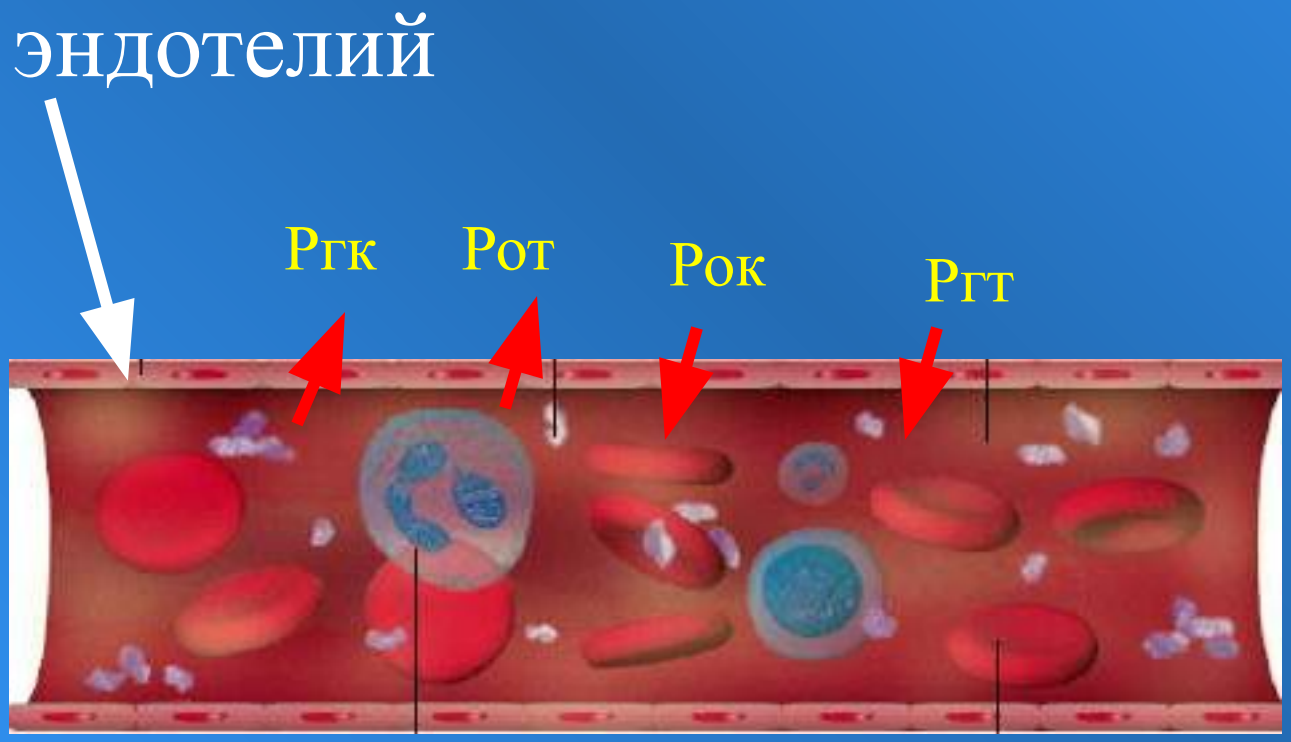
Физиологическая регуляция проницаемости эндотелия кровеносных сосудов.

Эндотелий и его фильтрационная функция



Ргк (Рок)- гидростатическое давление крови (ткани)

Рок(Рот)- онкотическое давление крови (ткани)

V = (Ргк + Рот - Ргт -Рок) * К

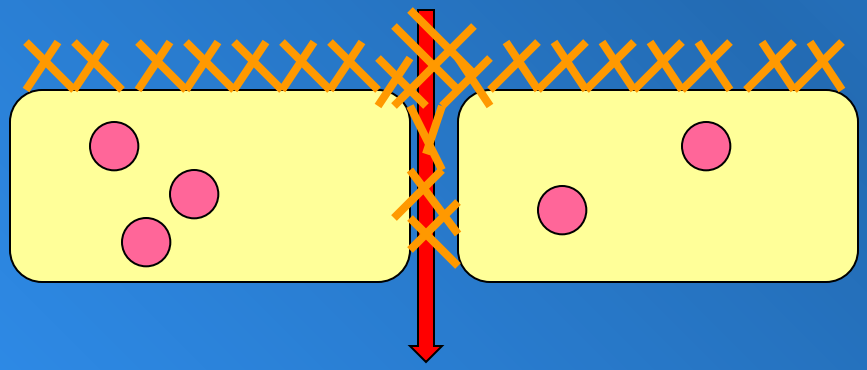
Количественные характеристики проницаемости

Lp - гидравлическая проницаемость

σ - коэффициент рефлексии

σ =0 фильтрат - растворитель
σ =1 фильтрат - исходный раствор

Теория волокнистого матрикса:



Изменение проницаемости происходит при:

- Физиологические стимулы
  (ANP, shear stress)
- воспаление
- заболевания
  (Ревматоидный артрит, нефротический синдром, гипертония)

Воспаление

первоначальное

вторичное

увеличение проницаемости

гистамин

серотонин

брадикинин

АТФ

продукты ПОЛ

контакт с мертвой клеткой

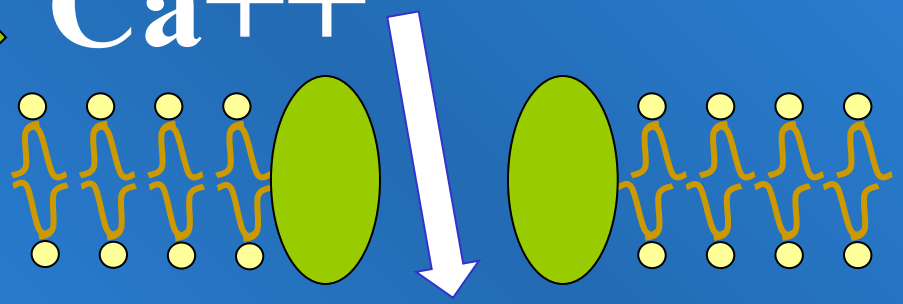
VEGF

(эндотелиальный фактор роста)

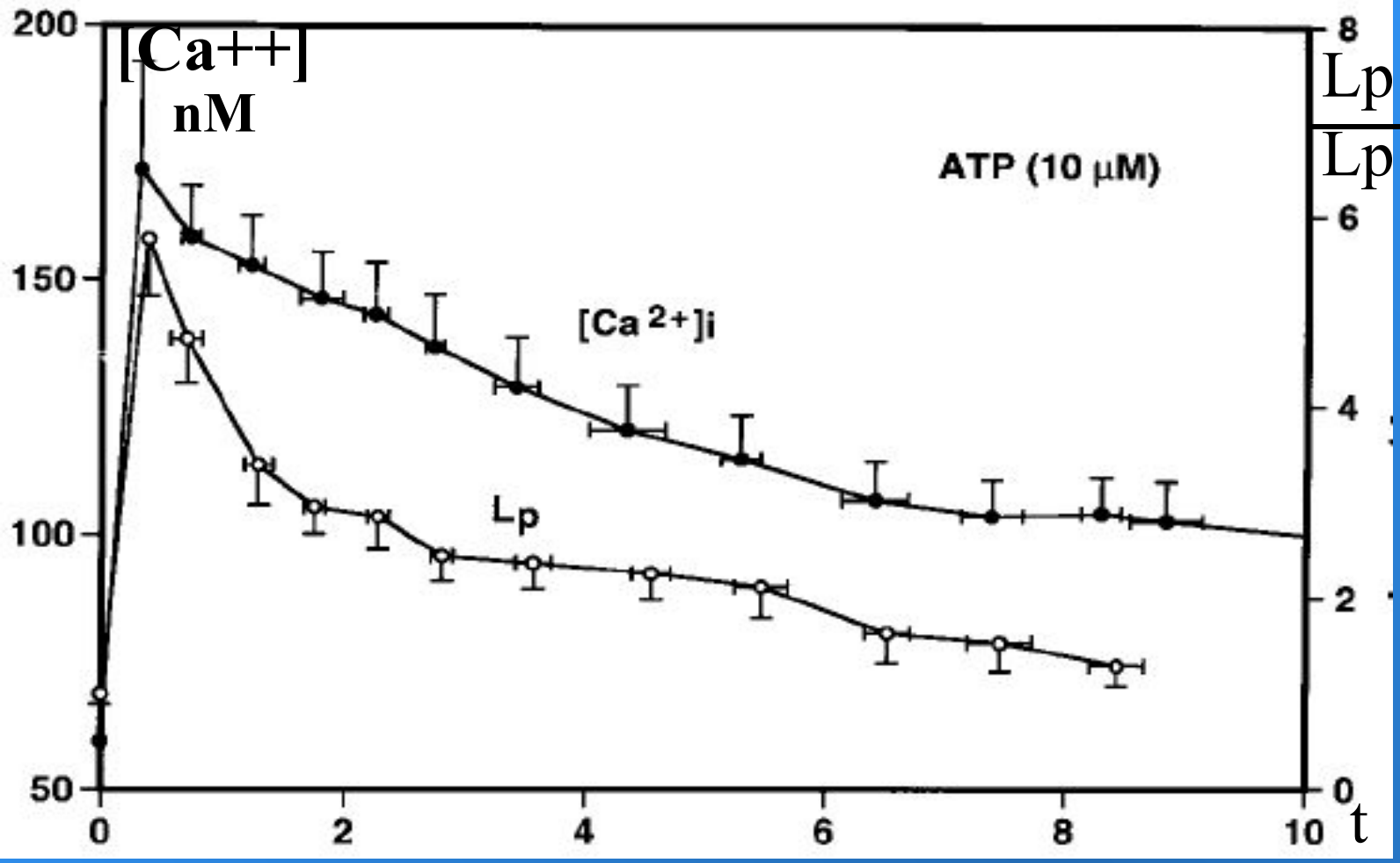
Вход кальция в эндотелиоцит:

Медиаторы воспаления

Ca++

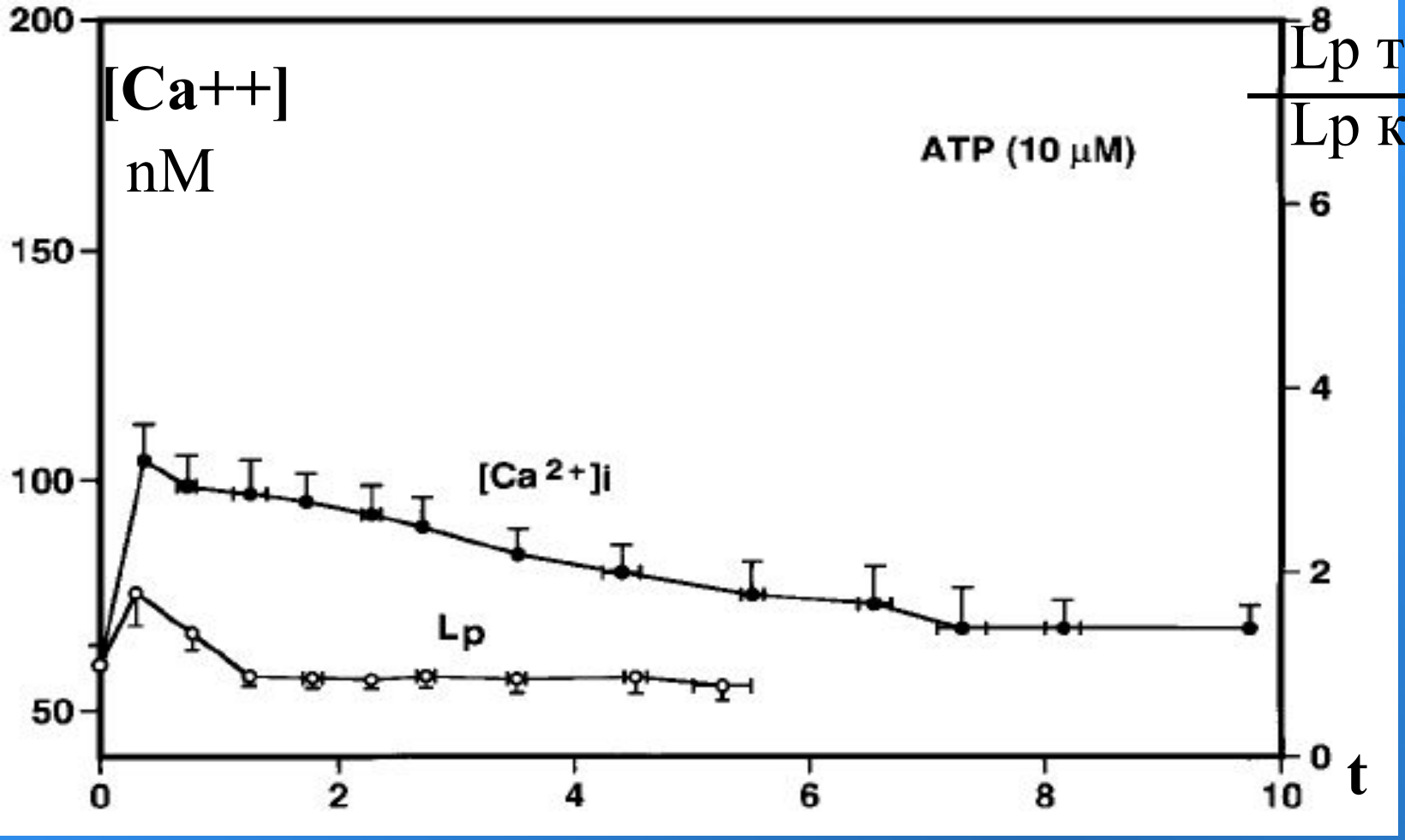


- Ток пассивный
- Рецепторы связаны с G-белками
- Потенциалозависимые Ca-каналы не участвуют
- Ток зависит от величины ЭДС для Ca++
- Открываются Ca-зависимые K-каналы
- R → Gбелок → фосфолипаза C → PIP_2 → IP_3 + диацилглицерол → выход Ca из депо



Кратковременное увеличение [Ca++] in совпадает по времени с увеличением проницаемости

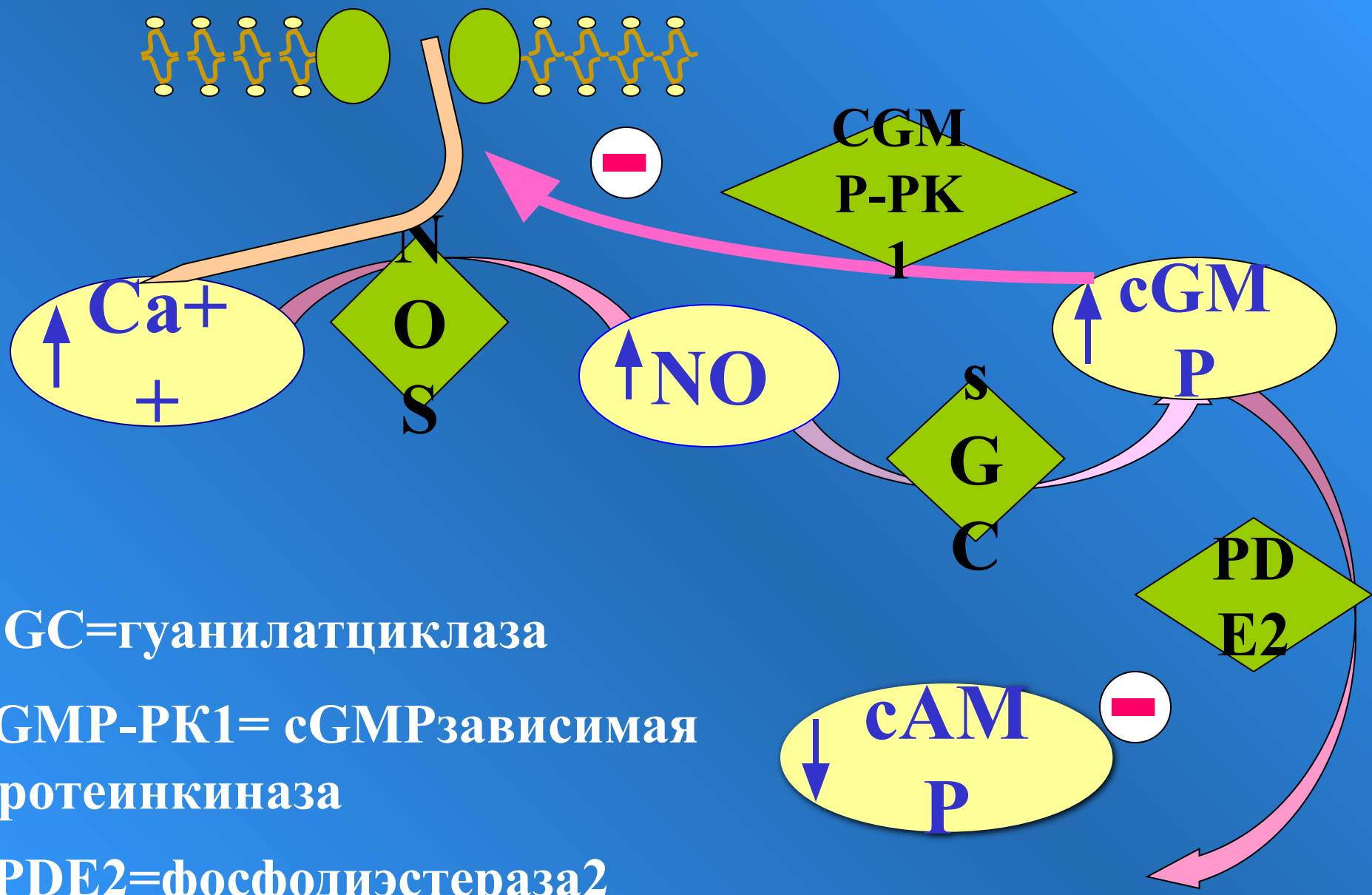
C Michel, F Curry 1999



↓

↑ **внеклеточной [K+]** → ↓ **пика [Ca++]**
роста проницаемости

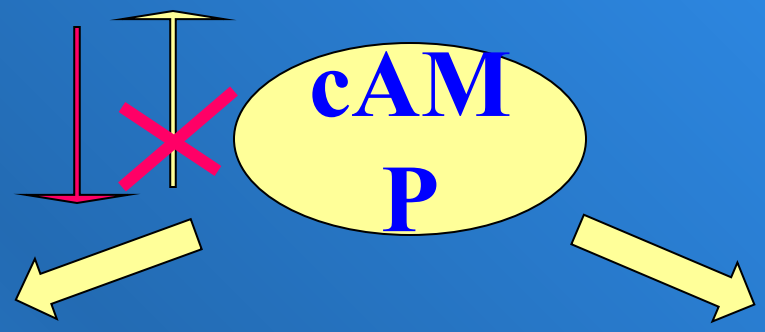
Механизм



GC=гуанилатциклаза

cGMP-PK1= cGMPзависимая протеинкиназа

PDE2=фосфодиэстераза2



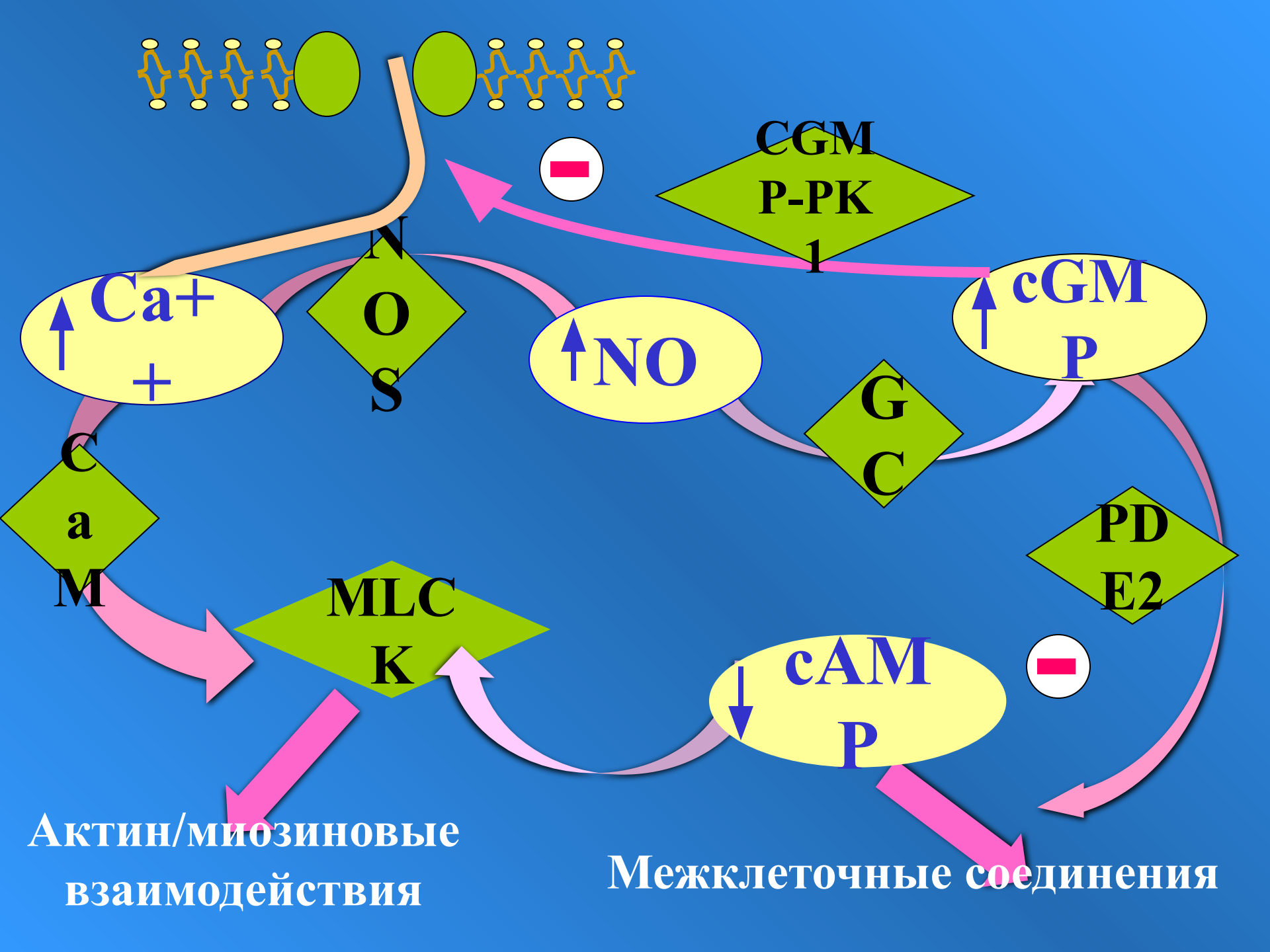
напряженности клетки

Фосфорилирования легких цепей миозина (MLCK - киназа легких цепей миозина)

Уровня межклеточной адгезии

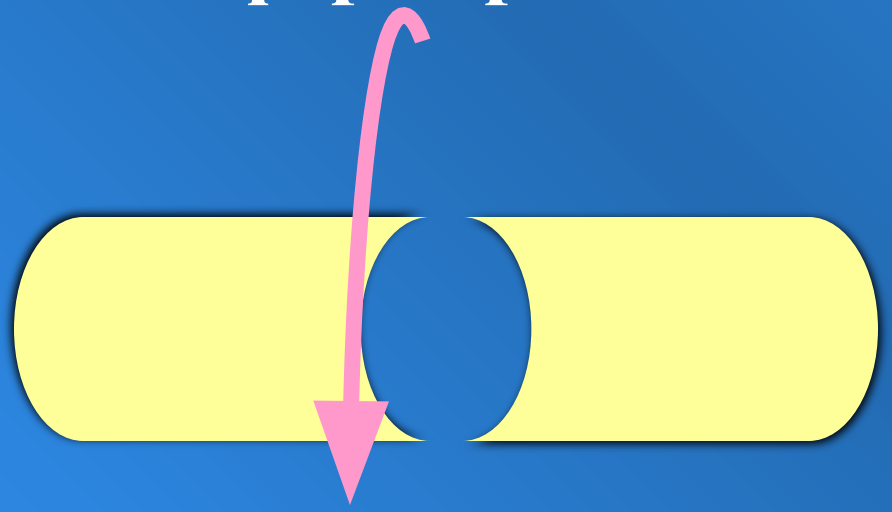
Фосфорилирования компонентов адгезивного комплекса

Транспорта соединительных белков к мембране


CGMP-PK1
Ca++
NOS
NO
cGMP
GC
CaM
PDE2
MLCK
cAMP
Актин/миозиновые взаимодействия
Межклеточные соединения

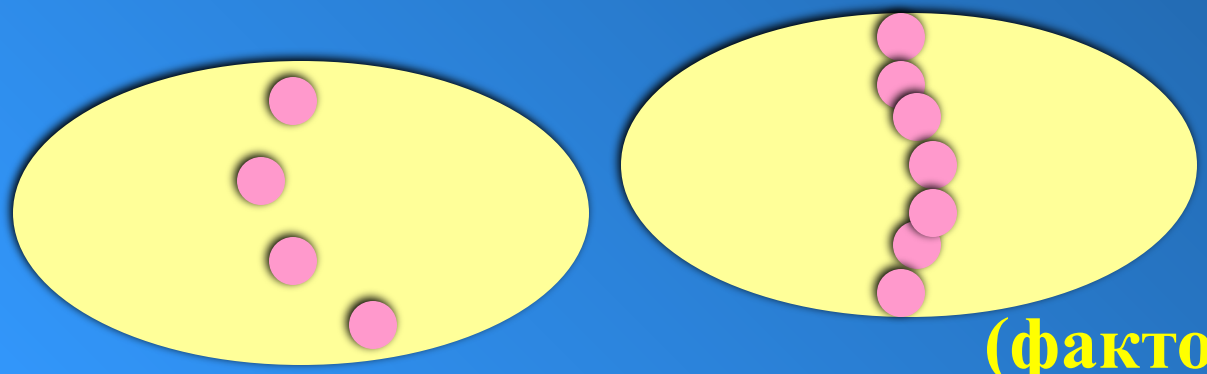
Ультраструктурные основы увеличения проницаемости

формирование щелей в эндотелии



межклеточные

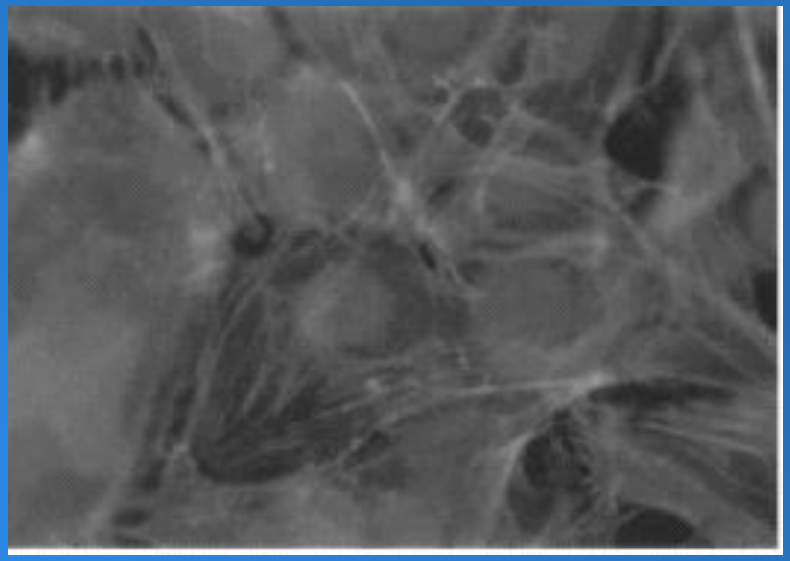
через клетку

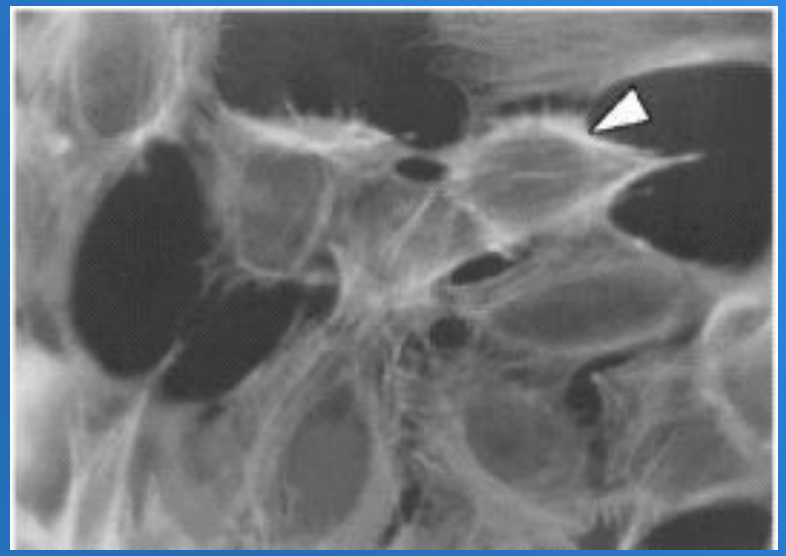


ВВО (везикуло-вакуолярные органеллы)

VEGF (фактор роста эндотелия)

Действие тромбина на эндотелиальные клетки





до

после

▲ -- образование кольца периферического актина

V.Vouret-Craviari et al, Mol Biol of Cell, 1998

Вторичное увеличение проницаемости

- действие большого количества медиаторов воспаления
- ацидоз (← липолиз, протеолиз, нарушение оттока метаболитов)
- токсичные метаболиты, ферменты поврежденных клеток → разрушение базальной мембраны
- действие факторов лейкоцитов
- ↑ площади фильтрации (← растяжение стенок микрососудов)
- ↑ онкотического давления воспаленной ткани

Действие ANP на проницаемость

↑ объема плазмы

ANP

(предсердный натрий-уретический пептид)

↑ проницаемости сосуда

ANP

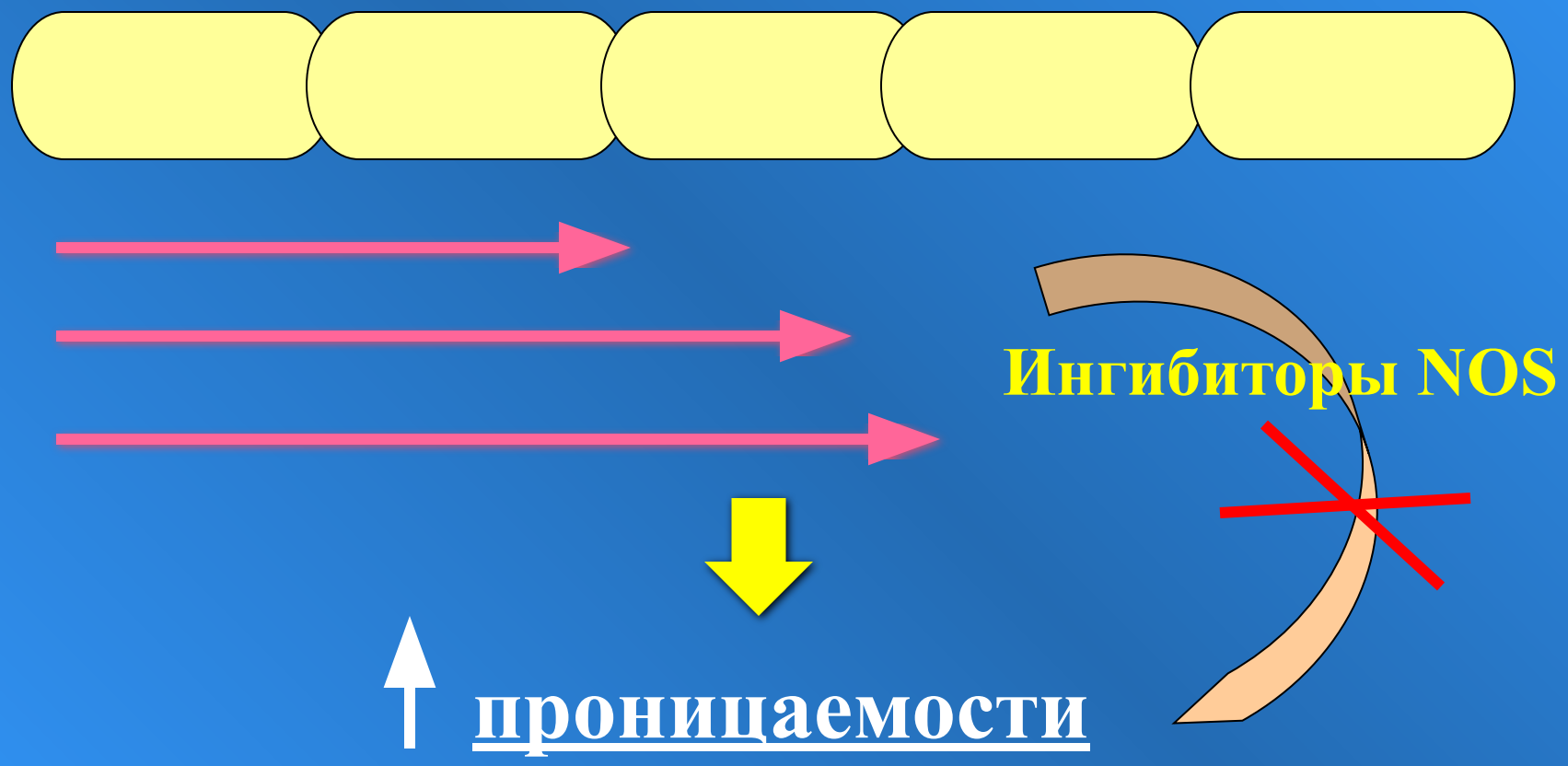
+ рецептор

Мембранна я гуанилатци клаза

cGMP

Wall shear stress

(напряжение сдвига)



Резюме

1)Интенсивность обмена в микроциркуляторном русле зависит от проницаемости эндотелия

2)Проницаемость может изменяться под действием физиологических стимулов, при воспалении и различных заболеваниях

3)Увеличение проницаемости может быть основано на Са-зависимом каскаде реакций с участием cGMP и cAMP

4)Ультраструктурные основы этого феномена - образование межклеточных и внутриклеточных каналов и щелей