

УДК 616-056.3:612.11+616.1/9.1

МОЛЕКУЛЯРНО-КЛЕТОЧНЫЕ ИЗМЕНЕНИЯ КРОВИ КАК «ТКАНИ-МИШЕНИ» ПРИ ПОЛИМОРБИДНОЙ ПАТОЛОГИИ

К.И. ПРОЩАЕВ
Т.В. ПАВЛОВА
Н.М. ПОЗДНЯКОВА
К.А. БОЧАРОВА
Г.Н. СОВЕНКО

*Белгородский
государственный
национальный
исследовательский
университет*

*e-mail:
pozdnjakova.tala@yandex.ru*

В статье представлены результаты исследования особенностей нейроиммуноэндокринного статуса (в качестве модели – на примере ишемической болезни сердца на фоне железодефицитной анемии у лиц пожилого возраста и у лиц с преждевременным старением), иммунного статуса и морфофункциональных свойств эритроцитов (в качестве модели – на примере больных с сахарным диабетом 1 и 2 типов) при течении полиморбидной патологии.

Ключевые слова: полиморбидность, преждевременное старение, нейроиммуноэндокринный статус, иммунный статус, эритроциты

Полиморбидность является характерной чертой течения заболеваний в пожилом возрасте и у лиц с преждевременным старением [10]. Классической формой преждевременного старения можно считать сахарный диабет (СД), а наиболее частой полиморбидной патологией у людей с преждевременным старением является кардиологическая, которая нередко сочетается с анемическим синдромом разной степени выраженности [17].

Есть все основания полагать, что оксидативные процессы и сигнальное молекулярное взаимодействие в рамках нейроиммуноэндокринной системы являются задействованными в механизмах формирования полиморбидности [4, 5, 10, 11, 15]. Известно, что развитие ишемической болезни сердца сопровождается активацией прооксидантных механизмов и увеличением продукции провоспалительных сигнальных молекул, что приводит к нарушению регуляции суточного профиля артериального давления и сократительной функции сердца, увеличению активности симпатической нервной системы и действию катехоламинов на периферические ткани, увеличению проницаемости сосудистой стенки, снижению ее резистентности к повреждающим факторам и ухудшению параметров микроциркуляции [8, 18-20]. Вместе с тем, все эти вопросы при присоединении анемического синдрома практически не изучены.

Относительно же СД, одной из основных проблем современной диабетологии является предупреждение осложнений СД и их адекватная коррекция [3]. Состояние хронической гипергликемии на фоне абсолютной или относительной инсулиновой недостаточности характеризуется многообразными нарушениями обмена веществ, изменениями окислительно-восстановительных процессов и микроциркуляции, что в свою очередь способствует прогрессированию гипоксии и в конечном итоге приводит к осложнению патологического процесса [2,12-14,16].

Особая роль в каскаде указанных патологических изменений придается нарушениям реологических свойств крови. Помимо дисбаланса коагуляционного гемостаза, одним из патогенетических звеньев изменений реологического статуса крови является структурно-функциональная дестабилизация ее клеточных компонентов (эритроцитов, тромбоцитов), возникающая при СД 1 типа вследствие неэнзимопатического гликирования белков, окислительной модификации липидных и белковых молекул в мембране кровяных клеток [1,6].

В последнее время стали появляться работы, направленные на исследование особенностей молекулярной организации мембран эритроцитов и тромбоцитов, опре-



деляющих их микрореологические свойства, что открывает новые перспективы в изучении патогенеза сосудистых осложнений. Однако накопленные к настоящему времени фактические данные о механизмах модификации эритроцитарных и тромбоцитарных мембран при СД [7] весьма противоречивы.

Поскольку кровь является переносчиком сигнальных молекул и содержит форменные элементы, изменения которых сопряжены с соматической патологией, можно считать кровь своеобразной «тканью-мишенью» при формировании полиморбидной патологии. В настоящей работе мы представляем обзор проведенных нами исследований по изучению молекулярно-клеточных механизмов патогенеза развития феномена полиморбидности, протекающих в крови как ткани.

Цель: изучить особенности нейроиммуноэндокринного статуса (в качестве модели – на примере ишемической болезни сердца на фоне железодефицитной анемии у лиц пожилого возраста и у лиц с преждевременным старением), иммунного статуса и морфофункциональных свойств эритроцитов (в качестве модели – на примере больных с сахарным диабетом 1 и 11 типов) при течении полиморбидной патологии.

Материалы и методы. Исследование включало в себя несколько этапов.

Первый этап – исследование оксидативного стресса у пациентов пожилого возраста с ИБС и железодефицитной анемией. Изучались уровни показателей оксидативного стресса (МДА, SH-группы и их соотношение) – проведено обследование 32 лиц пожилого возраста (от 60 до 69 лет, средний возраст $64,9 \pm 1,8$ года, мужчин – 17 чел., женщин – 15 чел.). Все пациенты страдали ИБС в виде стенокардии напряжения I-III ФК, ХСН ФК I-II по классификации NYHA, железодефицитной анемией легкой и средней степеней тяжести.

Второй этап – исследование нейроиммуноэндокринных аспектов сочетания ИБС и железодефицитной анемии у пациентов пожилого возраста – обследовано 78 пациентов пожилого возраста (от 60 до 69 лет, средний возраст $64,8 \pm 2,4$ года, мужчин – 42 чел., женщин – 36 чел.).

Третий этап – исследование иммунного статуса пациентов, страдающих сахарным диабетом 1 и 2 типов. В исследование было включено 43 пациента с сахарным диабетом 1 типа, из них 18 женщин и 25 мужчин в возрасте от 14 до 42 лет, средний возраст обследованных составил $28,5 \pm 5,8$ лет.

Четвертый этап – сканирование крови пациентов с сахарным диабетом 1 и 2 типов, эритроцитометрия, элементный анализ эритроцитов – обследовано 10 пациентов пожилого возраста (от 60 до 69 лет, средний возраст $64,8 \pm 2,4$ года, мужчин – 6 человек, женщин – 4 человека) у лиц с СД 1 типа (4) и СД 2 типа (6). *Гемосканирование проведено в растровом микроскопе «FE1 Quanta 200 3D», а также «FE1 Quanta 600 FEG».* Помимо этого, сделана эритроцитометрия.

Результаты. Железодефицитная анемия у людей пожилого возраста является самостоятельным фактором снижения антиоксидантных защитных механизмов и активации проокислительных процессов. При этом нами прослежено, что сочетание ишемической болезни сердца и железодефицитной анемии обладает наибольшим прооксидатным воздействием на организм человека по сравнению с практически здоровыми пожилыми людьми, а также с больными, имеющими монопатологию – ишемическую болезнь сердца или железодефицитную анемию. Установлено, что уровень провоспалительных цитокинов IFN- α и TNF- α , хемокинов MCP-1 и NAF, интерлейкинов IL-1, IL-2, IL-6 достоверно повышается при изолированном течении ишемической болезни сердца и железодефицитной анемии по сравнению со здоровыми пожилыми людьми, а также достоверно увеличивается при сочетанном течении этих заболеваний по сравнению с изолированным.

Прослежено, что у больных СД имеют место нарушения иммунного статуса, характеризующиеся повышением фенотипической и функциональной активности лимфоцитов, гиперэкспрессией ими ранних (CD25+) и поздних (HLA-DR+) маркеров активации, индукторного фактора апоптоза (CD95+), увеличением содержания IgM и IgG.

Выраженность указанных нарушений определяется тяжестью и длительностью сахарного диабета, наличием гиперлипидемии, ожирения, АГ.

При изучении морфофункциональных особенностей эритроцитов выявлено, что при СД наблюдается тенденция к изменению формы клеток, что особенно четко прослеживается при СД 1 типа. В этой же группе значительно больше наблюдался пойкилоцитоз клеток и их деструкция. Все эти изменения были полиморфны и весьма вариабельны. Все это, наряду с уменьшением содержания кислорода в эритроцитах, способствует развивающейся гипоксии, а на этом фоне и ишемии тканей. Данные изменения способствуют преждевременному старению. Выявление подобных изменений в более молодом возрасте может свидетельствовать о наличии преждевременного старения.

Обсуждение. У людей пожилого возраста имеет место более выраженный оксидативный стресс по сравнению с людьми среднего возраста. У пожилых людей без сердечно-сосудистой патологии наблюдается более выраженное снижение маркеров антиоксидантной защиты и увеличение содержания малонового диальдегида по сравнению с лицами среднего возраста. В пожилом возрасте присоединение управляемых факторов риска развития кардиоваскулярной патологии способствует ухудшению оксидативного статуса, при этом по степени значимости факторы расположены следующим образом (согласно значению коэффициента SH/МДА): хронический стресс, гиподинамия, гиперхолестеринемия, курение.

Железодефицитная анемия у пожилых людей способствует снижению антиоксидантных защитных механизмов и активации проокислительных процессов в достоверно большей степени, чем у людей среднего возраста. Сочетание ишемической болезни сердца и железодефицитной анемии обладает наибольшим прооксидатным влиянием по сравнению со здоровыми пожилыми людьми, а также у больных с монопатологией.

В генезе формирования полиморбидности у пожилых больных имеет значение имеющийся как при ишемической болезни сердца, так и при железодефицитной анемии нейроиммуноэндокринный дисбаланс, характеризующийся достоверным увеличением в сыворотке крови провоспалительных цитокинов IFN- α и TNF- α , хемокинов MCP-1 и NAF, селектинов GMP-40 (sP-селектин) и ELAM-1 (sE-селектин), интерлейкинов IL-1, IL-2, IL-6, нейронспецифической энolahзы. При этом наибольшее значение в патогенезе сочетанной патологии имеют процессы, связанные с увеличением уровней указанных цитокинов, хемокинов и интерлейкинов.

Полученные результаты о секреции цитокинов, компонентов окислительной системы позволяют уточнить факториальную концепцию развития и прогрессирования ишемической болезни сердца, железодефицитной анемии и их сочетания у людей пожилого возраста. Оценка их динамики может использоваться для оценки прогноза течения заболеваний и оценки эффективности терапии.

На фоне длительной декомпенсации углеводного обмена у пациентов СД типа 1 и 2 типов следует проводить постоянное мониторинговое состояние органов и тканей с целью минимализации макро- и микроангиопатий, а также регулярное офтальмологическое обследование (не менее 3-4 раз в год) с последующей коррекцией лечения и профилактических мероприятий. Значительная дезорганизация эритроцитарной мембраны и изменения морфофункционального статуса эритроцитов способствуют укорочению продолжительности их жизни у больных СД 1 типа, имеющих II и III стадии сосудистых осложнений.

Заключение. Полученные данные об оксидативном и нейроиммуноэндокринном дисбалансе, а также данные эритроцитометрии в перспективе позволят сформулировать количественные критерии преждевременного старения у людей с соматической патологией.

Проведение гемосканирования и эритроцитометрии может быть простым для



пациента дополнительным методом исследования с целью оценки общего статуса больного с сахарным диабетом.

Выявление указанных изменений в более молодом паспортном возрасте может свидетельствовать о наличии механизмов преждевременного старения.

Работа выполнена в рамках гранта «Разработка нового метода оценки биологического возраста человека» (ФЦП «Развитие научного потенциала высшей школы», регистрационный номер: 2.1.1/12806).

Литература

1. Александрова, Е.А. Изменение биохимического состава мембран тромбоцитов у больных с диабетической нефропатией и его коррекция сулодексидом / Е.А. Александрова ([и др.] // Сахарный диабет. – 2001. – №3. – С. 12-16.
2. Балаболкин, М.И. Роль эндотелия антиоксидантного стресса в механизмах развития ангиопатий при сахарном диабете II типа/ М.И. Балаболкин, В.М. Креминская, Е.М. Клебанова // Кардиология. – 2004. – №7. – С. 90 – 97.
3. Дедов, И.И. Современная диабетология / И.И. Дедов // Медицинская кафедра. – 2004. – №1. – С. 18–20.
4. Задионченко, В.С. Оксид азота и ишемическая болезнь сердца / В.С. Задионченко, В.С. Адашева, А.П. Сandomирская // Российский кардиологический журнал. – 2002. – №2. – С. 63–66.
5. Кветная, Т.В. Мелатонин и полиморбидная патология/ Т.В. Кветная (и др.) // XV Российский национальный конгресс «Человек и лекарство»: Сборник материалов конгресса. Тезисы докладов. – М., 2008. – С. 153.
6. Колосова, М.В. Состав липидов эритроцитов и их физиологические характеристики у детей с инсулинзависимым сахарным диабетом в процессе терапии/ М.В. Колосова, В.В. Новицкий, Е.А. Степанова // Клиническая лабораторная диагностика. – 2001. – №1. – С. 10-12.
7. Кравец, Е.Б. Диабетология: масштабы проблемы, достижения и перспективные направления/ Е.Б. Кравец // Бюллетень сибирской медицины. – 2005. – №1. – С. 9-17.
8. Кремнева, Л.В. Интерлейкин-6 и молекулы клеточной адгезии: связь с факторами риска и прогнозом ишемической болезни сердца / Л.В. Кремнева, С.В. Шалаев // Клинич. фармакология и терапия. – 2004. – №5. – С. 78–81.
9. Лазебник, Л.Б. Полиморбидность у пожилых/ Л.Б. Лазебник // Сердце. – 2007. – №7. – С. 25-27.
10. Ланкин, В.З. Свободнорадикальные процессы в норме и при заболеваниях сердечно-сосудистой системы / В.З. Ланкин, А.К. Тихадзе, Ю.А. Беленков. – М., 2000. – 69 с.
11. Мазуров, В.И. Содержание провоспалительных цитокинов интерлейкина-1, интерлейкина-8 и растворимого рецептора интерлейкина-2 в крови у больных ишемической болезнью сердца различных вариантов / В.И. Мазуров, С.В. Столов, Н.Э. Линецкая // Терапевтический архив. – 2001. – №12. – С. 14–17.
12. Мычка, В.Б. Сердечно-сосудистые осложнения сахарного диабета 2-го типа / В.Б. Мычка, В.В. Горностаев, И.Е. Чазова // Кардиология. – 2002. – №4. – С. 73–77.
13. Новицкий В.В., Рязанцева Н.В., Степовая Е.А. Физиология и патофизиология эритроцита – Томск: Изд-во Том. ун-та, 2004. – 202 с.
14. Новицкий, В.В. Атлас. Клинический патоморфоз эритроцита / В.В. Новицкий [и др.]. – Томск: Изд-во Том. ун-та; М.: Изд. дом "ГЭОТАР-МЕД", 2003. – 208 с.
15. Пальцев, М.А. Руководство по нейроиммуноэндокринологии / М.А. Пальцев, И.М. Кветной. – М.: Медицина, 2008. – 512 с.
16. Трусов, В.В. Нарушения микроциркуляции у больных сахарным диабетом типа 1 с нефропатией и пути их коррекции/ В.В. Трусов, К.В. Аксенов, И.Б. Черкашина // Проблемы эндокринологии. – 2004. – Т.50, №5. – С. 2427
17. Федорук, А.В. Типичная практика выявления и лечения больных с железодефицитной анемией/ А.В. Федорук, П.А. Воробьев // Проблемы стандартизации в здравоохранении. – 2004. – №12. – С. 58-61.
18. Coirault, C. Oxidative stress of myosin contributes to skeletal muscle dysfunction in rats with chronic heart failure / C. Coirault et al. // Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol. – 2007. – №292(2). – P. 1009 – 1017.



19. Nojiri, H. Oxidative stress causes heart failure with impaired mitochondrial respiration / H. Nojiri et al. // J. Biol. Chem. – 2006. – № 3. – P. 789 – 801.

20. Rush, J.W. Oxidative stress and nitric oxide synthase in skeletal muscles of rats with post-infarction, compensated chronic heart failure / J.W. Rush et al. // Acta Physiol. Scand. – 2005. – №185(3). – P. 211 – 218.

THE MOLEKULAR-CELLULAR CHANGES OF BLOOD AS A "TISSUE-TARGET" AT THE POLYMORBIDITY PATHOLOGIES

K.I. PRASHCHAYEU

T.V. PAVLOVA

N.M. POZDNYAKOVA

K.A. BOCHAROVA

G.N. SOVENKO

*Belgorod National
Research University*

e-mail:

pozdneyakova.tala@yandex.ru

The results of research of the features of neuroimmunoendocrine status (as model – on an example of an ischemic heart disease against of the ironscarce anemia at persons of advanced age and at persons with early ageing), the immune status and morphofunctional properties of red blood cells (as model – on an example of patients with a diabetes of 1 and 2 types) at the current of polymorbidity pathology are presented in article.

Keywords: polymorbidity, the early ageing, the neuroimmunoendocrine status, the immune status, erythrocytes