обставина долучає до пато-

генезу хронічної венозної недостатності розлади артеріального кровообігу та лімфообігу (вторинний лімфостаз).

Рис. 113

Основні механізми розвитку клінічних проявів хронічної венозної недостатності



Спадіння артеріол, що настає через значне зменшення трансмурального тиску, має два важливі наслідки. З одного боку, розкриваються артеріовенозні анастомози, через які кров переходить з артерій безпосередньо у венозну систему. При цьому збільшується кровонаповнення вен, що сприяє варикозному їх розширенню. З другого боку, кров не надходить у капіляри – розвивається ішемічна гіпоксія. Вона, у свою чергу, через ушкодження ендотеліальних клітин та накопичення продуктів метаболізму на пер-

ших порох веде до збільшення проникності стінки кровоносних судин (капілярів, венул). Відбувається діяпедез еритроцитів та вихід у тканини білків плазми крові. Згодом навколо судин мікроциркуляторного русла утворюються щільні фібринові "манжети", що перешкоджають дифузії газів та поживних речовин до клітин. Як наслідок ішемічної гіпоксії та описаних розладів мікроциркуляції, розвиваються дистрофічні зміни в шкірі та гіподермальний склероз. Шкіра стоншується, утрачає здатність збиратися в складку, зникає волосся; незначні травми, розчісування спричиняються до поранень; виникають трофічні виразки, послаблюються процеси загоювання.

Уторинний лімфостаз, що він супроводжує хронічну венозну недостатність, посилює розвиток набряків і через них, як це впливає з рис. 113, усі інші прояви венозного застою.

•Порушення загальної гемодинаміки

Розлади загального кровообігу при ураженнях венозних судин найчастіше виявляють себе розвитком тромбоемболії легеневих артерій, шоку або ж артеріальної гіпертензії.

Основним джерелом тромбоемболів легеневої артерії є тромби із системи нижньої порожнистої вени. За даними різних авторів, 75-95% випадків емболії малого кола кровообігу зумовлено саме ними. Найчастіше відривові тромбу від місця його прикріплення сприяють значні коливання тиску в черевній і грудній порожнині. Особливу "емболічну" загрозу становлять обтічні тромби, з'єднані з венозною стінкою своїм дистальним кінцем, або так звані вільні, флотівні тромби, неміцно фіксовані до стінки судини.

Поява тромбоемболів у судинах легень спричиняється до розвитку таких основних порушень:

1) генералізований спазм артеріол усього малого кола кровообігу (а не тільки басейну судин, де містяться тромбоемболи). Це викликає різку гіпертензію малого кола й розвиток гострої правошлуночкової недостатності серця (синдром гострого легеневого серця);

2) зменшення артеріального тиску у великому колі кровообігу. Воно пов'язане зі зменшенням хвилинного об'єму серця та тонуусу артеріол у периферичних відділах (рефлекс Швічка-Паріна);

3) порушення зовнішнього дихання – розвиток паренхіматозної дихальної недостатності.

Основний патогенетичний механізм розвитку шоку при первинних ураженнях венозних судин – це зменшення об'єму циркуляційної крові (гіповолемія). Причиною таких порушень, як уже зазначалось, є гострий тромбоз магістральних вен, унаслідок чого великий об'єм крові вилучається із циркуляції, а рідина з кровоносних судин переходить у тканини (рис. 112). За умов приєднання гнильної інфекції (венозна гангрена) до патогенезу шоку долучаються септичні механізми, що вони, завдяки токсичній дії мікробних продуктів, ведуть до зменшення загального периферичного опору (загальна вазодилатація) та порушень реологічних властивостей крові (унутрішньосудинне дисеміноване зсідання крові - ДВЗ-синдром). Зрештою, зазначені вище чинники зумовлюють значне падіння артеріального тиску й розлади мікроциркуляції в усіх органах та тканинах.

Таблиця 36

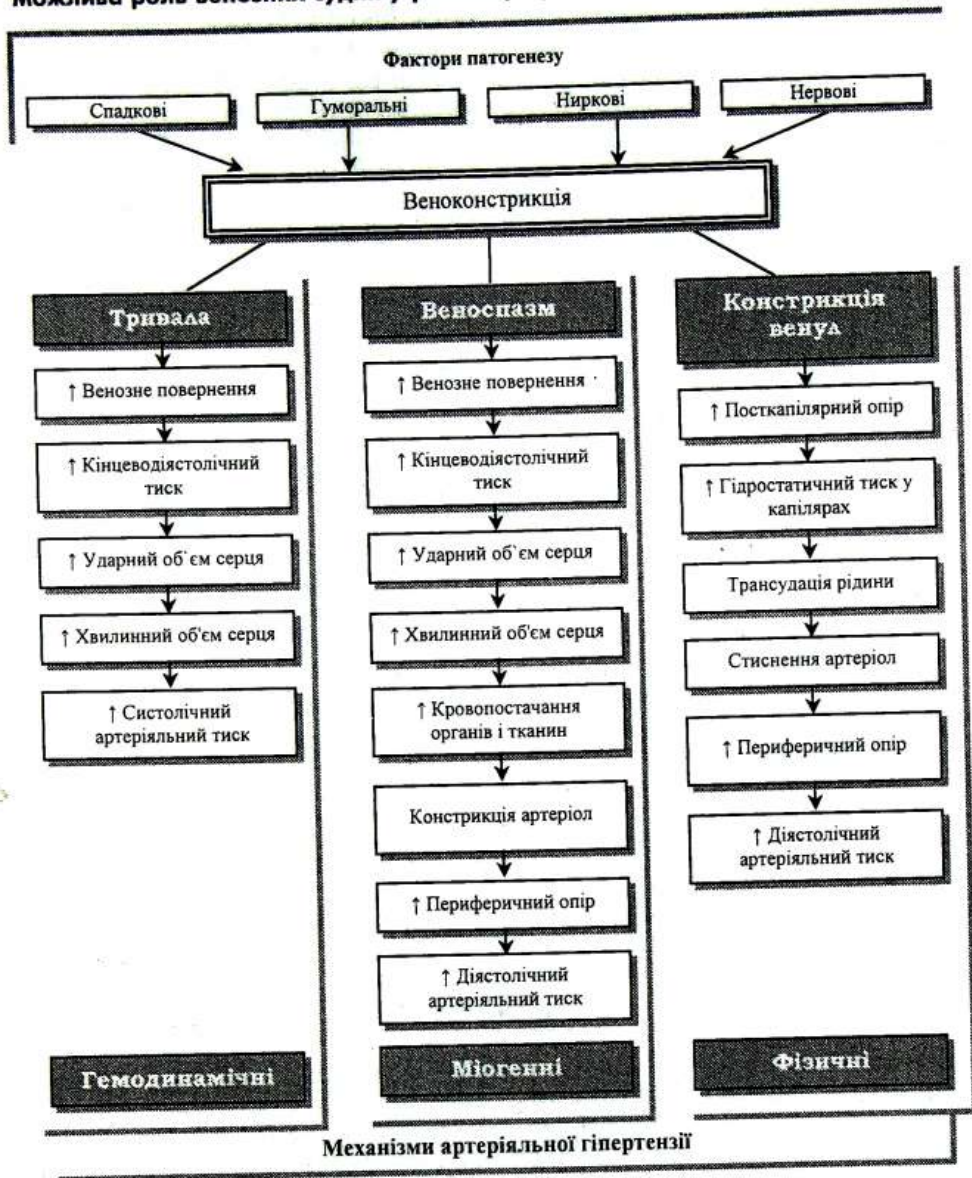
Структурні, функціональні та біохемічні зміни, що виникають у стінці венозних судин за умов артеріальної гіпертензії (за даними Greenberg, 1981; з доповненнями)

Суть змін	Моделі артеріальної гіпертензії	Уражені вени
Зменшення еластичності й розтяжності		
Гіпертрофія гладких м'язів		
Збільшення активної напруги скорочення при нервовій стимуляції	Есенціальна гіпертензія в людини	
Збільшення вивільнення норадреналіну з венозної стінки в кров при електричній стимуляції	Спонтанна гіпертензія в щурів	Ворітна вена
Збільшення чутливості до дії судинозвужувальних речовин	Ренальна гіпертензія в щурів	Стегнова вена
Зменшення чутливості до дії судинорозширювальних речовин	ДОКА-сольова гіпертензія в щурів	Яремна вена
Нечутливість до дії ангіотензину II	Гіпертензія, зумовлена коарктацією аорти, у кролів і щурів	Брижові вени
Зменшення захоплення йонів калію й магнію клітинами венозної стінки	Перинефритична гіпертензія в собак	Підшкірна вена
Збільшення синтезу простагландинів, тромбоксанів	Ренальна гіпертензія в собак	Нижня порожниста вена
Зменшення синтезу простацикліну		Легеневі вени
Зменшення вмісту цАМФ і збільшення концентрації цГМФ		
Збільшення вмісту мембранних глікопротеїнів		
Збільшення захоплення глікопротеїнів та їхніх попередників		

Один із цікавих аспектів патофізіології венозних судин постає у зв'язку з можливою їх участю в патогенезі артеріальної гіпертензії. Адже відомо, що на початку розвитку так званої есенціальної гіпертензії в людей і спонтанної гіпертензії у тварин підвищення артеріального тиску зумовлено насамперед збільшенням хвилинного об'єму серця. Однією з причин цього може бути зростання венозного повернення до серця, що, у свою чергу, часто має причиною первинні порушення периферичних венозних судин, а саме збільшення тонусу венозних гладких м'язів і зменшення внаслідок цього ємності венозного русла.

Численні дослідження, проведені на судинах тварин з різними експериментальними моделями артеріальної гіпертензії і людей, хворих на гіпертонічну недугу, доводять розвиток значних структурних, функціональних і біохемічних змін у судинах венозного відділу кровообігу. Основні дані про ці зміни узагальнено в табл. 36.

Цілком імовірно, що провідні патогенетичні чинники артеріальної гіпертензії (спадкові, нервові, ендокринні й ниркові), впливаючи на венозні судини, зумовлюють початкові зміни загальної гемодинаміки, а вже потім ці зміни переростають у стійку артеріальну гіпертензію. Можливий перебіг подій, що ведуть до цього, представлено на рис. 114.



4.5. Патологія венозних трансплантатів

Проблема венозних автотрансплантатів, з огляду на широке впровадження в клінічну практику операцій аортовінцевого шунтування, безперечно, є одною з найактуальніших проблем сучасної ангіології. Власне, суть проблеми полягає в тому, що відрізки венозних судин (найчастіше підшкірної вени нижньої кінцівки) після пересадження в артеріальну систему зазнають значних дистрофічних і склеротичних змін, що веде до порушення прохідності венозних автотрансплантатів та поновлення недостатності вінцевого кровообігу. Дані коронарографії свідчать, що через рік після операції шунти зберігають прохідність у 78% хворих, а через 3 роки – тільки в 55%. У від-

даленіший період (5-10 років) рух крові по венозних шунтах порушується через розвиток у них атеросклеротичних бляшок майже у всіх пацієнтів (Limet, 1987). За даними різних авторів (Nutzel et al., 1986; Loop et al., 1993; Barboriak et al., 1994; Campeau et al., 1998) від 7 до 17% хворих через 5 і більше років після аортовінцевого шунтування потребують повторного хірургічного втручання. Загалом у світі з цієї причини щороку проводять, щонайменше, 12 000 повторних операцій. Хвороба венозних автотрансплантатів - як тепер називають їхню недостатність - стала одним із чинників, що гальмують поступ у розв'язанні проблеми радикального лікування ішемічної хвороби серця.

Зміни, що виникають у стінці пересаджених вен, поділяють на ранні (до 1 року після операції) та пізні (через 1 рік і більше).

Протягом першого тижня після операції аортовінцевого шунтування венозний автотрансплантат зазнає змін, що їх можна позначити одним словом - ушкодження. У венозній стінці розвивається патологічний процес з характерною "тріадою": тромбоз, некроз, запалення (Dille et al., 1988). Одна з перших ознак ушкодження - денудація ендотелію, що її супроводжувано адгезією тромбоцитів та активацією процесів зсідання крові. Згодом розвивається набряк гладких м'язових клітин, характерним стає явище їх гідропічної дегенерації і, зрештою, настає некроз. У зовнішню й середню оболонку венозної стінки емігрують лейкоцити (переважно гранулоцити) - лейкоцитарна інфільтрація, що виникає, знаменує собою розвиток гострого запалення. Протягом наступних тижнів активуються процеси регенерації ендотелію - у середньому через 2 місяці реендотелізація трансплантата завершується. Поступово розвивається гіперплазія інтими, зумовлена міграцією та проліферацією гладких міоцитів, що втрачають скорочувальні й набувають синтетичних властивостей. У медії та адвентиції відбувається заміщення змертвілих гладких м'язових клітин компонентами фіброзної тканини.

Пізні порушення венозних автотрансплантатів охоплюють широке коло структурних змін просвіту вен та всіх трьох оболонок венозної стінки. У табл. 37 наведено перелік цих порушень та частоту, з якою їх виявляють у померлих і повторно оперованих пацієнтів через 6 і більше років після першого аортовінцевого шунтування.

Вивченню послідовності та механізмів розвитку структурних змін у венозних трансплантатах слугують експериментальні дослідження, що в них здійснюють пересадження венозних судин в артеріальну систему. Зокрема, розроблено методики трансплантації яремної вени в загальну сонну артерію в кролів (Murday et al., 1987; Zwolak et al., 1989), стегової вени в стегову і сонну артерію в собак (Cahill et al., 1987). Уже через 1 тиждень після таких операцій відзначають значне потовщення (у 3-5 разів) стінки пересаджених вен, набряк середньої і зовнішньої оболонок, лейкоцитарну інфільтрацію, адгезію тромбоцитів. Через 4 тижні стають виразними ознаки гіперплазії інтими, зумовлені проліферацією гладких міоцитів; дегенеративні зміни в медії та адвентиції прогресують, відбувається заміна гладких м'язових волокон на колагенові. Одно слово, в експериментах на тваринах ранні зміни венозних автотрансплантатів, по суті, нічим не відрізняються від тих, що виникають у людини за умов аортовінцевого шунтування. Слід зазначити, що згодування тваринам холестеролу значно пришвидшує розвиток проліферативних змін в інтимі трансплантата. Принаймні через 3-6 міс гіперплазія внутрішньої оболонки пересаджених вен у кролів з гіперхолесте-

ролемією була набагато більша, ніж у тварин з нормальним рівнем холестеролу (Zwolak et al., 1989).

Таблиця 37

Патологічні зміни венозних автотрансплантатів у померлих та повторно оперованих пацієнтів через 6 і більше років після першого аортовіщцевого шунтування
(за даними Neltzel et al., 1986)

Патологічні зміни	% трансплантатів з патологічними змінами
Просвіт:	
Повна оклюзія	64
Часткова оклюзія	27
Гострий тромбоз	51
Організований тромб	32
Аневризматичне розширення	14
Інтима:	
Фіброз	100
Проліферація гладких м'якотців	76
Ускладнена атерома	71
Кальцифікація	40
Крововилив в атерому	67
Лейкоцитарна інфільтрація	14
Медія:	
Фіброз	98
Стоншення	98
Лейкоцитарна інфільтрація	7
Адвентиція:	
Фіброз	100
Лейкоцитарна інфільтрація	13

Венозні автотрансплантати зазнають не тільки структурних, а й функціональних та метаболічних змін.

Уже через тиждень після операції істотно зменшується або ж зовсім зникає здатність пересаджених вен до скорочення під впливом електричної стимуляції та катехоламінів (Morrison et al., 1994). Обмін речовин зазнає типових для ушкодження змін: зменшується інтенсивність тканинного дихання, посилюються процеси гліколізу, зменшується вміст високоенергетичних сполук (АТФ, креатинфосфату) (Scott et al., 1982). У венозній стінці зростає концентрація вільного холестеролу, екстрагованого колагену та еластину (Davis, Stehbens, 1986). В ендотелії трансплантованих вен збільшується інтенсивність синтезу простагліцину, нестимульоване утворення якого піднімається до рівня артеріальних судин. Водночас, додавання арахідонової кислоти не веде до посилення синтезу простагліцину у венозних трансплантатах, як це можна спостерігати в нормальних артеріях і венах (Cahill et al., 1987).

Які ж механізми лежать в основі розвитку описаних вище структурних, функціональних та біохемічних змін венозних автотрансплантатів?

З-поміж можливих пояснень найобґрунтованішими з теоретичних та експериментальних позицій є погляди, що надають провідного патогенетичного значення таким чинникам:

1. **Незвичні для венозних автотрансплантатів гемодинамічні умови.** Нема потреби доводити, що структура венозної стінки не пристосована до тих умов кровообігу, які існують в артеріальній системі. Високий трансмуральний тиск, гемодинамічні стреси, зумовлені особливостями руху крові у великих артеріях, спричиняють механічне ушкодження клітинних та

позаклітинних структур трансплантата й відповідні наслідки, що впливають з цієї обставини. Тому не дивно, що вже із самого початку в стінці пересаджених вен виникають явища, характерні для гострого запалення: альтерація, набряк, лейкоцитарна інфільтрація, тромбоз.

2. *Розлади живлення венозної стінки.* У главі 1 ми підкреслювали, що вирішальне значення в живленні венозної стінки належить *vasa vasorum*. Пересаджена вена, природно, позбавлена цього важливого джерела постачання кисню та субстратів, відтак роль енергозабезпечення за даних умов перебирають на себе механізми дифузії речовин із просвіту судини. Звісно, така перебудова на перших порах не може не позначитися на енергопостачанні венозного автотрансплантата: порушуються процеси обміну речовин, розвиваються дистрофічні зміни в клітинах венозної стінки, зменшується їхня здатність чинити опір ушкоджувальній дії гемодинамічних чинників.

3. *Порушення іннервації венозної стінки.* Денервація венозних судин, що її здійснювано під час операції виділення і приготування венозного трансплантата, є причиною розвитку нейродистрофічного процесу. Окрім змін, що виникають безпосередньо як наслідок порушень власне нервової трофіки, денеровані структури відповідно до закону Кеннона-Розенблюта набувають підвищеної чутливості до дії різних гуморальних факторів, у тому числі й ендогенних катехоламінів. З дією останніх, як уважають, можуть бути пов'язані тяжкі метаболічні порушення у венозному автотрансплантаті. У кожному разі, таку думку живлять численні дані про роль катехоламінів у розвитку дистрофічних та склеротичних уражень кровеносних судин (Ю.В.Биць, О.В.Атаман, 1999).

4. Наразі з'ясовано, що, крім наведених вище чинників, у розвитку метаболічних порушень венозних трансплантатів важливу роль відіграє сам *процес приготування трансплантата*, а також *умови його зберігання*.

Angelini et al. (1985) вивчали вміст вільних аденінових нуклеотидів та продуктів їхнього катаболізму в стінці підшкірних вен людини, призначених для аортовінцевого шунтування (табл. 38). Було доведено, що процес видалення адвентиції і навкружної жирової тканини супроводжується зменшенням абсолютного вмісту АТФ і відношення АТФ/АДФ у венозній стінці. При цьому концентрація продуктів розщеплення аденінових нуклеотидів істотно зростає. Наступне розтягування венозної стінки зусиллям, що не перевищує 300 мм рт.ст., веде до дальшого зменшення концентрації АТФ і відношення АТФ/АДФ. Але найбільші зміни цих показників (зменшення в понад 2 рази) спостерігали при розтягуванні вен неконтрольованим зусиллям, що звичайно має місце під час виконуваних у клініці операцій.

Крім того, ці ж автори вивчили вплив різних умов зберігання на вміст вільних аденінових нуклеотидів у стінці готових до пересаджування венозних судин. Було показано, що двогодинну інкубацію вен у крові (23°C), фізіологічному розчині (4°C і 23°C), кардіоплегічному розчині (4°C) і розчині Кребса (37°C) супроводжує зменшення концентрації всіх складників аденінової системи (АТФ, АДФ, АМФ). Проте, якщо в одних варіантах досліду (кров, 23°C; фізіологічний розчин, 23°C; розчин Кребса, 37°C) це падіння не пов'язане з порушенням обміну вільних аденінових нуклеотидів, а зумовлене збільшенням умісту води в судинній стінці, то в інших (фізіологічний розчин, 4°C; кардіоплегічний розчин, 4°C) – відзначено збільшення відносної концентрації АДФ, бо показник АТФ/АДФ значно зменшується.

Таблиця 38

Вплив процесу препарування, різних хірургічних маніпуляцій, що його супроводжують, та різних умов зберігання венозних трансплантатів на вміст вільних аденінових нуклеотидів і продуктів їхнього розпаду в тканині підшкірної вени людини (в нмоль·г⁻¹)
(за даними Angelini et al., 1985)

	АТФ	АДФ	АМФ	АТФ/ АДФ	Адено- зин	Інозин	Гіпокси- нтин
Умови препарування:							
Контроль (після виділення вени її одразу поміщають у рідкий азот)	480	200	54	2,41	36	30	21
Препарування (розтягування) із зусиллям, що відповідає тискові <300 мм рт. ст.	260	200	39	1,30	10	47	58
Препарування (розтягування) з неконтрольованим зусиллям	170	190	23	0,93	8	70	70
Хірургічні маніпуляції:							
Контроль (без маніпуляцій)	550	210	53	2,7	31	30	19
Видалення адвентиції	480	210	60	2,3	80	60	31
+ розтягування зусиллям до 300 мм рт. ст.	470	220	50	2,1	60	130	70
+ розтягування неконтрольованим зусиллям	250	210	80	1,23	140	140	60
Умови інкубації:							
Контроль (без інкубації)	520	210	60	2,5	35	21	13
Інкубація 2 год в:							
крові (23°C)	350	160	16	2,2	5	12	28
фізіологічному розчині (23°C)	280	115	15	2,4	4	9	19
фізіологічному розчині (4°C)	170	92	10	1,8	6	52	20
кардіоплегічному розчині (4°C)	240	120	16	2,0	2	39	17
розчині Кребса (37°C)	130	90	12	2,5	2	6	7

Отже, підбиваючи підсумки, можна стверджувати, що сам процес приготування венозного трансплантата та його зберігання істотно порушує енергетичний обмін венозної стінки. Це створює умови для розвитку дистрофічних змін у венозній судині ще задовго до її пересадження в артеріальну систему.

На закінчення варто зауважити, що дальші дослідження метаболічних зрушень у венозних автотрансплантатах конче необхідні для пошуку можливостей запобігати й корегувати описані в цій частині глави патологічні зміни в стінці пересаджених вен. Нема потреби доводити, наскільки це актуально.

ОСНОВНІ ЗАСАДИ ФАРМАКОЛОГІЧНОЇ КОРЕКЦІЇ УРАЖЕНЬ ВЕНОЗНОЇ СТІНКИ

Без перебільшення можна сказати, що галузь фармакології, яка вивчає вплив лікарських засобів на життєдіяльність венозної стінки, усе ще перебуває сьогодні майже в зародковому стані. За поодинокими повідомленнями про вплив на вени тих чи тих препаратів дуже непросто скласти цілісне уявлення про загальні закономірності дії фармакологічних засобів на функцію, метаболізм нормальної та патологічно зміненої венозної стінки.

Загалом лікарські засоби, що їх використовують з метою запобігання й лікування хвороб венозних судин, можна поділити на дві групи (табл. 39):

1) *препарати непрямой дії*. Вони безпосередньо не впливають на венозну стінку, але запобігають розвитку її уражень або зменшують негативні наслідки порушень венозного кровообігу.

До цієї групи можна віднести антиагреганти, антикоагулянти та фібринолітичні засоби; препарати, що поліпшують реологічні властивості крові й мікроциркуляцію в периферичних тканинах та сприяють загоюванню варикозних виразок;

2) *препарати прямої дії*, тобто такі, що чинять безпосередній вплив на структуру, функцію, метаболізм венозної стінки та перебіг патологічних процесів, що в ній розвиваються.

Ця група об'єднує препарати, що запобігають ушкодженню венозної стінки (венопротектори), що впливають на тонус венозних судин (венодинамічні, або веноактивні засоби), препарати протизапальної і веносклеротичної дії.

5.1. Препарати непрямой дії

Антиагреганти. Як відомо, активація тромбоцитів крові з наступною їх адгезією й агрегацією становить перший етап складного процесу тромбоутворення у венозних судинах. А тому цілком обґрунтованим є використання антиагрегантів з метою запобігання тромбозу і розвитку тромбофлебіту.

Арсенал засобів фармакологічної профілактики тромбоутворення постійно збільшується і охоплює нині препарати з різними механізмами дії. За цією ознакою відомі сьогодні антиагреганти можна класифікувати таким чином: 1) інгібітори циклоксигенази (ацетилсаліцилова кислота); 2) інгібітори фосфодієстерази (дипіридамо́л); 3) блокатори АДФ-залежної активації тромбоцитів (тиклопідин, клопидогрел);

4) блокатори IIb/IIIa рецепторів тромбоцитів (ламифобан, тирофібан).

Таблиця 39
Фармакологічні засоби, що їх використовують для запобігання й лікування уражень венозних судин

Препарати непрямої дії	
<i>Антиагреганти</i>	Ацетилсаліцилова кислота, дипіридамо́л (курантил, персантин), клопидогрел (плавікс), тиклопідин (тиклід), ламіфібан, тирофібан
<i>Антикоагулянти</i>	Гепарин, фраксипарин, еноксипарин натрію, ревіпарин, неодикумарин (пелентан), фепромарон, аценокумарол (синкумар), фенілін
<i>Фібринолітичні препарати</i>	Фібринолізин, стрептокіназа, стрептодеказа, целіаза, урокіназа, алтеплаза
<i>Препарати, що поліпшують реологічні властивості крові</i>	Пентоксифілін (трентал), реополіглюкін, рондекс, алпростадил, хетансерин (суфроксал), фосфаден
<i>Препарати для лікування варикозних виразок</i>	Антисептичні засоби: вінізол, вінілін, ектерцид, цимезоль, циміналь, томіцид Ферментні препарати: трипсин, хемотрипсин, рибонуклеаза Біогенні стимулятори: солкосерил, біосед, пелоїдин, пентоксил, хонсурид Вітаміни та споріднені з ними препарати: ретинол, каротолін, рибофлавін, препарати нікотинової та пантотенової кислот, олія шипшини, олія плоховника
Препарати прямої дії	
<i>Венопротектори</i>	Ендотеліотропні препарати: піридинолкарбамат (пермідин, ангінін, продектин), добезилат кальцію, етамзилат Антагоністи кальцію: ніфедипін, нікардіпін, верапаміл, дилтіазем, флюнаризин Антиоксиданти: токоферолу ацетат, дибунол, пробукол, аскорбінова кислота, глутатон, глутамінова кислота, компламін Препарати, що нормалізують обмін речовин і проникність венозної стінки: троксевазин (венорутон), детралекс, катехіни, трибенозид (гівенол, польфавенол, трибенол), ескузан, веноплант, вентон, есфлазид, анавенол, репарил Веноконстриктори (венотонічні) препарати: дигідроерготамін, дигідроерговалін; етилефрин, мілодрин; дикорослий європейський мишачий терен шиповатий, віргінський горіх Веноділятатори: нітрогліцерин, нітросорбіт, ізосорбіту мононітрат, нітрит натрію; октадин, празолін
<i>Препарати, що впливають на тонус венозних судин (венодинамічні, веноактивні засоби)</i>	
<i>Препарати протизапальної дії</i>	Ацетилсаліцилова кислота (аспірін), бутадіон, бруфен, індометацин
<i>Веносклерозувальні препарати</i>	Децилат (фібровейн, тромбовар), варикацид (варикозан, варикол), вістарин, олівідестал (варіглобін)

Центральне місце серед сучасних антиагрегантів посідає ацетилсаліцилова кислота (АСК, аспірін). Дослідження молекулярних механізмів антитромботичної дії АСК показало, що вона, в основному, пов'язана із впливом на біосинтез та метаболізм простагландинів: АСК зумовлює необоротне пригнічення циклоксигенази (протягом усього періоду життя тромбоцитів) і, як наслідок, унеможливорює утворення тромбоксану A_2 – потужного ендogenous активатора агрегації тромбоцитів. Окрім того, АСК необоротно порушує так звані реакції вивільнення, під час яких виходять у кров тромбогенні сполуки, що вони містяться в гранулах тромбоцитів. Основною вадою АСК, як антитромботичного засобу, є те, що цей препарат пригнічує циклоксигеназу не тільки в тромбоцитах, а й в ендотелії судин. За цих обставин в ендотеліальних клітинах зменшується утворення природного антиагреганта – проста-

цикліну, що є прямим антагоністом тромбоксану А₂. Щоправда, зазначений ефект АСК, на відміну від основного, є оборотним, менш тривалим і виявляє себе при застосуванні великих доз препарату.

За антиагрегантною активністю близькими до АСК є інгібітори фосфодіестерази: дипіридамомл (курантил), похідні ксантину (теофілін, пентоксифілін) та аповітканової кислоти (девінкан, кавінтон). Унаслідок зменшення активності фосфодіестерази значно зростає концентрація цАМФ у тромбоцитах, що, як відомо, пригнічує процеси їх активації та наступної адгезії й агрегації. Дипіридамомл, крім того, зменшує синтез тромбосанів, але, на відміну від АСК, стимулює утворення простагліцину в ендотелії кровоносних судин.

Низка сучасних препаратів вибіркової антиагрегантної дії (тиклопідин, клопідогрел) чинить свій вплив, блокуючи зв'язування АДФ з рецепторами тромбоцитів. За антитромботичним ефектом зазначені препарати значно переважають АСК, хоча їхня дія розвивається повільніше (пік - через 7-8 днів, а для АСК - через 1 год). Унаслідок порушення АДФ-залежної активації тромбоцитів значно зменшується їхня адгезивність, здатність зв'язуватися з колагеном і фібриногеном. Тиклопідин, крім того, стимулює утворення простагліцинів Е₁ і D₂ та простагліцину.

Відносно недавно відкрито принципово новий шлях створення антиагрегантів, що він ґрунтується на розкритті молекулярної структури рецепторного апарату тромбоцитів (Е.П.Панченко, 1997). З'ясовано, що в основі адгезії тромбоцитів лежить здатність їхніх мембранних рецепторів "пізнавати" адгезивні білки субендотеліального матриксу кровоносних судин і при порушенні цілості ендотелію специфічно зв'язуватися з ними. За останніми даними, рецептори тромбоцитів являють собою глікопротеїни, що належать до системи інтегринів. Існує кілька різновидів інтегринів, серед яких основну роль в адгезії та агрегації тромбоцитів відіграють глікопротеїнові рецептори IIb/IIIa, щільно зосереджені в певних місцях на поверхні мембрани. Останнім часом отримано моноклональні антитіла, що вони специфічно блокують IIb/IIIa-рецептори і тим самим запобігають тромбоутворенню. На цій основі створено антиагрегантний препарат моноклональних антитіл Рео-Про, а також синтетичні пептидні антиагреганти - ламіфібан, тирофібан, інтегрелін.

Антикоагулянти. Застосування цієї групи препаратів з метою профілактики тромбозу венозних судин і тромбофлебіту ґрунтується на тому, що антикоагулянти пригнічують реакції зсідання крові - процес, який складає другу, заключну фазу тромбоутворення. Завдяки цій обставині зменшується утворення фібрину і, як наслідок, припиняється остаточне формування тромбу та збільшення його в розмірах.

Класифікація антикоагулянтів передбачає їх поділ на дві групи: 1) антикоагулянти прямої - швидкої (короткочасної) дії; 2) антикоагулянти непрямой - тривалої дії.

Основним представником першої групи є гепарин - сполука, що належить до класу глікозаміногліканів і в нормі синтезується, а потім депонується в гранулах тканинних базофілів і базофільних лейкоцитів крові. Як фармакологічний засіб використовують гепарин, добутий із слизової оболонки кишок свиней та з легень великої рогатої худоби - це так званий нефракціонований гепарин, бо він є сумішшю фракцій глікозаміногліканів з різною довжиною полімерних ланцюгів і різною молекулярною масою.

Основна властивість гепарину пов'язана з тим, що він має здатність чинити безпосередній вплив на систему зсідання крові через зв'язування із

природним антикоагулянтом – антитромбіном III плазми крові. Утворення комплексу гепарину з антитромбіном III спричиняється до змін конформації молекул останнього, що веде до значного прискорення взаємодії антитромбіну III з активними центрами активованих факторів зсідання крові (IXa, XIa, XIIa, калікреїну і, особливо, тромбіну та Ха). Унаслідок цього відбувається інактивація зазначених факторів, а отже, порушуються реакції всіх трьох фаз процесу коагуляції (утворення протромбінази, тромбіну, фібрину). Інактивація тромбіну, крім того, відбувається і при безпосередній (не через антитромбін III) взаємодії гепарину з цим ферментом. Показано, що утворення комплексу тромбін-гепарин можливе лише за умови, коли молекула гепарину містить не менше 18 пентацукридних залишків.

Нефракціонований гепарин має високу антикоагулянтну й антитромботичну активність, але діє нетривалий час, що вимагає частих повторних введень. При його застосуванні нерідко спостерігають побічні явища, зокрема кровотечі й тромбоцитопенію.

Відомо, що тільки невелика (1/3) частина молекули звичайного гепарину має високу спорідненість до антитромбіну III, що й забезпечує, в основному, антикоагулянтний ефект препарату. Решта молекули виявляє невелику антитромботичну дію, але водночас збільшує ризик кровотеч.

У 80-ті роки методом фракціонування (деполімеризації "гетерогенного" гепарину) удалось створити спеціальну групу "низькомолекулярних гепаринів" (фраксипарин, еноксипарин натрію, ревіпарин та ін.), що зберігають основні властивості гепарину, але мають низку особливостей. З-поміж іншого, від звичайного гепарину низькомолекулярні його препарати відрізняються більшою здатністю пришвидшувати інактивацію фактору Ха (протромбінази) і в меншій мірі пригнічують активність тромбіну, що зменшує ризик геморагій. Низькомолекулярні гепарини мають значно більший період напіввиведення (1,5 – 4,5 год замість 50-60 хв для звичайного гепарину), що дозволяє вводити їх не так часто (1-2 рази на добу).

До антикоагулянтів непрямої дії належать похідні 4-оксикумарину (неодикумарин, фепропарон, аценокумарол) та феніліндандіону (фенілін). Препарати цієї групи ефективні тільки при введенні в організм і не впливають на зсідання при змішуванні з кров'ю *in vitro* (на відміну від гепарину та його похідних). За механізмом дії вони є антагоністами вітаміну К, а тому порушують синтез у печінці залежних від нього факторів зсідання крові (протез) – протромбіну, факторів VII, IX, X.

На відміну від гепарину та його препаратів, антикоагулянти непрямої дії виявляють свій вплив не одразу: зміни зсідання крові настають повільно, тривають довго, можна спостерігати виражені кумулятивні властивості препаратів.

Фібринолітичні (тромболітичні) препарати. Їх застосування при ураженнях венозних судин ґрунтується на здатності руйнувати нитки фібрину, а отже, розплавляти в основному свіжі (ті, що не зазнали організації) тромби. Завдяки цьому поновлюється прохідність тромбованих кровоносних судин і порушений тромбом кровообіг.

Фібринолітичні засоби поділяють на препарати прямої і непрямої дії. До першої групи відносять речовини, що безпосередньо впливають на плазму крові й фібриновий згусток. Вони ефективні *in vitro* та *in vivo*. Основним представником цієї групи є фібринолізин (плазмін), що його отримують із профібринолізину (плазміногену) крові людини, використовуючи ферментну

активацію трипсином. Непостійний тромболітичний ефект фібринолізину при введенні в організм і численні небажані побічні явища (кровотечі, алергічні реакції) дуже обмежують його використання в клініці.

Фібринолітичні препарати непрямої дії представлено активаторами фібринолізу. Вони неефективні при безпосередній дії на нитки фібрину, але при введенні в організм активують ендogenous фібринолітичну систему крові. Залежно від джерел отримання розрізняють дві основні групи активаторів фібринолізу: 1) ферменти, виділені з мікроорганізмів (стрептокіназа); 2) препарати тканинного активатора плазміногену, що його продукують клітини ссавців і який є природним ендogenous компонентом фібринолітичної системи (урокиназа, алтеплаза).

Стрептокіназу та створені на її основі ферментні препарати (стрептаза, стрептодеказа, целіяза та ін.) отримують із культури β -гемолітичного стрептокока групи С. Фібринолітичну дію стрептокінази зумовлено здатністю її молекули ковалентно зв'язуватися з одною молекулою плазміногену, унаслідок чого утворюється активний комплекс плазміногену, який бере участь у перетворенні другої такої ж молекули в активний протеолітичний фермент - плазмін. Іншими словами, стрептокіназа започатковує процес самоактивації фібринолітичної системи. Утворений плазмін спричинює лізис (фрагментацію) фібрину в згустках крові, порушує перетворення фібриногену у фібрин, інактивує фактори V і VII.

Препарати тканинних активаторів плазміногену отримують із культури клітин людини. З ниркової тканини, зокрема, виділяють фермент урокиназу. На відміну від стрептокінази, урокиназа є прямим активатором плазміногену, здатним перетворювати його в плазмін.

Препарати, що поліпшують реологічні властивості крові та мікроциркуляцію. Як зазначалося в главі 4, ураження венозних судин часто спричиняються до місцевих розладів кровообігу, що вони виявляють себе порушеннями мікроциркуляції в тканинах, розвитком гіпоксії, дистрофічних змін, набряків, склерозу, трофічних виразок. На боротьбу з цими наслідками та проявами хронічної венозної недостатності й спрямовано використання препаратів, що поліпшують реологічні властивості крові та периферичний кровообіг. Крім того, лікувальна дія зазначених засобів може бути частково пов'язана і з впливом на мікроциркуляцію в самій венозній стінці. Адже відомо, що *vasa vasorum* венозних судин відіграють провідну роль у живленні венозної стінки.

Для нормалізації периферичного кровообігу при хронічній венозній недостатності, тромбозах і тромбофлебітах найчастіше використовують препарати таких груп: 1) похідні ксантину (пентоксифілін, трентал); 2) розчини низькомолекулярного декстрану (реополіглюкін, рондекс); 3) препарати простагландинів (алпростадил, вазопростан); 4) похідні хіназоліндіону (кетансерин, суфроксал); 5) препарати аденінових нуклеотидів (фосфаден).

Пентоксифілін (трентал) за механізмом дії є блокатором аденозинових рецепторів та інгібітором фосфодіестерази. Він покращує мікроциркуляцію й реологічні властивості крові: зменшує агрегацію тромбоцитів і сприяє їх дезагрегації, збільшує еластичність (здатність до деформації) червонокривців, зменшує в'язкість крові, має судинорозширювальну дію й поліпшує постачання тканин киснем.

Реополіглюкін являє собою 10%-ний розчин низькомолекулярного декстрану. Завдяки високому онкотичному тиску реополіглюкін сприяє переми-

щенню рідини з тканин у кровеносне русло. Як наслідок, підвищуються суспензійні властивості крові, зменшується її в'язкість, поновлюється рух крові в дрібних капілярах, зменшується агрегація формених елементів.

Алпростадил (вазопростан) – препарат простагландину E_1 – чинить виражену розширювальну дію на периферичні судини, збільшує в них швидкість руху крові, поліпшує мікроциркуляцію, пригнічує агрегацію тромбоцитів, посилює їх дезагрегацію.

Кетансерин (суфроксал) – специфічний антагоніст 5-HT_2 -рецепторів серотоніну. Крім того, він має помірну α_1 -адреноблокаторну дію. Завдяки цим ефектам кетансерин розширює периферичні судини, пригнічує агрегацію тромбоцитів, поліпшує мікроциркуляцію.

Фосфаден (АМФ) є фрагментом АТФ, уходить до складу низки коферментів, що регулюють окисновідновні процеси. Має судинорозширювальну, антиагрегантну дію, покращує обмін речовин у периферичних тканинах.

Препарати для лікування варикозних виразок. Трофічні виразки - одне з ускладнень варикозного розширення вен та хронічної венозної недостатності - є проявом значних порушень обміну речовин у периферичних тканинах, що виникають унаслідок розладів місцевого кровообігу.

Лікування варикозних виразок передбачає вплив на різні ланки їхнього патогенезу й вимагає комплексної терапії з використанням таких груп препаратів: 1) венопротекторів (див. нижче); 2) антисептичних засобів (вінізол, вінілін, ектерицид, цимезоль, циміналь, томіцид та ін.); 3) ферментних препаратів (трипсин, хемотрипсин, рибонуклеаза); 4) біогенних стимуляторів (солкосерил, біосед, пелоїдин, пентоксил, хонсурид та ін.); 5) вітамінів та споріднених з ними препаратів (ретинол, каротолін, рибофлавін, препарати нікотинової та пантотенової кислоти, олія шипшини та плоховника).

Застосування зазначених препаратів має на меті поліпшення венозного кровообігу й мікроциркуляції, боротьбу з інфікуванням виразки, очищення тканини від некротичних мас, активацію процесів регенерації, нормалізацію реакцій обміну речовин.

5.2. Препарати прямої дії

Венопротектори. До групи венопротекторів можна віднести лікарські препарати, що запобігають розвитку ушкоджень венозної стінки, сприяють поновленню структурної цілості, функціональної активності й метаболізму венозної тканини.

За механізмом дії відомі дотепер венопротектори є сенс поділити на такі групи: 1) ендотеліотропні препарати; 2) антагоністи кальцію; 3) антиоксиданти; 4) препарати, що нормалізують обмін речовин у венозній стінці.

До *ендотеліотропних засобів* відносять речовини, що зменшують ушкодження та десквамацію ендотелію, нормалізують його проникність. У зв'язку з цим вони, з одного боку, запобігають проникненню у венозну стінку продуктів плазми крові, а з другого – збільшують тромборезистентність венозних судин.

За хемічною будовою ендотеліотропні препарати поділяють на похідні діоксиметилпіридину (піридинолкарбамат) та похідні діоксибензолсульфонату (добезилат кальцію, етамзилат).

Піридинолкарбамат (пармідин, ангінін, продектин) спочатку було запропоновано для використання як засіб запобігання атеросклерозу. Згодом з'ясувалось, що цей препарат чинить вплив на ендотелій кровоносних судин, істотно зменшуючи його проникність. У значній мірі це зумовлено дією на калікреїн-кінінову систему, зменшенням функціональних ефектів брадикініну – продукту активації зазначеної системи. Як антагоніст брадикініну, піридинолкарбамат зменшує скорочення ендотеліальних клітин, а отже й проміжки між ними, і в такий спосіб перешкоджає проникненню у внутрішню оболонку стінки судин білкових компонентів плазми крові. Завдяки цьому піридинолкарбамат зменшує набряк судинної стінки, сприяє зворотному розвитку інфільтративних змін. Ураховуючи важливу роль кінінів у патогенезі гострого запалення, є підстави вважати, що піридинолкарбамату властива протизапальна дія, і він може мати використання в лікуванні флебітів та тромбофлебітів.

Добезилат кальцію та етамзилат зменшують проникність ендотелію кровоносних судин, виявляють ендотеліопротекторну дію. Hladovec (1977) показав, що добезилат кальцію істотно зменшує кількість десквамованих ендотеліальних клітин у крові після внутрішньовенного введення цитрату натрію. Під впливом цього препарату зростає утворення глікозаміногліканів, що входять до складу базальної мембрани кровоносних судин; поліпшується взаємодія між окремими ендотеліоцитами, що у її здійсненні важливу роль відіграють йони кальцію. Окрім того, добезилат кальцію виявляє властивості антагоніста брадикініну, зменшуючи скорочення ендотеліальних клітин і розвиток набряку судинної стінки (О.Н.Воскресенский, В.А.Туманов, 1982).

Застосування *антагоністів кальцію*, як венопротекторів, ґрунтується на універсальній ролі цих йонів у розвитку ушкодження клітин. Адже відомо, що механізми, пов'язані зі збільшенням унутрішньоцитоплазматичної концентрації Ca^{2+} , започатковують так звану "кальцієву тріаду", що до неї входять: 1) перескорочення (контрактура) міофібрил з подальшим гідролізом скорочувальних білків; 2) активація фосфоліпази A_2 ; 3) роз'єднання окиснення і фосфорування. Саме ця обставина лягла в основу використання антагоністів кальцію як ангіопротекторів, що запобігають розвитку атеросклерозу. У численних дослідженнях доведено, що препарати цієї групи пригнічують розвиток дистрофічних і склеротичних змін в артеріальних судинах за умов експериментальної гіперхолестеролемії, уведення високих доз вітаміну D, при гіперкатехоламінемії, хронічній інтоксикації дигідротакістеролом, нікотинном, при алоксановому діабеті (Fleckenstein et al., 1986).

Що стосується венозних судин, то ангіопротекторний вплив на них антагоністів кальцію перебуває нині тільки на стадії експериментального вивчення.

Залежно від механізму дії, антагоністів кальцію поділяють на такі групи: 1) блокатори кальцієвих каналів; 2) речовини, що витісняють і заміщують кальцій у місцях його позаклітинного депонування; 3) інгібітори кальмодуліну; 4) комплексоутворювачі.

До першої групи відносять речовини, що блокують ухвалення йонів Ca^{2+} з позаклітинного середовища в цитоплазму через кальцієві канали плазматичної мембрани клітин. За хемічною структурою блокатори кальцієвих каналів представлено фенілалкіламінами (верапаміл), дигідропіридинами (ніфедипін, нікардипін), бензотіазепінами (дилтіазем).

Речовинами, що витісняють і заміщують кальцій у місцях його позаклітинного депонування, є препарати лантану (лантану трихлорид) та магнію

(панангін). Тепер відомо, що джерелами кальцію, який надходить у цитоплазму клітин із позаклітинного простору, можуть бути два пули цих йонів. Перший з них ("інтерстиціальний") – це вільні йони кальцію, що перебувають у міжклітинній рідині. Другий ("мембранний") – йони кальцію, зв'язані з аніонними групами глікопротеїнів, що входять до складу глікокаліксу плазматичних мембран. Йони лантану та магнію, що їх уводять іззовні, здатні ефективно конкурувати з йонами кальцію за місця зв'язування катіонів у глікокаліксі й завдяки цьому витіснити Ca^{2+} з поверхневого шару плазматичної мембрани. У результаті відбувається спустошення "мембранного" пулу кальцію, а отже, інтенсивність уходження Ca^{2+} в цитоплазму через кальцієві канали зменшується.

Антикальмодулінову активність виявляють препарати флюнаризин та трифторперазин. Через спричинювані ними зміни кальмодуліну унеможливлено багато внутрішньоклітинних ефектів йонів кальцію, так чи інак пов'язаних з цим білком (скорочення, рухливість клітин, зміни обміну речовин).

До антагоністів кальцію – комплексоутворювачів – відносять: 1) дифосфонові кислоти; 2) пірофосфат і поліфосфати; 3) тіофенові похідні; 4) солі етилендіамінтетраацетату (ЕДТА). В основі ангіопротекторної дії комплексоутворювачів лежать два механізми. Перший з них – безпосередня антикальциногенна дія, зумовлена тим, що комплексоутворювачі порушують утворення фосфатних солей кальцію в судинній стінці й тим самим перешкоджають формуванню кристалів оксіапатиту як усередині клітини, так і в позаклітинному просторі. Другий механізм – опосередкований. Він пов'язаний з гіпокальціємічною дією комплексоутворювачів. За умов зменшення концентрації йонів кальцію в плазмі крові відбувається зменшення "інтерстиціального" пулу кальцію в судинній стінці, що робить менш вираженим кальцієве "перевантаження" клітин і запобігає реалізації кальційопосередкованих механізмів ушкодження.

У виконаних нами дослідженнях було вивчено вплив ніфедипіну та етан-1-гідрокси-1,1-дифосфонові кислоти (ЕГДК) на розвиток уражень венозних і артеріальних судин за умов гіпервітамінозу D. З'ясувалось, що при поєднаному введенні кролям ергокальциферолу (10 000 МО/кг) та ніфедипіну (30 мг/кг) протягом двох тижнів інтенсивність пероксидного окиснення ліпідів у венозній і артеріальній стінці зменшується, якщо порівнювати з дослідями, в яких використовували один тільки вітамін D (рис. 115).

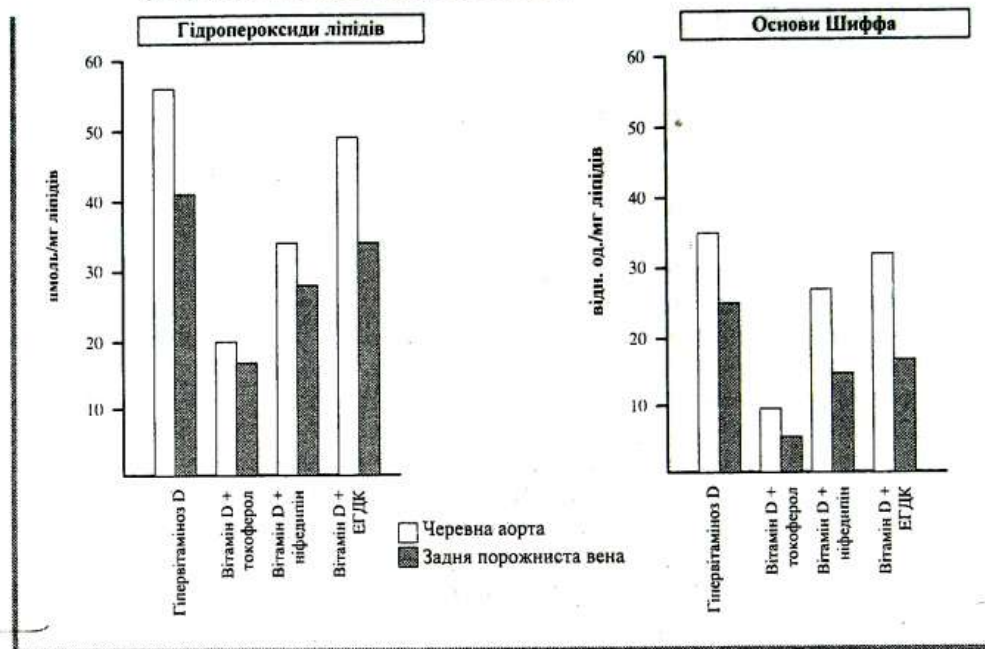
Паралельно з цим під впливом ніфедипіну в стінці всіх вивчених судин істотно зменшувався вміст кальцію, води; зростання величини інулінового простору було значно меншим, ніж у венозній та артеріальній стінці D-гіпервітамінозних тварин, що не отримували ніфедипіну. Це все свідчить про те, що ніфедипін здатен пригнічувати ліпідні механізми ушкодження клітин, зменшувати прояви дистрофічних змін судинної стінки, гальмувати процеси кальцифікації кровоносних судин.

Попередні дані, отримані в нашій лабораторії, дають підстави стверджувати, що подібний ефект ніфедипіну виявляє себе і за умов уражень судин, що їх відтворюють в експерименті високими дозами катехоламінів.

На відміну від ніфедипіну, ЕГДК не впливала на рівень продуктів ПОЛ у стінці артерій і вен тварин з гіпервітамінозом D, але в значно більшій мірі, ніж ніфедипін, зменшувала вміст кальцію в тканині обидвох типів судин. Це може свідчити про те, що механізми впливу блокаторів кальцієвих каналів і комплексоутворювачів на розвиток уражень кровоносних судин істотно відрізняються між собою.

Таким чином, можна зробити висновок, що відома ангіопротекторна дія антагоністів кальцію поширюється не тільки на артеріальні, а й на венозні судини. Цим, власне, й пояснювано віднесення зазначених препаратів до групи венопротекторів.

Рис. 115 Вплив ніфедипіну (30 мг/кг), токоферолу (50 мг/кг) та ЕГДК (130 мг/кг) на вміст гідропероксидів ліпідів і основ Шиффа у венозній та артеріальній стінці кролів за умов гіпервітамінозу D (10 000 МО/кг протягом 2-х тижнів)



Блокатори кальцієвих каналів завдяки своїм властивостям чинять вплив і на функціональну активність гладких м'язів судин, що зумовлює їх використання як судинорозширювальних і гіпотензивних препаратів. З огляду на це, цікаво видається дія антагоністів кальцію на тонус венозних судин. У досліді *in vivo* було показано, що місцева інфузія ніфедипіну не впливає на звужені норадреналіном дрібні венозні судини людини (Robinson et al., 1980). Однак експерименти *in vitro* показали, що ніфедипін усе ж таки змінює тонус вен; водночас виявилось, що його дія на вени з діаметром 1-4 мм за величиною ефекту навіть більша, як порівняти з артеріями відповідного калібру (Mikkelsen et al., 1978; Lipe, Moulds, 1982).

Sjöberg et al. (1987) провели порівняльні дослідження впливу різних блокаторів кальцієвих каналів (ніфедипіну, верапамілу, дилтіазему), а також флюнаризину і лідофлазину на скорочені норадреналіном гладкі м'язи дрібних артерій і вен (з діаметром < 1,5 мм) людини в умовах *in vitro*. Виявилось, що серед вивчених антагоністів кальцію найбільшу релаксацію викликає ніфедипін, до того ж його дія на вени і артерії за величиною реакції була майже однаковою. Інші ж блокатори, на відміну від ніфедипіну, спричиняли вазодилататорний ефект в артеріях значно більший, ніж у венах.

Jayakody et al. (1986) вивчали вплив нікардипіну й дилтіазему на скорочувальну реакцію ізольованих препаратів підшкірної вени собаки, ініційовану електричною стимуляцією нервів, екзогенним норадреналіном і тираміном. Було показано, що обидва антагоністи кальцію пригнічують зумовлене

стимуляцією нервів скорочення гладких м'язів вени через зменшення вивільнення в тканину ендogenous норадреналіну. Водночас, нікардипін, на відміну від дилтіазему, має й постсинаптичну дію, гальмуючи констрикторний ефект екзогенних катехоламінів.

Загалом, вплив антагоністів кальцію на різні прояви діяльності венозних судин вимагає докладного й всебічного вивчення. Можливо, успіхи на цьому напрямі досліджень поширять сферу застосування зазначених препаратів і на профілактику та лікування уражень венозних судин.

Використання **антиоксидантів** ґрунтується на їхній цитопротекторній дії, здебільшого властивостях запобігати ушкодженню клітин і зменшувати прояви його розвитку. Утрючаючись на різних етапах в реакції пероксидного окиснення ліпідів (ПОЛ), антиоксиданти зменшують утворення в тканинах вільних радикалів, забезпечують їхню інактивацію та знешкодження продуктів ПОЛ. Як наслідок, відбувається стабілізація клітинних мембран, порушується реалізація "ліпідних" механізмів ушкодження.

За способом впливу на вільнорадикальні процеси препарати цієї групи поділяють на антиоксиданти прямої і непрямой дії.

Антиоксиданти прямої дії, у свою чергу, класифікують таким чином: 1) ліпідні антиоксиданти (токоферолу ацетат, дибунол, пробукол, аевіт, мористерол, екстракт елевтерокока); 2) водорозчинні (аскорбінова кислота, рутин, кверцетин); 3) тіолові (глутатіон, ліпоєва кислота, ліпамід, цистамін).

До антиоксидантів непрямой дії належать: 1) попередники глутатіону (глутамінова кислота, цистеїн, метіонін); 2) попередники піридиннуклеотидів (компламін); 3) індуктори пероксидаз (селеніт натрію).

У численних дослідженнях показано, що антиоксиданти виявляють виражену захисну дію при експериментальному атеросклерозі (О.Н.Воскресенский, В.А.Туманов, 1982). Високу активність щодо гальмування атеросклеротичного процесу в артеріях мають комплекси антиоксидантів. Вивчення ж впливу препаратів протиокиснювальної дії на венозну стінку ще тільки починається.

У виконаних нами дослідженнях показано, що токоферол пригнічує процеси ПОЛ не тільки в артеріях, а й у венах кролів з гіпервітамінозом D (рис. 115) і завдяки цьому запобігає розвиткові дистрофічних змін, притаманних вивченому типові уражень. Такі його ефекти дають підстави для віднесення токоферолу до венопротекторних засобів.

Виражену дію на венозні судини має ще одна група антиоксидантів — біофлавоноїди. Оскільки їм властива певна вибірність ефектів щодо венозної стінки і значний вплив на обмін речовин у ній, ці препарати об'єднують в окрему групу венотропних засобів.

Препарати, що нормалізують обмін речовин і проникність венозної стінки, за походженням поділяють на: 1) речовини з Р-вітамінною активністю (флавоноїди, катехіни); 2) екстракти з плодів кінського каштана; 3) похідні глюкофуранозиду.

Серед флавоноїдів широкого застосування в терапії варикозного розширення вен, тромбозів, хронічної венозної недостатності, варикозних виразок набули похідні рутозидів, зокрема гідроксіетилрутозид (троксевазин, венорутон, троксерутин, паровен), а також комплексний препарат детралекс, до складу якого входять флавоноїди діосмін та гесперитин.

Дослідження механізмів впливу рутозидів на венозну стінку показали, що ці речовини втручаються в перебіг метаболічних процесів, поліпшують енергозабезпечення гладких м'язових клітин, зменшують активність лізосом-

них ферментів. З'ясувалось, що рутозиди і катехіни (ще одна група речовин з Р-вітамінною активністю) посилюють процеси біологічного окиснення у венозній стінці, пригнічують реакції гліколізу, зміщують співвідношення процесів деградації глюкози в бік зростання частки окиснення і зменшення гліколітичного розпаду (табл. 40). Під впливом рутозидів і катехінів зменшується активність лактатдегідрогенази, пригнічується діяльність лізосомних ферментів (гіялуронідази, β -глюкуронідази, β -ацетилглюкозамінідази) (Laszt, 1976). Зазначені метаболічні ефекти мають принаймні два сприятливі наслідки для венозної стінки. По-перше, створювано умови для посилення скорочувальної активності гладких м'язів (венотонічна дія), і, по-друге, завдяки стабілізації лізосом зменшуються прояви ушкодження клітин венозної стінки та позаклітинних її компонентів (венопротекторна дія). Крім того, рутозиди й катехіни зменшують проникність капілярів і розвиток набряку, а отже, мають протизапальну дію.

Таблиця 40
Вплив гідроксіетилрутозиду на обмін глюкози в тканині
нижньогомілкової вени биків при її інкубації в розчині Кребса
 (за даними Laszt, 1976)

	Споживання кисню, мкмоль·г ⁻¹ ·год ⁻¹	Продуктування молочної кислоти, мкмоль·г ⁻¹ ·год ⁻¹	Поглинання глюкози, мкмоль·г ⁻¹ ·год ⁻¹	Гліколіз, %	Окиснення, %
Без рутозиду	1,09	2,09	1,23	84,87	15,13

З додаванням рутозиду:					
0,25 мг/кг	1,56	2,17	1,29	77,40	22,60
1 мг/кг	1,59	1,26	0,89	65,42	34,58

Препарат детралекс, нормалізуючи обмін речовин у венозній стінці, значно поліпшує функціональні можливості її гладкої мускулатури (Е.Г.Яблочков с соавт., 1996). В експериментах на ізольованій задній порожнистій вені кролів показано, що під впливом детралексу збільшується тривалість і ефективність спричинюваних норадреналіном скорочень гладких м'язів. До схожого висновку дійшли, і вивчаючи вплив детралексу на сегменти великої підшкірної вени людини. Оцінюючи реакцію препаратів нормальної вени, узяті для автотрансплантації, і вени з ознаками варикозного процесу, з'ясували, що в присутності норадреналіну при додаванні до розчину детралексу скорочувальна здатність ураженої вени значно зростає і наближається до рівня, характерного для здорових вен. Згодом було одержано докази, що детралекс потенціює фізіологічні ефекти катехоламінів і за умов *in vivo*. Крім флеботонічної дії детралекс має виражені протизапальні властивості. В експериментах на тваринах показано, що цей препарат надійно блокує синтез простагландинів E₂, F_{2α} і тромбоксану B₂, пригнічує активність системи комплементу. Венопротекторні ефекти детралексу, крім того, частково пов'язані з його антиоксидантними властивостями.

Препарати з плодів кінського каштана (ескузан, веноплант, венотон, есфлазид, анавенол, репарил та ін.) містять тритерпеновий глікозид еспін та флавоноїди (рутин, кверцетин). Завдяки еспіну вони підвищують тонус венозних судин, зменшують проникність капілярів, пригнічують розвиток запальних явищ. Флавоноїди, як уже зазначалось, нормалізують обмін речовин,

поліпшують енергозабезпечення скорочувальної функції гладких м'язів венозної стінки.

Похідні глюкофуранозиду (трибенозид, глівенол, польфавенол, трибеннол) підвищують тонус венозних судин, завдяки чому зменшують венозний застій, поліпшують венозний кровообіг та мікроциркуляцію. Механізми такої їх дії на гладкі м'язи вен ще не розкрито. Крім того, зазначеним препаратам властиві й інші фармакологічні ефекти. Зокрема, вони виявляють протизапальну, антиалергічну та анальгетичну дію. Вона, як уважають, зумовлена зменшенням ефектів брадикініну та біогенних амінів (гістаміну, серотоніну), що беруть участь у патогенезі запалення та алергії. Широкий спектр дії похідних глюкофуранозидів зумовлює їх використання як засобів терапії варикозного розширення вен, флебітів, хронічної венозної недостатності.

Венодинамічні препарати. Цю групу складають засоби, що впливають на тонус венозних судин. Інколи їх ще називають веноактивними.

За проявами венодинамічної дії зазначені препарати поділяють на: 1) венозвужувальні (венотонічні) засоби - венokonстриктори; 2) венорозширювальні речовини - венодилататори.

Венотонічні засоби представлено такими групами препаратів: 1) нативними й відновленими алкалоїдами ріжків, їхніми метаболітами та похідними (дигідроерготамін, дигідроерговалін, дигідроергостин, амід дигідролізергінової кислоти); 2) симпатоміметиками (етилефрин, ефонтил, етил-адріянол, фетанол, мідодрин, гутрон); 3) препаратами рослинного походження (дикорослий європейський мишачий терен шиповатий, віргінський горіх та ін.).

Дослідження показали, що препарати ріжків вибірно накопичуються в гладкій мускулатурі венозної стінки і зумовлюють виражений скорочувальний ефект, не опосередкований жодним типом відомих дотепер циторецепторів (В.С.Шашков с соавт., 1998).

Венokonстрикторна дія симпатоміметиків, зокрема похідних етилнорфенілефрину, реалізує себе через α -адренорецептори гладких м'язів венозної стінки. Препарати цієї групи вирізняє певна вибірність дії щодо венозних судин та досить тривалий скорочувальний ефект.

Вивчення венотонічної дії препаратів дикорослого європейського мишачого терену шиповатого (*Ruscus aculeatus*) ще тільки починається. Однак вже відомо, що вони доволі ефективно перешкоджають венодилатації, спричинюваної теплом.

Ціла низка судиноактивних препаратів чинить на вени виражену розширювальну дію. До таких, зокрема, належать: 1) нітрати й нітрити (нітрогліцерин, нітросорбіт, ізосорбідуніат, натрію нітрит); 2) симпатолітики (октадин); 3) α -адреноблокатори (прозолін).

Rösen et al. (1987), вивчаючи вплив нітрогліцерину на спіральні смужки стегнових і брижових артерій та вен, попередньо скорочених норадреналіном, дійшли висновку, що вени значно чутливіші до дії цього препарату, ніж аналогічні артерії. Так, порогова концентрація нітрогліцерину, що при ній настає розслаблення венозних судин, становила $2 \cdot 10^{-9}$ моль/л, тимчасом як для артерій - $2 \cdot 10^{-8}$ моль/л, цебто на порядок більше. Навіть після настання толерантності до нітратів (попередня інкубація судин з нітрогліцеринном протягом 1 год) більша чутливість скорочених вен до нітрогліцерину зберігається. Унесення в середовище цистеїну не впливає на розвиток толерантності до нітратів в артеріях, але частково зменшує її у венах. Індометацин,

навпаки, імітує толерантність до нітрогліцерину в артеріях, але не у венах. Це дає підстави думати про певні відмінності в дії нітратів на гладкі м'язи венозних і артеріальних судин.

Ahlner et al. (1986) показали, що розвиток толерантності до нітрогліцерину в підшкірній вені людини відбувається на тлі зменшення концентрації цГМФ у гладких м'язових клітинах. Це може бути наслідком або зменшення активності гуанілатциклази, або зростання активності фосфодіестерази. Останній механізм цілком імовірний, оскільки здатність нітрогліцерину розслаблювати скорочені серотоніном венозні смужки і рівень цГМФ у гладких м'язах поновлюються дипіридамолом – інгібітором фосфодіестерази.

Відмінності в механізмах дії нітратів на артерії та вени виявлено і в дослідженнях Toyoda et al. (1987), що в них вивчали процеси депонування й вивільнення з деп йонів Ca^{2+} . Так, з'ясувалось, що нітрогліцерин та ізосорбиду мононітрат пригнічують активний транспорт кальцію у внутрішньоклітинні запасники м'язових клітин стегнової вени кролів і не впливають на цей процес у стегновій артерії. Водночас усі вивчені препарати нітратів і нітритів зменшують вивільнення Ca^{2+} з унутрішньоклітинних деп більш ефективно у венах, ніж в артеріях. Чутливість стегнової вени кролів до нітросорбіту виявилась у 3 рази вищою за таку відповідної артерії.

Таким чином, є підстави стверджувати, що нітросполуки, з огляду на їхню судинорозширювальну дію, виявляють певну тропність до венозних судин. До такого ж висновку дійшли й інші дослідники, що вивчали реакції артерій і вен на нітрати в умовах *in vivo* (Holz et al., 1978; Imhof et al., 1980; Nakajima, Nosaka, 1983).

Препарати протизапальної дії. У комплексному лікуванні флебітів та тромбофлебітів важливого значення надають протизапальній терапії, що її здійснюють за допомогою так званих нестероїдних протизапальних засобів. Останні залежно від хемічної будови поділяють на: 1) саліцилати (ацетилсаліцилова кислота); 2) похідні піразолідиніону (бутодіон); 3) похідні фенілпропіонової кислоти (бруфен); 4) похідні індолоцтової кислоти (індометацин).

У механізмах протизапальної дії нестероїдних препаратів виділяють антипростагландинові ефекти й ефекти, прямо не пов'язані з утручанням в обмін ненасичених жирових кислот.

Відомо, що в патогенезі запалення центральну роль відіграють біологічно активні речовини – медіатори запального процесу, з-поміж яких важливе значення мають похідні арахідонової кислоти. Остання утворюється внаслідок гідролізу фосфоліпідів клітинних мембран підо впливом активованої фосфоліпази A_2 . Вивільнена в такий спосіб арахідонова кислота зазнає перетворень по одному з двох шляхів - циклоксигеназному чи ліпоксигеназному. Активація першого з них спричиняється до утворення простагландинів, простацикліну (в ендотелії) і тромбоксанів (у тромбоцитах), а другого – до появи в тканинах різних класів лейкотрієнів. Усі зазначені продукти перетворення арахідонової кислоти є активними дійовими особами гострого запального процесу і зумовлюють розвиток основних його проявів (порушень місцевого кровообігу, набряків, болю, лейкоцитарної інфільтрації).

Нестероїдні протизапальні засоби пригнічують активність циклоксигенази і, щонайменше, унеможливають утворення простагландинів. Як наслідок, згасає артеріальна й венозна гіперемія, нормалізується підвищена проникність судин, зменшується ексудація, збільшується поріг больової чутливості

нервових закінчень. Порушення утворення тромбоксанів у тромбоцитах (антиагрегантна дія) поліпшує реологічні властивості крові та мікроциркуляцію.

Серед ефектів, не пов'язаних з гальмівним впливом на утворення простагландинів, відзначають стабілізацію лізосом і зменшення вивільнення ними гідролітичних ферментів (антиальтеративна дія), зменшення активності комплекменту, пригнічення фосфодіестерази та зростання рівня цАМФ у клітинах.

Важливо зазначити, що саліцилати, маючи виражену протизапальну дію, одночасно пригнічують тромбоутворення. Ця обставина робить їх особливо придатними для запобігання й лікування тромбофлебітів.

Веносклерозувальні препарати. Ця група об'єднує засоби, що їх використовують для консервативного ін'єкційного лікування хворих з початковими й неускладненими формами помірно вираженого варикозного розширення вен, а також при дисемінованому типові варикозу, коли оперативне видалення всіх варикозних ділянок практично нездійсненне.

Спочатку, як засоби для склерозування вен, застосовували розчини півторахлористого заліза, йод-таніну, спирту, фенолу, сулеми, глюкози; хлориду, броміду й саліцилату натрію; хінін-уретану та інші препарати. Сьогодні в арсеналі лікарів є досконаліші флебосклерозувальні агенти: децилат (фібровейн, тромбовар), варикоцид (варикозан, варикол), вістарин, олвідестол (вариглобін).

В основі дії перелічених засобів лежить їхня здатність ушкоджувати ендотелій венозних судин і викликати в такий спосіб тромбоутворення з наступною організацією тромбів та їх зростанням зі стінкою судин. Ушкодження ендотелію настає, залежно від властивостей препарату, або внаслідок коагуляції й денатурації білків, або завдяки поверхневоактивній дії веносклерозувальних сполук.

Напочатку відбуваються зміни в глікокаліксі ендотеліальних клітин, потім вони поширюються на самі ендотеліоцити: розвивається їх некроз і десквамація. Оголення базальної мембрани венозних судин започатковує процеси адгезії й агрегації тромбоцитів, що, у свою чергу, веде до утворення тромбів. Наступна облітерація варикозно розширених судин та виключення їх із кровообігу і є, врешті-решт, кінцевою метою застосування веносклерозувальних препаратів.

Вивчення різних аспектів життєдіяльності венозної стінки визнано за одну з актуальних проблем сучасної ангіології. Про це, зокрема, свідчить виділення в окремий напрям практичної й теоретичної медицини флебології – учення про венозні судини.

Особливо інтенсивного розвитку набули нині дослідження в галузі клінічної флебології: запропоновано і впроваджено новітні методи ранньої діагностики уражень венозних судин, ведуться розробки нових підходів і методів хірургічного та консервативного лікування хвороб венозної системи, постійно вдосконалюються й мають широке використання операції автотрансплантації вен з метою поновлення кровообігу по артеріальних судинах.

Без перебільшення можна стверджувати, що розвиток практичних аспектів флебології сьогодні випереджає дослідження загальнотеоретичних проблем учення про венозні судини. Венозна стінка ще не стала об'єктом цілеспрямованого комплексного вивчення, хоча нагальна потреба в цьому, безумовно, існує. Адже всім очевидно, що остаточне розв'язання багатьох проблем запобігання й лікування недуг венозної системи, практичного використання вен як матеріялу для трансплантацій неможливе без вагомих успіхів на теренах вивчення структурних, функціональних і метаболічних властивостей венозної стінки, патогенезу патологічних процесів, що розвиваються в ній, пошуку фармакологічних засобів впливу на порушені функції та обмін речовин у венозній тканині.

Становлення уявлень про венозну стінку як активну, з різних поглядів, структуру ще триває. Якщо поняття "морфологія вен", "фізіологія венозних судин" можна вважати узвичаєними, то терміни "біохемія венозної стінки", "патофізіологія вен", "фармакологія венотропних засобів" ще не ввійшли в широкий ужиток, що, власне, відображає тільки початок формування цих напрямів учення про вени, а отже, свідчить про великі перспективи їхнього розвитку.

Узагальнений у цій монографії матеріал дає підстави для певних висновків про основні досягнення і нерозв'язані питання в галузі загальнотеоретичного та експериментального вивчення венозної стінки.

1 Серед різних аспектів учення про венозні судини найкраще вивчено структуру венозної стінки. Це стосується практично всіх вен людини та найпоширеніших видів лабораторних тварин. На підставі даних гістологічних досліджень розроблено морфологічні класифікації венозних судин, запропоновано поділ вен на типи залежно від умісту в них гладких м'язів. З розвитком електронномікроскопічних методів вивчення будови кровеносних судин докладно схарактеризовано структуру гладких міоцитів та ендотеліальних клі-

тин венозної стінки, зроблено спроби пов'язати особливості структурної організації клітинних елементів вен з їх основними функціями.

Ґрунтовне вивчення іннервації венозних судин дало можливість з'ясувати основні закономірності нервового забезпечення венозної стінки, визначити структурний субстрат адренергічних впливів на функцію гладких м'язів вен.

За значне досягнення вважають розкриття шляхів кровопостачання венозної стінки. Той факт, що провідним механізмом живлення венозної тканини є кровообіг у системі *vasa vasorum*, а не дифузія речовин із просвіту вен, має велике значення для розуміння високої стійкості венозних судин до розвитку різних типів уражень.

У багатьох дослідженнях доведено високі пристосувальні можливості гладкої мускулатури венозних судин до змін їхньої функціональної активності. Зокрема показано, що при збільшенні тиску крові у венах розвивається значна гіпертрофія венозних гладких м'язів; основні характеристики якої мало чим відрізняються від загальних закономірностей адаптаційних змін у гладких м'язах інших типів.

Дальший поступ у вивченні структури венозної стінки, певна річ, буде пов'язаний з удосконаленням та впровадженням нових підходів і методів морфологічних досліджень, що їх запропонує вченим сучасна наука.

2 Вивчення функціональних аспектів діяльності венозних судин розвивається нині у двох напрямках. З одного боку, ведуться дослідження вен як цілісної системи емнісних судин, що відіграють важливу роль у здійсненні центрального кровообігу. На цих теренах досягнуто значних успіхів, особливо що стосується відповіді емнісних судин на нервові й різні гуморальні впливи, ролі венозного відділу в забезпеченні захисних компенсаторних реакцій системи кровообігу в цілому за умов розвитку найпоширеніших патологічних процесів в організмі. З другого боку, велику увагу зосереджено на фізіологічних властивостях венозної стінки: вивчаються пасивноеластичні характеристики венозної тканини, електрофізіологічна й механічна активність венозних гладких м'язів; вплив на неї електричної стимуляції, різних йонів, гормонів, фармакологічних агентів, отрут тощо.

Переднім краєм науки стало сьогодні розкриття основних функцій ендотелію венозних судин і, зокрема, ролі чинників ендотеліального походження в регуляції скорочувальної активності гладких м'язів судин.

Широкий діапазон методичних підходів (від системного до молекулярного) дає чудову можливість ученим проникати в сутність фізіологічних процесів, що відбуваються в клітинах венозної стінки, залучати до вивчення все нові й нові об'єкти. Без упередження можна сказати, що функціональна складова, якщо виходити з кількості наукових робіт і публікацій, набула нині пріоритетного значення і за темпами свого розвитку набагато випереджає інші напрями досліджень венозних судин.

Такий стан речей можна хіба що пояснити тим, що деякі вени лабораторних тварин, зокрема ворітна, стали універсальним об'єктом вивчення фізіологічних функцій гладкої м'язової тканини взагалі. З огляду на це, в недалекому майбутньому, як нам видається, наголос буде зміщено в бік спеціальної фізіології венозної стінки. У кожному разі, на часі поглиблене вивчення фізіологічних процесів і у венах, що не мають здатності до спонтанних скорочень; перенесення функціональних досліджень на венозну стінку людини, вивчення впливу багатьох патогенних чинників на різні види функціональної активності венозних судин.

3 Важливим досягненням біохемії венозних судин є визнання високої метаболічної активності венозної тканини. Принаймні за багатьма показниками енергетичного обміну венозна стінка набагато випереджає стінку артеріальних судин і, на відміну від неї, не може вважатись брадифроною структурою. Показано, що гладкі м'язи багатьох венозних судин виявляють високу окисну активність, реакції тканинного дихання в їхньому енергопостачанні часто мають вирішальне значення, високому рівневі синтезу високоенергетичних сполук відповідає висока інтенсивність їх використання.

Поглиблюється вивчення закономірностей енергозабезпечення скорочувальної функції венозних гладких м'язів. Виявлено високу скоординованість між реакціями перетворення поживних речовин у венозній стінці та електрофізіологічною й механічною активністю гладких м'язів венозних судин. Безперечним досягненням можна вважати відкриття в кровеносних судинах функціональної відокремленості двох основних джерел енергії – гліколізу і тканинного дихання: якщо перший забезпечує енергією процеси активного трансмембранного транспорту йонів, то призначення другого полягає в енергопостачанні процесу власне скорочення.

Поступово стають помітними контури нового напрямку у вивченні венозних судин – патохемії венозної стінки. Оpubліковано перші дані щодо впливу деяких патогенних чинників (холестеролу, метаболічних отрут, високих доз катехоламінів, вітаміну D) на обмін речовин у венозній тканині експериментальних тварин, ведуться біохемічні дослідження варикозно змінених та інтактних вен людини; венозних судин, призначених для трансплантації.

Слід зауважити, що наші уявлення про обмін речовин у венозній стінці, незважаючи на перші досягнення в цій галузі, є далеко неповними. Мало що ми знаємо про характер та інтенсивність метаболізму ліпідів, білків і амінокислот, вітамінів та коферментів у венозній тканині; про обмін позаклітинних компонентів сполучної тканини, про регуляцію біохемічних процесів, що відбуваються у стінці вен. Широке поле досліджень розкривається і перед тими, хто має намір вивчати метаболізм венозної стінки за умов патології.

4 З погляду патофізіології венозної стінки, центральною проблемою було й лишається питання про механізми високої стійкості венозних судин до розвитку атеросклеротичних уражень. Розв'язання цієї проблеми мало б непересічне значення для розвитку уявлень про патогенез атеросклеротичного процесу, а отже, було б важливим кроком до подолання недуги №1 цивілізованого людства.

Експериментальні дослідження показали, що венозна стінка резистентна не тільки до дії високих доз холестеролу, а й до багатьох інших ушкоджувальних факторів, що спричинюють розвиток дистрофічних і склеротичних змін в артеріальних судинах. Отримано докази того, що стійкість венозних судин до ушкодження є активною за своїм характером і через це вимагає належного енергетичного забезпечення. А тому, порушуючи процеси енергетичного обміну у венозній стінці, можна долати в експерименті високу її резистентність до уражень.

Не втратила своєї актуальності й проблема патогенезу варикозного розширення вен. На заваді її розв'язанню - відсутність експериментальних моделей, які б давали змогу, хоча б у першому наближенні, відтворювати на тваринах зазначену хворобу.

Нові досягнення у вивченні механізмів тромбоутворення та запалення, порушень системної і периферичної гемодинаміки дають підстави сподіва-

тись на поглиблення наших знань про патогенез флебітів та тромбофлебітів, про роль венозних судин у розвитку загальних і місцевих розладів кровообігу.

Велике практичне значення має продовження досліджень, присвячених різним аспектам життєдіяльності венозних трансплантатів. Адже успіхи на цьому напрямі можуть стати запорукою ефективного запобігання розвитку недостатності й непрохідності аортовінцевих анастомозів.

5 Рівень наших знань про венозну стінку й патологічні зміни, що розвиваються в ній, має своє віддзеркалення в тому, наскільки вдало ми можемо втручатись у перебіг процесів життєдіяльності нормальних і уражених вен за допомогою фармакологічних засобів.

Нині можна спостерігати становлення напряму, що він вивчає вплив лікарських препаратів на венозні судини. Поряд із засобами, що мають непряму дію на венозну стінку і венозний кровообіг (антитромботичні, фібринолітичні та ін.), у клінічній практиці набули поширення так звані венотропні препарати, що вибірно впливають на обмін речовин і тонус венозної стінки. Конкретні механізми їхнього впливу ще не розкрито, але є сподівання, що незабаром з'являться нові дані про венопротекторну й венодинамічну дію цих засобів, і їх арсенал буде значно розширено.

Насамкінець хотів би зазначити, що великі зусилля різних поколінь учених з різних країн світу, спрямовані на вивчення структурних, функціональних, біохемічних, патофізіологічних і фармакологічних аспектів венозної стінки, на моє глибоке переконання, не будуть марними. Такий уже він закон науки: без міцних загальнотеоретичних і експериментальних підвалин не може бути й мови про значний поступ у царині клінічної медицини.

- Акилова А.Т. Источники кровоснабжения поверхностных вен верхней конечности: Дис. ... канд. мед. наук.- Л., 1947.
- Александров Г.Н. К вопросу о развитии и гистоструктуре кровеносных сосудов у плодов и новорожденных.- В сб.: Научн. тр. Самаркандского мед. ин-та.- 1966.- 36.- С.3-8.
- Аллабердин У.Т. Влияние некоторых фармакологических средств на тонус вен // Фармакол. и токсикол.- 1971.- 34, №2.- С.181-183.
- Аминова Г.Г. Эндотелий и микроциркуляция артерий, капилляров и вен в функциональном освещении // Арх. анатомии.- 1964.- 47, №9.- С.39-48.
- Аскерханов Р.П. Варикоз, тромбоз, псевдоварикоз вен конечностей.- Махачкала, 1969.- 341с.
- Атаман А.В. Экспериментальные данные об энергообеспечении артерий и вен с нарушенной иннервацией: Автореф. дис. ... канд. мед. наук.- Киев, 1980.
- Атаман А.В. Интенсивность тканевого дыхания стенки артерий и вен в условиях гипервитаминоза Д // Патол. физиол. и эксперим. тер.- 1986.- Вып.1.- С.61-63.
- Атаман А.В. Потребление кислорода артериальной и венозной стенкой в условиях введения животным холестерина // Кардиология.- 1987.- 27, №7.- С.99-101.
- Атаман А.В. Особенности тканевого дыхания артериальных и венозных сосудов // Физиол. журн.- 1987.- 33, №4.- С.84-88.
- Атаман А.В. Потребление кислорода стенкой артерий и вен у кроликов и крыс разного возраста в ранние сроки развития экспериментального атеросклероза // Физиол. журн.- 1987.- 33, №3.- С.96-100.
- Атаман А.В. Содержание макроэргических фосфатов, АТФазная и креатинкиназная активность в ткани стенок артерий и вен у кроликов // Физиол. журн.- 1988.- 34, №6.- С.23-27.
- Атаман А.В. Энергообеспечение артерий и вен в связи с их разнородной устойчивостью к действию повреждающих факторов: Дис. ... докт. мед. наук.- Киев, 1991.
- Атаман О.В., Гарбузова В.Ю., Наумко Р.Ф. Экспериментальне вивчення резистентності венозних судин до розвитку атеросклеротичних уражень // Фізіол. журн.- 2000.- 46, №2(а).- С.3-4.
- Атаман А.В., Кононенко И.Н., Быць Ю.В. Влияние острой туберкулезной интоксикации на интенсивность энергетического обмена в стенке кровеносных сосудов кроликов // Проблемы туберкулеза.- 1989.- №2.- С.52-54.

- Афанасьев Ю.И. Вены. - В кн.: Гистология / Под ред. В.Г.Елисеева, Ю.И.Афанасьева, Ю.Н.Копалева, Н.А.Юриной. - М.: Медицина, 1972.- С.326-331.
- Белянский В.А. Внутривенная васкуляризация нижней полой вены у человека. - В сб.: Труды Куйбышевского гос. мед. ин-та. Т.6.- Куйбышев, 1956.- С.302-315.
- Берштейн С.А., Гуревич М.И., Соловьев А.И. Дефицит кислорода и сосудистый тонус.- Киев: Наукова думка, 1984.- 263 с.
- Бобрин И.И., Шевченко Е.А., Черкасов В.Г., Парахин А.И. Частная морфология сосудистого эндотелия.- В кн.: Сосудистый эндотелий.- Киев: Здоровье, 1986.- С.146-182.
- Бондарчук А.В. Заболевания периферических сосудов.- Л.: Медицина, Ленингр. отд-ние, 1969.- 436с.
- Братусь В.В. Сравнительная характеристика роли емкостных и резистивных сосудов в компенсаторных реакциях системы кровообращения: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук.- Киев, 1977.
- Быць Ю.В. Роль нарушений метаболизма сосудистой стенки в процессе ее склерозирования: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук.- Киев, 1973.
- Быць Ю.В., Атаман А.В. Энергетический обмен в артериях и венах в условиях моделирования адреналиновых поражений сосудистой стенки // Патол. физиол. и эксперим. тер.- 1989.- Вып.3.- С.63-66.
- Быць Ю.В., Атаман А.В. Способ моделирования кальциноза кровеносных сосудов: А.С. 1467564 СССР, МКИ G 09 В 23/28.- Оpubл. 23.03.1989. Бюл. №11.
- Быць Ю.В., Атаман А.В. Сравнительно-патологические аспекты энергообеспечения сосудистой стенки.- Киев-Черновцы: Прут, 1999.- 330 с.
- Ванков В.Н. Строение вен. - М.: Медицина, 1974. - 207 с.
- Виальде Л.А. Местные реакции емкостных и резистивных сосудов на химическое раздражение: Автореф. дис. ... канд. мед. наук.- Л., 1969.
- Вицлеб Э. Функции сосудистой системы.- В кн.: Физиология человека / Под ред. Р.Шмидта и Г.Тевса, Т.3.- М.: Мир, 1986.- С.101-190.
- Войнер Р.А. Об источниках кровоснабжения нижней полой вены человека. - В сб.: Труды воен.-мед. акад. им. С.М.Кирова. Т.П.- Л., 1948.
- Воскресенский О.Н. О роли токофероловой (антиоксидантной) недостаточности в происхождении атеросклероза // Вопр. мед. химии.- 1973.- №1.- С.87-90.
- Воскресенский О.Н., Туманов В.А. Ангиопротекторы.- Киев: Здоровье, 1982.- 119с.
- Вялов С.Л., Миронов А.А. Механизмы репаративной регенерации венозного эндотелия // Бюл. эксперим. биол. и мед.- 1988.- 105, №3.- С.376-379.
- Гаджиева Т.А., Хлебникова Т.Г. Морфология микроциркуляторного русла стенок нормальных и варикозных вен // Азербайдж. мед. журн.- 1986.- №1.- С.10-13.
- Гедеванишвили И.Д. Некоторые вопросы регуляции просвета венозного периферического сосудистого русла.- В кн.: Труды международного симпозиума по регуляции емкостных сосудов.- М.: Медицина, 1977.- С.312-323.

- Говырин В.А. Кровеносные сосуды и сосудистые нервы.- В кн.: Чтения им. А.Д.Сперанского (13 янв. 1986 г.).- М.: Медицина, 1986.- С.21-36.
- Говырин В.А., Леонтьева Г.Р., Прозоровская М.П. и др. Адренергические нервы и катехоламины вен // Физиол. ж. СССР.- 1981.- 67, №1.- С.13-22.
- Говырин В.А., Прозоровская М.П., Рейдлер Р.М. Гетерогенность адренергических сосудодвигательных нервов у птиц // Докл. Акад. наук СССР.- 1978.- 243, №4.- С.1082-1085.
- Годинов В.М. Нервы и рецепторный аппарат вен воротной системы: Дис.- Л., 1948.
- Гокина Н.И., Гурковская А.В. Влияние АТФ и аденозина на спонтанную электрическую и сократительную активность гладкомышечных клеток воротной вены // Бюл. эксперим. биол. и мед.- 1982.- 92, №9.- С.1141-1144.
- Голдобина О.В. Особливості пошкодження ендотелію при розвитку експериментального артеріосклерозу менкебергівського типу: Автореф. ... канд. мед. наук.- Київ, 1999.
- Голиков П.П., Николаев Н.Ю. Определение числа специфических рецепторов глюкокортикоидов в цитозоле вены человека // Патол. физиол. и эксперим. тер.- 1988.- Вып.1.- С.46-48.
- Головинский А.И. Источники кровоснабжения основных стволов подкожных вен нижних конечностей.- В сб.: Труды воен.-мед. акад. им. С.М.Кирова. Т.11.- Л., 1948.
- Горев Н.Н., Кожура И.М., Костюк Л.В. и др. Экспериментальный атеросклероз и возраст.- М.: Медицина, 1972.- 203с.
- Григорьева Т.А. Иннервация кровеносных сосудов.- М.:Медгиз, 1954.
- Гуревич М.И., Берштейн С.А. Гладкие мышцы сосудов и сосудистый тонус.- Киев: Наукова думка, 1972.- 184с.
- Гуревич М.И., Берштейн С.А. Гладкие мышцы сосудов.- В кн.: Руководство по физиологии: Физиология кровообращения. Физиология сосудистой системы.- Л.: Наука, 1984.- С.141-176.
- Гуревич М.И., Братусь В.В. Особенности реакций артериальных и венозных сосудов при изменениях объема циркулирующей крови.- В кн.: Труды международного симпозиума по регуляции емкостных сосудов.- М.: Медицина, 1977.- С.264-273.
- Гурковская А.В. Спонтанная электрическая активность гладких мышечных клеток воротной вены // Физиол. журн. СССР.- 1970.- 56, №8.- С.1157-1163.
- Гурковская А.В. Влияние температуры на спонтанную электрическую и сократительную активность гладких мышечных клеток воротной вены // Физиол. журн. СССР.- 1971.- 57, №5.- С.712-719.
- Гурковская А.В., Козак А.И., Чекман И.С., Шуба М.Ф. Электрофизиологические исследования сопряжения возбуждения-сокращения при активации α -адренорецепторов в гладких мышцах кровеносных сосудов // Бюл. эксперим. биол. и мед.- 1986.- 11, №12.- С.655-657.
- Джавахишвили М.А., Кочахидзе М.Е. Васкуляризация вены, пересаженной в артерию. В кн.: Metabolismus parietis vasorum.- Praha, 1962.- С.151-156.
- Долго-Сабуров Б.А. Иннервация вен.- Л.:Медгиз, Ленингр. отд-ние, 1958.

- Досенко В.С. Вивчення активності еластази та її інгібіторів у сироватці крові, тканинах артерій та вен у процесі моделювання експериментального артеріо-атеросклерозу: Автореф. ... канд. мед. наук.- Київ, 1998.
- Дудко М.О. Дослідження ролі кальційакумуляуючої здатності внутрішньоклітинних запасників гладеньких м'язів артерій та вен у прояві феномену їх різної резистентності до пошкодження: Автореф. ... канд. мед. наук.- Київ, 1998.
- Елисеєв В.Г., Афанасьєв Ю.И., Копаєва Ю.Н. и др. Гистология.- М.: Медицина, 1972.- 616с.
- Есипова И.К., Кауфман О.Я., Крючкова Г.С. и др. Очерки по гемодинамической перестройке сосудистой стенки.- М.: Медицина, 1971 - 346с.
- Есипова И.К., Новикова Т.К., Хархута А.Ф. Патологическая анатомия и гистогенез изменений вен нижних конечностей при их варикозном расширении.- В кн.: Вопросы патологии и регенерации органов кровообращения и дыхания.- Новосибирск, 1961.- Вып.1.- С.111-120.
- Жукова А.В. Дослідження впливу ендотеліальних факторів на скорочувальну активність артеріальних і венозних судин // Буковинський мед. вісник.- 1998.- 2, №2.- С.26-31.
- Златицкая Н.Н. Артерии стенки верхней полой вены, ее притоков и некоторых вен шеи.- В сб.: Труды воен.-мед. акад. им. С.М.Кирова. Т.50.- Л., 1953.- С.353-373.
- Ісаєчкіна І.М., Терещенко В.М. Функціональні властивості ендотелію різних відділів кров'яного русла.- В кн.: Тези доп. пленуму Укр. респ. тов.-ства фізіол.- Харків, 1990.- С.130.
- Карпов Ф.Ф., Серов Р.А., Зотова Л.А. и др. Количественное исследование ДНК в ядрах гладкомышечных клеток циркулярного слоя большой подкожной вены нижних конечностей при варикозной болезни.- В сб.: Материалы науч.-метод. конф. (2МГМИ).- М., 1972.- С.133-135.
- Кауфман О.Я. Гладкие мышечные клетки кровеносных сосудов и внутренних органов позвоночных в норме и патологии // Арх. патол.- 1975.- Вып.3.- С.73-79.
- Кауфман О.Я. Гипертрофия и регенерация гладких мышц.- М.: Наука, 1979.- 184с.
- Кауфман О.Я., Помойнецкий В.Д., Рукосуев В.С. и др. Реакция гладкомышечных клеток кровеносных сосудов на увеличение функциональной нагрузки // Бюл. эксперим. биол. мед.- 1974.- Вып.7.- С.113-116.
- Климов А.Н. Причины и условия развития атеросклероза. - В кн.: Превентивная кардиология/ Под ред. Г.И.Косицкого.- М.: Медицина, 1977.- С.260-321.
- Конради Г.П., Вильде Л.А., Осадчий Л.И. Особенности веноmotorных реакций и их роль в формировании возврата крови к сердцу. - В кн.: Труды международного симпозиума по регуляции емкостных сосудов.- М.: Медицина, 1977.- С.153-166.
- Кулагина В.П. Структурно-функциональная организация сосудистой стенки // Успехи совр.биол.- 1980.- 90, Вып. 3(6).- С.405-418.
- Кулябко Б.В. Изменения в строении вен воротной системы печени при нарушениях кровообращения. - Л., 1940.
- Куприянов В.В., Караганов Я.А., Козлов В.И. Микроциркуляторное русло.- М.: Медицина, 1975.- 216с.

- Малюк В.И. Физиологическая регенерация сосудистой стенки. - Киев: Наукова думка, 1970.
- Мамамтавришвили Д.Г. Болезни вен. - М.: Медицина, 1964.
- Меерсон Ф.З. Патогенез и предупреждение стрессорных и ишемических повреждений сердца. - М.: Медицина, 1984. - 269с.
- Мойбенко О.О. Роль новых эндогенных регуляторов в розвитку патологічних процесів у серцево-судинній системі // Буковинський мед. вісник. - 1998. - 2, №2. - С.11-20.
- Мойбенко А.А., Сагач В.Ф. Иммуногенные нарушения деятельности сердечно-сосудистой системы. - К.: Наукова думка, 1992. - 202с.
- Никулин А.А., Петров В.К. Кровеносные сосуды. - Тула: Приокское книжное изд-во, 1981. - 347с.
- Овсянников В.И. Влияние катехоламинов и веществ, блокирующих α - и β -адренорецепторы, на венозные сосуды сердца. - В кн.: Венозное кровообращение и лимфообращение. - Алма-Ата, 1976. - С.99-104.
- Орлов Р.С. Физиология гладкой мускулатуры. - М.: Медицина, 1967.
- Орлов Р.С. Физиология гладкой мускулатуры сосудов. - В сб.: Современные проблемы физиологии кровообращения. - Рига, 1975. - С.157-168.
- Педали Т. Гидродинамика крупных кровеносных сосудов. - М.: Мир, 1983. - 400с.
- Петросян М.А. Компенсаторная перестройка магистральных вен в условиях нарушенной гемодинамики // Арх.патол. - 1968. - Вып.6. - С.9-14.
- Поздняков О.М., Кауфман О.Я. Ультраструктурные изменения стенки задней полой вены крыс при остром нарушении оттока крови // Бюл. эксперим. биол. мед. - 1980. - №7. - С.111-114.
- Репин В.С., Долгов В.В., Зайкина О.Э. и др. Полиморфизм и повреждение эндотелия. - В кн.: Стенка сосудов в артерио- и тромбогенезе. - М.: Медицина, 1983. - С.14-31.
- Руководство по физиологии: Физиология кровообращения. Физиология сосудистой системы. - Л.: Наука, Ленинградское отделение, 1984. - 652с.
- Серов Р.А. Морфологические изменения гладкомышечных клеток большой подкожной вены при варикозной болезни: Автореф. дис. ...канд. мед. наук. - М., 1972.
- Сиротинин Н.Н. Реактивность и резистентность организма. - В кн.: Руководство по патологической физиологии. Т.1. - М.: Медицина, 1966. - С.344-373.
- Сосудистый эндотелий / Под ред. В.В.Куприянова, И.И.Бобрика, Я.А.Караганова. - Киев: Здоров'я, 1986. - 247с.
- Тараненко В.М. Влияние ионов кальция на электрофизиологические свойства мышечных клеток портальной вены // Физиол. журн. СССР. - 57, №5. - С.704-711.
- Тараненко В.М., Шуба М.Ф. Электрические свойства гладкой мышцы портальной вены // Физиол. журн. СССР. - 1970. - 56, №4. - С.597-604.
- Ткаченко Б.И. Сравнительная характеристика реакций емкостных и резистивных сосудов. - В кн.: Труды международного симпозиума по регуляции емкостных сосудов. - М.: Медицина, 1977. - С.53-67.

- Ткаченко Б.И. Венозное кровообращение.- Л.: Медицина, 1979.- 222с.
- Ткаченко Б.И. Движение крови по венам.- В кн.: Физиология кровообращения: Физиология сосудистой системы.- Л.:Наука, Ленинградское отделение, 1984.- С.234-278.
- Ткаченко Б.И., Чернявская Г.В. Нервные механизмы контроля емкостных сосудов // Усп. физиол. наук.- 1973.- №3.- С.24-45.
- Тринус Ф.П. Методика одновременной регистрации сокращения и дыхания изолированной мускулатуры сосудов // Фармакол. и токсикол.- 1963.- 3.- С.375.
- Труды международного симпозиума по регуляции емкостных сосудов.- М.:1977.- 340с.
- Уэбб А. Ингибиторы ферментов и метаболизма.- М.: Мир, 1966.- 654с.
- Фанг Ю.Б. Механические свойства кровеносных сосудов.- В кн.: Периферическое кровообращение / Под ред. П.Джонсона.- М.:Медицина, 1982.- С.64-104.
- Фармакология кровеносных сосудов / Под ред. А.А.Никулина.- Рязань, 1981.- 104с.
- Фолков Б. Активные и пассивные компоненты в регуляции емкости кровеносных сосудов.- В кн.: Труды международного симпозиума по регуляции емкостных сосудов.- М.:Медицина, 1977.- С.7-19.
- Фолков Б., Нил Э. Кровообращение.- М.: Медицина, 1976.- 440с.
- Хархута А.Ф. Расширение вен нижних конечностей.- М.:Медицина, 1966.
- Чазов Е.И. Эндотелий сосудов человека и атеросклероз (проблемы и перспективы).- В кн.: Актуальные проблемы современной ангиологии.- Л., 1990.- С.9-11.
- Чернух А.М., Александров П.Н., Алексеев О.В. Микроциркуляция.- М.:Медицина, 1984.- 429с.
- Чернух А.М. Особенности венозного звена микроциркуляторной системы.- В кн.: Труды международного симпозиума по регуляции емкостных сосудов.- М.:1977.- С.19-35.
- Чубинидзе Д.П., Нацвлишвили Г.А., Буачидзе Т.О. Варикозное расширение подкожных вен нижних конечностей.- Тбилиси: Сабчота Сакартвело, 1989.- 146с.
- Шашков В.С., Модин А.Ю., Шашков А.В. Вопросы экспериментальной и клинической фармакологии венотропных лекарственных средств // Эксперим. и клин. фармакол.- 1998.- №3.- С.3-9.
- Шевченко Н.А. Эндотелий магистральных сосудов млекопитающих и его место в системе тканей // Арх. анатомии.- 1967.- 80, №12.- С. 3-18.
- Шевченко Н.А. Тканевые свойства эндотелия магистральных сосудов // Арх. патол.- 1975.- Вып. 11.- С.16-23.
- Шуба М.Ф. Електрофізіологічні особливості гладких м'язів // Фізіол. журн.- 1969.- 15, №2.- С.211-221.
- Шуба М.Ф., Кочемасова Н.Г. Физиология сосудистых гладких мышц.- К.: Наукова думка, 1988.- 250с.
- Шуба М.Ф., Кочемасова Н.Г., Тараненко В.М. О сопряжении возбуждения и сокращения в гладкомышечных клетках воротной вены при действии норадреналина // Физиол. журн. СССР.- 1982.- 68, №8.- С.1143-1156.

- Яблоков Е.Г., Богачев В.Ю., Доторадская А.И. Лекарственная терапия хронической венозной недостаточности // Тер. арх.- 1996.- №10.- С.80-81.
- Aarnoudse M., Lambert H. Arterial wall damage by X-rays and fast neutrons // Int. J. Rad. Biol.- 1977.- 31.- P.87-94.
- Ahlner J., Krister R.G.G., Dahlström A.U. et al. Development of tolerance to glyceryl trinitrate in an isolated human peripheral vein and its relation to cyclic GMP metabolism // Acta Pharmacol. Toxicol.- 1986.- 59, N2.- P.123-128.
- Andersson C., Hellstrand P., Johansson B. et al. Contraction in venous smooth muscle induced by hypertonicity. Calcium dependance and mechanical characteristics // Acta Physiol. Scand.- 1974.- 90.- P.451-461.
- Angelini C.D., Breckenridge I.M., Butchart E.C. et al. Metabolic damage to human saphenous vein during preparation for coronary artery bypass grafting // Cardiovasc.Res.-1985.- 19, N6.- P.326-334.
- Arner A., Hellstrand P. Contraction of the rat portal vein in hypertonic and isotonic medium: rates of metabolism // Acta Physiol. Scand.- 1980.- 110.- P.69-85.
- Arner A., Hellstrand P. Energy turnover and mechanical properties of resting and contracting aortas and portal veins from normotensive and spontaneously hypertensive rats // Circulat. Res.- 1981.- 48, N4.- P.539-548.
- Arner A., Hellstrand P. Activation of contraction and ATPase activity in intact and chemically skinned smooth muscle of rat portal vein. Dependance on Ca and muscle length // Circulat. Res.- 1983.- 53, N5.- P.695-702.
- Arner A., Uvelius B. Oxygen dependance and energy turnover in normal and hypertrophic rat portal vein // Acta Physiol. Scand.- 1981.- 113, N3.- P.341-348.
- Arner M., Högestätt E.D. Contractile effects of norepinephrine and 5-hydroxytryptamine in human hand veins: a pharmacological receptor characterization // Acta Physiol. Scand.- 1986.- 128, N2.- P.209-217.
- Asai J., Nakazato M., Thshimori H. Presence of atrial natriuretic polypeptide in the pulmonary vein and vena cava // Biochem. Biophys. res. Commun.- 1987.- 140, N3.- P.1465-1470.
- Asmuth E.J.U., Smetts E.F., Ginsel L.A. Evidence of endocytosis of E-selection in human endothelial cell // Eur. J. Immunol.- 1992.- N2.- P.2519-2526.
- Attinger E.O. Wall properties of veins // IEEE Trans. Bio-Med. Eng.- 1969.- 16, N4.- P.253-261.
- Auden D.D. Demonstration of reflex responses of the isolated, blood perfused, in situ portal vein of the dog // Fed. Proc.- 1974.- 33,N3.- P.296.
- Beaconsfield P. Metabolism of glucose and its intermediates in the vascular wall.- In: Metabolismus parietis vasorum.- Praha, 1962.- P.174-179.
- Behl P.R. The preparation of the saphenous veins for coronary artery bypass grafts // Brit. Hosp. Med.- 33, N4.- P.210-215.
- Belcaro G., Laurora G., Cesarone M.R. et al. Clinica venosa.- Turin: Minerva Medica, 1993.
- Belcaro G., Nicolaidis A.N., Veller M. Venous disorders. A manual of diagnosis and treatment.- London: W.B.Saunders Comp., 1995.
- Benditt T.P., Gown A.M. Atheroma: the artery wall and the environment // Int. Rev. Exp. Pathol.- 1980.- 21.- P.55-118.

- Benninghoff A. Blutgefäße und Herz // Möllendorfs Handbuch mikr. Anat. d. Menschen.- 1930.- 6, №1.- S.1-9.
- Benson E.P. Radiation injury to large arteries // Radiology.- 1973.- 106, N1.- P.195-197.
- Berdjic C.C. The cardiovascular system.- In: Pathology of Irradiation.- Baltimore: Williams-Wilkins, 1971.- P.377-407.
- Berliner J.A., Territo M., Almada L. et al. Monocyte chemotactic factor produced by large vessel endothelial cells in vitro // Arteriosclerosis.- 1986.- 6, N3.- P.254-258.
- Bevan I.A. Response of blood vessels to sympathetic nerve stimulation // Blood Vessels.- 1978.- 15, N1.- P.17-25.
- Bevan I.A. Some bases of differences in vascular response to sympathetic activity variations on a theme // Circ. Res.- 1979.- 45, N2.- P.161-171.
- Bevan I.A., Bevan R.D., Chang P.C. et al. Changes in the contractile response of arteries and veins from hypertensive rabbits to sympathetic nerve activity: assessment of some postsynaptic influences // Blood Vessels.- 1976.- 13, N3.- P.167-180.
- Bevilacqua M.P., Majno C.N., Joris I.S. Identification an inducible endothelial-leukocyte adhesion molecule, ELAM-1 // Proc. Natl. Acad. Sci. USA.- 1987.- 84.- P.9238-9252.
- Biagi G., Lapilli A., Zendron R. et al. Prostanoid production in varicose veins: Evidence for decreased prostacyclin with increased thromboxane A₂ and prostaglandin E₂ formation // Angiology.- 1988.- 39, N12.- P.1036-1042.
- Böck M., Nees S., Möller A. et al. Extrazellulärer Abbau von Adeninnukleotiden (AN) an Endothelzellen (EC) aus verschiedenen Gefäßabschnitten und im Vollblut // Z. Kardiol.- 1985.- 74, Suppl.3.- P.20-23.
- Brown B.P., Heistad D.D. Capacitance of the rabbit portal vein and inferior vena cava // J. Physiol.- 1986.- 381.- P.417-425.
- Browse N.L., Burnard K.G., Thomas M.L. Diseases of the veins: Pathology, diagnosis and treatment.- London: Arnold, 1988.
- Browse N.L., Shepherd J.T., Donald D.E. Differences in response of veins and resistance vessels in limbs to some stimulus // Am. J. Physiol.- 1966.- 211, N5.- P.1241-1247.
- Bucciante L. Microscopie optique de la paroi veineuse.- In: Morphologie und Histochemie der Gefäßwand / Internationales Symp. Friburg, 1965.- Basel, N.Y.:S.Karger, 1966.- S.211-308.
- Bucher T.J., Müller-Schweinitzer E.M., Stürmer E. In vitro demonstration of the existence of beta-adrenoceptors in human saphenous and canine femoral veins // Naunyn-Schmiedebergs Arch. Pharmacol.- 1973.- 280.- P.153-158.
- Buddecke E. Chemie und Stoffwechsel des Venengewebes // Therapiewoche.- 1976.- 26, N33.- S.5088,5090,5093,5895-5898.
- Buddecke E., Kresse H. Mucopolysaccharide und Enzyme des Mucopolysaccharidstoffwechsels im Arterien- und Venengewebe // Angiologica.- 1969.- 6.- P.89-93.
- Burnstock G. The changing face of autonomic neurotransmission // Acta Physiol. Scand.- 1986.- 126, N1.- P.67-91.

- Burnstock G., Crowe R., Wong H.K. Comparative pharmacological and histochemical evidence for purinergic inhibitory innervation of the portal vein of the rabbit, but not guinea pig // *Brit. J. Pharmacol.*- 1979.- 65, N2.- P.377-388.
- Burnstock G., Prosser C.L. Responses of smooth muscle to quick stretch: Relation of stretch to conduction // *Amer. J. Physiol.*- 1960.- 198, N5.- P.921-925.
- Burton A.C. *Physiology and biophysics of the circulation.*- Chicago, 1966.
- Caesar E. et al. (1957) - Цит. по М.И.Гуревич и С.А.Берштейн, 1972.
- Cahill P.D., Brown B.A., Handen C.E et al. Incomplete biochemical adaptation of vein grafts to the arterial environment in terms of prostacyclin production // *J. Vasc. Surg.*- 1987.- 6, N5.- P.496-503.
- Campbell G.R., Chamley-Campbell J.H. Invited review: The cellular pathobiology of atherosclerosis // *Pathology.*- 1981.- 13, N3.- P.423-440.
- Campbell J.H., Campbell G.R. Biology of the vessel wall and atherosclerosis // *Clin. and Exp. Hypertens.*- 1989.- 11, N5-6.- P.901-913.
- Carleton J.S., Gordon J.I., Hutchings A. et al. Secretion and extracellular metabolism of adenine nucleotides by endothelial cells in culture // *J. Physiol. (Gr.Brit.).*- 1979.- 291.- P.40P.
- Carneiro J.I., Donald D.E. Blood reservoir function of dog spleen, liver, and intestine // *Am. J. Physiol.*- 1977.- 232, N1.- P.67-72.
- Casnocha S.A., Eskin S.G., Hall E.R. et al. Permeability of human endothelial monolayers: Effect of vasoactive agonists and cAMP // *J. Appl. Physiol.*- 1989.- 67, N5.- P.1997-2005.
- Chace K.V., Odessey R. The utilisation by rabbit aorta of carbohydrates, fatty acids, ketone bodies and amino acids as substrates for energy production // *Circulat. Res.*- 1981.- 48, N6.- P.850-858.
- Chamley-Campbell J.H., Nestel P., Campbell G.R. Smooth muscle metabolic reactivity in atherogenesis: LDL metabolism and response to serum mitogens differ according to phenotype.- In: *Factors in formation and regression of the atherosclerotic plaque.*- New York e.a., 1982.- P.115-123.
- Chesterman C.N. Vascular endothelium, haemostasis and thrombosis // *Blood Rev.*- 1988.- 2, N2.- P.88-94.
- Cheung D.W. An electrophysiological study of α -adrenoceptor mediated excitation coupling in the smooth muscle cells of the rat saphenous vein // *Brit. J. Pharmacol.*- 1985.- 84, N1.- P.265-271.
- Chuang P.-T., Cheng H.-J., Lin S.-J. et al. Macromolecular transport across arterial and venous endothelium in rats: Studies with Evans blue-albumin and horseradish peroxidase // *Arteriosclerosis.*- 1990.- 10, N2.- P.188-197.
- Cliff W.J. *Blood vessels.*- Cambridge e.a.: Cambridge Univ. Press, 1976.- 172p.
- Cocks T.M., Faulkner N.L., Sudhir K. et al. Reactivity of endothelin-1 human and canine large veins compared with large arteries in vitro // *Eur. J. Pharmacol.*- 1989.- 171, N1.- P.17-24.
- Comerota J.T. *Thrombolytic therapy in peripheral vascular disease.*- N.Y.: J.B.Lippincott, 1994.
- Cooke P., Fay F. Correlation between fiber length, ultrastructure and the length-tension relationship of mammalian smooth muscle // *J. Cell. Biol.*- 1972.- 52, N1.- P.105-116.

- Cozzi P.J., Lyon R.T., Harry R.D. et al. Aortic wall metabolism in relation to susceptibility and resistance to experimental atherosclerosis // *J. Vasc. Surg.*- 1988.- 7, N5.- P.706-714.
- Curtis J., Concle D.M., Finch W.T. et al. The effects of experimental hypercholesterolemia on transposed arterial and venous autografts // *J. Surg. Res.*- 1975. - 18, N2.- P.163-167.
- Daemers-Lambert C. Voltage-clamp studies on rat portal vein.- In: *Physiology of smooth muscle.*- N.Y.: Raven Press, 1976.- P.83-90.
- DeMey J.G., Vanhoutte P.M. Heterogeneous behavior of the canine arterial and venous wall: importance of the endothelium // *Circ. Res.*- 1982.- 51.- P.439-447.
- Devine C.E., Simpson F.O., Bertaud W.S. Surface features of smooth muscle cell from mesenteric artery and vein // *J. Cell Sci.*- 1971.- 8, N2.- P.427-443.
- DiCorleto P.E., Fox P.L., Chisolm G.M. et al. Production of platelet-derived growth factor-like protein by endothelial cells.- In: *Angiogenesis: Mech. and Pathol.* Banbury Conf., Cold Spring Harbor, N.Y., Nov., 1986.- Cold Spring Harbor: N.Y., 1987.- P.65-68.
- Dilley R.J. A review of the histologic changes in vein-to-artery grafts, with particular reference to intimal hyperplasia // *Arch. Surg.*- 1988.- 123, N6.- P.691-696.
- Dobrina A., Rossi F. Metabolic properties of freshly isolated bovine endothelial cells // *Biochim. Biophys. Acta.*- 1983.- 762.- P.295-301.
- Domiczjak A.F., Bohr D.F. Vascular smooth muscle in hypertension // *J. Hypertens.*- 1989.- 7, N4, Suppl.- P. 107-115.
- Dusting G.J. Role of the endothelium in blood flow and vascular homeostasis // *Austral. Soc. Exp. Biol. Proc.*- 1988.- P.165-172.
- Dusting M.L., Springer T.A. Lymphocyte function associated antigen-1 (LFA-1) interaction with intercellular adhesion molecule-1 (ICAM-1) is one of the least 3 mechanisms for T-lymphocyte adhesion to cultured endothelial cells // *J. Cell Biol.*- 1988.- 107.- P.321-327.
- Ekmehag B.L. Electrical and mechanical responses to inhibition of cell respiration in vascular smooth muscle of the rat portal vein // *Acta Physiol. Scand.*- 1989.- 137, N1.- P.41-51.
- Esmon C.T., Owen W.G. Isolation of a membrane-bound cofactor for thrombin-catalyzed activation of protein C // *J. Biol. Chem.*- 1982.- 257.- P.859-864.
- Fajardo L.F. The complexity of endothelial cells // *Druna ind.*- 1989.- 40, N9-10.- P.241-250.
- Feletou M., Hoeffner U., Vanhoutte P.M. Endothelium-dependent relaxing factors do not affect the smooth muscle of portal-mesenteric veins // *Blood Vessels.*- 1989.- 26, N1.- P.21-32.
- Feletou M., Vanhoutte P.M. Endothelium-dependent hyperpolarization of canine coronary smooth muscle // *Br. L. Pharmacol.*- 1988.- 93.- P.515-524.
- Fleckenstein A., Frey M., Fleckenstein-Grün G. Antihypertensive and anticalcinotic effects of calcium antagonists // *Am. J. Cardiol.*- 1986.- 57, N7.- P.1D-10D.
- Fleisch J.H., Maling H.M., Brodie B.B. Beta-receptor activity in aorta. Variations with age and species // *Circ. Res.*- 1970.- 26, N2.- P.151-162.
- Foegh M.L. Chronic rejection - graft atherosclerosis // *Transplant. Proc.*- 1990.- 22, N1.- P.119-122.

- Folkow B., Mellander S. Veins and venous tone // *Amer. Heart J.*- 1964.- 68.- P.397-408.
- Fruschelli C., Comparini L. Introduction to the histochemical study of carbohydrate metabolism in the vascular wall // *Angiologica.*- 1967.- 4.- P.279-294.
- Fujii K., Kuriyama H. Effects of YM-12617 - an alpha adrenoceptor blocking agent on electrical and mechanical properties of the guinea-pig mesenteric and pulmonary artery // *Pharmacol. Exp. Therap.* - 1985.- 235, N1.- P.764-770.
- Fujita T., Tanaco K., Tokunaga G. SEM atlas of cells and tissues.- Tokyo, N.Y.:Igaku-Schoin, 1981.
- Funaki S. *Bibl. Anat.*- 8.- 1966.- P.5.
- Funaki S., Bohr D.F. Electrical and mechanical activity of isolated vascular smooth muscle of the rat // *Nature.*- 1964.- 203, N.4941.- P.192-194.
- Furchgott R.F. The role of endothelium in the responses of vascular smooth muscle to drugs // *Ann rev. Pharmacol. Toxicol.* 1984.- 24.- P.175-197.
- Furchgott R.F., Vanhoutte P.M. Endothelium-derived relaxing and contracting factors // *FASEB J.*- 1989.- 3, N9.- P.2007-2018.
- Furchgott R.F., Zawadzki J.V. The obligatory role of endothelial cells in the relaxation of arterial smooth muscle by acetylcholine // *Nature.*- 1980.- 288.- P.373-376.
- Furuta T., Ishikawa N, Shigei T. Regional variation in β -adrenoceptor-mediated relaxation of canine veins // *Blood Vessels.*- 1986.- 23, N4-5.- P.236-245.
- Geiringer E. Venous atheroma // *Arch. Pathol.*- 1949.- 48, N5.- P.410-420.
- Geppert T.D., Lipsky P.E. Antigen presentation by interferon- γ -treated endothelial cells and fibroblasts // *J. Immunol.*- 1985.- 135.- P.3750-3762.
- Gerlach E., Nees S., Becker B.F. The vascular endothelium: a survey of some newly evolving biochemical and physiological features // *Basic Res. Cardiol.*- 1985.- 80, N5.- P.459-474.
- Gerö S., Gergely J., Jakab I. et al. Comparative immunoelectrophoretic studies on homogenates of aorta, pulmonari arteries and inferior vena cava of atherosclerotic individuals // *J. Atheroscler. Res.*- 1961.- 1, N1.- P.88-91.
- Gillman J., Gilbert C. Calcium, phosphorus and vitamin D as factors regulating the integrity of the cardiovascular system // *Exper. Med. Surg.*- 1956.- 14, N1.- P.136-168.
- Gimbrone M.A. Culture of vascular endothelium // *Progr. in Hemostasis and Thrombosis.*- 1976.- 3.- P.1-28.
- Gotlieb A.I. Endothelial and smooth muscle cell migration in the repair of the injured vessel wall // *Surv. Synth. Path. Res.*- 1983.- 1, N1-2.- P.5-22.
- Goto K., Kasuya Y., Matsuki N. et al. Endothelin activates the dihydropyridine-sensitive, voltage-dependent Ca^{2+} channel in vascular smooth muscle // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.*- 1989.- 86.- P.3915-3918.
- Greenberg S. Venous function in human and experimental hypertension // *Meth. and Find Exptl. Clin. Pharmacol.*- 1981.- 3, N4.- P.233-245.
- Greenberg S., Long J.P., Diecke F.P.J. Differentiation of calcium pools utilized in the contractile response of canine arterial and venous smooth muscle to norepinephrine // *J. Pharmacol. Exp. Ther.*- 1973.- 185, N3.- P.493-504.

- Gruetter C.A., Lemke S.M. Bradykinin-induced endothelium-dependent relaxation of bovine intrapulmonary artery and vein // *Eur. J. Pharmacol.*- 1986.- 122.- P.363-367.
- Gruetter C.A., Lemke S.M. Comparison of endothelium-dependent relaxation of bovine intrapulmonary artery and vein by acetylcholine and A23187 // *J. Pharmacol. Exp. Ther.*- 1986.- 238, N3.- P.1055-1062.
- Guimares S. Further study of the adrenoceptors of the saphenous vein of the dog: influence of factors which interfere with the concentration of agonists at the receptor level // *Eur. J. Pharmacol.*- 1975.- 34, N1.- P.9-19.
- Gurmi P.A., Tedgui A. Evidence of vascular macromolecular clearance reduction as an atherogenic factor in the rabbit inferior vena cava // *J. Physiol. (Gr.Brit.)*.- 1987.- 388.- P32P.
- Guyton A.C. Textbook of medical physiology, 8th ed.- Philadelphia etc.:W.B.Saunders Company, 1991.
- Habenicht A.J., Nawroth P., Schweigerer L. et al. The role of endothelial cells in the maintenance of arterial wall integrity and their potential role in the pathogenesis of arteriosclerosis // In: *Treat. Severe Hypercholesterolemia Prev. Coronary Heart Disease: Int. Symp., Naples, June, 1988.- Basel etc., 1988.- P. 18-25.*
- Hadjiminas J., Öberg B. Effects of carotid baroreceptor reflexes on venous tone in skeletal muscle and intestine of the cat // *Acta Physiol. Scand.*- 1968.- 72, N4.- P.518-532.
- Hall W.J., O'Connor P.C. The action of vasoactive drugs on longitudinal and circular muscle of dog mesenteric vein // *J. Pharmacol. und Chemother.*- 1973.- 25, N.2.- P.109-118.
- Hammersen F., Hammersen E. Some structural and functional aspects of endothelial cells // *Basic Res. Cardiol.*- 1985.- 80, N5.- P.491-501.
- Hamoir J. Contractile proteins of the vessel wall // *Arch. Biochem. Biophys.*- 1967.- 119.- P.220-223.
- Handa R.K., Duckles S.P. Influence of age on norepinephrine content in arteries and veins of fischer 344 rats // *Neurobiol. Aging*.- 1987.- 8, N6.- P.511-516.
- Harker L.A., More J.E., Movat H.Z. The role of endothelial cells in atherogenesis.- In: *Vascular Injury and Atherosclerosis*.- New York, Basel, 1981.- P.25-52.
- Harlan J.M. Leukocyte-endothelial interactions // *Blood*.- 1985.- 65.- P.513-517.
- Hashimoto I., Shirakata S., Hara T. Enzyme histochemistry in femoral vein of the rat // *Acta Histochem. Cytochem.*- 1976.- 9, N3.- P.197-202.
- Hass G.M., Trueheart R.E., Hemmens A. Experimental arteriosclerosis due to hypervitaminosis D // *Am. J. Pathol.*- 1960.- 37, N5.- P.521-549.
- Haudenschild C.C., Cotran R.S., Gimbrone M.A. et al. Oxidative activity of endothelial cells in vitro // *J. Ultrastruct. Res.*- 1975.- 50.- P.22-32.
- Heistad D.D., Armstrong M.L., Amundsen S. Blood flow through vasa vasorum in arteries and veins: effect of luminal pO₂ // *Amer.J.Physiol.*-1986.- 250, N3, Pt.2.- P.H434-H442.
- Heistad D.D., Armstrong M.L., Marcus M. Hyperemia of the aortic wall in atherosclerotic monkeys // *Circulat. Res.*- 1981.- 48, N5.- P.669-675.
- Heistad D.D., Marcus M. Role of vasa vasorum in nourishment of the aortic wall // *Amer. J. Physiol.*- 240, N5.- P.H781-H787.

- Hellstrand P. Oxygen consumption and lactate production of the rat portal vein in relation to its contractile activity // *Acta Physiol. Scand.*- 1977.- 100, N1.- P.91-106.
- Hellstrand P., Johansson B., Norberg K. Mechanical, electrical, and biochemical effects of hypoxia and substrate removal on spontaneously active vascular smooth muscle // *Acta Physiol. Scand.*- 1977.- 100, N1.- P.69-83.
- Hellstrand P., Jorup C., Lydrup M.L. O₂ Consumption, aerobic glycolysis and tissue phosphagen content during activation of the Na/K pump in rat portal vein // *Pflügers Arch.*- 1984.- 401, N2.- P.119-124.
- Hellstrand P., Paul R.J. Phosphagen content, breakdown during contraction, and O₂ consumption in rat portal vein // *Am. J. Physiol.*- 1983.- 244, N3.- P.C250—C258.
- Hevelke G. Zum Problem der Physisclerose. Untersuchungen an menschlichen Venen // *Z. Alternforsch.*- 1959.- 13.- S.337-354.
- Higginbotham et al. (1963) Quotation after Cliff W.J. , 1976.
- Hirsch J., Genton E., Hull R. Venous thromboembolism.- Philadelphia: Grune and Stratton, 1981.
- Hladovec J. Is the antithrombotic activity of "Antiplatelet" drugs based on protection of endothelium? // *Thromb. and Haemost.*- 1977.- 41, N.4.- P.774-778.
- Hoopes P.J., Gillette E.L., Withrow S.J. Intraoperative irradiation of the canine abdominal aorta and vena cava // *Int. J. Rad. Oncol. Biol. Phys.*- 1987.- 13, N5.- P.715-722.
- Högestätt E.D., Hammarström L.-E. Andersson K.-E. Contractile effects of various vasoactive agents in small rat portal veins and hepatic arteries and the influence of sympathetic denervation on the noradrenaline response // *Acta Physiol. Scand.*- 1986.- 128, N2.- P.309-315.
- Hughes A., Inkpen P., Sever P. Action of dopamine on isolated human saphenous veins // *J. Cardiovasc. Pharmacol.*- 1988.- 11, N3.- P.373-377.
- Hyland L., Docherty J.R. An investigation of age related changes in pre- and postjunctional α -adrenoceptors in human saphenous vein // *Eur. J. Pharmacol.*- 1985.- 114, N3.- P.361-364.
- Ignarro L.G., Burns R.E., Buga G.M. et al. Pharmacological evidence that endothelium-derived relaxing factor is nitric oxide // *J. Pharmacol. Exp. Ther.*- 1988.- 244, N1.- P.181-189.
- Ishikawa Y., Mukodani J., Okamoto R. et al. Effect of tissue hypoxia on the development of atherosclerosis // In: *Role Blood Flow Atherogenesis: Proc Int. Symp., Hyogo, Okt., 1987.- Tokyo etc., 1988.- P.245-251.*
- Iton H., Kato K., Taniguchi K. et al. Different responses to catecholamine in canine arteries and veins // *Pathophysiology.*- 1994.- 1.- P.373-375.
- Jaffe E.A. *Biology of endothelial cells.*- Boston: Martinus Nijhoff Publ., 1984.
- Jaffe E.A., Nachman R.L., Becker C.G. et al. Culture of human endothelial cells derived from umbilical veins. Identification by morphologic and immunologic criteria // *J. Clin. Invest.*- 1973.- 52.- P.2745-2756.
- Jayakody R.L., Kappagoda C.T., Senaratne M.P.J. Effect of calcium antagonists on adrenergic mechanisms in canine saphenous veins // *J. Physiol.*-1986.- 372, N28.- P.25-39.

- Johansson B., Ljung B. Sympathetic control of rhythmically active vascular smooth muscle as studied by a nerve-muscle preparation of portal vein // *Acta Physiol. Scand.*- 1967.- 70, N3.- P.299-311.
- Johansson B., Mellander S. Static and dynamic components in the vascular myogenic response to passive changes in length as revealed by electrical and mechanical recordings from the rat portal vein // *Circ. Res.*- 1975.- 36.- P.76-83.
- Jonsson O. Extracellular osmolality and vascular smooth muscle activity.- Göteborg, 1971.
- Kawai K., Chiba S. Vascular responses of isolated, perfused canine femoral arteries and veins to vasoactive substances // *Jpn. J. Pharmacol.*- 1986.- 41, N4.- P. 537-540.
- Kawai Y., Ohhashi T. Heterogeneity in responses of isolated monkey arteries and veins to atrial natriuretic peptide // *Can. J. Physiol. Pharmacol.*- 1989.- 67, N4.- P.326-330.
- Kirk J.E. Enzymes of the arterial wall.- New York, London: Acad. Press, 1969.- 469p.
- Kirk J.E. Coenzyme contents of arterial tissue.- Basel etc.: S.Karger, 1974.- 87p.
- Kirsch K. Zur Physiologie und Pathophysiologie des Niederdrucksystems // *Therapie-woche.*- 1980.- 30, N6.- S.809-813.
- Komori K., Lorenz R.R., Vanhoutte P.M. Nitric oxide, ACh, and electrical and mechanical properties of canine arterial smooth muscle // *Amer. J. Physiol.*- 1988.- 255.- P.H207-H212.
- Kostner G. Neuere pathophysiologische Aspekte der Atherogenese // *Wien Med. Wochenschr.*- 1990.- 140, N4.- S. 101-109.
- Kresse H., Filipovic I., Iserloh A. et al. Comparative studies on the chemistry and the metabolism of arterial and venous tissue // *Angiologica.*- 1970.- 7, N6.- P.321-332.
- Kumamoto M. Electrophysiological basis for drug action on vascular smooth muscle.- In: Factors influencing vascular reactivity.- Tokyo: Igaku-Shoin, 1977.- P.106-131.
- Lafer I., Khayal M.A., Bevan J.A. Norepinephrine-sensitive, phenoxybenzamine-resistant receptor sites associated with contraction in rabbit arterial but not venous smooth muscle: possible role in adrenergic neurotransmission // *J. Pharmacol. Exp. Ther.*- 1986.- 237, N2.- P.364-368.
- Landymore R.W., Kinley C.E., Cameron C.A. Intimal hyperplasia in autogenous vein grafts used for arterial bypass: a canine model // *Cardiovasc. Res.*- 1985.- 19, N9.- P.589-592.
- Lane H.C. Histology of the vascular wall and its innervation // *Experientia.*- 1978.- 34, N11.- P.1403-1410.
- Langeron P. Physiopathologie veineuse. Les grands processus pathogenes en pathologie veineuse et leurs consequences // *Folia Angiol.*- 1981.- 29, N1-2.- P.1-9.
- Languino L.R., Gehlsen K.R., Wayner E. et al. Endothelial cells use $\alpha_2\beta_1$ integrin as a laminin receptor // *J. Cell. Biol.*- 1989.- 109, N5.- P.2455-22462.
- Laszt L. Zur Biochemie der Venenwand.- In: Die Venenwand: morphologische, biochemische und pathophysiologische Aspekte.- Bern:Huber, 1971.- S.105-111.
- Laszt L. Bases experimentales pour une pharmacologie des flavonoides // *Angiologica.*- 1972.- 9.- P.193.

- Laszt L. Biochimie et pharmacologie de la paroi veineuse // *Folia Angiologica*.- 1976.- 24, N7-8.- P.217-227.
- Laszt L. Die Biochemie und Pharmakologie der Venenwand // *Therapiewoche*.- 1976.- 26, N33.- S.5085-5086.
- Lazzarini-Robertson A. Arterial endothelial and smooth muscle cells: are they metabolically and functionally similar? // *Am. J. Cardiol*.- 1974.- 33, N1.- P.188.
- Lee R.W., Raya T.E., Gay R.G. et al. Beta-2 adrenoceptor control of the venous circulation in intact dogs // *J. Pharmacol. Exp. Ther*.- 1987.- 242, N3.- P.1138-1143.
- Leu H.J., Brunner U. Verkalkende und verknochernde Phlebosklerose // *Vasa*.- 1992.- 21, N1.- S.11-14.
- Levis M.J., Collins P., Lang D. Endothelium-derived relaxing factor, calcium and inositol phosphates // *Biochem. Soc. Trans*.- 1988.- 16, N4.- P.486-488.
- Libby P. The active roles of cells of the blood vessel wall in health and disease // *Mol. Aspects Med*.- 1987.- 9, N6.- P.499-567.
- Limet R. La chirurgie coronaire, 20 ans apres // *Rev. med. Liege*.- 1987.- 42, N3.- P.82-96.
- Lindblad B., Burkel W.E., Stanley J.C. Effect of different oxygen venous saturations on venous versus arterial endothelial cell growth in vitro // *Cell Struct. Funct*.- 1987.- 12, N2.- P.219-221.
- Ljung B., Isaksson O., Johansson B. Levels of cyclic AMP and electrical events during inhibition of contractile activity in vascular smooth muscle // *Acta Physiol. Scand*.- 1975.- 94.- P.154-166.
- Lojda Z. Histochemistry of the vascular wall.- In: *Morphologie und Histochemie der Gefässwand*.- Basel, New York:S.Karger, 1966.- P.364-398.
- Lövgren B., Hellstrand P. Functional role of aerobic glycolysis in rat portal vein // *Acta Physiol. Scand*.- 1987.- 129, N2.- P.211-219.
- Lundvall J., Järnult J. Beta-adrenergic microvascular dilatation evoked by sympathetic stimulation // *Acta Physiol. Scand*.- 1974.- 92, N4.- P.572-574.
- Lundvall J., Järnult J. Beta-adrenergic dilatator component of the sympathetic vascular response in skeletal muscle // *Acta Physiol. Scand*.- 1976.- 96, N2.- P.180-192.
- Luscher T.F. Endothelium-derived vasoactive factors and regulation of vascular tone in human blood vessels // *Lung*.- 1990.- 168, Suppl.- P.27-34.
- Lynch R.M., Paul R.J. Metabolic compartmentalization in vascular smooth muscle: effect of ouabain on glucose transport and catabolism // *Fed. Proc*.- 1982.- 41, N4.- P.983.
- Lynch R.M., Paul R.J. Compartmentalization of glycolytic and glycogenolytic metabolism in vascular smooth muscle // *Science*.- 1983.- 222, N4630.- P.1344-1346.
- Lynch R.M., Paul R.J. Compartmentation of carbohydrate metabolism in vascular smooth muscle // *Am. J. Physiol*.- 1987.- 252, N3 (Pt.1).- P.C328-C334.
- Maier N., Haimovici H. Metabolism of arterial tissue. Oxidative capacity of intact arterial tissue // *Proc. Soc. Exp. Biol*.- 1957.- 95.- P.425-429.
- Maier N., Haimovici H. Oxidative capacity of atherosclerotic tissue of rabbit and dog with special reference to succinic dehydrogenase and cytochrome oxidase // *Circ. Res*.- 1965.- 16, N1.- P.65-73.

- Makita Y. Effects of adrenoceptor agonists and antagonists on smooth muscle cells and neuromuscular transmission in the guinea-pig renal artery and vein // *Brit. J. Pharmacol.*- 1983.- 80, N4.- P.671-679.
- Mann G.E., Pearson J.D., Sheriff C.J. Expression of amino acid transport systems in cultured human umbilical vein endothelial cells // *J. Physiol.*- 1989.- 410.- P.325-330.
- Matsuoka I., Sakurai K., Nakanishi H. Isosorbide 5-mononitrate effects on isolated rabbit aorta and vena cava: relationship between cyclic GMP and relaxation of vascular smooth muscle // *Eur. J. Pharmacol.*- 1985.- 118, N1-2.- P.155-161.
- McGrath J.C., MacLennan S.J., Mann A.C. et al. Contraction of umbilical artery, but not vein, by oxygen // *J. Physiol.*- 1986.- 380, N7.- P.513-519.
- McPherson G.A., Bevan J.A. Specialization in beta-1 and beta-2 adrenoceptor distribution in veins of the rabbit face: relationship to myogenic tone and sympathetic nerve innervation // *J. Pharmacol. Exp. Ther.*- 1987.- 240, N1.- P.99-105.
- Meininger C.J., Schelling M.E., Granger H.J. Adenosine and hypoxia stimulate proliferation and migration of endothelial cells // *Amer. J. Physiol.*- 1988.- 255, N3, Pt.2.- P.C554-C562.
- Mey J. de, Burnstock G., Vanhoutte P.M. Modulation of the evoked release of norepinephrine in canine saphenous vein via presynaptic receptors for adenosine but not ATP // *Eur. J. Pharmacol.*- 1979.- 55, N3.- P.401-405.
- Mey J. de, Vanhoutte P. M. Uneven distribution of postjunctional alpha₁- and alpha₂-like adrenoceptors in canine arterial and venous smooth muscle // *Circ. Res.*- 1981.- 48, N6.- P.875-884.
- Mellander S. Comparative studies on the adrenergic neurohormonal control of resistance and capacitance blood vessels in the cat // *Acta Physiol. Scand.*- 1960.- 50, suppl. 176.- P.1-98.
- Mellander S., Andersson P.O., Afzelius L.E., Hellstrand P. Neural beta-adrenergic dilatation of the facial vein in man // *Acta Physiol. Scand.*- 1982.- 114, N4.- P.393-399.
- Merrilees M.J., Sheppard A.J., Robinson M.C. Structural features of saphenous vein and internal thoracic artery endothelium: correlates with susceptibility and resistance to graft atherosclerosis // *J. Cardiovasc. Surg.*- 1988.- 29, N6.- P.639-446.
- Metabolismus parietis vasorum.- Praha, 1962.
- Miller V.M., Komori K., Burnett J.C. et al. Differential sensitivity to endothelin in canine arteries and veins // *Am. J. Physiol.*- 1989.- 257, N4, Part 2.- P.H1127-H1138.
- Miller V.M., Vanhoutte P.M. Endothelium-dependent contractions to arachidonic acid are mediated by products of cyclooxygenase // *Amer. J. Physiol.*- 1985.- 248, N4, Pt.2.- P.H432-H437.
- Monos E. Control mechanisms of the veins.- In: 31 Int. Congr. Sci., Helsinki, 9-14 July, 1989: Abstr.- Oulu, 1989.- P.131.
- Moore C.R., Gilbert D.B. Protein, glycoprotein and glycolipid profiles of human arterial and venous tissues // *Atherosclerosis.*- 1980.- 35, N3.- P.267-275.
- Morris T.W. Structure and constrictive ability of canine veins // *Proc. 33rd Annu. Conf. Eng. Med. Biol.*- 1980.- 22.- P.211.

- Morrison E.S., Scott R.F., Frick J. et al. Oxidation of amino acids by swine aorta // Fed. Proc.- 1976.- 35, N3.- P.287.
- Mrhova O., Pferovsky I. Isoenzymes of lactate dehydrogenase in varicose veins // Blood Vessels.- 1975.- 12, N5.- P.302-306.
- Murday A.J., Gershlick A.H., Syndercombe-Court Y.D. et al. Intimal hyperplasia in arterial autogenous vein grafts: a new animal model // Cardiovasc. Res.- 1983.- 17, N8.- P.446-451.
- Nakata Y., Shionoya S. Microcirculation and metabolism in the vascular wall concerned with the vasa vasorum // Jap. Circ. J.- 1973.- 37, N3.- P.217-227.
- Nakayama A., Horn L. Electrical activity of single vascular smooth muscle fibres // Amer. J. Physiol.- 1967.- 213, N1.- P.25-30.
- Naylor W.G. Atherosclerosis and calcium antagonists: a general overview // In: 4th Int. Symp. Calcium Antagonists: Pharmacol. and Clin. Res.- Milano, 1989.- P. 116-118.
- Neitzel G.F., Barboriak J.J., Qureshi I. Atherosclerosis in aortocoronary bypass grafts // Arteriosclerosis.- 1986.- 6, N6.- P.594-600.
- Nguyen-Duong H. Die Beziehungen zwischen Energiestoffwechsel und Mechanik beim glatten Gefäßmuskel // Phlebol. u. Proktol.- 1979.- 8, N3.- S.221-227.
- Niebes P. Influence des flavonoides sur le métabolisme des mucopolysaccharides dans la paroi veineuse // Angiologica.- 1972.- 9.- P.226.
- Niebes P., Laszt L. Recherches sur l'activité des enzymes dans le métabolisme des mucopolysaccharides des veines saphènes humaines saines ou variqueuses // Angiologica.- 1971.- 8.- P.7-14.
- Nilsson H., Goldstein M., Nilsson O. Adrenergic innervation and neurogenic response in large and small arteries and veins from the rat // Acta Physiol. Scand.- 1986.- 126, N1.- P.121-133.
- Odessey R., Chace K.V. Utilisation of endogenous lipid, glycogen, and protein by rabbit aorta // Amer. J. Physiol.- 1982.- 243, N1.- P.H128-H132.
- Ostermann H., Born G.V. Comparison of the numbers of plasmalemmal vesicles in arterial and venous endothelia of rats // Proc. Roy. Soc. London.- 1986.- 227, N1246.- P.17-20.
- Overback H.W., Conrad L.L. ⁴⁵Ca-uptake of plasmalemmal vesicles in arterial and venous smooth muscle cells // Proc. Soc. exp. Biol. Med.- 1968.- 127.- P.565-569.
- Owen W.G. The control of hemostasis: Role of endothelium in the regulation of inhibitory and catabolic pathways // Arch. Pathol. Lab. Med.- 1982.- 106.- P.209-213.
- Öberg B. The relationship between active constriction and passive recoil of the veins at various distending pressures // Acta Physiol.Scand.- 1967.- 71, N2-3.- P.233-247.
- Öberg B. Аспекты рефлекторной регуляции емкостных сосудов.- В кн.: Труды международного симпозиума по регуляции емкостных сосудов.- М.: Медицина, 1977.- С.109-119.
- Pantesco V., Kempf E., Mandel P. et al. Etudes métaboliques comparées des parois artérielle et veineuse chez les bovines. Leurs variations au cours du vieillissement // Pathol. Biol.- 1962.- 10, N17-18.- P.1301-1306.

- Paul D., Stehbens W. The biochemical composition of haemodynamically stressed vascular tissue. Part 1. The lipid, calcium and DNA concentration in experimental arteriovenous fistulae // *Atherosclerosis*.- 1985.- 56, N1.- P.27-37.
- Paul D., Stehbens W. The biochemical composition of haemodynamically stressed vascular tissue. Part 2. The concentration of protein and connective tissue components in the salt extracts of experimental arteriovenous fistulae // *Atherosclerosis*.- 1986.- 60, N1.- P.55-59.
- Paul R.J. Coordination of metabolism and contractility in vascular smooth muscle // *Fed. Proc.*- 1983.- 42, N1.- P.62-66.
- Paul R.J. Functional compartmentalization of oxydative and glycolytic metabolism in vascular smooth muscle // *Am. J. Physiol.*- 1983.- 244, N5.- P.399-409.
- Paul R.J. Smooth muscle energetics // *Annu. Rev. Physiol.*- 1989.- 51.- P.331-349.
- Paul R.J., Bauer M., Pease W. Vascular smooth muscle: aerobic glycolysis linked to sodium and potassium transport processes // *Science*.- 1979.- 206, N4425.- P.1414-1416.
- Paul R.J., Hellstrand P. Dissociation of phosphorylase a activation and contractile activity in rat portal vein // *Acta Physiol. Scand.*- 1984.- 121, N1.- P.23-30.
- Pearson J.D. Ectonucleotidases. Measurement of activities and use of inhibitors // *Meth. Pharmacol.*- 1985.- 6.- P.83-107.
- Pearson J.D., Coode S.B., Cusack B.J. Characterization of ectonucleotidases on vascular smooth muscle cells // *Biochem. J.*- 1985.- 230, N2.- P.503-507.
- Pegram B.D., Bevan R.D., Bevan J.A. Facial vein of the rabbit: neurogenic vasodilatation mediated by beta-adrenergic receptors // *Circ. Res.*- 1976.- 39.- P.854-860.
- Peterson J.W., Paul R.J. Aerobic glycolysis in vascular smooth muscle: relation to isometric tension // *Biochem. Biophys. Acta.*- 1974.- 357, N2.- P.167-176.
- Pober J.S., Bevilacqua M.P., Mendrick L.A. et al. Two distinct monokines interleukine 1 and tumor necrosis factor, each independently induce biosynthesis and transient expression of the same antigen of the surface of cultured human vascular endothelial cells // *J. Immunol.*- 1986.- 136.- P.1680-1687.
- Pober J.S., Gimbrone J. Expression Ia-like antigens by human vascular endothelial cells is inducible in vitro: demonstration by monoclonal antibody binding and immunoprecipitation // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.*- 1982.- 79.- P.6641-6645.
- Popescu L.M., Ionescu N. Electron microscope studies on the nature of the dense bodies in smooth muscle fibers // *Z. mikrosk.-anat. Forsch.*- 1970.- 82, N1.- S.65-75.
- Prehn J.L., Bevan J.A. Facial vein of the rabbit. Intracellularly recorded hyperpolarization of smooth muscle cells induced by β -adrenergic receptor stimulation // *Circ. Res.*- 1983.- 53, N4.- P.465-470.
- Reale E., Ruska H. Die Feinstruktur der Gefäßwand. Morphologie und Histochemie der Gefäßwand.- London: S.Karger, 1966.
- Riedel M., Ivaskova E., Přerovsky I. Primary varicose veins and HLA // *Blood Vessels*.- 1983.- 20, N2.- P.99-104.
- Roddie I.C. The transmembrane potential changes associated with smooth muscle activity in turtle arteries and veins // *J.Physiol.*- 1962.- 163.- P.138-150.
- Rose S.S., Ahmed A. Some thoughts on the aetiology of varicose veins // *J. Cardiovasc. Surg.*- 1986.- 27, N5.- P.534-543.

- Rossi F., Bellavite P., Dobrina A. et al. Endothelium-leukocytes interaction.- In: Mononuclear Phagocytes: Functional Aspects.- Hague: Martinus Nijhoff, 1980.- P.1187-1213.
- Rösen R., König E., Klaus W. Different sensitivities of arteries and veins to glyceryl-trinitrate-induced relaxation and tolerance: an "in vitro" study on isolated vessels from rabbits // Arch. int. Pharmacodyn.- 1987.- 285, N2.- P.226-237.
- Rubanyi G.M., Vanhoutte P.M. Hypoxia releases a vasoconstrictor substance from the canine vascular endothelium // J.Physiol. Lond.- 1985.- 364.- P.45-56.
- Schneider W., Fischer H. Die chronisch-venöse Insuffizienz.- Stuttgart:Verlag F.Enke, 1969.
- Schoenberg C., Needman D. A study of the mechanism of contraction in vertebrate smooth muscle // Biol. Revs.- 1976.- 51, N1.- P.53-103.
- Scott G.B.D. Venous intimal thickenings // J. Pathol. Bacteriol.- 1956.- 72.- P.543-546.
- Seidel C.L., LaRochelle J. Venous and arterial endothelia: different dilator abilities in dog vessels // Circ. Res.- 1987.- 60, N4.- P.626-630.
- Shafi S., Palinsky W., Born G.V. Comparison of uptake and degradation of low density lipoproteins by arteries and veins of rabbits // Atherosclerosis.- 1987.- 66, N1-2.- P.131-138.
- Shepherd J.T. Рефлекторная регуляция емкостных сосудов.- В кн.: Труды Междунар. симпозиума по регуляции емкостных сосудов.- М.:Медицина, 1977.- С.88-108.
- Shepherd J.T., Vanhoutte P.M. Veins and their control.- London: Saunders, 1975.
- Shimamoto T. The relationship of edematous reaction in arteries to atherosclerosis and thrombosis // J. Atheroscler. Res.- 1963.- 3.- P.87-102.
- Sigurdsson S.B., Grampp W. The effect of hypoxia on mechanical and electrical properties of smooth muscle from the rat portal vein // Pflüg. Arch.-1981.- 391.- P.44-48.
- Simionescu M., Simionescu N., Palade G.E. Morphometric data on the endothelium of the blood capillares // J. Cell Biol.- 1974.- 60.- P.128-152.
- Singbartl G., Henrich H. Adrenergic-induced vascular adjustments-initial an escape reactions // Pflüg. Arch.- 1974.- 346, H.1.- S.13-24.
- Sinzinger H., Kaliman J., Silberbauer K. et al. Diminished prostacyclin formation in forearm venous tissue of patients with peripheral occlusive arteriopathy // Exp. Path.- 1980.- 18, N4.- P.254-255.
- Sjöberg T., Andersson K.E., Norgren L. et al. Comparative effects of some calcium-channel blockers on human peripheral arteries and veins //Acta Physiol. Scand.- 1987.- 130, N3.- P.419-427.
- Skladanowski A.C., Newby A.C. Partial purification and properties of an AMP-specific soluble 5-nucleotidase from pigeon heart // Biochim. J.- 1990.- 268, N1.- P. 117-122.
- Small J.V., Squire J.M. Structural basis of contraction in vertebrate smooth muscle // J. Mol. Biol.- 1972.- 67, N1.- P.117-150.
- Smith C.W., Hunter O.C., Ryan G.H. Recognition of an endothelial determinant for CD18-dependent human neutrophil adherence and transendothelial migration // J. Clin. Invest.- 1988.- 82.- P.746-752.

- Smith W.L. Prostaglandin biosynthesis and its compartmentation in vascular smooth muscle and endothelial cells // *Annu. Rev. Physiol.*- 1986.- 48.- P.251-262.
- Somlyo A.P., Somlyo A.V. Vascular smooth muscle // *Pharmacol. Rev.*- 1968.- 20.- P.197-272.
- Speden R.N. Electrical activity of single smooth muscle cells of the mesenteric artery produced by splanchnic nerve stimulation in the guinea-pig // *Nature.*- 1964.- 202, N1574.- P.193-194.
- Staubesand J. Mediadysplasie und Arteriosclerose // *Therapiewoche.*- 1982.- 32, N7.- S.851-858, 861-862, 864, 867-868, 870, 875-877.
- Staubesand J., Adelman G. Zur Frage der Tonisierbarkeit varikös veränderter Venen // *Verh. Anat. Ges.*- 1982.- 152.- S.283-284.
- Steen S., Sjöberg T., Skärby T. et al. The postjunctional α -adrenoceptors of the human saphenous vein // *Acta Pharmacol. et Toxicol.*- 1984.- 55.- P.351-357.
- Stelzner T.J., Weil J.V., O'Brien R.F. Role of cyclic adenosine monophosphate in the induction of endothelial barrier properties // *J. Cell. Physiol.*- 1989.- 139, N1.- P.157-166.
- Stevens M.J., Moulds R.F.W. Are neuronal uptake mechanisms responsible for the difference in sensitivity to noradrenaline between human arteries and veins? // *Clin. Exp. Pharmacol. Physiol.*- 1980.- 7, N2.- P.139-145.
- Strandes D.E., Thiele B.L. Selected topics in venous disorders: Pathophysiology, diagnosis and treatment.- London: Future, 1981.
- Stuart M., Magarey F.R. The great veins in venous hypertension // *J. Path. Bact.*- 1960.- 79, N2.- P.319-323.
- Suzuki H. Effects of endogenous and exogenous noradrenaline on the smooth muscle of guinea pig mesenteric vein // *J. Physiol.*- 1981.- 321, N12.- P.495-512.
- Suzuki H. Adrenergic transmission in the dog mesenteric vein and its modulation by α -adrenoceptor antagonists // *Brit. J. Pharmacol.*- 1984.- 81.- P.479-489.
- Švejcár J., Přerovský I., Linhart J. et al. Content of collagen, elastin and hexosamine in primary varicose veins // *Clin. Sci.*- 1963.- 24.- P.325-329.
- Takayanagi I., Koike K., Noguchi R. et al. A regional difference in α_1 -adrenoceptor mechanism in canine veins // *Arch. int. Pharmacodyn.*- 1987.- 289, N1.- P.106-117.
- Tedder E., Shorey C.D. The basement membrane of the venous wall // *Lab. Invest.*- 1965.- 14.- P.208-214.
- Thilo-Körner D.G., Bödeker R.H. Human smooth muscle cells of the aorta and vena cava: different sensitivity to the inhibition of proliferation by heparin in vitro // *Klin. Wochenschr.*- 1985.- 63, N15.- S.702-705.
- Thom S., Hughes A., Martin G. et al. Endothelium-dependent relaxation in isolated human arteries and veins // *Clin. Sci.*- 1987.- 73, N5.- P.547-552.
- Thulesius O. The varicose saphenous vein, functional and ultrastructural studies, with special reference to smooth muscle // *Phlebology.*- 1988.- 3.- P.89-95.
- Thulesius O., Biland L., Gjöres J.E. et al. Über die Bedeutung von venösen α - und β -Rezeptoren // *Phlebol. Proktol.*- 1980.- 9, N1.- S.15-18.
- Thulesius O., Gjöres J.E. Reactions of venous smooth muscle in normal men and patients with varicose veins // *Angiology.*- 1974.- 25.- P.145-154.

- Thulesius O., Said S., Shuhaiber H. et al. Endothelial mediated enhancement of noradrenalin induced vasoconstriction in normal and varicose veins // *Clin. Physiol.*- 1991.- 11.- P.153-159.
- Thulesius O., Ugaily-Thulesius L., Neglen P. et al. The role of the endothelium in the control of venous tone: studies on isolated human veins // *Clin. Physiol.*- 1988.- 8.- P.359-366.
- Thulesius O., Yousif M.H. Na⁺,K⁺-ATPase inhibition, a new mechanism for cold-induced vasoconstriction in cutaneous veins // *Acta Physiol.Scand.*- 1990.- 141.- P.127-128.
- Thyberg J, Fredholm B.B. Modulation of arterial smooth muscle cells from contractile to synthetic phenotype requires induction of ornithine decarboxylase activity and polyamine synthesis // *Exp. Cell Res.*- 1987.- 170, N1.- P.153-159.
- Tibbs D.J. Varicose veins and related disorders.- London: Butterworth-Heinemann, 1992.
- Tompkins R.G., Yarmush M.L., Schnitzer J.J. et al. Low-density lipoprotein transport in blood vessel walls of squirrel monkeys // *Amer. J. Physiol.*- 1989.- 257, N2, Pt.2.- P.H452-H464.
- Toyoda J., Hisayama T., Takayanagi I. Nitro compounds (isosorbide dinitrate, 5-isosorbide mononitrate and glyceryl trinitrate) on the femoral vein and femoral artery // *Gen. Pharmac.*- 1986.- 17, N1.- P.89-91.
- Toyoda J., Hisayama T., Takayanagi I. Effects of nitro compounds, isosorbide dinitrate, 5-isosorbide mononitrate and glyceryl trinitrate on Ca-uptake into Ca-stores and Ca-release from Ca-stores in rabbit isolated femoral veins and femoral arteries // *Gen. Pharmacol.*- 1987.- 18, N1.- P.95-97.
- Trevethick M.A., Olverman H.J., Pearson J.D. et al. Protective mechanisms of endothelial cells // *Biochem. Pharmacol.*- 1981.- 30.- P.2209-2216.
- Urbanova D., Přerovsky I. Enzymes in the wall of normal and varicose veins // *Angiologica.*- 1972.- 9, N1.- P.53-61.
- Vanhoutte P.M. Local control of venous function.- In: *Cardiovasc. Physiol. Neural Contr. Mech. Proc. 28th Int. Congr. Physiol. Sci.*, Budapest, 13-19 July, 1980.- Budapest, Oxford, 1981.- P.239-246.
- Vanhoutte P.M. Role of the veins in the circulation // *Acta Cardiol.*- 1981.- 36, N4.- P.239-248.
- Vanhoutte P.M. Endothelium-dependent contractions in arteries and veins // *Blood Vessels.*- 1987.- 24, N3.- P.141-144.
- Vanhoutte P.M., Janssens W.J. Local control of venous function // *Microvasc. Res.*- 1978.- 16, N2.- P.196-214.
- Vanhoutte P.M., Katusic Z.S. Endothelium-derived contracting factor: endothelin and/or superoxide anion? // *Trends Physiol. Sci.*- 1988.- 9.- P.229-230.
- Vanhoutte P.M., Rimele T.J. Control of vascular smooth muscle function // *Int. Angiol.*- 1984.- 3, N1.- P.17-30.
- Voth D., Lell D. Vergleichende biochemische Untersuchungen an einem autorhythmischen und einem nicht spontan aktiven Gefäßmuskel in vitro // *Angiologica.*- 1973.- 10, N2.- P.76-92.
- Wagner C.R., Vetto R.M., Burger D.R. Expression of I-region-associated antigen (Ia) and interleukin-1 by sub-cultured human endothelial cells // *Cell. Immunol.*- 1985.- 93.- P.91-104.

- Wahlström A. Ionic fluxes in the rat portal vein and the applicability of the Goldman equation in predicting the membrane potential from flux data // *Acta Physiol. Scand.*- 1973.- 89, N3.- P.436-448.
- Webb-Peploe M.M., Shepherd J.F. Responce of large hindlimb veins of the dog to sympathetic nerve stimulation // *Am. J. Physiol.*- 1968.- 215, N2.- P.299-307.
- Weber F., Anlauf M. Beta-adrenoceptor subtype of the venous capacity system: characterization by venous occlusion plethysmography // *Eur. J. Clin. Pharmacol.*- 1985.- 28, N2.- P.139-142.
- Westfall T.C., Carpentier S., Naes L. et al. Comparison of norepinephrine release in hypertensive rats: II Caudal artery and portal vein // *Clin. Exp. Hypertens.*- 1986.- 86, N2.- P.221-237.
- Wheeler E., Boyden S., Wood E. Cultured human endothelial cells produce an inhibitor of leukocyte adhesion // *J. Clin. Invest.*- 1988.- 82.- P.1211-1215.
- Whiteley H.J. Atheroma of the portal vein // *J. Pathol. Bacteriol.*- 1953.- 66, N1.- P.563-565.
- Williams R.A., Wilson S.E. Sclerosant treatment of varicose veins and deep vein thrombosis // *Arch. Surg.*- 1984.- 119.- P.1283.
- Wolinsky H., Glagov S. Nature of species differences in the medial distribution of aortic vasa vasorum in mammals // *Circulat. Res.*- 1967.- 20, N3.- P.409-421.
- Wood J.E. The venous system // *Sci. Am.*- 1968.- 218, N1.- P.86-88, 91-94, 96.
- Yamada O., Moldow C.F., Sacks T. et al. Antioxidative enzymes of endothelial cells // *Inflammation.*- 1981.- 5.- P.115-126.
- Yanagisawa M., Kurihara H., Kimura S. et al. A novel potent vasoconstrictor peptide produced by vascular endothelial cells // *Nature.*- 1988.- 332.- P.411-413.
- Yanagisawa M., Masaki T. Molecular biology and biochemistry of the endothelins // *Trends Pharmacol. Sci.*- 1989.- 10, N9.- P.374-378.
- Zellweger J. et al. (1970) Quotation after Cliff W.J. , 1976.- P.126.
- Zemplenyi T. Enzyme biochemistry of the arterial wall.- London: Lloyd-Luke, 1968.- 273p.
- Zemplenyi T. Vascular enzymes and the relevance of their study to problems of atherogenesis // *Med. Clin. North Amer.*- 1974.- 58, N2.- P.293-321.
- Zemplenyi T., Blankenhorn D.H. Vascular permeability, hypoxia and atherosclerosis // *Angiologica.*- 1972.- 9.- P.429-439.
- Zimnoch L., Glovinsky S., Kurass S. et al. Ultrastructural and morphological studies of venous transplants in the aorta // *Pathol. Pol.*- 1985.- 36, N1.- P.98-111.
- Zweifach B.Z. Integrity of vascular endothelium // *Adv. Microcirc.*- 1980.- 9.- P.206-225.
- Zwillenberg L.O., Laszt L., Zwillenberg H. Die Feinstruktur der Venenwand bei Varicose // *Angiologica.*- 1971.- 8.- P.318-321.
- Zwolak R.M., Kirkman T.R., Clowes A.W. Atherosclerosis in rabbit vein grafts // *Arteriosclerosis.*- 1989.- 9, N3.- P.374-379.

Від автора	3
Переднє слово	5
ГЛАВА 1. ОСОБЛИВОСТІ СТРУКТУРНОЇ ОРГАНІЗАЦІЇ ВЕНОЗНОЇ СТІНКИ	8
1.1. Загальна характеристика будови венозної стінки людини	8
1.2. Характеристика будови венозної стінки лабораторних тварин	11
1.3. Основні структурні елементи венозної стінки	14
1.4. Живлення венозної стінки	21
1.5. Іннервація венозної стінки	23
ГЛАВА 2. ОСНОВНІ ФУНКЦІОНАЛЬНІ ХАРАКТЕРИСТИКИ ВЕНОЗНОЇ СТІНКИ	26
2.1. Загальні засади функціонування венозних судин	26
2.2. Біомеханічні властивості венозної стінки	31
2.3. Функціональні властивості гладких м'язів венозної стінки	39
2.4. Нервова регуляція функцій венозних судин	58
2.5. Гуморальні механізми регуляції венозних судин	68
2.6. Загальна характеристика функцій ендотелію венозної стінки	77
ГЛАВА 3. БІО- ТА ПАТОХЕМІЯ ВЕНОЗНОЇ СТІНКИ	100
3.1. Обмін речовин у венозній стінці за умов норми	100
3.2. Енергетичне забезпечення скорочувальної функції гладких м'язів венозних судин	133
3.3. Метаболізм венозної стінки за умов експериментальної патології	152

ГЛАВА 4. ПАТОЛОГІЧНА ФІЗІОЛОГІЯ ВЕНОЗНИХ СУДИН	167
4.1. Проблема склеротичних уражень венозної стінки	167
4.2. Механізми резистентності вен до дії ушкоджувальних агентів	174
4.3. Варикозне розширення вен	183
4.4. Роль венозних судин у розвитку місцевих і загальних розладів кровообігу	191
4.5. Патолофізіологія венозних трансплантатів	199
ГЛАВА 5. ОСНОВНІ ЗАСАДИ ФАРМАКОЛОГІЧНОЇ КОРЕКЦІЇ УРАЖЕНЬ ВЕНОЗНОЇ СТІНКИ	204
5.1. Препарати непрямой дії	204
5.2. Препарати прямої дії	209
Підсумки	218
Література	222