

Морфогенез микроангиопатий при сахарном диабете

П.В. Юшков, К.В. Опаленов

Эндокринологический научный центр
(дир. — акад. РАМН И.И. Дедов) РАМН, Москва

Проблема диабетических микроангиопатий (МИАП) важна не только актуальностью диабета в целом, но и тем, что механизмы их развития пока точно не известны [3, 5]. В литературе последних лет имеются многочисленные данные о пато- и морфогенезе МИАП [2, 4, 16]. Однако эти данные хаотичны и подчас противоречивы. Кроме того, ни один из описанных механизмов не отражает в полной мере все многообразие изменений при данной патологии.

Таким образом, комплексный анализ и систематизация данных о морфогенезе МИАП представляются важными и для патологов и для клиницистов.

Диабетические МИАП — это комплекс патологических изменений в сосудах микроциркуляции и перимикроваскулярных зонах, развивающихся при сахарном диабете и других нарушениях толерантности к глюкозе.

При МИАП, вероятно, затронуты все звенья цепи микроциркуляции: артериолы, капилляры, венулы, межмикрососудистые анастомозы [1, 2]. Хотя есть мнение, что первично и наиболее выражено поражаются артериолы [12]. Патологические изменения развиваются во всех элементах сосудистой стенки: эндотелии, базальной и эластической мембранах, гладкомышечных клетках (ГМК), волокнистых структурах, перicyтах и адвентиции. Однако вопрос о первично поражаемой структуре до сих пор дискутируется [5, 16].

Патогенетическая сущность МИАП заключается в нарушениях межклеточных и клеточно-матриксных взаимодействий. Эти нарушения связывают с патологией аутокринных и паракринных регуляторных факторов: адгезивных молекул (интегрины, селектины и т.д.), компонентов экстрацеллюлярного матрикса (ЭЦМ), растворимых медиаторов (цитокинов, факторов роста), онкобелков [7, 8, 23].

Поражение эндотелия микрососудов

Поражение эндотелия микрососудов многими авторами признается первичным в развитии МИАП. Механизмы повреждения эндотелия различны и изучены плохо. По-видимому, основными факторами эндотелиопатии являются следующие.

Эритроциты, содержащие гликозилированный гемоглобин, обладают измененным поверхностным σ -потенциалом. Последнее приводит к стазу, агглютинации и

слабжу эритроцитов. Финалом данных процессов является микротромбоз, что создает местную циркуляторную и гемическую гипоксию, активацию перекисного окисления липидов с повреждением цитоплазматических мембран эндотелиальных клеток (ЭК) [2, 6, 23]. Дополнительными факторами повреждения мембран ЭК, по-видимому, являются кетоацидоз и гликозилирование N-концов трансмембранных протеинов [15, 22].

Особое место в патологии ЭК при МИАП занимает неферментативное гликозилирование их белковых макромолекул. Известно [2, 32], что ЭК продуцируют широкий спектр факторов, регулирующих систему гомеостаза. К эндотелиальным антитромботическим факторам относят антитромбин II, простациклин, оксид азота (NO), активаторы плазминогена и их рецепторы, аннексин. Среди веществ, способствующих тромбообразованию и синтезируемых в ЭК, наибольшее значение имеют фибриноген, V, IX, X, XI и XII факторы свертывания крови, калликреин, ингибиторы фибринолиза, блокаторы рецепторов плазминогена, тромбосан A_2 и эндотелин [16, 25]. Гликозилирование захватывает преимущественно белковые элементы противосвертывающей системы, что является дополнительным фактором местного тромбообразования [2, 30]. Коагулянты по каким-то причинам обладают относительной устойчивостью к метаболическому повреждению.

Свободнорадикальные процессы и гликозилирование компонентов ЭК приводят к снижению выработки в последних вазодилаторов, таких как NO и простациклин. Так, гликозилирование NO-синтазы и истощение NADPH, необходимой для работы фермента, сопровождается снижением количества NO. Возникающий при этом спазм артериол усугубляет гипоксию и, следовательно, свободно-радикальное повреждение ЭК [5, 6, 28].

Важным фактором поражения ЭК при сахарном диабете является сорбитоловый путь метаболизма глюкозы [2, 16]. Активация альдозоредуктазы с последующим накоплением сорбитола в ЭК приводит к осмотическому отеку и разрушению последних, вплоть до развития гиперосмолярных «взрывов» клеток.

Морфологическим выражением повреждения ЭК является повышение порозности цитолеммы, увеличение количества «светлых» (малофункциональных) эндотелиоцитов, разрушение крист митохондрий, набухание и вакуолизация эндоплазматической сети, распад лизосом

и нарушение конформации микрофиламент [11, 12, 16]. Выход в цитоплазму лизосомальных гидролитических ферментов приводит к аутолизу ЭК. Изменения мембраны ЭК и их филаментозных структур определяют разрушение десмосомальных и плотных межклеточных контактов внутри пласта эндотелия, а также изменение взаимодействия между ЭК и базальной мембраной (БМ) [7, 21, 25]. В результате ЭК приобретают кубическую или полигональную форму, слущиваются в просвет микрососудов и разрушаются.

В норме в ответ на повреждение ЭК происходит их регенерация. ЭК (а также перициты и ГМК) продуцируют большое количество веществ, стимулирующих репаративные процессы в сосудах. К таким веществам относят факторы роста фибробластов и тромбоцитов, эндотелиальный ростовой фактор, ангиопоэтины и др. [16, 19, 28]. Эффект этих факторов осуществляется в основном через фосфокиназный механизм. Последний приводит к включению трех последовательных этапов восстановления ЭК: миграции (к месту повреждения), пролиферации и ремоделирования [6].

При сахарном диабете восстановление поврежденного эндотелия микрососудов резко нарушается. Однако ведущий фактор этого нарушения точно не известен. Одни авторы [16] считают ведущим врожденное или приобретенное (вследствие метаболических нарушений) повреждение онкогенов p50 и p65, отвечающих за синтез молекул адгезии клеток сосудов-1 (VCAM-1). Патология VCAM-1 при МИАП приводит к нарушению комплекса микротрубочки-плазмолемма-БМ и характеризуется нарушением миграции сохранных ЭК к месту разрушения эндотелия.

Есть точка зрения, что основу патологии регенерации эндотелия при МИАП составляет снижение выработки факторов роста, которые необходимы для регенерационной гиперплазии ЭК [18, 19]. Особое значение в этой связи придают нарушению трансмембранных белков, связанных с плазмолеммой в местах присоединения к ней микрофиламентов [1, 2]. Изменения в структуре этих белков при МИАП связаны с их гликозилированием, приводят к блоку передачи сигналов от митогенов внутрь ЭК.

В патологии восстановления эндотелия при МИАП, вероятно, играет роль и снижение синтеза в ЭК факторов роста и их рецепторов (особенно эндотелиального ростового фактора), что приводит к незавершенной дифференцировке ЭК [6, 16]. Последнее проявляется в том числе слабостью их прикрепления к БМ и быстрой гибелью. С другой стороны, возможна изначальная активная пролиферация незрелого эндотелия, завершающаяся впоследствии его гибелью с «оголением» БМ [12].

Есть мнение, что патология регенерации ЭК при МИАП с нарушением их адгезивных свойств связана с воздействием на эндотелий биомеханических факторов [20]. К последним, вероятно, можно отнести изменения гидростатического давления, колебаний пульсовой волны и циклических растяжений ЭК, которые имеют место при

сахарном диабете. Основные механизмы патологии ЭК при диабетических МИАП представлены на рис. 1.

Огромное значение в снижении регенеративных свойств ЭК играют также патологические изменения их подложки – БМ.

Поражение БМ микрососудов

БМ – это коллоидная система, состоящая из многих компонентов и участвующая во взаимодействии эпителия (эндотелия), ЭЦМ и клеток соединительной ткани. Основными компонентами БМ являются ламинин, коллаген IV типа, протеогликаны (в основном гепарансульфат), энтактин (нидоген), ВМ-40 (остеонектин) и др. [7, 11, 15]. БМ микрососудов находится в тесном взаимодействии с ГМК, перицитами, ЭЦМ (коллагеном V типа, фибронектином и др.), а также клетками околососудистой соединительной ткани и форменными элементами крови.

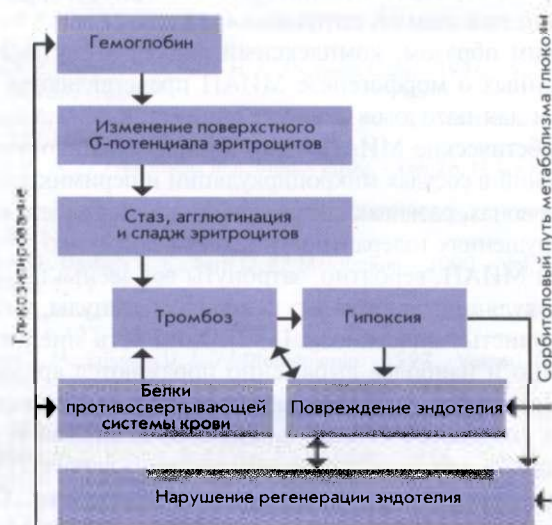


Рис. 1. Основные механизмы поражения эндотелия при диабетической МИАП.

Поражения БМ при МИАП имеют сложный и не до конца изученный генез. По-видимому, в основе этих поражений лежат три основных механизма: метаболический, гипоксический, иммунокомплексный [2, 7]. В основе метаболического повреждения БМ лежат процессы ферментативного и неферментативного гликозилирования ее белков [21, 32]. При этом нарушаются сетеподобная структура коллагена IV типа, самоагрегация мембранных матричных молекул и межмолекулярные взаимодействия в БМ [7]. Особое значение среди этих процессов, как считают многие исследователи [15, 21], имеет «извращение» конформационных взаимоотношений между протеогликанами и другими компонентами БМ. Это связано с тем, что протеогликаны, по-видимому, являются нативными рецепторами для сборки ЭЦМ [11, 15]. Причем при сахарном диабете нарушается соотношение между гепаран-

сульфатом и хондроитин/дерматансульфатом в пользу последнего [14]. Данный процесс приводит к клеточной адгезии на БМ и затрудняет полноценную регенерацию поврежденных ЭК и ГМК микрососудов.

При гипергликемии резко нарушается синтез волокнистых структур БМ и их взаимодействие с адгезивными молекулами, белками ЭЦМ, растворимыми медиаторами, онкобелками, ЭК, перицитами и ГМК. Повышенная экспрессия трансформирующего фактора роста- β в эндотелии, перицитах и ГМК резко повышает синтетический фенотип этих клеток и приводит к накоплению в БМ избыточного количества коллагена IV типа [7, 9]. В то же время содержание ламинина в БМ уменьшается. Это приводит к изменению анионного заряда мембран с повышением их проницаемости, а также к снижению адгезии ЭК [16]. Нарушается взаимодействие между ламинином и фибронектином, что не только усугубляет повышение неспецифической мембранной проницаемости, но и препятствует регенерации поврежденных клеток микрососудов [25, 28]. Инфильтрации БМ белками плазмы способствует также описанное выше снижение в ней количества гепарансульфата [14].

Особое значение в метаболическом повреждении БМ, по-видимому, имеет гликозилирование лизиновых остатков ламинина. Такое изменение структуры последнего не только нарушает архитектуру БМ, но и подавляет рост и регенерацию нервных волокон, что включает нейропатический компонент МИАП [2, 5, 15].

Гемическая и циркуляторная гипоксия, характерная для МИАП и рассмотренная выше, активирует перекисное окисление липидов БМ, что также приводит к повышенной ее проницаемости для плазменных белков [10, 11].

Значение иммунокомплексного повреждения БМ в настоящее время активно дискутируется. Однако очевидно, что роль этого механизма велика, особенно при аутоиммунном сахарном диабете [2, 3, 5]. На БМ микрососудов субэндотелиально или на «оголенную» БМ осаждаются иммунные комплексы (ИК) различного состава. В качестве антигенов (аутоантигенов) данные ИК содержат инсулин, его предшественники и метаболиты; белки гладкомышечных волокон и фибробластов; поверхностные и цитоплазматические антигены островковых (особенно β) клеток поджелудочной железы; антигены других органов и тканей (коры надпочечника, желудка и др.); иммуноглобулины G, а также многие другие вещества, выполняющие функцию антигенов или гаптенов [2, 10, 26]. Роль аутоантител в ИК выполняют, как правило, иммуноглобулины A, M, G [10, 11, 12].

Следует отметить, что иммунное повреждение БМ, вероятно, осуществляется не только ИК, но и аутоанти- телами [26, 29].

В патогенном воздействии на БМ ИК и антитела особое значение имеет связывание с ними фракций комплемента (по-видимому, C5-C9) с образованием так называемых мембраноатакующих комплексов [7, 26]. Аутоим-

мунное повреждение БМ приводит к положительному цитотоксическому эффекту в отношении гематогенных и гистогенных клеток: лимфоцитов, макрофагов, полиморфноядерных лейкоцитов, ГМК и др. Данные клетки обладают способностью вырабатывать биологически активные вещества, в том числе короткодействующего действия — аутокоиды [7, 8]. К аутокоидам, в частности, относят цитокины (интерлейкины, фактор некроза опухоли, так называемые малые цитокины), протеолитические ферменты и некоторые другие соединения [13, 18]. Аутокоиды, а также адгезивные молекулы способны не только непосредственно повреждать структуру БМ (и клеточных мембран) — перфориновый эффект, но и стимулировать синтез новых аутокоидов. Такой эффект особенно характерен для цитокинов и получил название цитокинового каскада [7, 8].

В результате развивается выраженное повреждение структур БМ протеолитическими ферментами макрофагов и полиморфноядерных лейкоцитов, а также различными аутокоидами сенсibilизированных лимфоидных клеток [10, 11].

Регенерация поврежденной при сахарном диабете БМ резко снижена и извращена за счет повреждения осуществляющих ее клеток (ЭК, ГМК, перицитов) и нарушения мембраноклеточных и межклеточных взаимодействий в микрососудах [16, 27, 29]. Основные механизмы патологии БМ при диабетических МИАП представлены на рис. 2.

Поражение подмембранных клеток и неклеточных структур микрососудов

При диабетической МИАП особую роль большинство исследователей [2, 16] придает изменениям перицитов — в капиллярах и ГМК — в артериолах. Перициты представляют собой окруженные БМ клетки, по-видимому, мезенхимального происхождения. Физиологическое значение перицитов до сих пор дискутируется [6, 12, 16], однако наиболее вероятно, что они выполняют сократительную, синтетическую, фагоцитарную, нейрорегуляторную функции [12]. Последняя осуществляется путем прямых плотных контактов между ЭК и перицитами, на которых имеются синаптические нервные окончания. ГМК способны не только к сократимости, но также участвуют в образовании вещества БМ, внутренней эластической мембраны и других волокнистых структур сосудистой стенки; способны к фагоцитозу и «посреднической» функции между нервной системой и ЭК, аналогичной таковой для перицитов [6, 9].

При МИАП происходит не только метаболическое, гипоксическое и иммунное повреждение ГМК и перицитов, но и резкое нарушение их синтетической и репаративной функции [24]. В обоих типах клеток усиливается выделение таких цитокинов, как интерлейкины 1, 6, 8, фактора некроза опухоли- α , в то время как синтез инсулиноподобного и некоторых других факторов роста, необходимых для регенерации поврежденной сосудистой стенки, снижен [17, 31]. В микрососудах нарушается

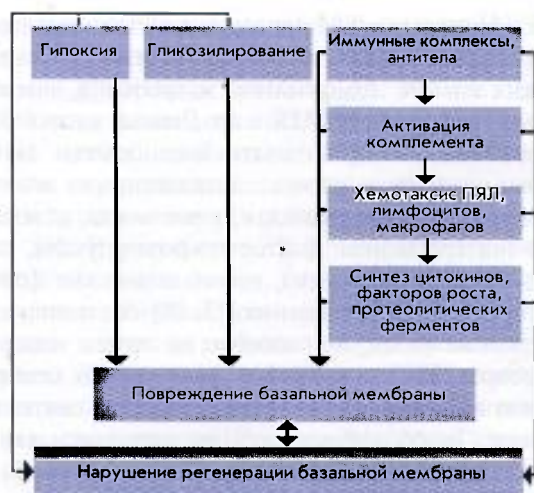


Рис. 2. Основные механизмы поражения базальной мембраны микрососудов при МИАП.

взаимодействие между ЭК и ГМК, что приводит к неконтролируемой пролиферации последних [6, 16]. К аналогичному эффекту приводит и снижение активности NO в сосудистой стенке и уменьшение в БМ количества гепарансульфата, которые, как считают, тормозят деление ГМК и, возможно, перицитов [2, 7].

Кроме того, ГМК и перициты приобретают способность синтезировать аномальные белки БМ и внутренней эластической мембраны и фагоцитировать не только патогенные ИК и β -липопротеиды, но и разрушать волокнистые структуры стенок микрососудов за счет экзоцитоза лизосомальных ферментов [10, 11, 26]. Нефермента-

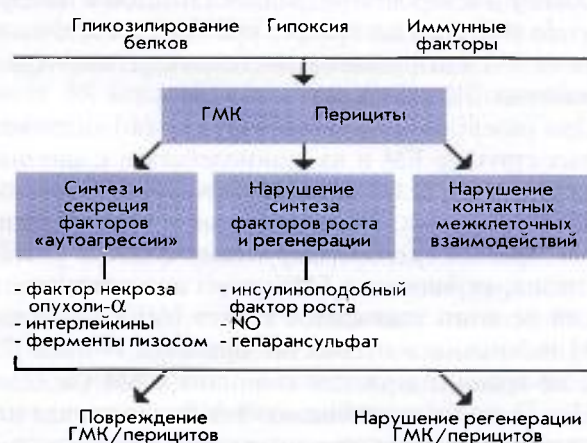


Рис. 3. Основные механизмы поражения подмембранных клеток микрососудов при диабетической МИАП.

тивное гликозилирование разрушает структуры фибронектина и коллагена V типа, которым придают ведущее значение в обеспечении адекватных взаимодействий в системе ЭК-БМ-ГМК/перицит [7]. Основные механизмы патологии ГМК и перицитов при диабетических МИАП представлены на рис. 3.

Финалом всех описанных выше процессов является плазматическое пропитывание микрососудов, полом регенерации всех компонентов сосудистой стенки и гиалиноз с преобладанием липогиалина [10]. Последний является основным морфологическим субстратом терминальной стадии диабетической МИАП [3, 4, 5].

Литература

- Балаболкин М.И., Клебанова Е.М., Кремская В.М. // Сахарный диабет. – 1999. – №1 – С.2-8.
- Балаболкин М.И. // Диабетология. – М., 2000.
- Дедов И.И. // Сахарный диабет. – 1988. – №1 – С.7-21.
- Дедов И.И., Фадеев В.В. // Введение в диабетологию. – М., 1998.
- Ефимов А.С. // Диабетические ангиопатии. – М., 1989.
- Куприянов В.В., Миронов В.А., Миронов А.А., Гурина О.Ю. // Ангиогенез. – М., 1993.
- Пальцев М.А., Иванов А.А. // Межклеточные взаимодействия. – М., 1995.
- Пальцев М.А. // Патологическая анатомия и молекулярная биология. Актовая речь. – М., 1999.
- Рехтер М.Д. // Арх. патол. – 1991. – №2. – С.44-48.
- Салтыков Б.Б., Великов В.К. // Арх. патол. – 2000. – №2. – С.5-9.
- Серов В.В., Шехтер А.Б. // Соединительная ткань. – М., 1981.
- Чернух А.М., Александров П.Н., Алексеев О.В. // Микроциркуляция. – М., 1984.
- Abboud H.E. // Kidney Int. – 1993. – Vol.43. – p.252-267.
- Adler S. // Amer. J. Path. – 1992. – Vol.15. – p.571-578.
- Carey D.J. // Annu. Rev. Physiol. – 1991. – Vol.53. – p.161-177.
- Cines D.B., Pollak E.S., Buck C.A. et al. // Blood. – 1998. – Vol.91. – p.3527-3560.
- Coerper S., Wagner S., Witte M. et al. // Zentralbl. Chir. – 1999. – Vol.124, suppl.1. – p.78-80.
- Dinarelli C.A. // Curr. Opin. Immunol. – 1991. – Vol.3. – p.941-948.
- Eisenstein R. // Pharmac. Ther. – 1991. – Vol.49. – p.1-19.
- Gimbrone M.A., Nagel T., Toppel J.N. // J. Clin. Invest. – 1997. – Vol.99. – N.8. – P.1809-1813.
- Grant D.S. // Ann. N.Y. Acad. Sci. – 1990. – Vol.588. – p.61-72.
- Fedorov H.J., Lawrenu D., Brownlee M. // Diabetes. – 1993. – Vol.42. – p.509-513.
- Heldin C.H., Westmark B. // Cell. Regulat. – 1990. – Vol.8. – p.555-566.
- Hockel M. // J. Cell. Physiol. – 1987. – Vol.133. – p.1-13.
- Klagsbrun M., D'Amore P.A. // Annu. Rev. Physiol. – 1991. – Vol.53. – p.217-239.
- Mathieson P.W. // J. Pediatr. Endocrinol. – 1996. – Vol.9, suppl.1. – p.133-138.
- McNeil R.L. // J. Cell. Biol. – 1989. – Vol.109. – p.811-822.
- Odedra R., Weiss J.B. // Pharmac. Ther. – 1991. – Vol.49. – p.111-124/
- Roy S., Maiello M., Lorenzi M. // J. Clin. Invest. – 1994. – Vol.93. – p.438-442.
- Ruderman A., Williamson N., Brownlee M. // FASEB – 1992. – Vol.16. – p.2905.
- Sato Y., Rifkin D.B. // J. Cell. Biol. – 1988. – Vol.107. – p.1199-1205.
- Vlassara H., Bucala R., Striker L. // Lab. Invest. – 1994. – Vol.10. – p.138-151.