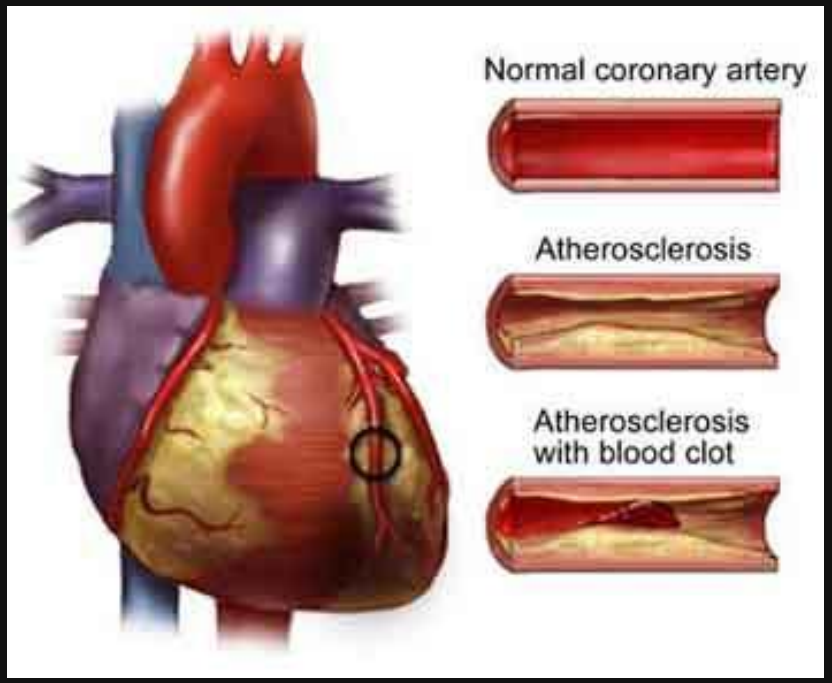
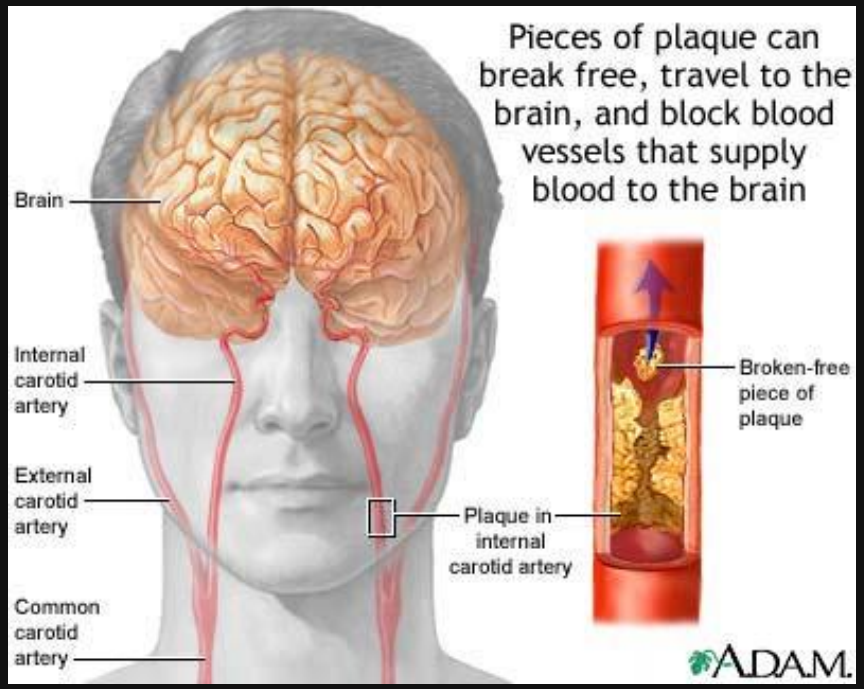
ПАТОФІЗІОЛОГІЯ СУДИН

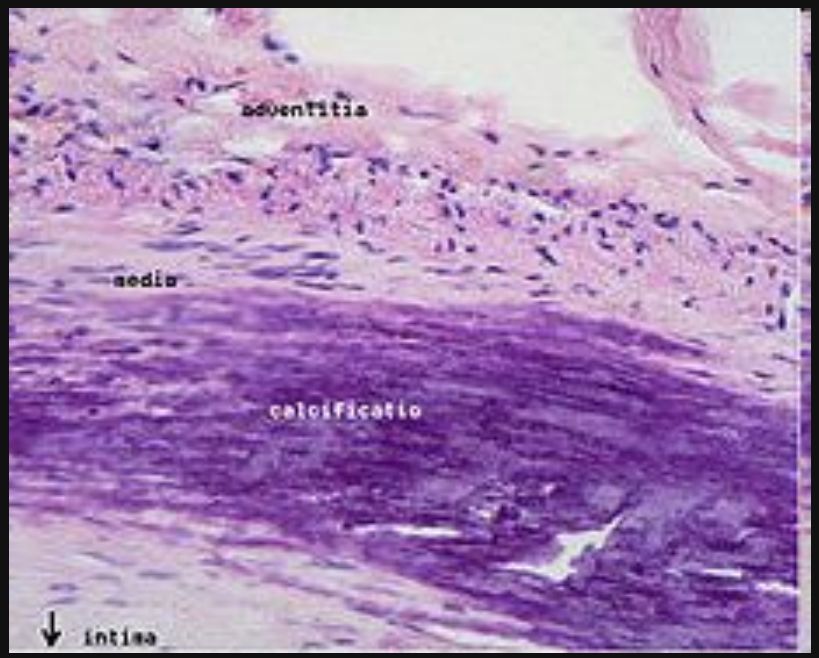
Лектор – Досенко Віктор Євгенович,
д.м.н., професор кафедри патофізіології НМУ ім. О.О.Богомольця,
провідний науковий співробітник відділу загальної та молекулярної
патофізіології Інституту фізіолоії ім. О.О.Богомольця НАН України


Normal coronary artery
Atherosclerosis
Atherosclerosis with blood clot


Pieces of plaque can break free, travel to the brain, and block blood vessels that supply blood to the brain
Brain
Internal carotid artery
External carotid artery
Common carotid artery
Plaque in internal carotid artery
Broken-free piece of plaque
A.D.A.M.

АРТЕРІОСКЛЕРОЗ – патологічний процес, що характерізується втратою еластичності артеріальних судин

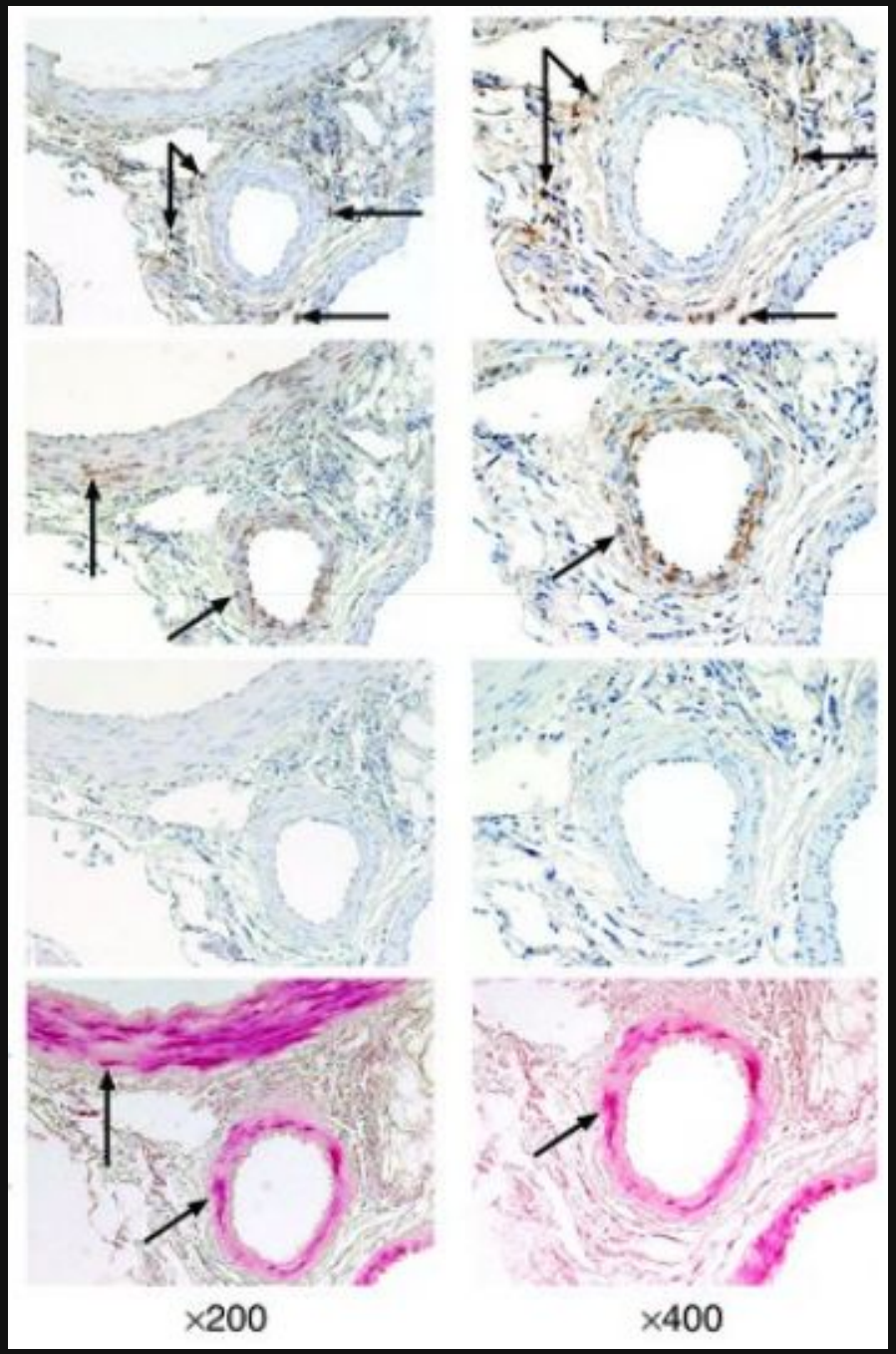
Артеріосклероз Менкеберга (1903)



(медіанекроз, медіасклероз, медіакальциноз)

Атеросклероз (Marchand F.J., 1904)

(відкладання в інтимі)



БИЦЬ
Юрій Вікторович –
створив експериментальну модель
артеріосклерозу Менкеберга

СТАДІЇ АТЕРОСКЛЕРОЗУ

Ініціальне ушкодження

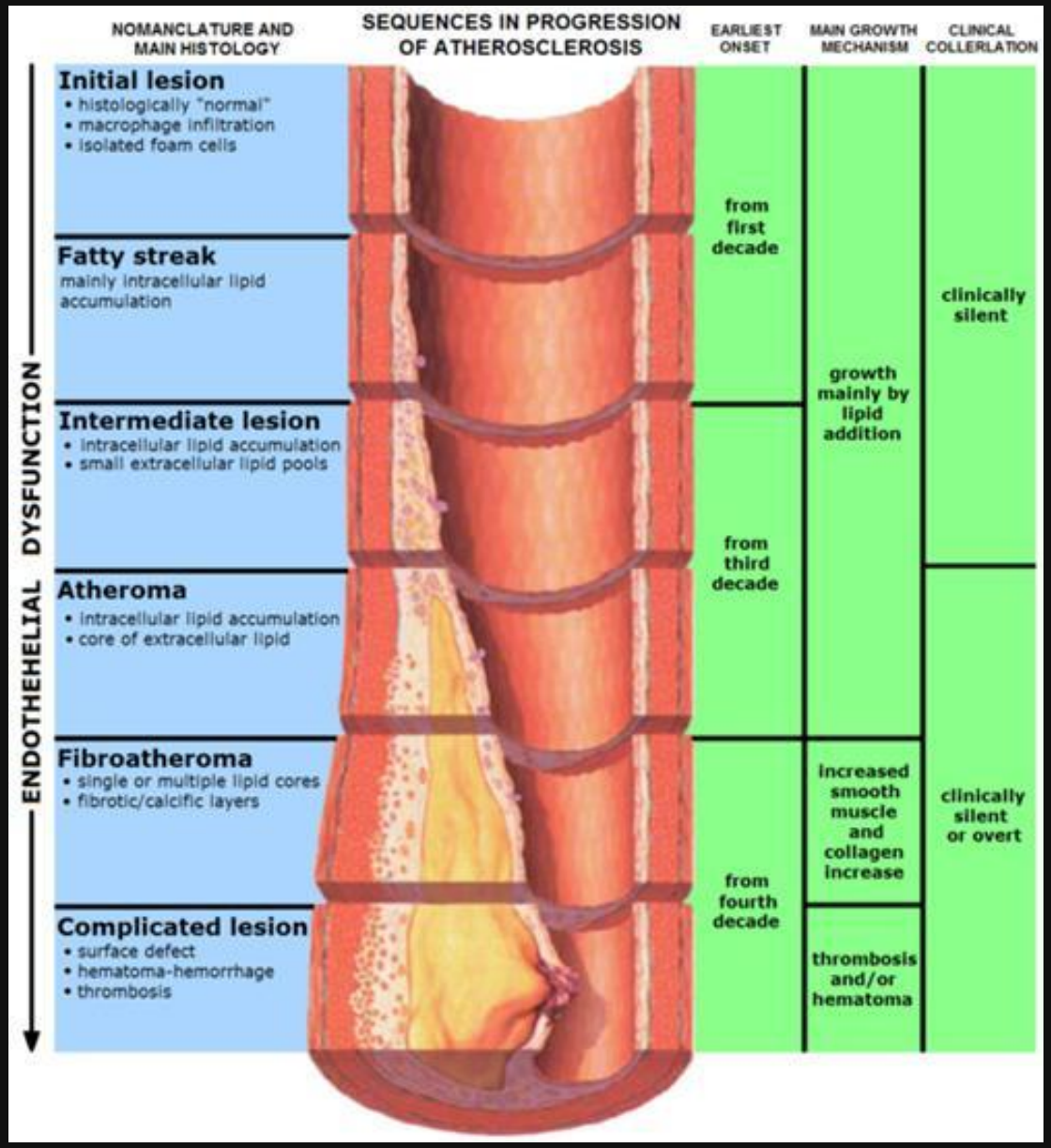
Жирова смужка

Проміжне ушкодження

Атерома

Фіброатерома

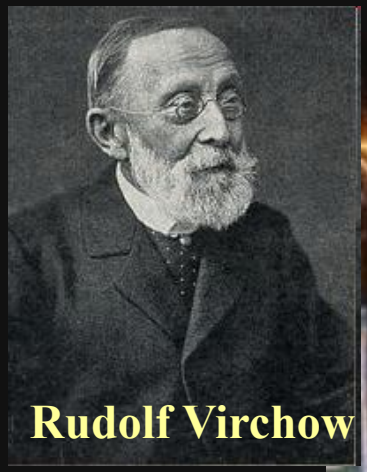
Ускладнене ушкодження



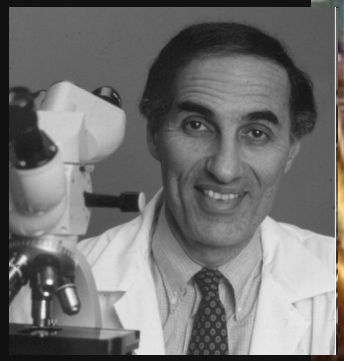
Що первинно при атеросклерозі?

Ушкодження судинної стінки

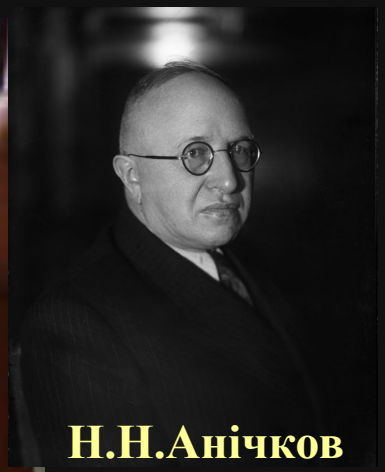
Порушення ліпідного спектру крові



Rudolf Virchow



Ross R., Glomset J.A. та ін.



Н.Н.Анічков

M.S. Brown

J.L. Goldstein

МЕХАНІЗМИ АТЕРОСКЛЕРОЗУ:

КОНЦЕПЦІЯ *“ВІДПОВІДЬ НА УШКОДЖЕННЯ”*

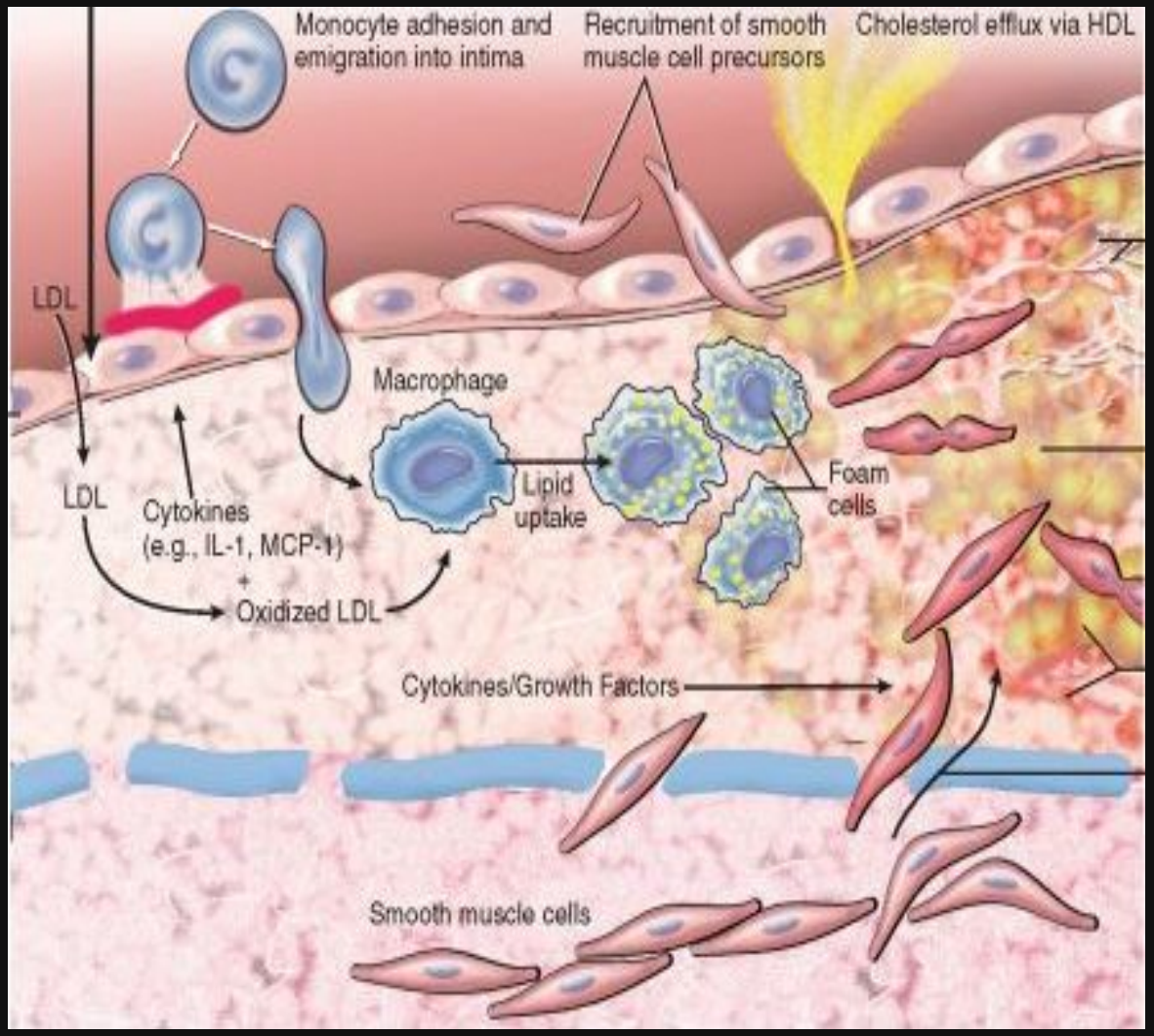
ФАКТОРИ УШКОДЖЕННЯ

ЕКЗОГЕННІ:

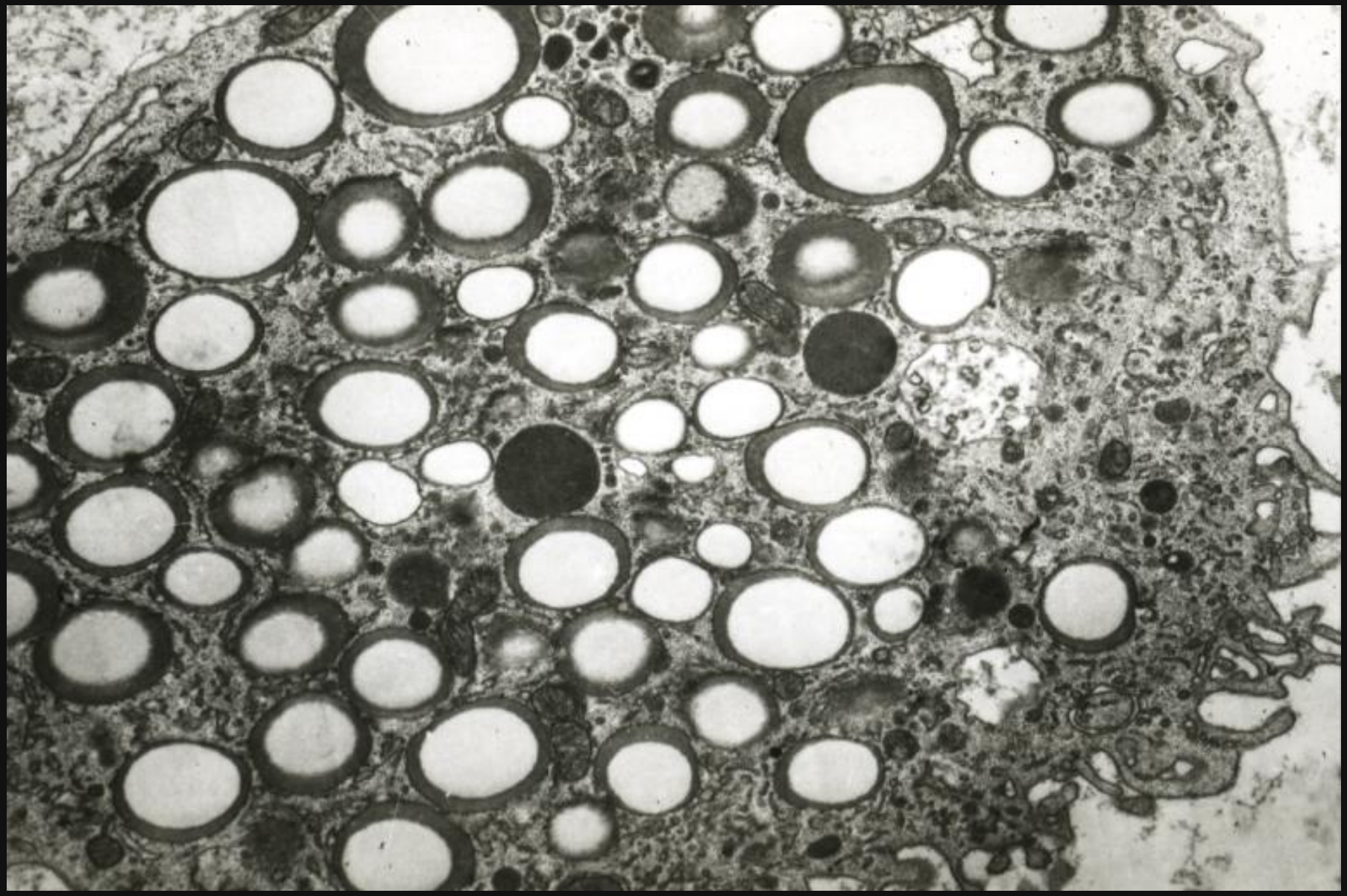
- токсичні впливи (паління);
- хронічні інфекції (вірус герпесу I типу, цитомегаловірус, хелікобактер пілорі, хламідії та ін.);
- іонізуюче випромінювання та ін.

ЕНДОГЕННІ:

- гідростатичний тиск (тиск зсуву);
- гіперліпідемія,
- модифіковані ліпопротеїни;
- вільні радикали;
- гіперглікемія та ін.

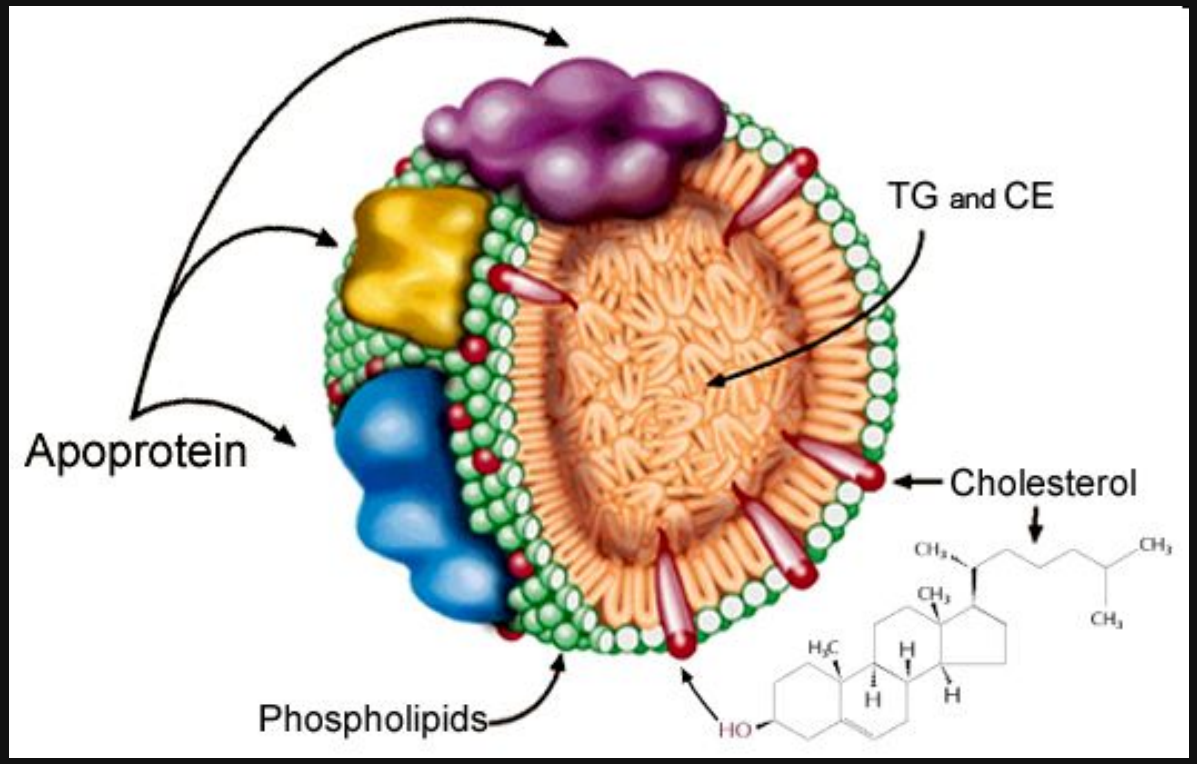


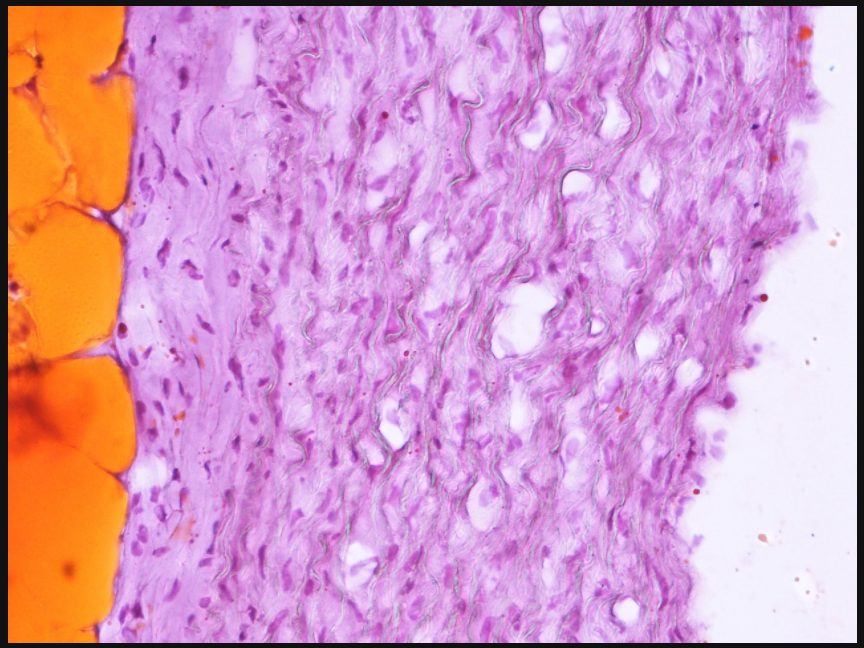
ПІНІСТА КЛІТИНА ПІД ЕЛЕКТРОННИМ МІКРОСКОПОМ

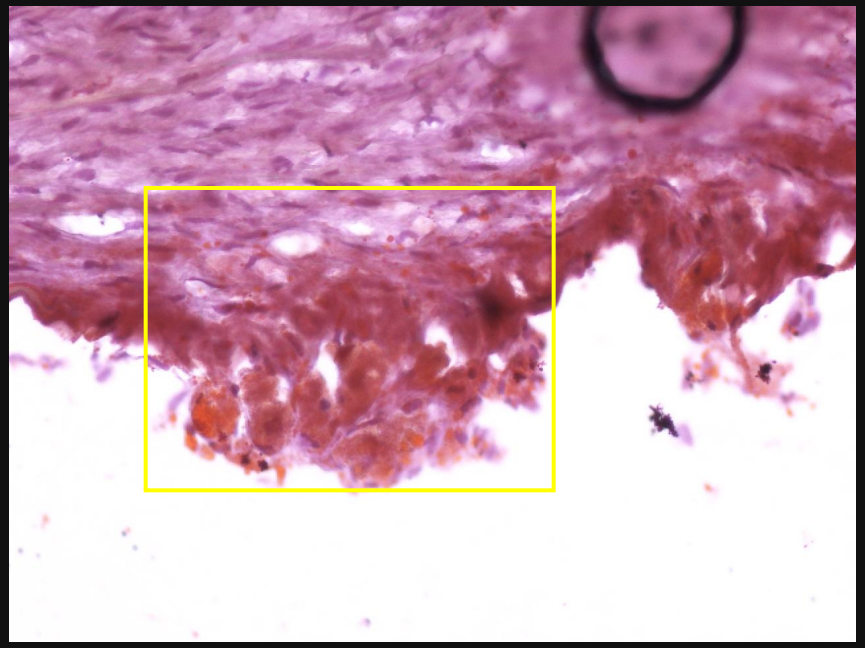


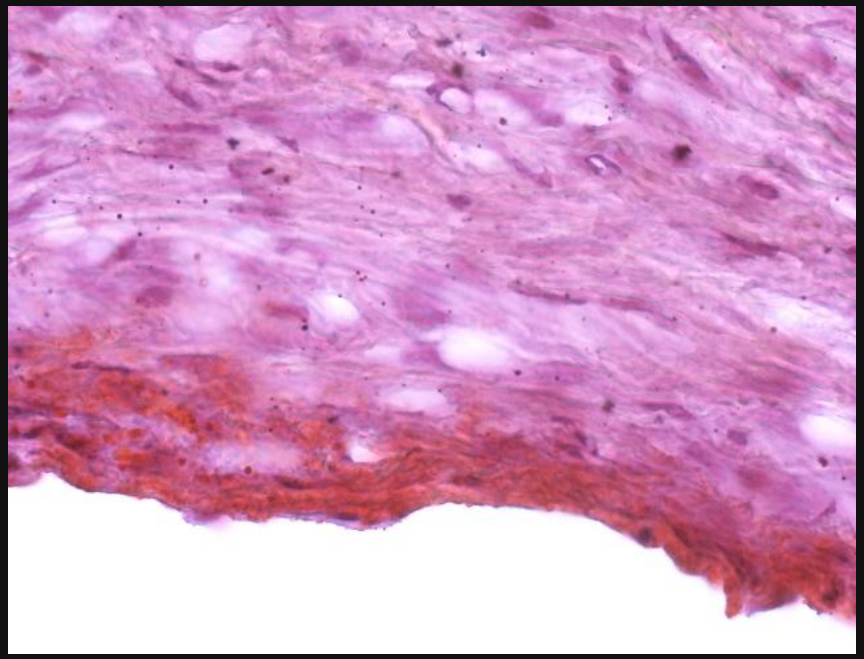
МЕХАНІЗМИ АТЕРОСКЛЕРОЗУ:

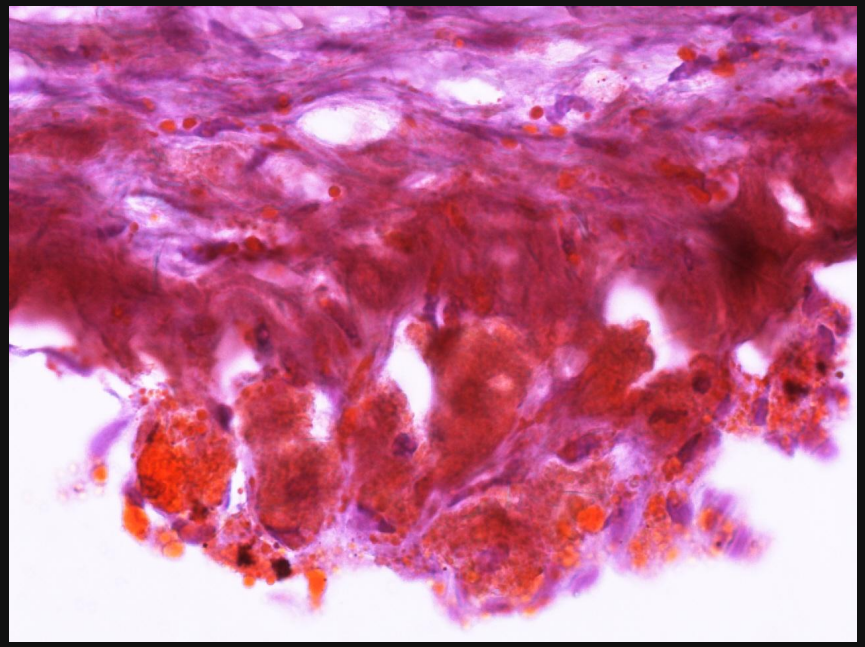
“ЛІПІДНА” КОНЦЕПЦІЯ



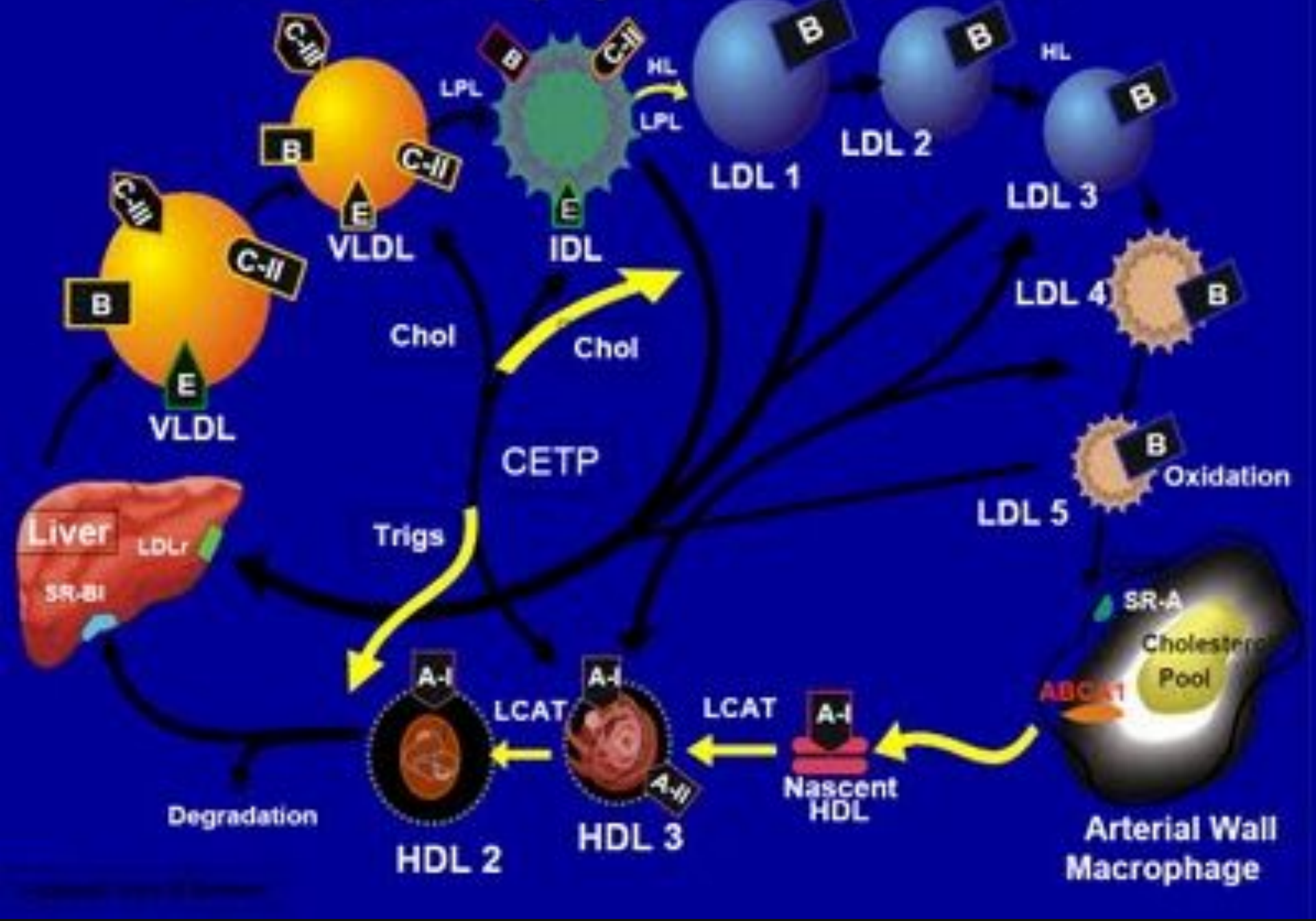








Overview of Lipoprotein Metabolism



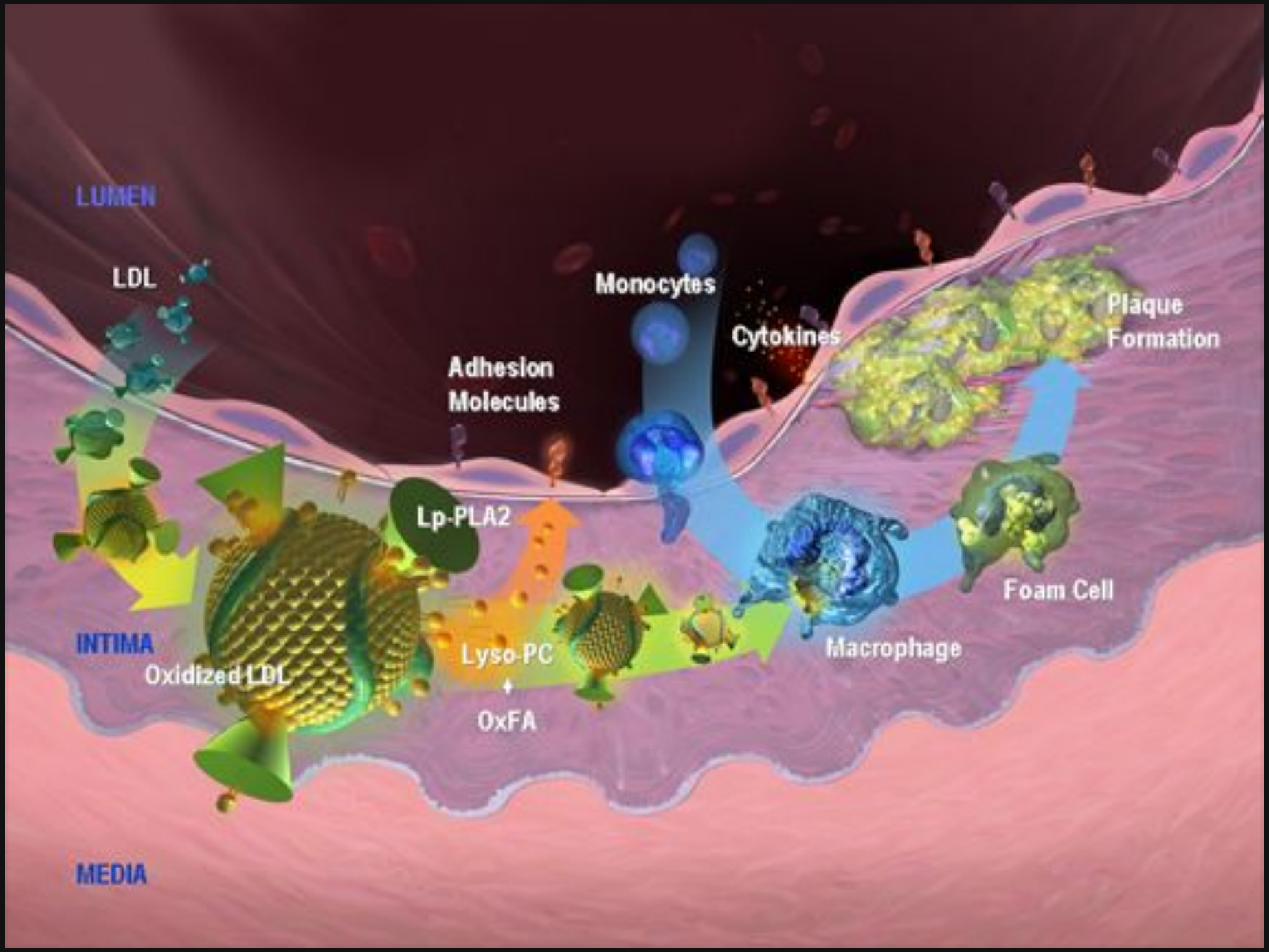
ЕВОЛЮЦІЯ ПОГЛЯДІВ НА РОЛЬ ЛІПІДІВ В ПАТОГЕНЕЗІ АТЕРОСКЛЕРОЗУ

1. **Гіперхолестеринемія спричинює відкладення ліпіді в інтимі артеріальних судин та розвиток атеросклерозу (Анічков, Халатов, 1912)**

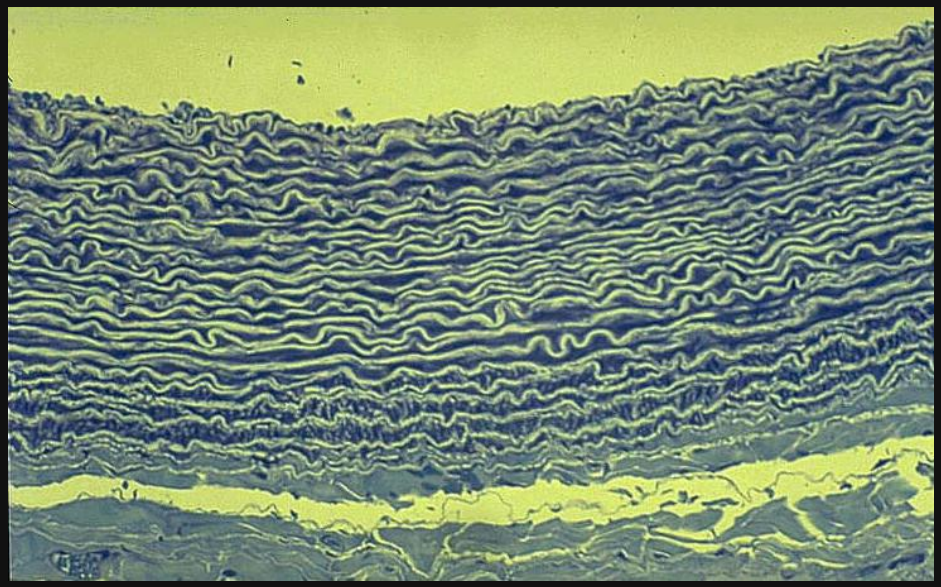
2. **Підвищення ліпопротеїнів низької щільності в крові та порушення їх рецепції спричинює розвиток атеросклерозу**

3. **Підвищення <u>модифікованих</u> (окиснених, глікозильованих, змінених в результаті протеолізу, тощо) ліпопротеїнів низької щільності в крові спричинює розвиток атеросклерозу**

4. **Модифікація ліпопротеїнів в ушкодженій судинній стінці спричинює розвиток атеросклерозу**


LUMEN
LDL
Monocytes
Cytokines
Plaque
Formation
Adhesion
Molecules
Lp-PLA2
Foam Cell
INTIMA
Oxidized LDL
Lyso-PC
+
OxFA
Macrophage
MEDIA

ЕЛАСТОЛІТИЧНА КОНЦЕПЦІЯ АРТЕРІОСКЛЕРОЗУ

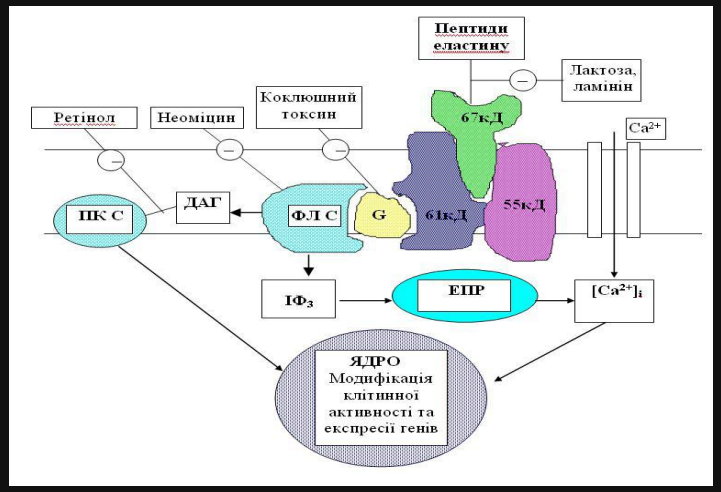


Thoma R. (1921): при атеросклерозі первинно уражується еластичні компоненти судин

Balo J. та Banga I.: екстракти підшлункової залози найбільшою мірою здатні руйнувати еластичні волокна судинної стінки, виділення еластази

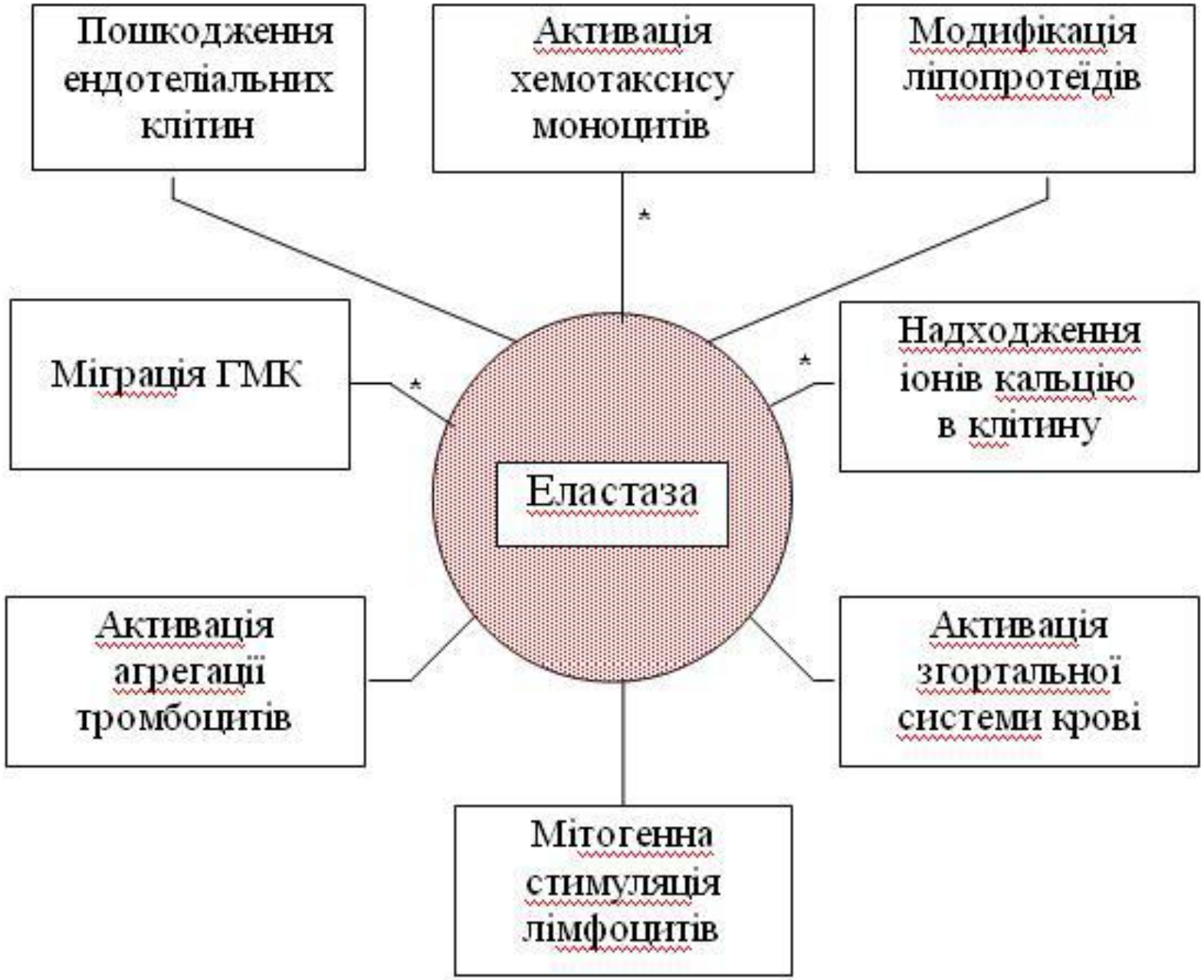
Robert L. із співавторами (1989): відкриття еластинових рецепторів

Биць Ю.В., Веремєєнко К.М., Досенко В.Є. (1998): порушення балансу між еластазою та її інгібіторами при моделюванні артеріо-атеросклерозу

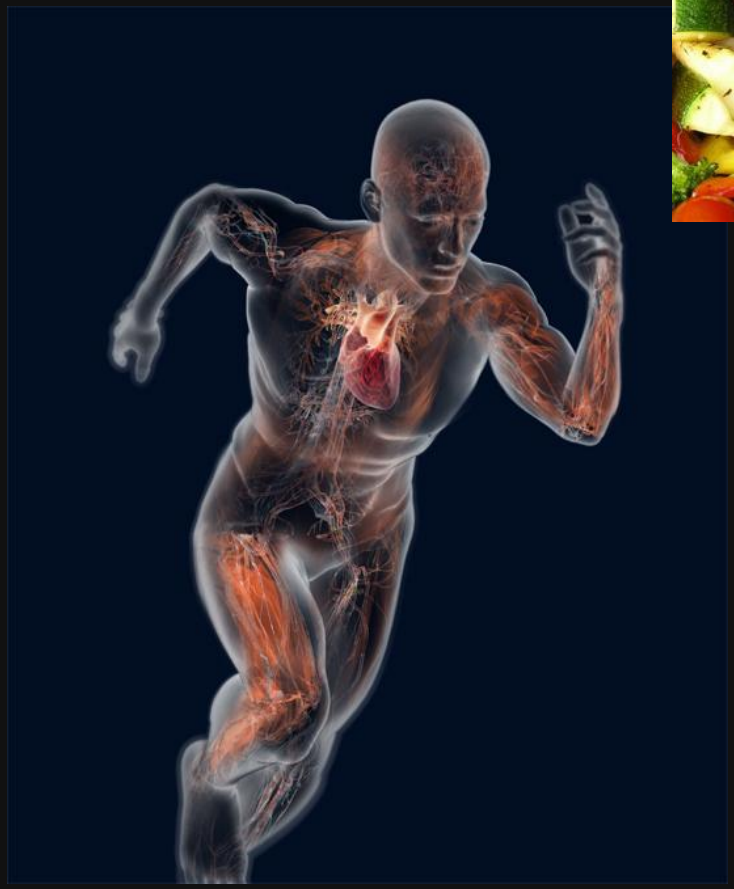


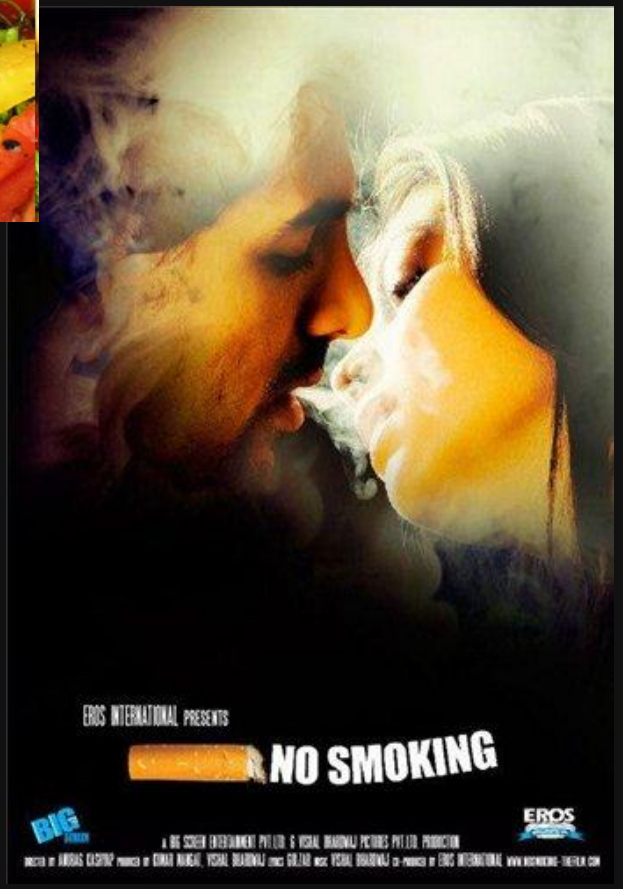
БІОЛОГІЧНІ ЕФЕКТИ, ОПОСЕРЕДКОВАНІ ЧЕРЕЗ ЕЛАСТИНОВІ РЕЦЕПТОРИ

ЕФЕКТ	ТИПИ КЛІТИН
Індукція адгезії клітин до еластинових волокон	Гладеньком`язові клітини (ГМК), фібробласти
Вивільнення оксиду азоту (NO) та NO-залежна вазоділятація	Ендотеліальні клітини, ГМК
Хемотаксична міграція	Моноцити Фібробласти ГМК
Підвищення продукції активних форм кисню та вільних радикалів	Макрофаги
Активація проліферації клітин	Фібробласти


Пошкодження ендотеліальних клітин
Активація хемотаксису моноцитів
Модифікація ліпопротеїдів
Міграція ГМК
Надходження іонів кальцію в клітину
Еластаза
Активація агрегації тромбоцитів
Активація згортальної системи крові
Мітогенна стимуляція лімфоцитів

Профілактика атеросклерозу або як запобігти злочину проти себе?



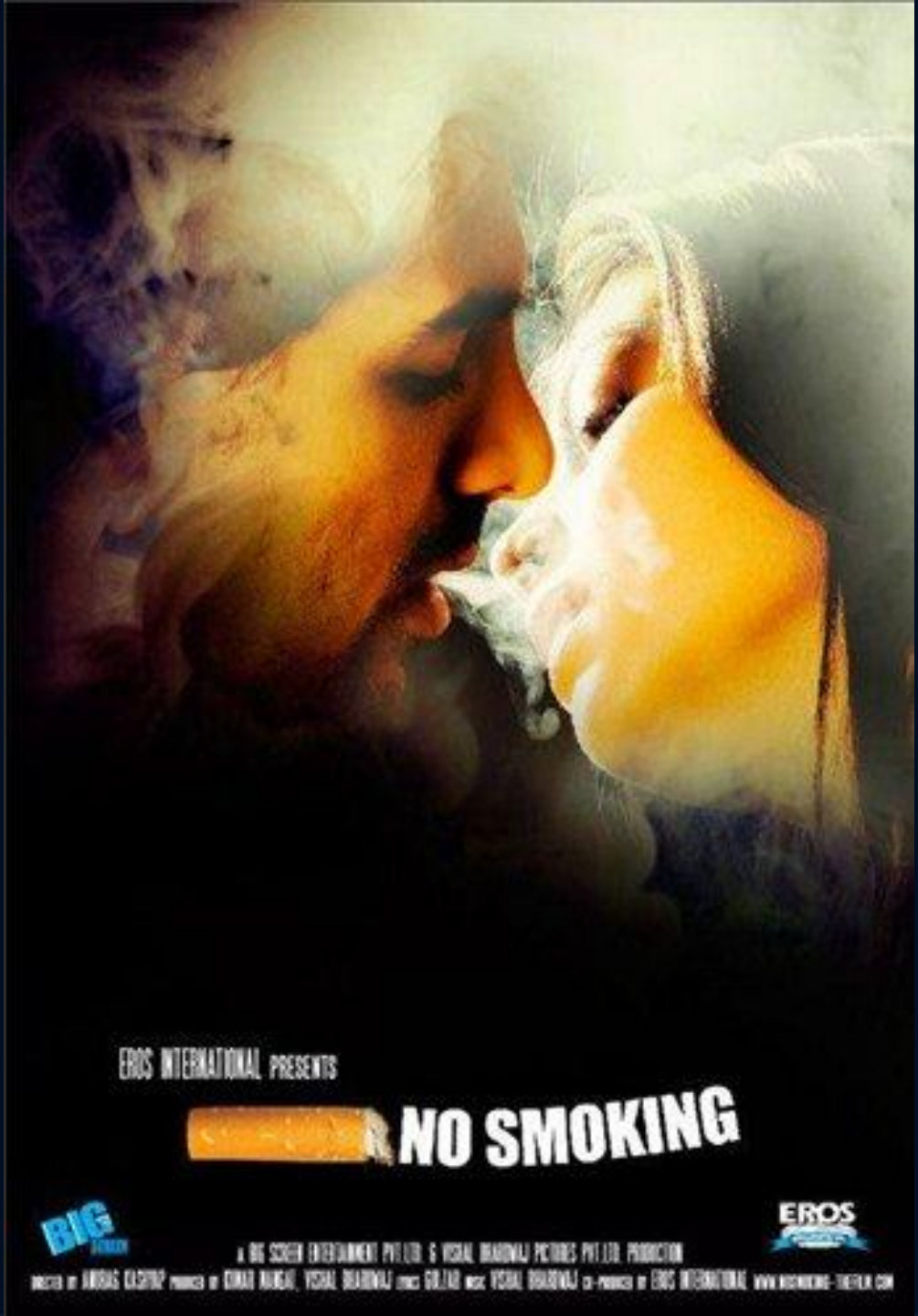


POSITION OF THE AMERICAN DIETETIC ASSOCIATION: VEGETARIAN DIETS

Craig WJ, Mangels AR; American Dietetic Association.
Andrews University, Berrien Springs, MI, USA.

The results of an evidence-based review showed that a vegetarian diet is associated with a lower risk of death from ischemic heart disease. Vegetarians also appear to have lower low-density lipoprotein cholesterol levels, lower blood pressure, and lower rates of hypertension and type 2 diabetes than nonvegetarians. Furthermore, vegetarians tend to have a lower body mass index and lower overall cancer rates.

(J Am Diet Assoc. 2009 Jul;109(7):1266-82)


EROS INTERNATIONAL PRESENTS
NO SMOKING
BIG
EROS

АРТЕРІАЛЬНА ГІПЕРТЕНЗІЯ

мультифакторне захворювання, що характеризується сталим підвищення артеріального тиску понад 140/90 мм Hg

ПЕРВИННА (ЕСЕНЦІАЛЬНА) 90-95% випадків

Причина невідома

ВТОРИННА 5-10% випадків

Наслідок захворювань нирок, ендокринних залоз, уражень головного мозку та ін.

ФАКТОРИ РИЗИКУ ПЕРВИННОЇ АРТЕРІАЛЬНОЇ ГІПЕРТЕНЗІЇ

ЕКЗОГЕННІ

Хронічний стрес (“стрес-планктон”)
Переїдання (ожиріння, цукровий діабет)
Надмірне споживання солі
Гіподинамія

ЕНДОГЕННІ

Алельний поліморфізм генів - SNP

Алельний поліморфізм – феномен, що визначає генетичну гетерогенність популяції та генетичну індивідуальність кожної людини

~ 30 млн. поліморфізмів

Кожний ген може бути представлений у більш ніж 1000 варіантах

АРТЕРІАЛЬНА ГІПЕРТЕНЗІЯ ЯК ПОЛІГЕННЕ ЗАХВОРЮВАННЯ

АПФ

Рецептор ATII I типу

Ангіотензиноген

Рецептор брадикініну 2 типу

eNOS

Ендотелін 2

BNP

PPAR-a, γ, d

β_1, β_2-адрено-рецептори

Аддуцин

Каталаза

Na/Cl транспортер

Альфа-2 макроглобулін

TGF-β_1

LMP2

Простагландин синтаза

11β-гідрокси-кортикостероїд дегідрогеназа 2 типу

PSMA6

МЕХАНІЗМИ АРТЕРІАЛЬНОЇ ГІПЕРТЕНЗІЇ

P = Q (об`єм крові) x R (резистентність судин)

МЕХАНІЗМИ АРТЕРІАЛЬНОЇ ГІПЕРТЕНЗІЇ

P = Q (об`єм крові) x R (резистентність судин)

↑ СЕРЦЕВОГО ВИКІДУ

↑ СКОРОТЛИВОСТІ СЕРЦЯ

↑ РЕЗИСТЕНТНОСТІ АРТЕРІОЛ

↑ переднавантаження серця

↑ об`єму циркулюючої крові

↑ концентрації натрію

Гіпертрофія ГМК

Гіперінсулінемія

ГЕНЕТИЧНА СХИЛЬНІСТЬ

Активація ренін-ангіотензин-альдостеронової системи

Активація симпатико-адреналової системи

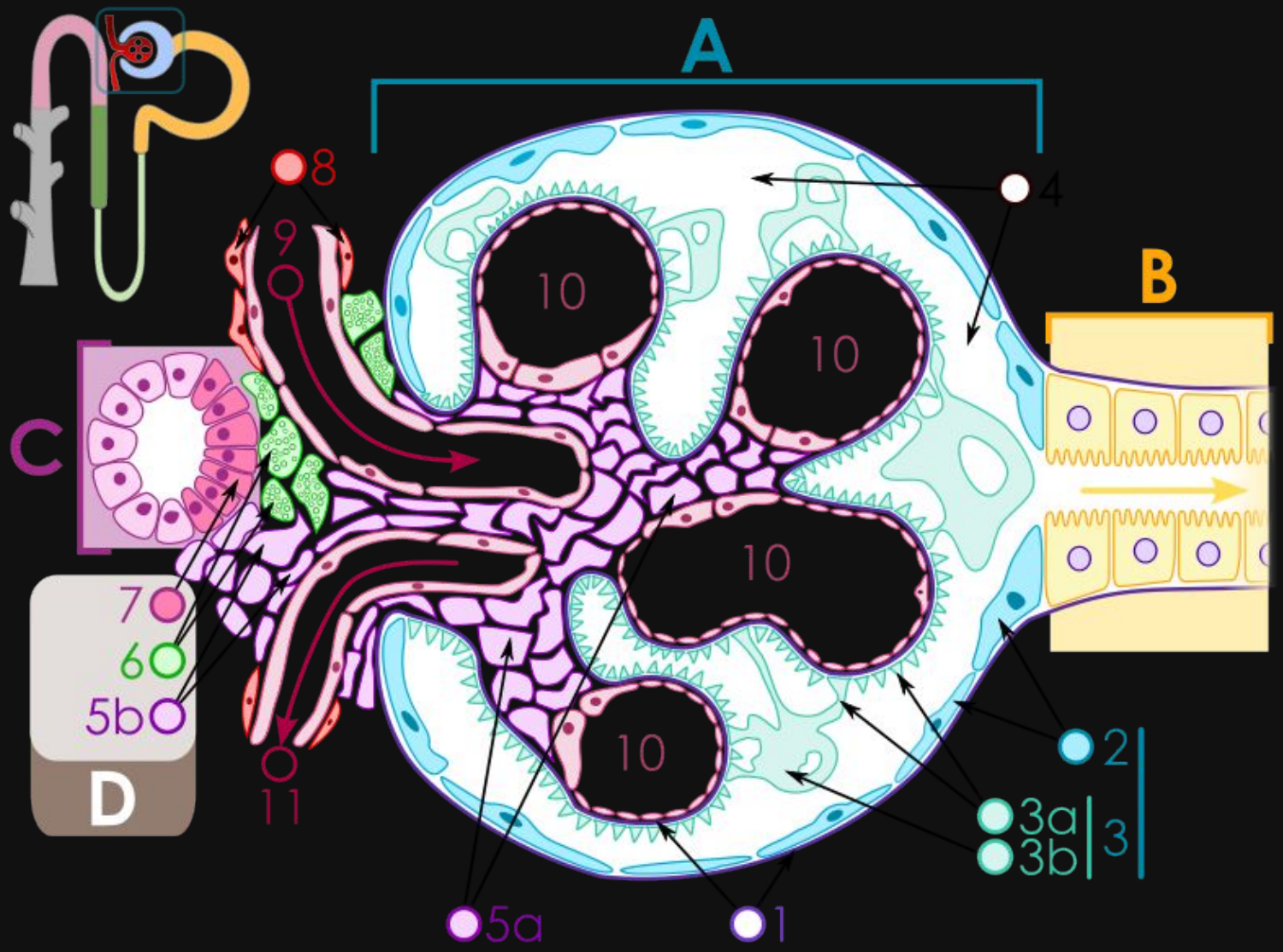
Ендотеліальна дисфункція

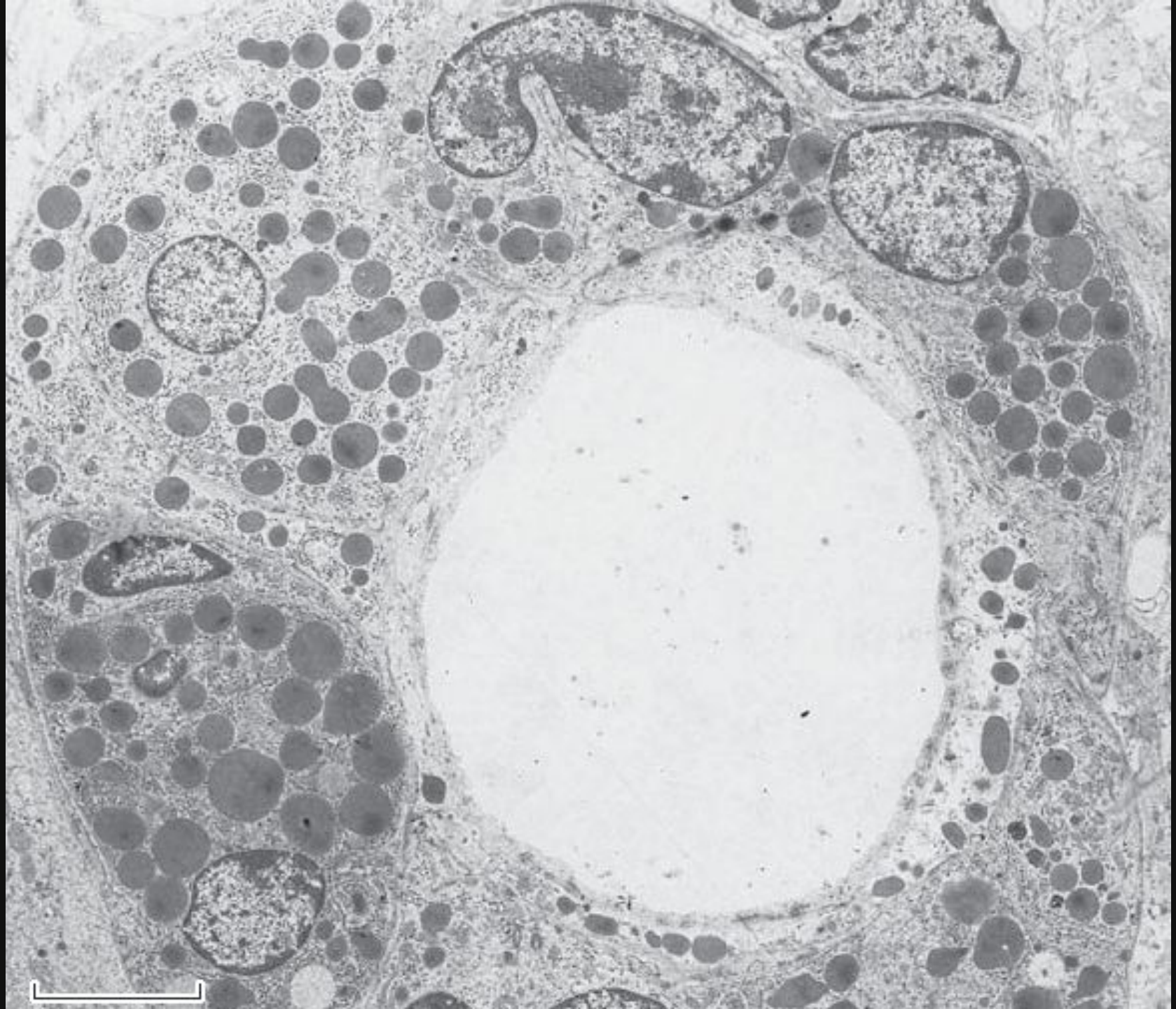
Надмірне споживання солі

Стрес

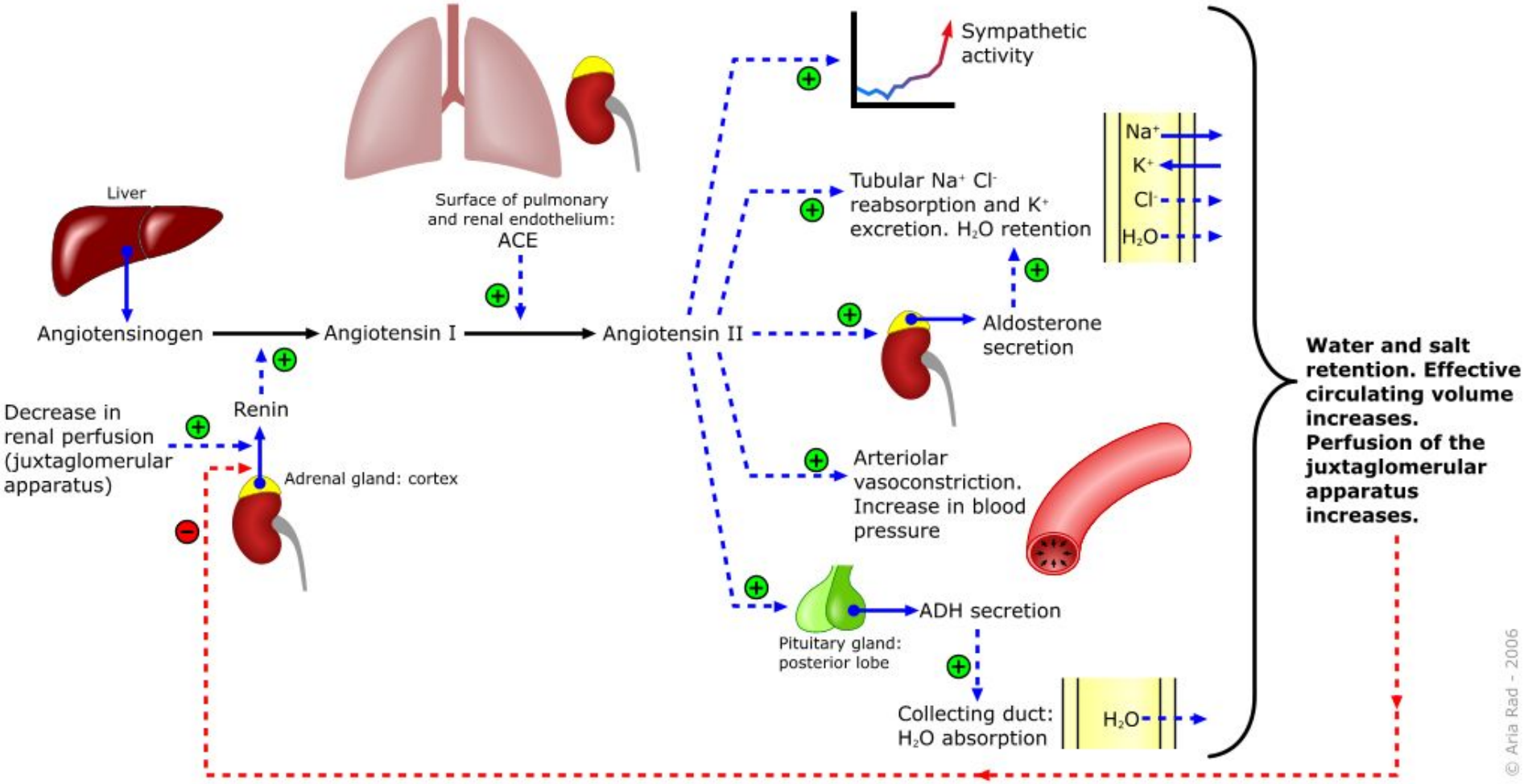
Ожиріння

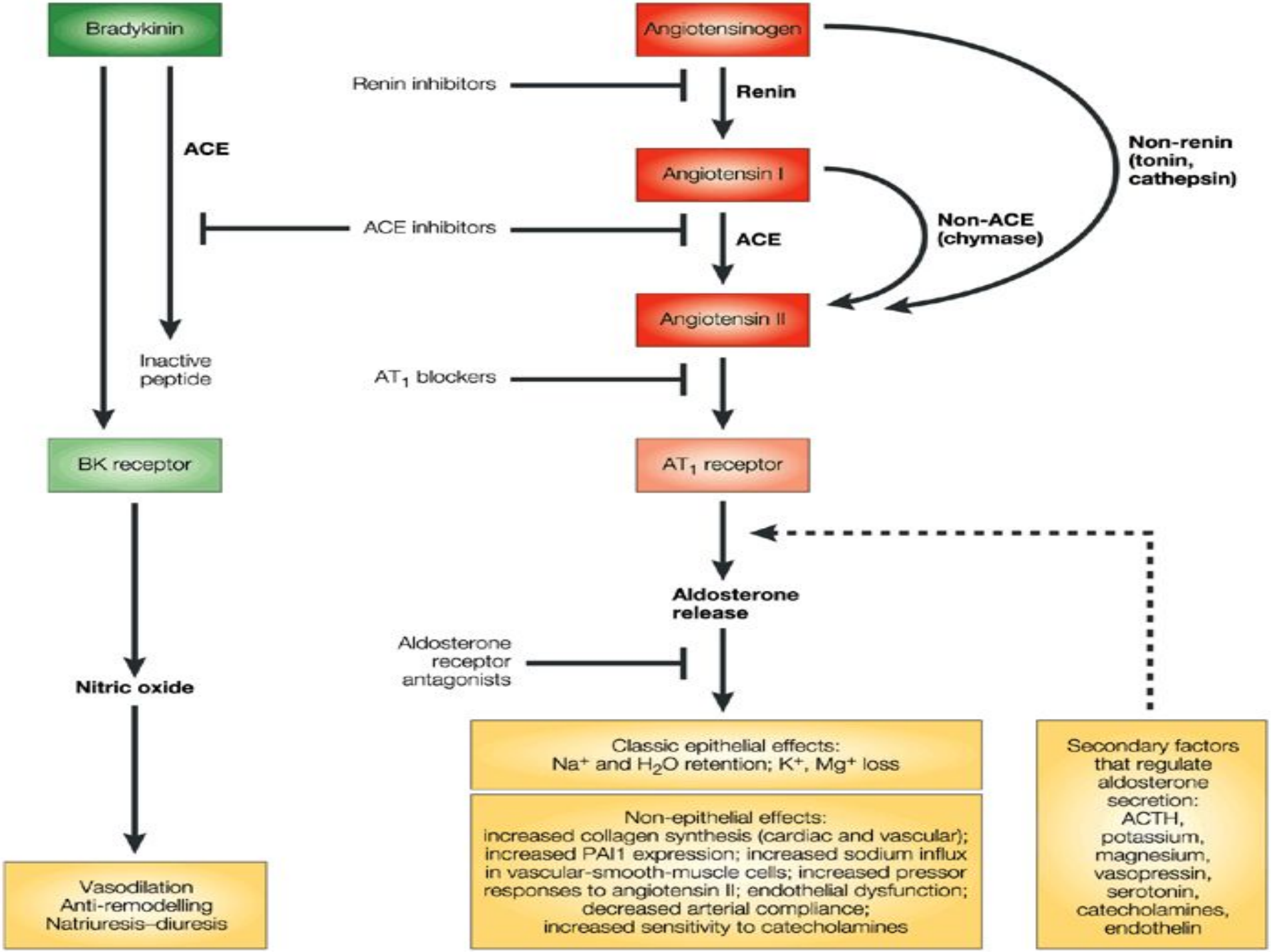
ЮКСТАГЛОМЕРУЛЯРНИЙ АПАРАТ



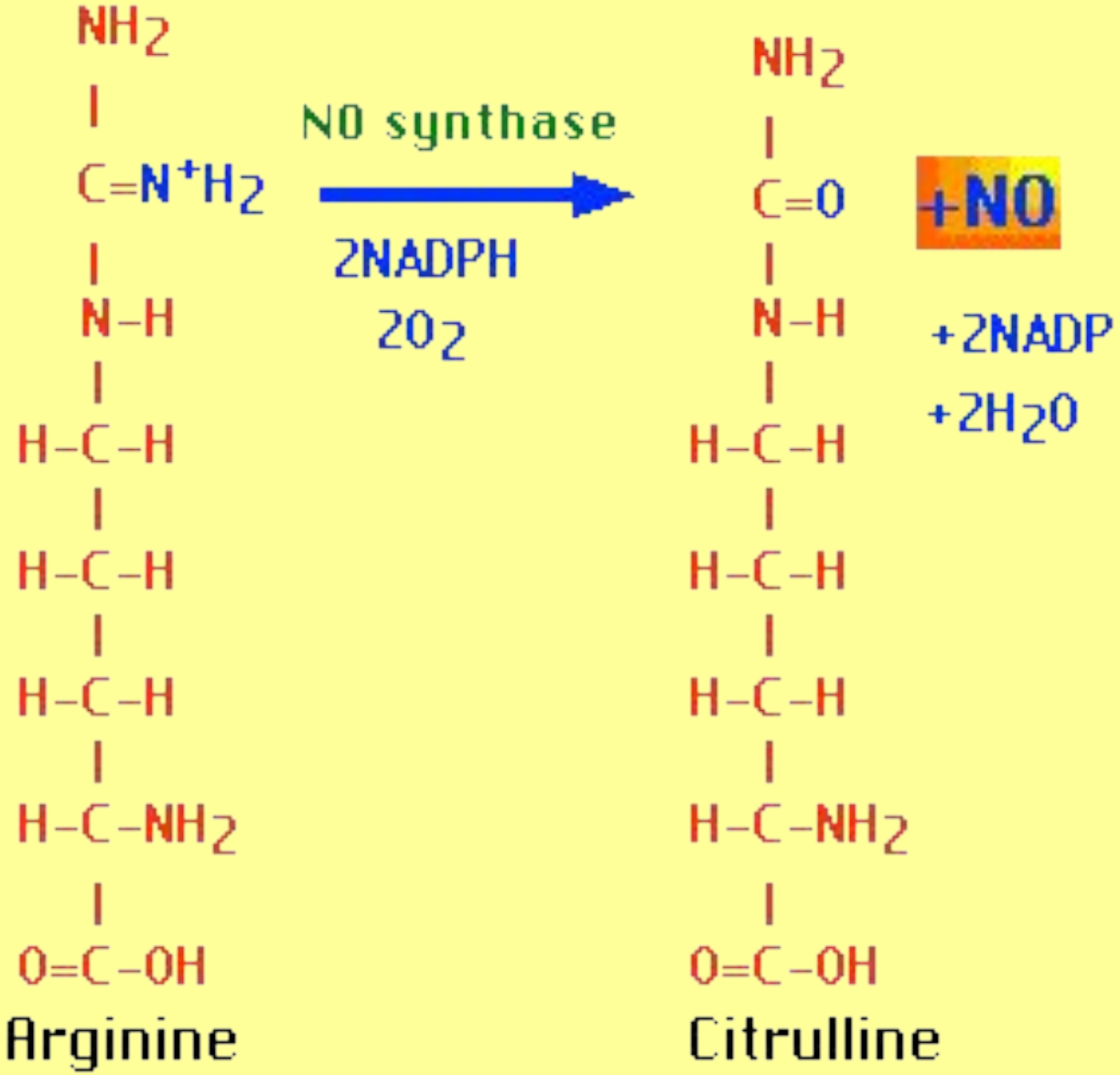


Renin-angiotensin-aldosterone system

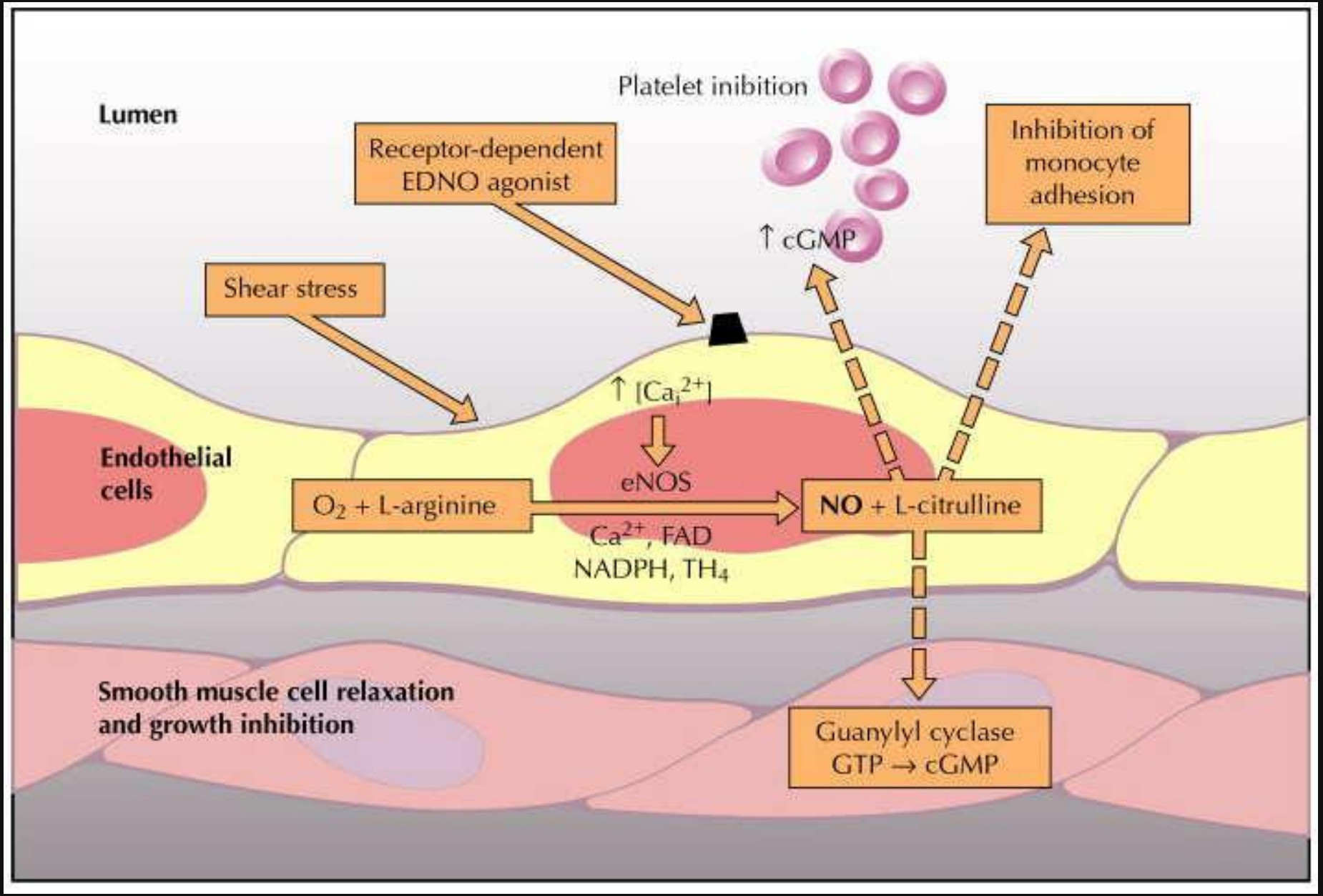



Bradykinin
Angiotensinogen
Renin inhibitors
Renin
ACE
Angiotensin I
Non-renin (tonin, cathepsin)
ACE inhibitors
ACE
Non-ACE (chymase)
Angiotensin II
Inactive peptide
AT1 blockers
BK receptor
AT1 receptor
Aldosterone release
Aldosterone receptor antagonists
Nitric oxide
Classic epithelial effects:
Na+ and H2O retention; K+, Mg+ loss
Secondary factors that regulate aldosterone secretion:
ACTH, potassium, magnesium, vasopressin, serotonin, catecholamines, endothelin
Non-epithelial effects:
increased collagen synthesis (cardiac and vascular); increased PAI1 expression; increased sodium influx in vascular-smooth-muscle cells; increased pressor responses to angiotensin II; endothelial dysfunction; decreased arterial compliance; increased sensitivity to catecholamines
Vasodilation
Anti-remodelling
Natriuresis–diuresis

Ендотеліальна NO-синтаза та регуляція судинного тонусу

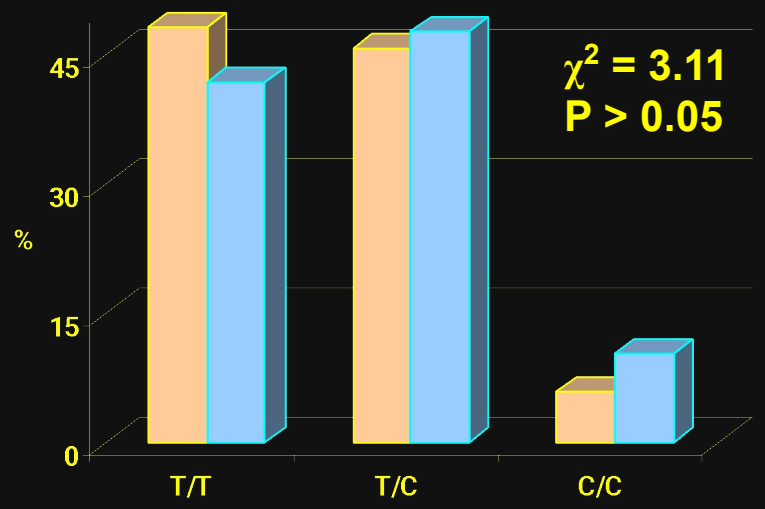


Ендотеліальна NO-синтаза та регуляція судинного тонусу

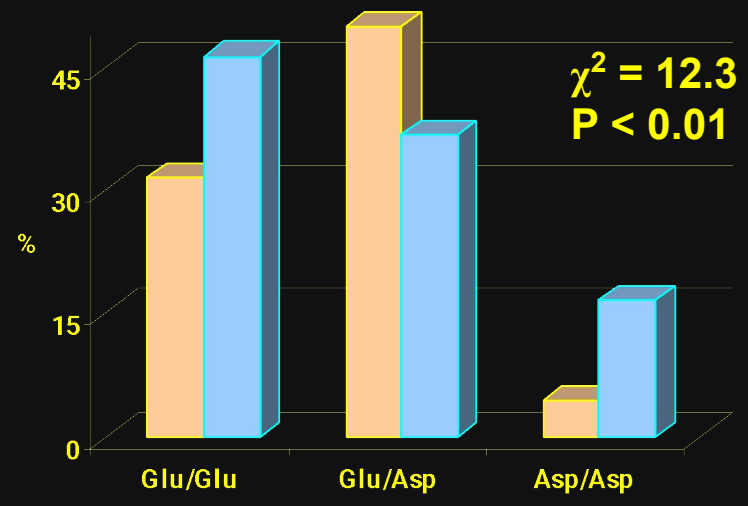


Частота різних алельних варіантів гена eNOS у дітей хворих на есенціальну гіпертензію та у практично здорових донорів

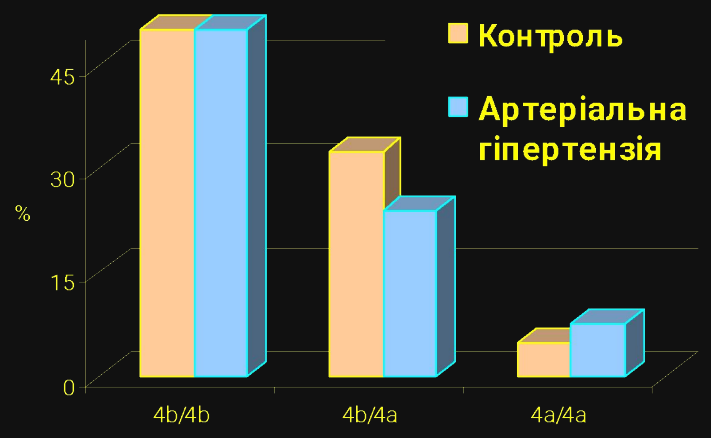
Промотор ($T^{-786} \rightarrow C$)



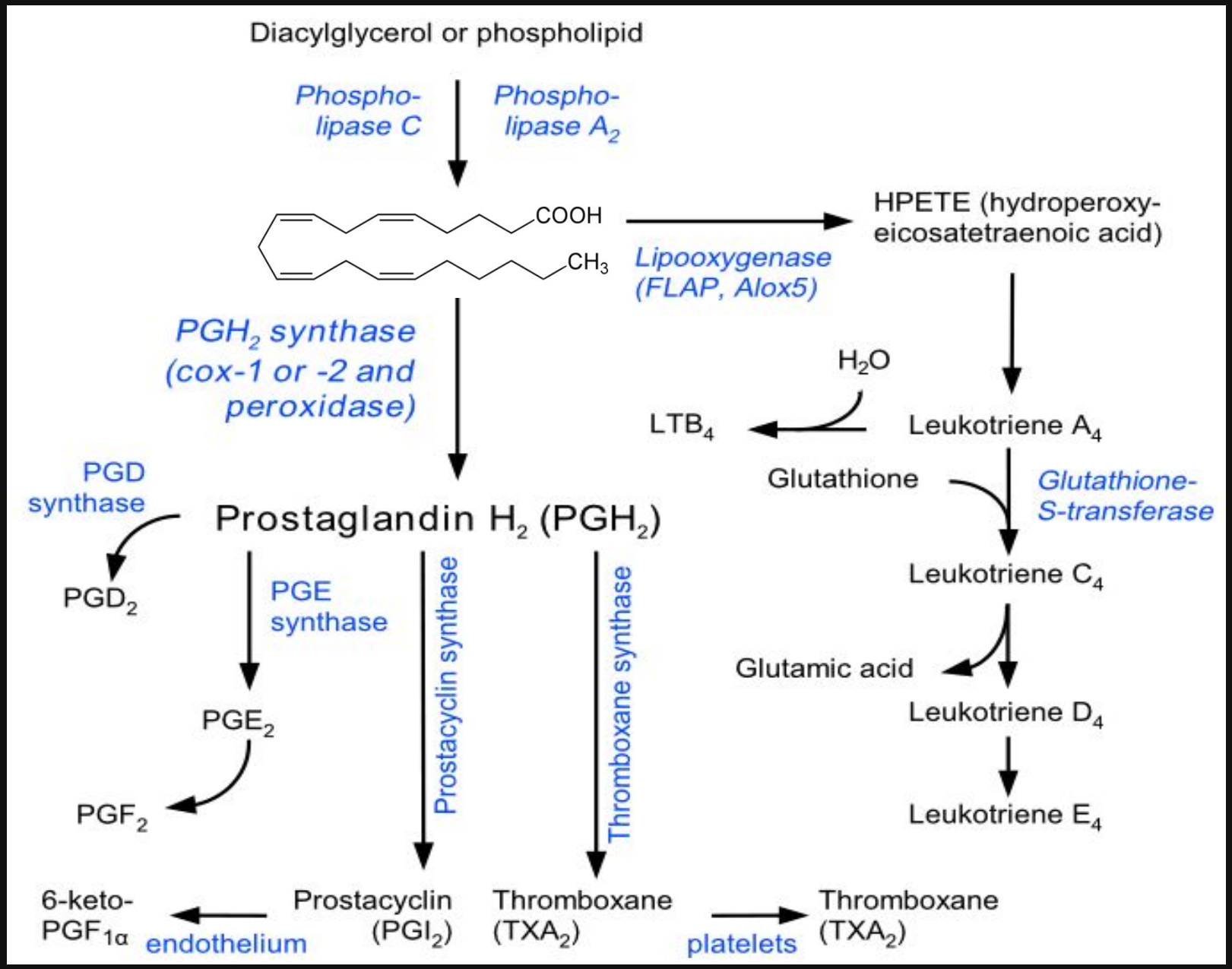
7-й екзон ($G^{894} \rightarrow T$)



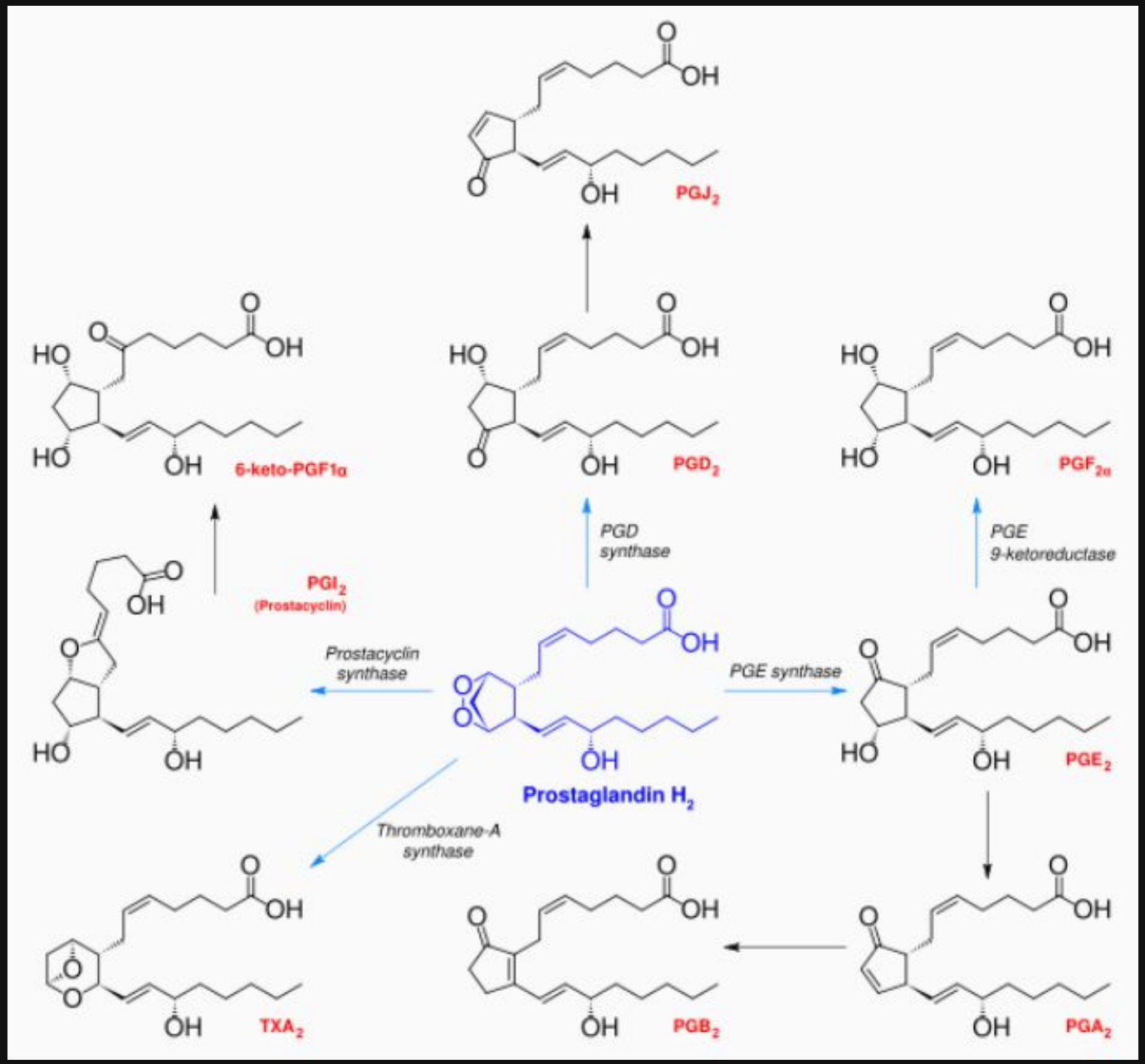
4-й інтрон (VNTR 27 bp)

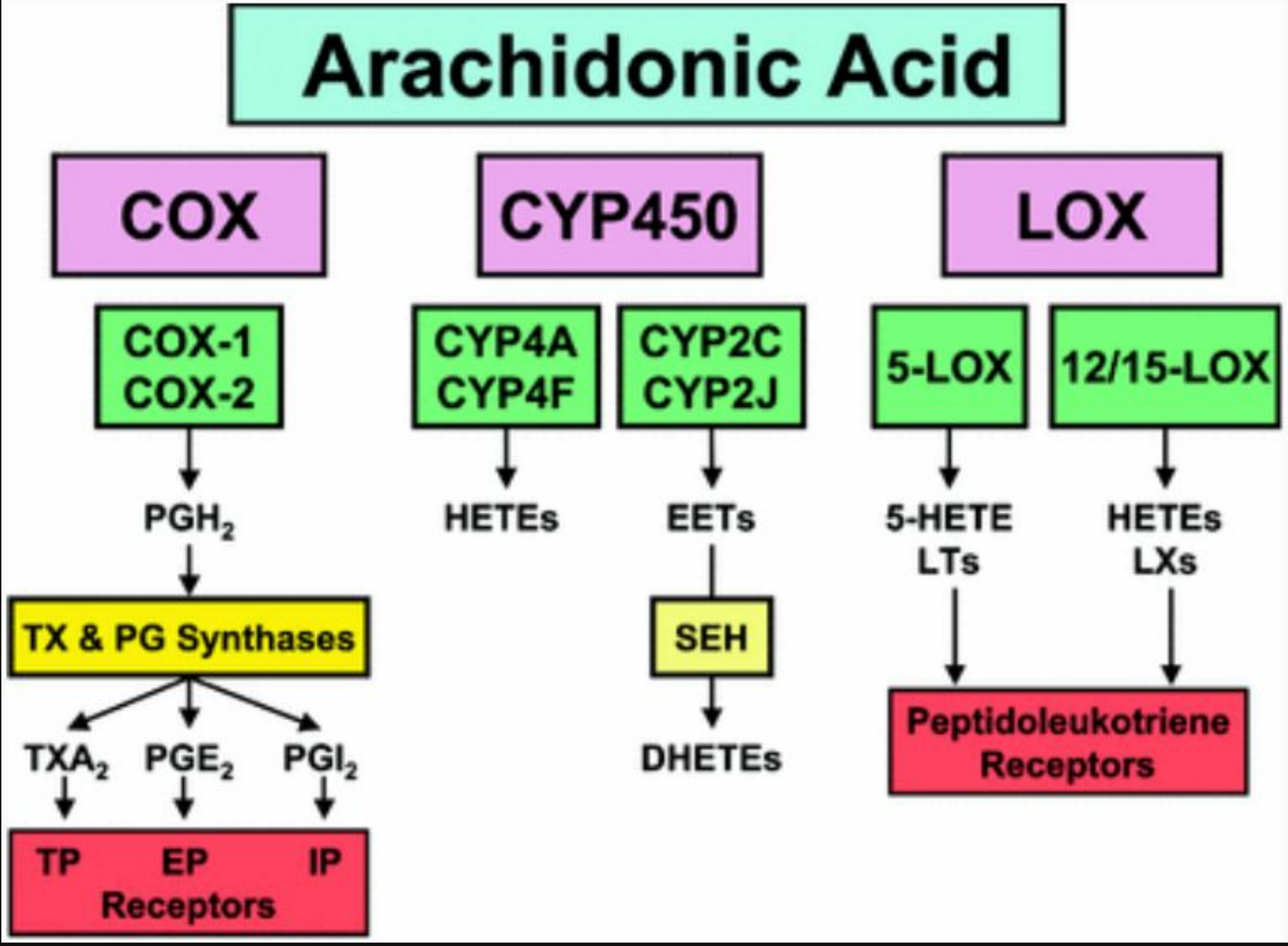


Ейкозаноїди та регуляція судинного тонусу

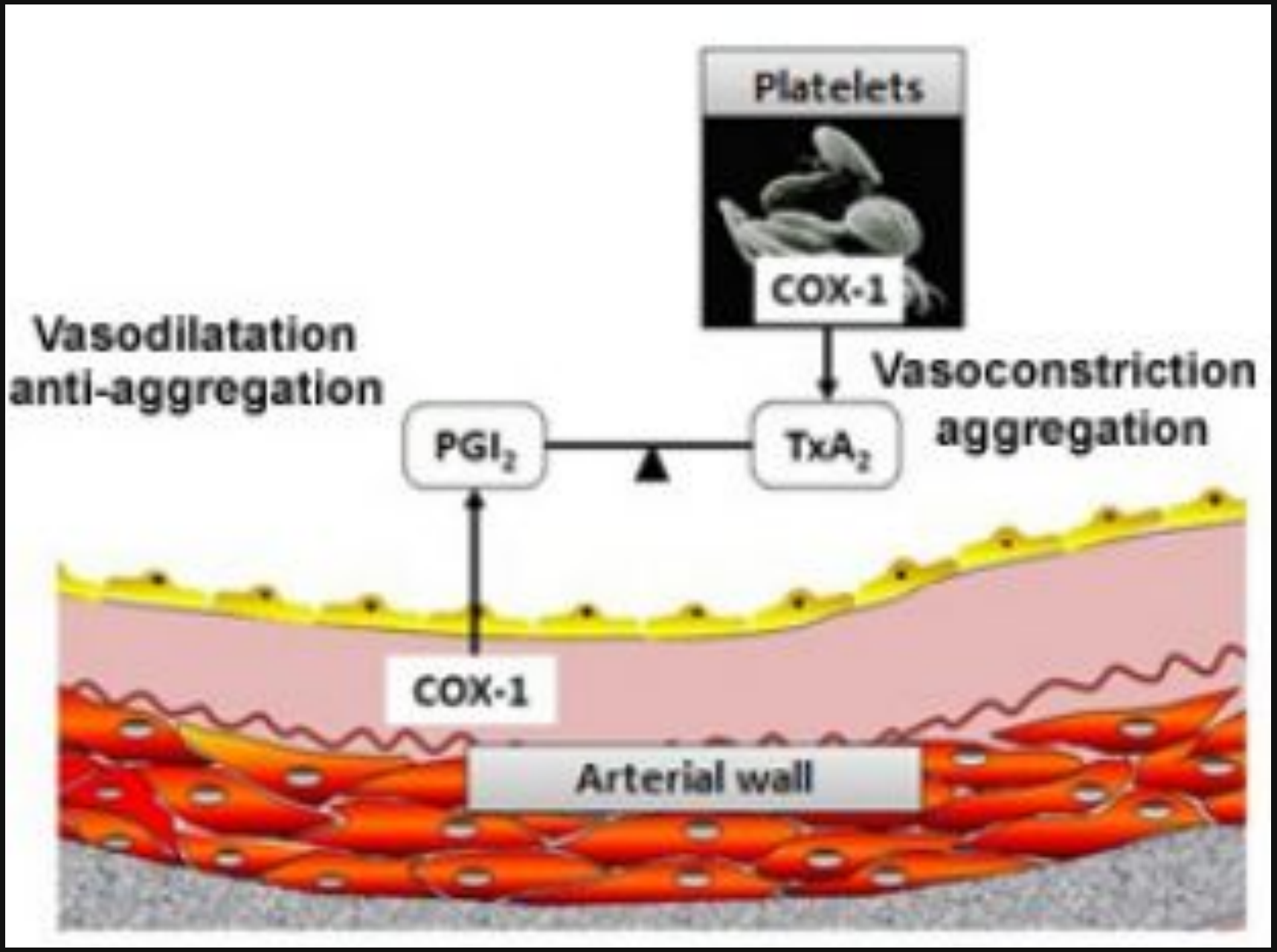


Ейкозаноїди та регуляція судинного тонусу

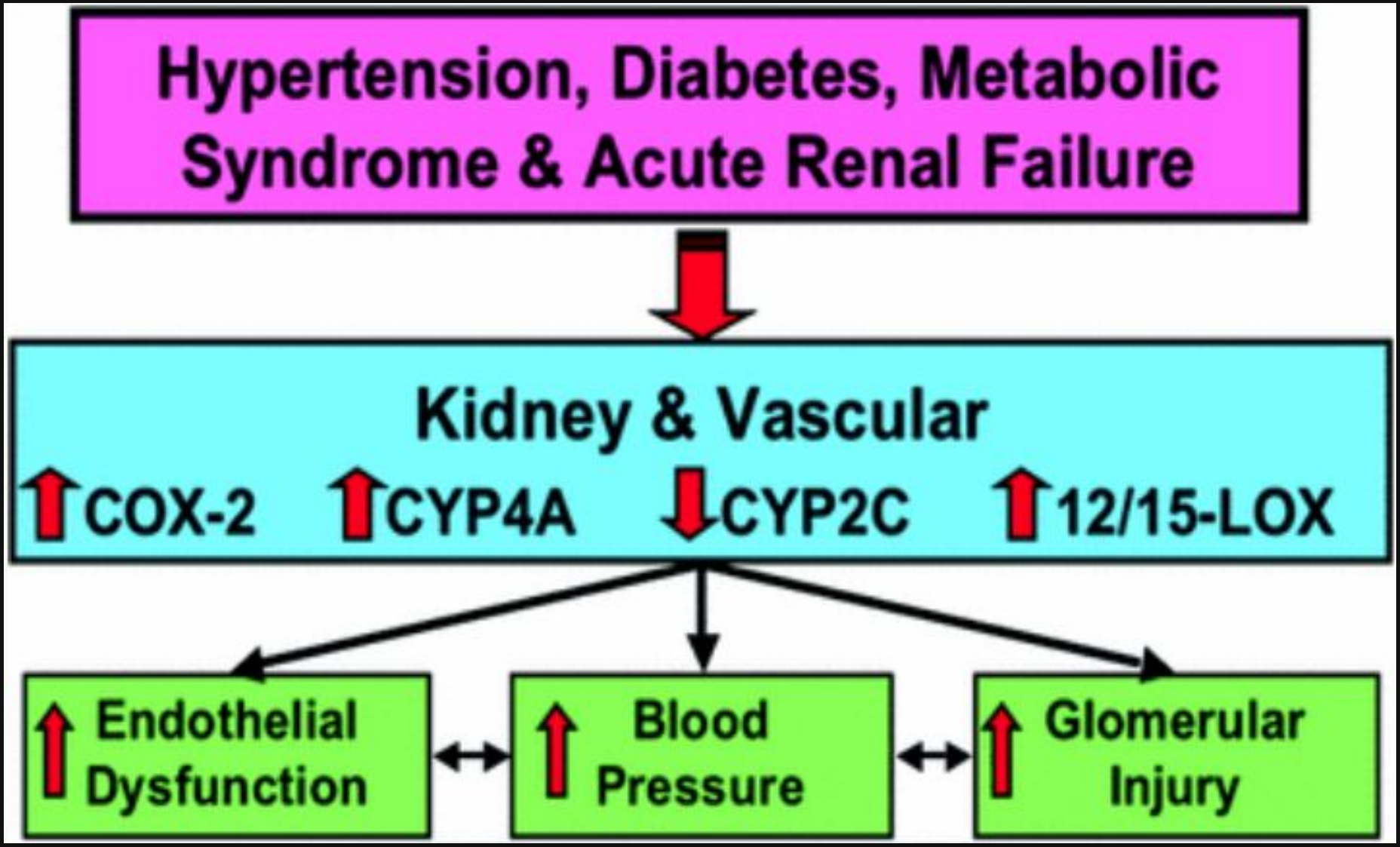



Arachidonic Acid
COX
CYP450
LOX
COX-1
COX-2
CYP4A
CYP4F
CYP2C
CYP2J
5-LOX
12/15-LOX
PGH2
HETEs
EETs
5-HETE
LTs
HETEs
LXs
TX & PG Synthases
SEH
TXA2
PGE2
PGI2
DHETEs
Peptidoleukotriene
Receptors
TP
EP
IP
Receptors

Ейкозаноїди та регуляція судинного тонусу



Ейкозаноїди та регуляція судинного тонусу



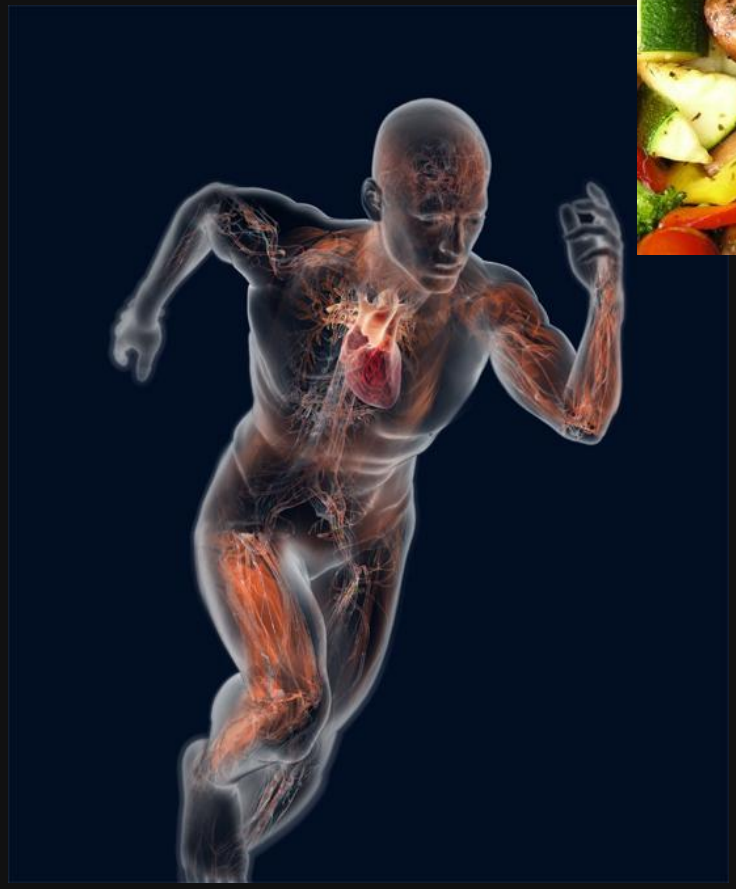
Атеросклероз та артеріальна гіпертензія – circulus vitiosus судинної патології

Хронічне ушкодження судинної стінки

Розвиток атеросклерозу

Ендотеліальна дисфункція

Порушення регуляції судинного тонусу

Підвищення артеріального тиску

Артеріальна гіпертензія – невиліковне захворювання, якщо людина...