

УДК 616.153.455-008.61-02:616-008.64

В. В. Школовой, С. В. Школовой

**ВАЖНЫЙ МЕХАНИЗМ ФОРМИРОВАНИЯ
ПОЛИОРГАННОЙ ПАТОЛОГИИ И ПОЛИНОЗОЛОГИИ**

**Кафедра патологической физиологии и общей патологии,
кафедра внутренних болезней**

ГБОУ ВПО Тверская ГМА Минздравсоцразвития России

Резюме

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.

**AN IMPORTANT MECHANISM OF POLYORGAN PATHOLOGY AND
POLYNOSOLOGY FORMATION**

V.V. Shkolovoy, S.V. Shkolovoy

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, энергодифицитный 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 /4, 5, 13, 14/. 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 /3, 8, 10/. 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 /7, 16/. 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 /9, 11/. 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 внутривентральным введением 5мл 10%-го раствора глюкозы, долговременную (30-32 суток) – ежедневными однократными внутривентральными 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 /6/. 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 /15/.

Цифровые данные исследований оценивали статистическими методами.

Результаты и их обсуждение

Поскольку феномен «заболачивания» был впервые описан в клетках, окружающих зону некроза при инфаркте миокарда /9/, 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 гипертонией (n=5) или сахарным диабетом, осложнённым гипертонией (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.

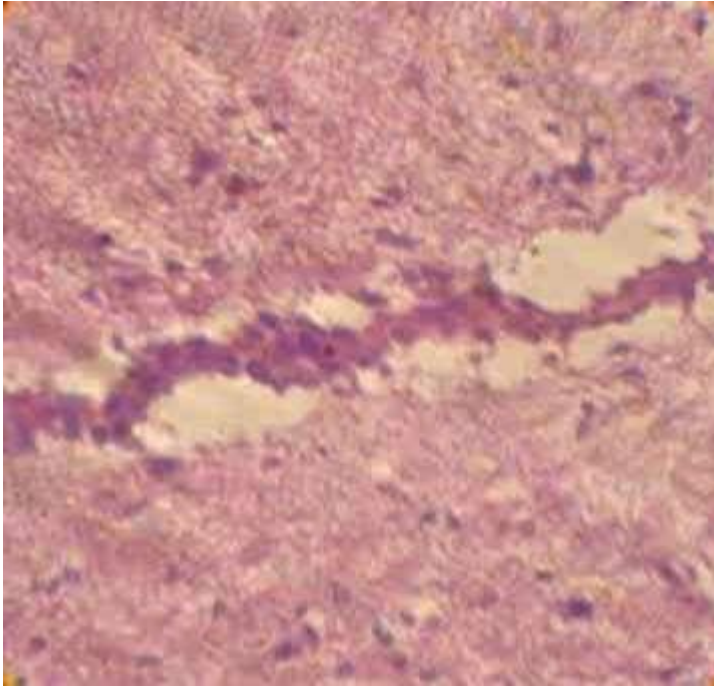


Рис. 1. ИБС. Ткань мозга. Капиллярно-тканевое разобщение вследствие накопления перикапиллярной и перицитарной жидкости. Ув. х 40

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

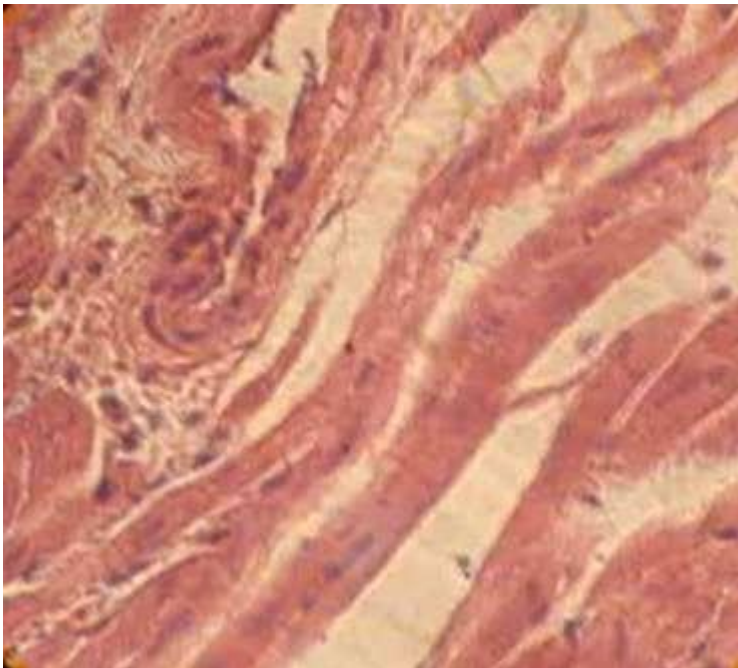


Рис. 2. ИБС. Ткань миокарда. Разобщение миокардиоцитов перичитарной жидкостью в перикапиллярном пространстве. Ув. х 40

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

Поскольку почки играют решающую роль в ликвидации гипергликемии, видимо, поэтому в них (Рис. 3) были обнаружены особенно высокие концентрации гликоконъюгатов, деформация и деструкция гломерулярных, тубулярных и капиллярных структур.

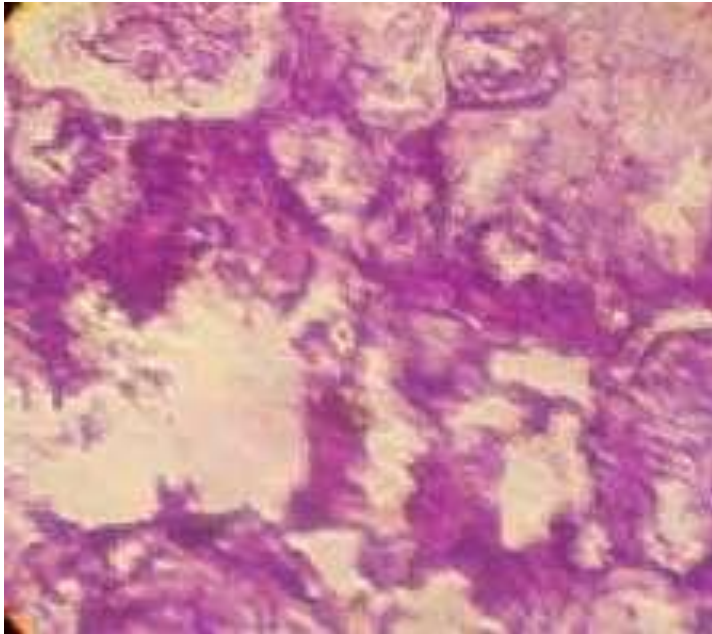


Рис. 3. ИБС. Ткань почки. Высокие концентрации гликоконъюгатов, деформация и деструкция гломерулярных, тубулярных и капиллярных структур.
Ув. х 40

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-положительной 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 «заболачивания» 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 [7, 8, 12, 17], 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 метаболитного их 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 /2/. 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 /1, 3, 6, 7, 10/.

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 полиорганной 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.

Л И Т Е Р А Т У Р А

1. Анисимов В.Н. Современные представления о природе старения. // Усп. соврем. биол. - 2000- - Т. 120. - № 2. - С. 146-164.
2. Бойцов С.А., Шуленин С.А., Парцерняк С.А. Донозологическая диагностика в общетерапевтической практике. // Новые Санкт-Петербургские врачебные ведомости. - 2001. - . - № 1 (15). - С. 19-24.
3. Бондарь И.А., Климонтов В.В. Изменения метаболизма коллагена при диабетической нефропатии. // Пробл. Эндокринолог. - 2005. - Т. 51. - № 2. - С. 23-28.
4. Войткевич А.А., Дедов И.И. Субмикроскопическая организация стенки кровеносного капилляра. // Усп. соврем. биол. - 1972. - Т. 74. - В.2(5). - С. 308-327.
5. Гомазков О.А. Молекулярные и физиологические аспекты эндотелиальной дисфункции. Роль эндогенных химических регуляторов. // Усп. физиол. наук. - 2000. - Т. 31. - № 4. - С. 48-62.

6. Давыдов В.В., Захарченко И.В., Овсянников В.Г. Возрастные особенности изменения углеводного обмена в печени крыс при иммобилизационном стрессе. // Пат. физиол. и эксперим. тер. - 2005. - № 1. - С. 12-14.
7. Зайчик А.Ш., Чурилов Л.П. Основы патохимии.// СПб. «ЭЛБИ-СПб» - 2000. - С. 293, 297.
8. Закирьянов А.Р., Плахотный А.М., Онищенко Н.А. и др. Диабетические осложнения у крыс при длительных сроках моделирования сахарного диабета 1-го типа.// Пат.физиол. и эксперим. тер. . - 2007. - № 4. - С. 21-25.
9. Митин К.С. Электронно-микроскопический анализ изменений сердца при инфаркте.// М., «Мед.» - 1974. С. 42 -125
10. Салтыков Б.Б. Механизмы развития диабетической нефроангиопатии.// Архив патологии. – 2008. – т. 7.- № 5.- С. 38-42
11. Саркисов Д.С., Втюрин Б.В. Электронно-микроскопический анализ повышения выносливости сердца. // М., «Мед.». - 1969. - С. 48 – 65.
12. Соколов Е.И., Давыдов А.Л и др. Метаболизм глюкозы у здоровых лиц и при нарушении углеводного и липидного обмена.// Физиол. чел. - 2002. - Т. 28. - № 6. - С. 115-118.
13. Титов В.Н. Изогликемический интервал крови и механизмы его регуляции: факты и гипотеза (обзор литературы). // Клинич. лаб. диагностика. - 2001. - № 3. - С. 3-10.
14. Титов В.Н. Инсулин – гуморальный фактор обеспечения энергией биологической функции локомоции // Вестник Рос. АМН. - 2005. - № 2. - С. 3 – 8.
15. Школовой В.В., Школовой С.В. Способ определения утилизации глюкозы тканями. //Патент на изобретение № 2220420, М., 27 дек. 2003 г.
16. Dawn B. Marks, Allan D. Marks, Collen M. Smith. Basic Medical Biochemistry. // Baltimore. - USA. - 1996. - P 88, 210, 482.
17. Yu Y., Thorep S.R., Jenkisin A.J. et al. Advanced glycation end-products and methionine sulfoxide in skin collagen of patients with type 1 diabetes. // Diabetologia. - 2006. - 49. - № 10 - P. 2488-2498.

Школовой Виктор Васильевич (контактное лицо) -

доцент кафедры патологической физиологии и общей патологии Тверской ГМА

Минздрава России;

Рабочий адрес: 170000, г. Тверь, ул. Советская, 4, тел. 35-96-63, servicrus@tvergma.ru
