

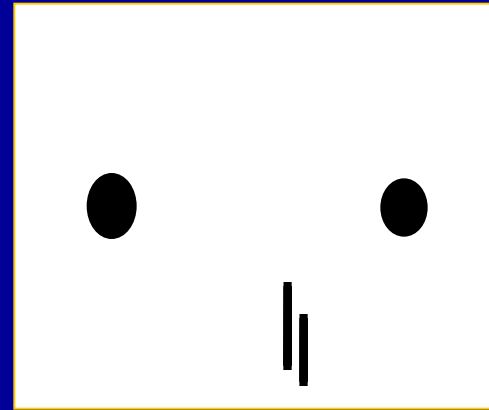
Физиологические
механизмы
изменения
проницаемости
эндотелия
кровеносных сосудов

План доклада

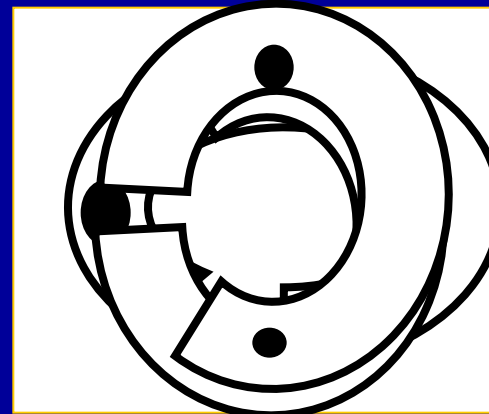
- Анатомическая справка
- Типы проницаемости эндотелия
- Проницаемость для растворов НМС
- Проницаемость для растворов ВМС
- Регуляция проницаемости
- Феномен повышенной проницаемости
- Выводы

Типы эндотелия

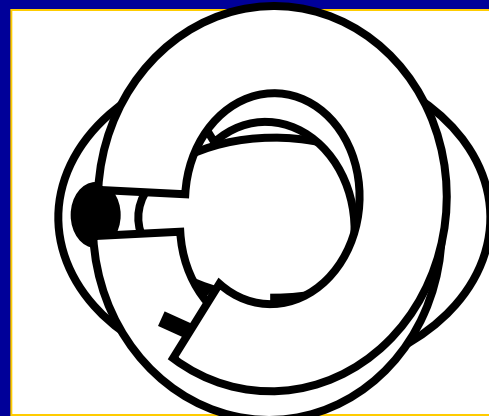
Непрерывный —
большинство сосудов



Синусоидный —
костный мозг,
печень, селезенка



Фенестрированный — почки, слизистая
кишечника,
эндокринн. железы



Типы проницаемости эндотелия

- Для растворов НМС (диаметр частиц до 5-6 нм)

- Для растворов ВМС (растворы белков)

- Для клеток

Теория
больших и
малых пор

Теория больших и малых пор

Существует большое количество пор малого диаметра, способных пропускать воду и растворы НМС и не способных пропускать растворы белков

Существует относительно небольшое количество пор большого диаметра, способных пропускать как растворы, так и растворы белков

Соотношение количества пор таково, что на 1000 малых пор приходится 1 большая пора

Проницаемость для воды и растворов НМС

Было подсчитано, что суммарная площадь малых «пор» в среднем капилляре на участке длиной 1000 мкм и диаметром 5 мкм составляет от 0,01% до 0,04% от общей площади данного участка капилляра

Если бы такие «поры» располагались между клетками, то общая их длина составила бы от 2,5% до 10% от общей длины межклеточных контактов

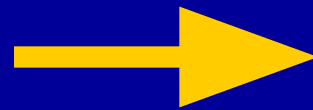
Проницаемость для воды и растворов НМС

Между эндотелиальными клетками располагается плотный (запирательный) контакт



Максимальная ширина такого контакта — 4-5 нм

Средняя ширина обнаруженных между контактами промежутков оказалась примерно 20 нм



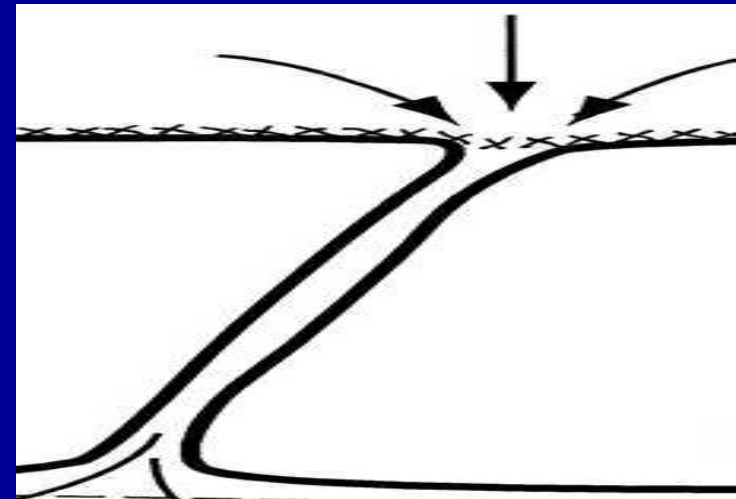
Проницаемость такого промежутка намного больше, чем проницаемость малой поры

Вывод: на входе в межклеточный промежуток должно располагаться своего рода «сито», позволяющее проходить растворам НМС и отсеивающее молекулы ВМС

Теория волокнистого матрикса

На входе в щель, располагающуюся в межклеточном промежутке, находится некое «СИТО»

Роль сита выполняет гликокаликс ЕС
(средняя толщина гликокаликса — 60 нм)



Теория волокнистого матрикса

Для свойств «сита» не особенно важны диаметр волокон и/или их количество (плотность), а важна упорядоченность этих волокон

Особую роль в организации упорядоченной структуры гликокаликса играет альбумин плазмы (имеет \pm -arg)

Фенестрированный эндотелий

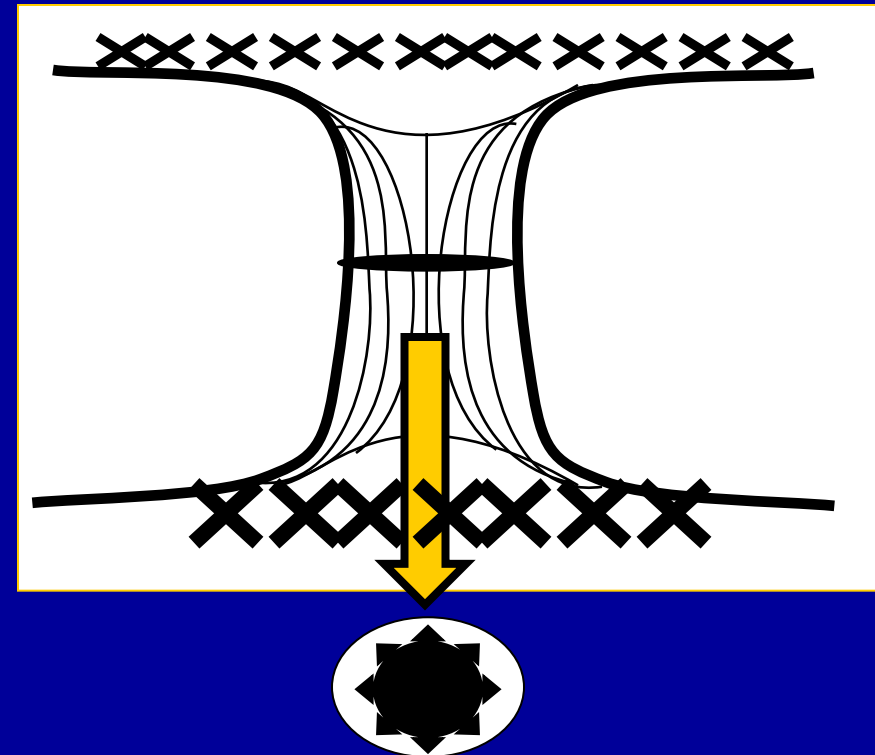
Фенестры — каналы, проходящие непосредственно сквозь ЕС

Диаметр фенестр: 50-60 нм, плотность: 2-5/мкм² (в капиллярах
слиз. кишечника);
60-80 нм + 20-30/мкм² (в капиллярах почки)

Внутри фенестры есть
диафрагма, толщиной 5 нм

Толщина гликокаликса,
прикрывающего фенестру: 25 нм; D
волокон: 0,6 нм

Толщина баз. мембраны: 100 нм;
D волокон (коллаген IV): 0,75 нм



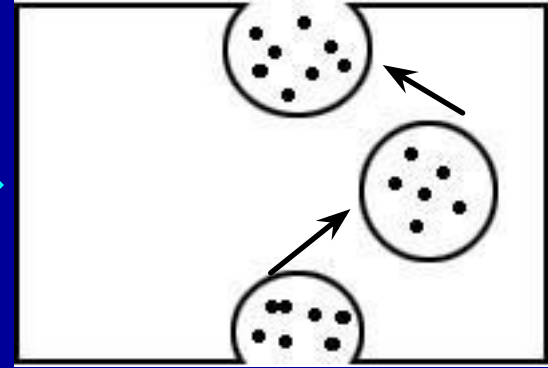
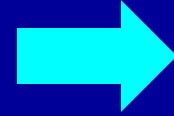
Роль волокнистого матрикса

- ВМ пропускает растворы частиц диаметром < 7 нм;
- ВМ не пропускает растворы белков плазмы;
- Наличие волокон снижает давление жидкости на стенки канала

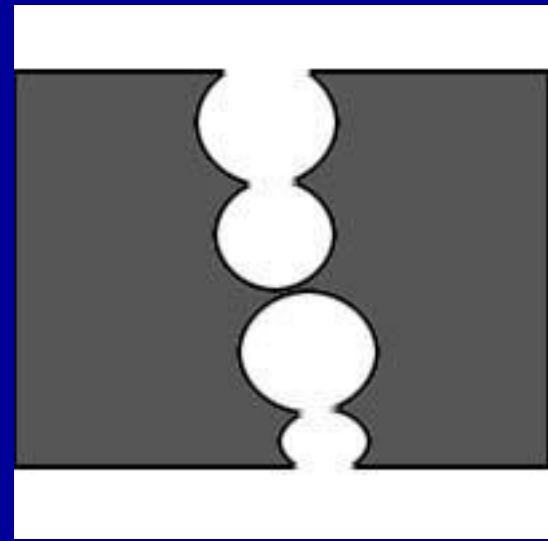
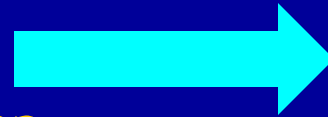
Проницаемость для растворов ВМС

Теория 1: существуют большие поры диаметром 40-60 нм

Теория 2: макромолекулы переносятся благодаря трансцитозу



Теория 3: везикулы в процессе трансцитоза сливаются и образуют сквозные каналы через клетку (большие поры)



Аргументы против везикулярного транспорта

1. Снижение температуры ($34^{\circ}\text{C} \rightarrow 14^{\circ}\text{C}$) уменьшало транспорт альбумина всего лишь на $1/3$
2. Транспорт альбумина оказался пропорционален онкотическому и гидростатическому давлению
3. Обработка препарата ингибитором трансцитоза (glutaraldehyde) мало влияло на транспорт альбумина

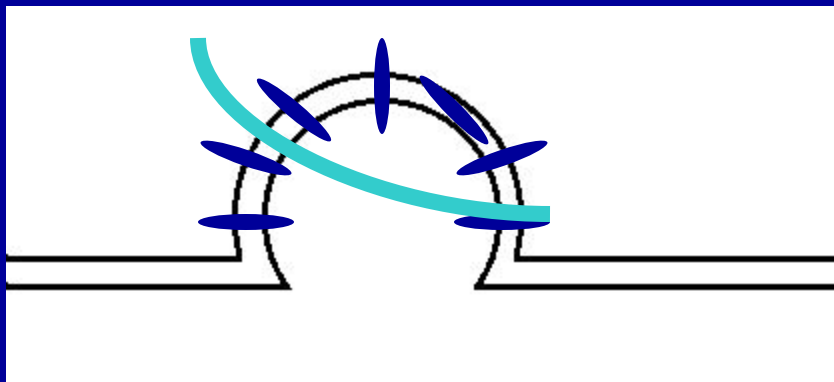
Открытие кавеолярного транспорта

В ЕС был открыт еще один вид везикул — так называемые «неокаймленные» (малые) везикулы — кавеолы

Отличие окаймленных везикул от кавиол

Везикулы

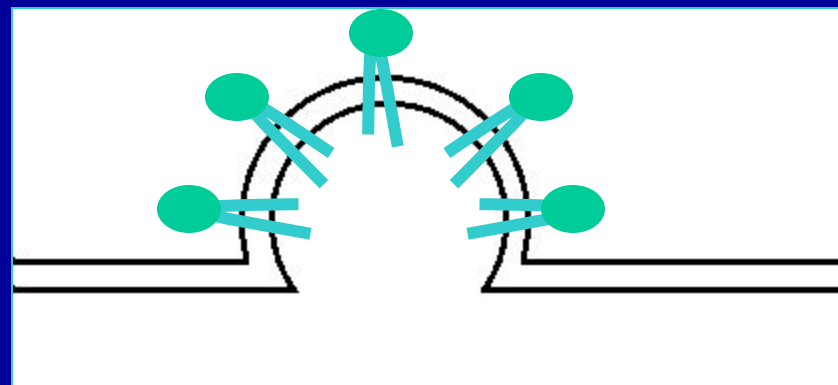
Каемка образована белком клатрином



При соединении друг с другом везикулы теряют клатрин

Кавеолы

«Каемка» образована белком кавеוליном



При объединении в кластеры кавеолы не теряют каемку из кавеолина

Кластеры и каналы, образованные кавеолами, намного прочнее аналогичных структур, образованных везикулами

Доказательства участия везикул и кавеол в транспорте

При обработке ЕС веществом *филипин* кавеолы исчезали, и при этом прекращался транспорт альбумина через эндотелий

Трансцитоз (равно как и образование каналов) вполне может зависеть от трансмурального давления



Основную роль в транспорте макромолекул через эндотелий играют кавеолы и везикулы, которые транспортируют макромолекулы путем трансцитоза или формируя недолговременные каналы крупного диаметра, пронизывающие ЕС

Регуляция проницаемости эндотелия

Регуляция проницаемости:

1. Увеличение скорости кровотока (увеличение проницаемости для НМС и белков)
2. Уменьшение количества альбумина (увеличение проницаемости для НМС и белков)
3. Вазодилатация, ведущая к увеличению трансмурального давления

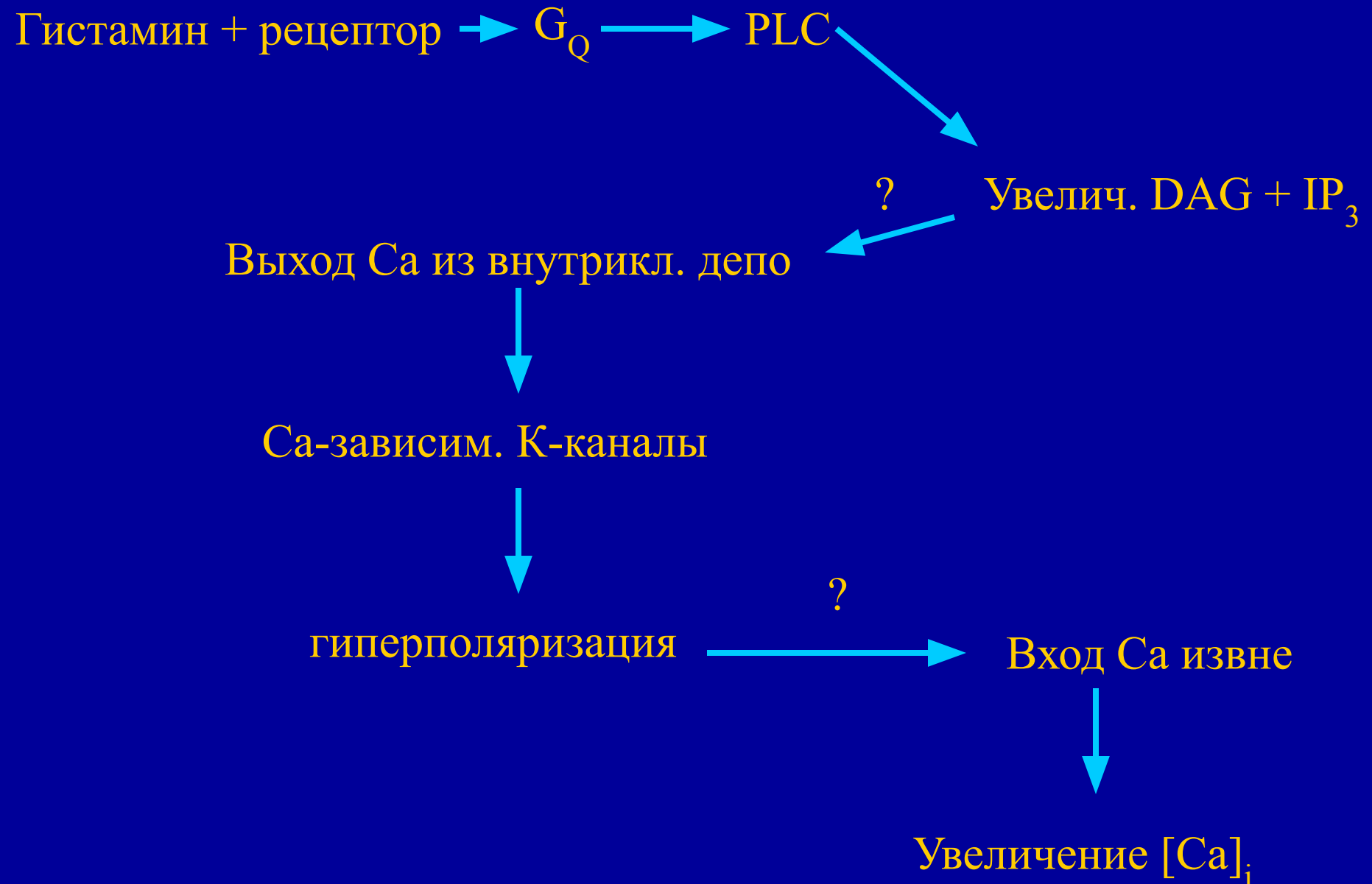
Повышенная проницаемость

При воспалении выбрасывается большое количество медиаторов воспаления:

- Гистамин
- Брадикинин
- Серотонин

и другие

Каскад реакций запускаемый гистамином

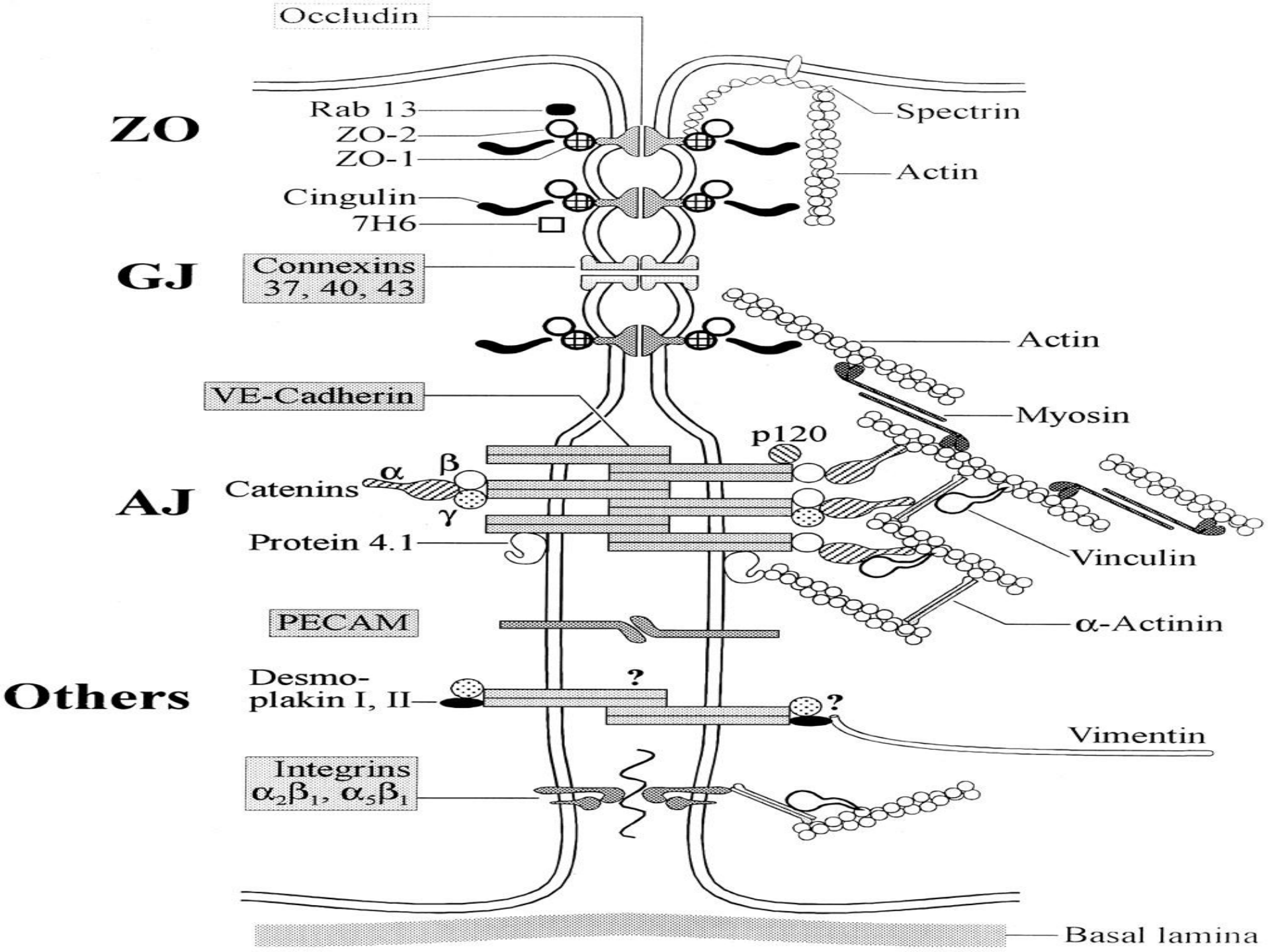


Действие медиаторов воспаления

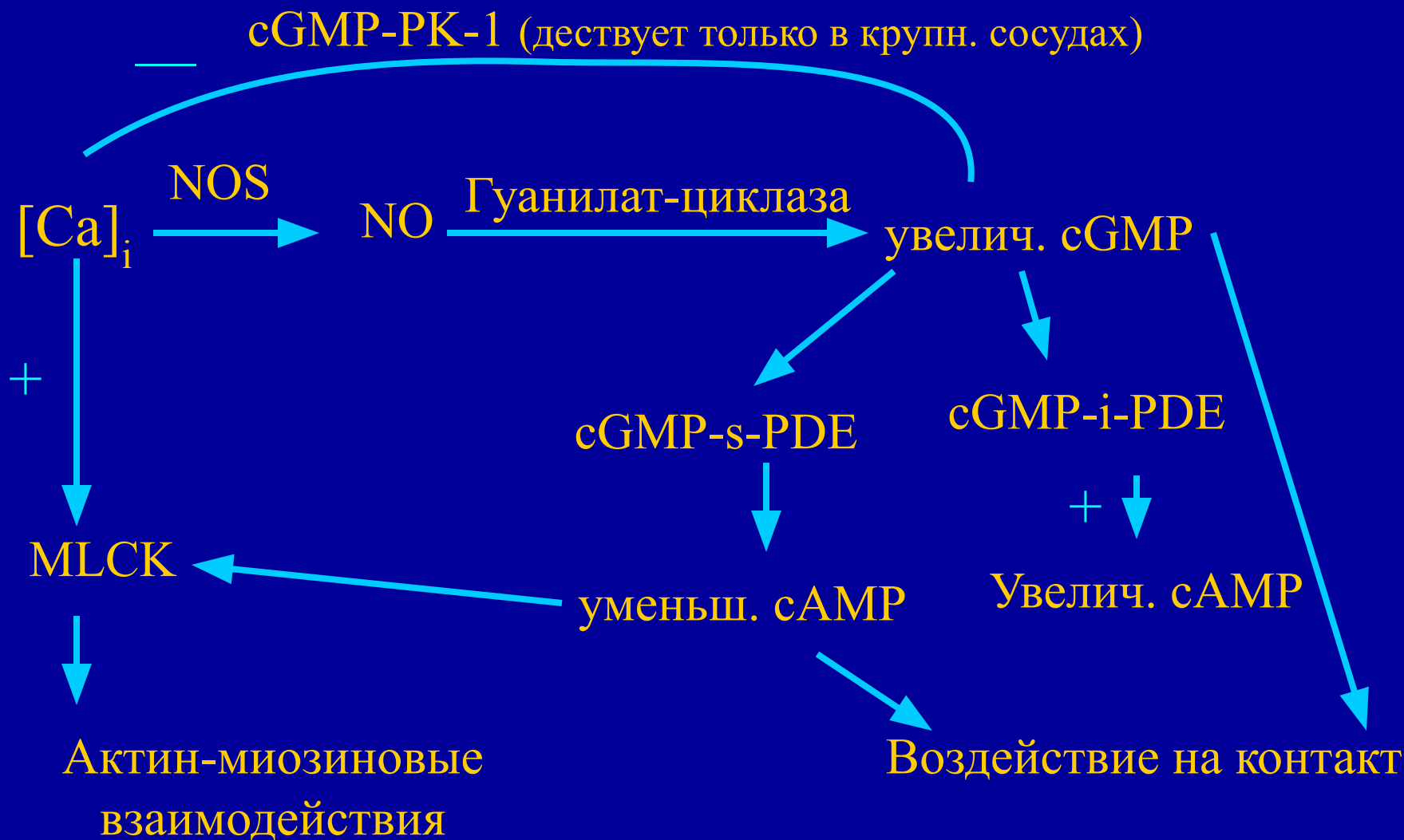
Все медиаторы воспаления вызывают сильное увеличение проницаемости эндотелия путем...

а) ослабления межклеточных контактов и...

б) запуска сократительной реакции ЕС



Каскад реакций, запускаемых увеличением $[Ca]_i$



Резюме

Основной путь прохождения растворов НМС — через межклеточные промежутки и фенестры

Регуляция такого механизма осуществляется через изменение гидростатического, онкотического, осмотического и трансмурального давления, а также (возможно) путем изменения концентрации альбумина в крови и изменения скорости кровотока

Основной путь переноса белков через эндотелий — через систему вакуолей и кавеол

Регуляция этого механизма осуществляется (возможно) через изменение концентрации альбумина в крови и изменение трансмурального давления

При воспалении большое количество медиаторов индуцирует повышение проницаемости эндотелия путем ослабления межклеточных контактов и запуска сократительной реакции ЕС (действие всех медиаторов опосредуется через повышение внутриклеточной концентрации кальция)