

УДК 616.153.455-008.61-02:616-008.64

В. В. Школовой, С. В. Школовой

МЕХАНИЗМ ФОРМИРОВАНИЯ ПОЛИОРГАННОЙ ПАТОЛОГИИ И ПОЛИНОЗОЛОГИИ

ГБОУ ВПО Тверская ГМА Минздрава России

Представлены результаты изучения роли накопления в различных тканях конечных продуктов гликирования в формировании полиорганной патологии.

Ключевые слова: *гипергликемия, конечные продукты гликирования, неметаболизируемые гликоконъюгаты, полиорганная патология.*

MECHANISM OF POLYORGAN PATHOLOGY AND POLYNOSOLOGY FORMATION

V.V. Shkolovoy, S.V. Shkolovoy

Tver State medical Academy

The results of studying role of glycation end-products accumulation in various tissues in the formation in polyorgan pathology are presented.

Key words: *hyperglycemia, glycation end-products, unmetabolised glycoconjugats, polyorgan pathology.*

Каждый практикующий врач при обращении к нему пациента определяет нозологическую характеристику болезни, т.е. ставит диагноз. В подавляющем большинстве случаев этот процесс вызывает у врача определённые затруднения, поскольку у пациента чаще всего обнаруживаются признаки одновременной дисфункции различных органов и систем. Этот феномен полиорганной патологии может быть обусловлен несколькими факторами, в частности нейроэндокринным дисбалансом, развивающимся при воздействии различных по своей природе факторов (стресс). Аналогичный эффект могут вызвать механизмы, формирующие острофазовый ответ, шок, коллапс, энергодефицитный синдром и др. Однако целый ряд механизмов, в частности метаболических, формирующих полиорганную патологию и полинозологию, изучены недостаточно.

Как известно, в функционирующих клетках углеводы (главным образом глюкоза) по сравнению с другими метаболитами, включаются в обмен активнее и в больших количествах. Поэтому в процессе эволюции в организме выработались механизмы формирования гипергликемии путём срочной мобилизации и доставки глюкозы к клеткам кровью.

Общепринятым является представление, что глюкоза в клетки поступает непосредственно из крови путём диффузии. Однако этот путь, т.е. от просвета сосуда до цитоплазмы, довольно сложный, многоступенчатый. Следует также иметь в виду, что доставка глюкозы к клеткам и скорость её внутриклеточного ферментозависимого метаболизма чаще всего неравнозначны. Поэтому при избыточной доставке глюкозы к тканям в клеточных и неклеточных структурах без участия ферментов формируются гликоконъюгаты (ГК), которые выполняют роль своеобразного депо глюкозы, поскольку они легко диссоциируют и глюкоза поступает в клетки, если углеводный метаболизм в них сохраняется. Однако, если доставка глюкозы к ткани в течение многих часов и суток превышает её внутриклеточный метаболизм, ГК превращаются в гидрофильные неметаболизируемые соединения («Шиффовы основания», «конечные продукты гликирования»), которые накапливаются в различных тканевых структурах. Разумеется, чем дольше у пациента сохраняется превышение доставки глюкозы к клеткам над её внутриклеточным метаболизмом, тем больше будет накопление в тканях неметаболизируемых ГК (НГК) и связанной воды («заболачивание» ткани). Вследствие этого нарастают затруднения сосудисто-клеточного обмена. В частности, при сахарном диабете длительная гипергликемия инициирует развитие гемодинамических расстройств, связанных с накоплением в стенках сосудов НГК. Однако следует помнить, что такие соединения могут формироваться при гипергликемии не только в сосудах, но и за их пределами, т.е. в перикапиллярно-перицитарном пространстве (ППП) практически во всех тканях. Как известно, из артериальной части капилляров фильтруется жидкая часть крови, с которой к клеткам доставляются кислород, метаболиты, сигнальные молекулы и др. Эта жидкость возвращается в венозную часть сосудов, унося от клеток «шлаки», цитокины, гормоны и др. Объём фильтрующейся жидкости равен объёму возвращающейся (закон Старлинга). Следует подчеркнуть, что состав этой жидкости существенно меняется при различных функциональных состояниях данной ткани. Следовательно, прогрессирующее «заболачивание» ППП может вызвать стойкие изменения свойств тканевой жидкости и сильно нарушить циркуляторно-тканевые взаимоотношения, инициировать прогрессирующие структурные и функциональные расстройства в данном органе.

Поставлена цель: получить данные о том, что в процессе развития болезней в различных тканях происходит накопление НГК, способных вызвать полиорганную патологию и привести к диагностическому полинозологизму.

Материал и методы

Для достижения этой цели определяли особенности распределения ГК в тканях головного мозга, миокарда и почек лиц, умерших вследствие инфаркта миокарда, в том числе страдавших сахарным диабетом или гипертонической болезнью, в сравнении с погибшими от травм. В экспериментах на крысах и кроликах в указанных выше тканях определяли содержание ГК в

условиях стресса, а также при экзогенной кратковременной и длительной гипергликемии. В качестве показателя функционального состояния ППП была изучена интенсивность поступления экзогенной глюкозы в ткани больных сахарным диабетом и больных гипертонической болезнью в сравнении со здоровыми.

Содержание гликированных соединений в тканях умерших людей и в тканях экспериментальных животных определяли стандартным методом микроскопической регистрации ШИК-позитивных субстанций в срезах тканей. Кратковременную (3 суток) экзогенную гипергликемию у крыс воспроизводили ежедневным однократным внутрибрюшинным введением 5мл 10%-го раствора глюкозы, долговременную (30-32 суток) – ежедневными однократными внутрибрюшинными введениями возрастающего через каждые 5 суток количества глюкозы: от 5 мл 10%-го раствора до 10 мл 15%-го раствора. Состояние стресса у кроликов вызывали путём ограниченного (8 x 8 x 8 мм) разрушения скелетной мышцы, а у крыс - путём их иммобилизации 3 дня подряд по 6 часов. Гликемию у животных контролировали с помощью компактной системы Smart Scan. . Поскольку в литературе мы не нашли методов количественной оценки способности ткани живого организма утилизировать глюкозу, нами был разработан простой, бескровный способ такой оценки.

Цифровые данные исследований оценивали статистическими методами.

Результаты и их обсуждение

Поскольку феномен «заболачивания» был впервые описан в клетках, окружающих зону некроза при инфаркте миокарда, представляло интерес изучение состояния перикапиллярно-перицитарных путей поступления глюкозы к клеткам и содержание НГК в различных тканях лиц, умерших от ИБС, у которых при жизни был или не был диагностирован сахарный диабет.

С этой целью было определено содержание ГК (то есть ШИК-позитивных субстанций) в тканях головного мозга, сердца и почек мужчин, умерших вследствие ИБС (n=8), страдавших при жизни гипертензией (n=5) или сахарным диабетом, осложнённым гипертензией (n=3) в сравнении с погибшими от травм (n=3). Было обнаружено, что у всех умерших вследствие ИБС (независимо от наличия или отсутствия признаков сахарного диабета) во всех изученных тканях содержание гликированных соединений было повышенным, особенно в мембранных и периваскулярно-перицитарных структурах. В частности, в тканях головного мозга (Рис.1) особенно высокие концентрации ШИК-позитивных соединений содержались в просветах и в стенках капилляров.

На продольных срезах микрососудов в их просветах и в периваскулярных пространствах отмечено множество вакуолей, образованных слабоокрашенной, по-видимому, гелеобразной жидкостью. Между сосудами и окружающими тканями в этой жидкости в некоторых местах просматривались натянутые тонкие волокна, что указывало на повышенное давление

периваскулярной жидкости на сосуды и клетки мозга. Много ШИК-позитивных соединений содержалось также в перицитарных пространствах.

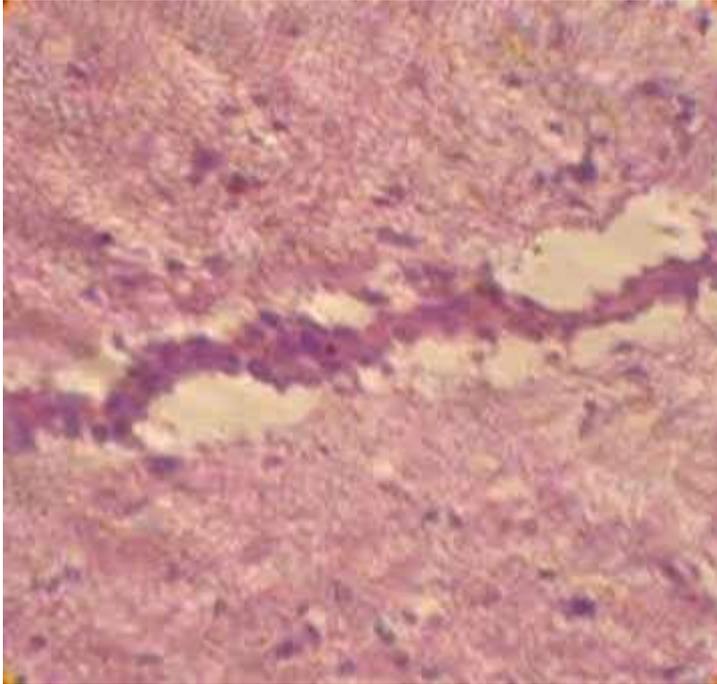


Рис. 1. ИБС. Ткань мозга. Капилляротканевое разобщение вследствие накопления перикапиллярной и перицитарной жидкости. Ув. х 40

В тканях сердца (Рис.2) обнаружены сосудисто-тканевые отношения, сходные с отмеченными в головном мозге.

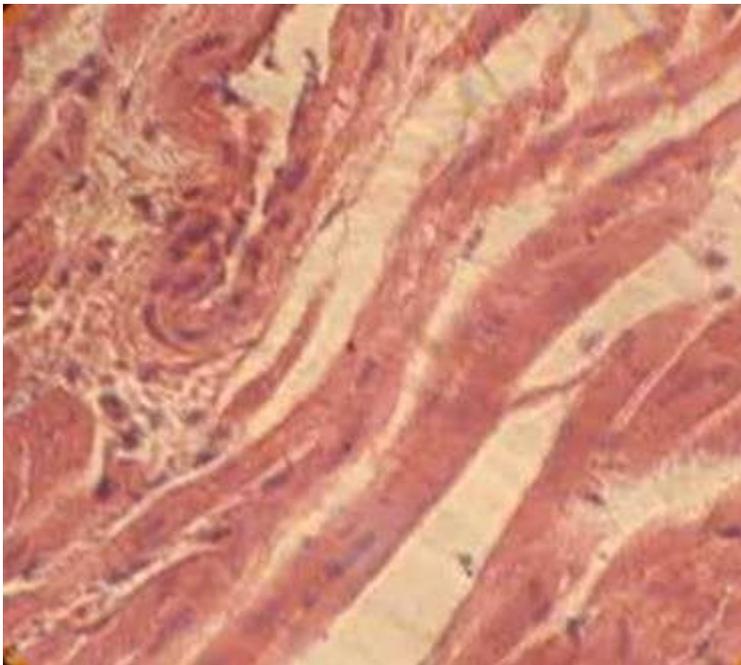


Рис. 2. ИБС. Ткань миокарда. Разобщение миокардиоцитов перицитарной жидкостью в перикапиллярном пространстве. Ув. х 40

Высокое содержание ШИК-позитивных соединений было также в эндокарде, ядрах и сарколеммах миокардиоцитов. Во многих регионах миокарда наблюдалось резко выраженное разобщение миокардиоцитов перицитарной жидкостью.

Поскольку почки играют решающую роль в ликвидации гипергликемии, видимо, поэтому в них (Рис. 3) были обнаружены особенно высокие концентрации гликированных соединений и существенные последствия их накопления в тканевых структурах.

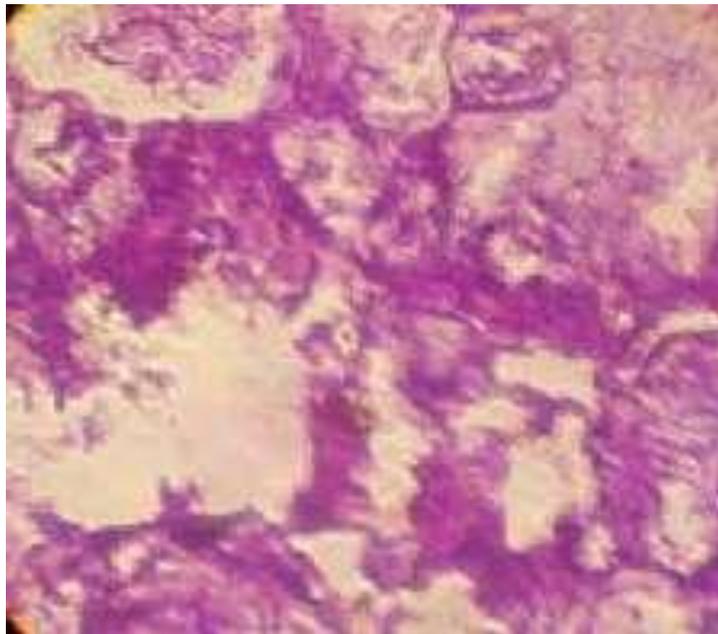


Рис. 3. ИБС. Ткань почки. Высокие концентрации гликоконъюгатов, деформация и деструкция гломерулярных, тубулярных и капиллярных структур.
Ув. х 40

При этом в значительной части нефронов капсулы и капилляры в клубочковых аппаратах были растянуты, деформированы или повреждены, а просветы значительной части канальцев были либо перерастянуты накопившейся в них жидкостью, либо были заполнены деструктурированной ШИК-позитивной массой.

Таким образом, развитие опасных для жизни, в том числе гипоксических, повреждений в тканях людей, умерших вследствие ИБС, могло быть связано не только с нарушением проходимости сосудов, но и с затруднением доставки кислорода и субстратов к клеткам вследствие «заболачиванием» ППП – независимо, был или не был диабет при жизни у данного умершего.

Об этом, в частности, свидетельствуют также приведенные ниже результаты наших экспериментов, в которых у животных воспроизводили не сахарный диабет, а гипергликемию. В исследованных тканях крыс (мозг, миокард, почка) при кратковременной (3 суток) гипергликемии, вызванной иммобилизационным стрессом (n=5) или при парентеральном введении глюкозы (n=5), а также в тканях кроликов (n=5) на третий день травматического стресса, вызванного повреждением мышцы, содержание гликоконъюгатов в ППП не увеличивалось. У этих животных отмечена повышенная адгезивность клеток крови, которая свидетельствует об активации ферментозависимых путей утилизации глюкозы в клетках, в частности, синтеза компонентов гликокаликса. Однако при длительной и высокой гипергликемии в исследованных органах крыс (n=5) характер накопления ГК в тканях и в ППП был сходным с таковым у людей, умерших вследствие ИБС. Поэтому есть основания предполагать, что при

сахарном диабете (и при любой длительной гипергликемии) «заболачивание» ППП может приобрести полиорганный характер, вследствие чего затрудняются механизмы трансудации, лимфообращения и «равновесия Старлинга» в тканях, что неизбежно приводит к формированию объёмного механизма гипертензии. Поскольку это «заболачивание» происходит также в регуляторных центрах (гипоталамус, почки и др.), то вследствие нарастающего кислородного и метаболического голодания могут активироваться гемодинамические системы, усиливающие перфузию тканей и стабилизирующие гипертензию.

О том, что «заболачивание» затрудняет поступление в клетки тканей метаболитов, в частности глюкозы, свидетельствуют наши наблюдения. У больных сахарным диабетом 1-го и 2-го типов, находившихся на лечении в эндокринологическом отделении областной больницы (n = 11), натощак и до выполнения назначенных процедур интенсивность поглощения глюкозы тканями составила в среднем $24,2 \pm 5,6$ единицы. У здоровых лиц сходной возрастной категории (40-60 лет, n=8) этот показатель составил $45,5 \pm 2,3$ единицы. Эти данные указывают на более слабое поступление глюкозы в клетки больных сахарным диабетом ($D=21,3 \pm 6,05$; $p < 0,02$). Причём, при суточном почасовом тестировании уровня гликемии и интенсивности поглощения глюкозы тканями у больной инсулиннезависимым сахарным диабетом отмечен своеобразный «антипараллелизм» между этими показателями: при повышении гликемии интенсивность поглощения глюкозы тканями снижалась. Отсюда мог быть сделан вывод, что гипергликемия затрудняет утилизацию глюкозы клетками тканей. Однако у здоровых лиц (n=7) при алиментарной гипергликемии (через 3 часа после приёма 100 г сахара с 200 мл слабого чая натощак) поглощение глюкозы тканями не только не уменьшалось, но у 4-х обследованных этот показатель стал несколько повышенным. Из этого следовало, что кратковременные эпизоды гипергликемии у здоровых лиц не снижают интенсивность поглощения глюкозы клетками, тогда как у больных сахарным диабетом увеличение гипергликемии может свидетельствовать о затруднении её поступления из крови в клетки.

Поскольку у всех наблюдавшихся нами больных сахарным диабетом эпизодически или постоянно было повышенным артериальное давление, было решено провести определение интенсивности поглощения глюкозы тканями у больных, направленных на санаторное лечение в Тверской санаторий «Бобачёвская роща» с диагнозом «Гипертоническая болезнь».

Было обнаружено, что у этих пациентов (n=15) показатель утилизации глюкозы составил $28,6 \pm 4,6$ единицы, а в контрольной группе (n=12) этот показатель составил $51,3 \pm 3,0$ единицы ($D=22,6 \pm 5,9$; $p < 0,001$). Следовательно, у пациентов, у которых манифестировали признаки гипертензии, а признаки сахарного диабета либо отсутствовали, либо неотчётливо фигурировали в анамнезе, тем не менее поступление глюкозы в ткани было снижено, как у больных сахарным диабетом. Видимо, этим затруднением утилизации глюкозы обусловлено нарушение

толерантности к ней, обнаруженное почти у 50% всех больных с артериальной гипертензией. С нашей точки зрения развитие артериальной гипертензии и диабетогенных механизмов у обследованных пациентов могут быть обусловлены предшествующим накоплением НГК в ППП, поскольку при этом затрудняется поступление глюкозы и инсулина к клеткам (диабетогенный механизм) и увеличивается объём циркулирующей крови вследствие ограничения ультрафильтрация трансудата из сосудов в ткани (гипертензивный механизм). Со временем расстройства, обусловленные накоплением НГК в ППП, неизбежно осложняются повреждениями сосудистых и тканевых структур с последующим развитием полиорганной патологии.

Таким образом, полученные в настоящем исследовании данные свидетельствуют о том, что длительная гипергликемия (независимо от механизмов её развития) ведёт к прогрессирующему накоплению неметаболизируемых гликоконъюгатов в интерстиции практически во всех тканях, что может инициировать нарушения циркуляторно-паренхиматозных взаимоотношений, клинические проявления которых могут приобретать характер полиорганных циркуляторных расстройств. Поэтому раннее выявление нарушения толерантности к глюкозе и снижения интенсивности её утилизации тканями, а также разработка способов борьбы с «заболачиванием» тканей может предотвратить развитие артериальной гипертензии, ишемических повреждений сердца, головного мозга, эндокринных желез, органов чувств, другой полиорганной патологии, преждевременного старения и даже внезапной смерти.

ЛИТЕРАТУРА

1. Анисимов В.Н. Современные представления о природе старения. // Усп. соврем. биол.- 2000- - Т. 120. - № 2. - С. 146-164.
2. Мирзоева В.М., Михайлова Н.Д. Принципы формирования коммуникативной структуры научного (медицинского) текста в аспекте анализа закономерностей его организации // Вестник Тверского государственного университета. Серия: Филология. 2013. - № 1. - С. 271-277.
3. Килейников Д.В. Современные образовательные технологии в Тверской государственной медицинской академии // Верхневолжский медицинский журнал. 2011. - Т. 9. № 4. - С. 15-18.
4. Бондарь И.А., Климонтов В.В. Изменения метаболизма коллагена при диабетической нефропатии. // Пробл. Эндокринолог. - 2005. - Т. 51. - № 2. - С. 23-28.
5. Хомулло Г.В., Петрова М.Б., Павлова Н.В., Шестакова В.Г. Морфофункциональные аспекты заживления ран кожи в условиях стимуляции // Морфология. 1996. - № 2. - С. 101.

6. Голычев В.Н., Попов П.Н., Торопыгин С.Г., Килейников Д.В. К вопросу о совершенствовании компьютерного экзамена на кафедре глазных болезней ТГМА // Верхневолжский медицинский журнал. 2010. - Т. 8. № 1. - С. 42-44.

7. Петрова М.Б., Хомулло Г.В. Изучение регенерации тканей на биологических моделях и в клинике // Верхневолжский медицинский журнал. 2011. - Т. 9. № 4. - С. 45-49.

8. Мирзоева В.М., Кузнецова А.А. К вопросу важности формирования ключевых компетенций для подготовки специалиста в сфере медицины // Тверской медицинский журнал. 2014. - № 2. - С. 89-95.

9. Пустовалова Р.А., Петрова М.Б. Действие цитокинов на процесс заживления ран кожи // Верхневолжский медицинский журнал. 2008. - Т. 6. № 3. - С. 20-22.

10. Хомулло Г.В., Петрова М.Б., Павлова Н.В., Харитоновна Е.А. Особенности течения фазы воспаления репаративного процесса в коже на фоне периостита в условиях лазеротерапии // Верхневолжский медицинский журнал. 2006. - № 1. - С. 71.

11. Митин К.С. Электронно-микроскопический анализ изменений сердца при инфаркте // М., «Мед.» - 1974. С. 42 -125

12. Макушева М.В., Килейников Д.В. Результаты суточного мониторирования экг с оценкой variability ритма сердца у больных первичным гипотиреозом с сопутствующей артериальной гипертонией // Верхневолжский медицинский журнал. 2008. - Т. 6. № 1. - С. 23-25.

13. Школовой В.В., Школовой С.В. Способ определения утилизации глюкозы тканями. //Патент на изобретение № 2220420, М., 27 дек. 2003 г.

14. Довгилева О.М., Хомулло Г.В., Петрова М.Б. Основные особенности репаративной регенерации кожи в условиях применения хитозана // Верхневолжский медицинский журнал. 2011. - Т. 9. № 3. - С. 30-37.

15. Коричкина Л.Н., Жмакин И.А., Алексеева Ю.А., Макарова И.И., Тофило Е.Л., Виноградова Т.С., Вилкова Ю.В. Эндогенное ауторозеткообразование в периферической крови как показатель эндозкологического состояния школьников // Верхневолжский медицинский журнал. 2012. - Т. 10. № 1. - С. 40-42.

16. Орлов Ю.А., Килейников Д.В., Мазур В.В., Мазур Е.С. Клинико-функциональные особенности артериальной гипертонии у больных первичным гипотиреозом // Верхневолжский медицинский журнал. 2010. - Т. 8. № 2. - С. 21-22.

17. Иванов А.Г., Мирзоева В.М., Кузнецова А.А., Михайлова Н.Д., Аксенова Е.Д. Юбилейная дата: 50 лет обучения иностранных учащихся в Тверской государственной медицинской академии // Верхневолжский медицинский журнал. 2013. - Т. 11. № 3. - С. 47-48.

18. Жмакин И.А. История, состояние и перспективы научно-исследовательской и инновационной деятельности // Высшее образование в России. 2011. - № 11. - С. 63-69.

19. Федотова Т.А., Жмакин И.А., Васильев П.В., Горшкова М.А. Особенности биохимических и иммунологических параметров секрета ротовой полости часто болеющих детей и подростков, проживающих в разных городах Тверской области // Вопросы практической педиатрии. 2011. - Т. 6. № 3. - С. 114-116.

20. Егорова Е.Н., Кузьмина М.И., Мазур В.В., Сергеева С.И., Калинин М.Н., Мазур Е.С. Маркеры системного воспаления и микробиоценоз толстого кишечника при хронической сердечной недостаточности // Верхневолжский медицинский журнал. 2011. - Т. 9. № 1. - С. 3-7.

21. Калинин М.Н., Гнусаев С.Ф., Еремеев А.Г., Торопыгин С.Г., Заварин В.В. Международное сотрудничество тверской государственной медицинской академии и медицинского факультета университета земли СААР (германия) в научно-практической и образовательной сферах: итоги и перспективы // Верхневолжский медицинский журнал. 2008. - Т. 6. № 3. - С. 3-4.

22. Егорова Е.Н., Калинин М.Н., Мазур Е.С. Системное воспаление в патогенезе хронической сердечной недостаточности // Верхневолжский медицинский журнал. 2012. - Т. 10. № 1. - С. 16-19.

23. Радьков О.В., Калинин М.Н., Раскуратов Ю.В., Заварин В.В. Вариабельность сердечного ритма при гестозе в зависимости от полиморфизма -381Т/С гена мозгового натрийуретического пептида // Верхневолжский медицинский журнал. 2011. - Т. 9. № 1. - С. 13-16.

24. Калинин М.Н., Волков В.С. О патоаутокинезе гиперлипопротеидемии и его клиническом значении // Верхневолжский медицинский журнал. 2012. - Т. 10. № 2. - С. 21-24.

25. Школовой В.В., Школовой С.В. Важный механизм формирования полиорганной патологии и полинозологии // Верхневолжский медицинский журнал. 2013. - Т. 11. № 1. - С. 43-47.

26. Школовой В.В., Школовой С.В. Внесосудистый механизм развития циркуляторных расстройств при сахарном диабете // Верхневолжский медицинский журнал. 2010. - Т. 8. № 3. - С. 33-34.