

При изучении фракционного состава СМП обнаружено, что концентрация пептидов массой 3-5 кДа при развитии начальной нефропатии не изменяется при СД 1-го типа и уменьшается при СД 2-го типа. Уровень пептидов данной массы у больных СД 2-го типа без нефропатии составляет $0,64 \pm 0,25$ г/л, а при развитии нефропатии $0,32 \pm 0,058$ г/л ($p=0,012$). В случае СД 1-го типа при переходе нефропатии в нефротическую стадию концентрация пептидов массой 3-5 кДа остается неизменной, а развитие уремической стадии вызывает незначительное увеличение их уровня с $0,45 \pm 0,16$ г/л до $0,66 \pm 0,17$ г/л плазмы ($p=0,097$). Таким образом, уровень пептидов массой 3-5 кДа при СД 1-го типа с развитием нефропатии не изменяется, а при СД 2-го типа уменьшается.

Фракция пептидов с молекулярной массой 1-3 кДа при осложнении СД нефропатией в начальной стадии значительно уменьшается при обоих типах диабета. Более выраженное снижение отмечается при СД 1-го типа. Так, уровень СМП данной массы при СД 1-го типа уменьшился в среднем на 63%, а при СД 2-го типа на 52%. При СД 1-го типа переход нефропатии в протеинурическую стадию сопровождается увеличением концентрации пептидов с $0,36 \pm 0,11$ г/л до $0,78 \pm 0,23$ г/л ($p=0,0016$). Уремическая стадия нефропатии, как и в случае пептидов массы 3-5 кДа, не сопровождается изменением концентрации СМП.

Пептиды фракции 700-1000 Да при СД 2-го типа достоверно не изменяются, а при СД 1-го типа отмечается их значительное снижение. Так, уровень пептидов данной массы при СД без нефропатии составил $0,23 \pm 0,088$ г/л, а при осложнении нефропатией $0,084 \pm 0,068$ г/л плазмы ($p=0,011$). Переход нефропатии в нефротическую и уремиическую стадию сопровождается такой же динамикой, как и для пептидов массой 1-3 кДа.

Следовательно, при осложнении диабета нефропатией в начальной стадии при СД 1-го типа происходит снижение пептидов массой 1-3 кДа и 700-1000 Да, а при СД 2-го типа преимущественно уменьшаются пептиды массой 3-5 кДа, а также 1-3 кДа. Эти особенности, вероятно, связаны с различным патогенезом развития нефропатии при 1-м и 2-м типе СД. По данным литературы при возникновении нефропатии у больных СД 2-го типа протеинурия отмечается в 48% случаев, а при СД 1-го типа лишь в 5%. Вероятно, при СД 2-го типа раньше возникает поражение гломерулярного фильтра и усиливается фильтрация белков в мочу, что приводит к уменьшению уровня крупных пептидов в крови.

Выводы. При осложнении течения СД диабетической нефропатией в начальной стадии как при СД 1-го, так и при СД 2-го типов происходит снижение уровня СМП в плазме, вероятно за счет усиления почечной фильтрации. Это подтверждается идентичностью изменения хроматограмм при обоих типах диабета, а также сохранением их формы. При ухудшении течения нефропатии и переходе ее в протеинурическую и далее в нефросклеротическую стадию происходит накопление низкомолекулярных белков и крупных пептидов, вероятно за счет снижения СКФ.

АДАПТАЦИЯ СЕРДЦА ПРИ ИШЕМИИ И РЕПЕРFUЗИИ ПУТЁМ СОХРАНЕНИЯ ВНУТРИКЛЕТОЧНОГО ОСМОТИЧЕСКОГО ДАВЛЕНИЯ С ПОМОЩЬЮ ИОНОТРАНСПОРТНЫХ СИСТЕМ

А.Павлов, Е.Николаенко

Научные руководители: д.м.н., проф. В.В.Алабовский; к.м.н., асс.

А.А.Винокуров

Воронежская государственная медицинская академия им.

Н.Н.Бурденко

Кафедра биохимии

Актуальность. Механизмы повреждения кардиомиоцитов при реперфузии после ишемии остаются пока до конца не установленными. Известно, что прекращение коронарного кровотока приводит к снижению активности Na^+ , K^+ -АТФазы, активированию системы Na^+/H^+ обмена и накоплению в зоне ишемии продуктов метаболизма и гидролиза высокомолекулярных соединений. Предполагают, что в результате этих изменений происходит поступление воды внутрь клеток, их набухание и механический разрыв сарколеммы.

Набухание кардиомиоцитов сопровождается своеобразной адаптацией- активированием механизмов уменьшения внутриклеточной воды за счет выхода из клеток осмотически активных веществ. Усиливается выход K^+ и Cl^- через Cl^- каналы и K^+/Cl^- -симпорт, повышается активность Na^+ , K^+ -АТФазы, выводящей 3 иона Na^+ в обмен на поступление 2 ионов K^+ .

Значение этих механизмов в набухании кардиомиоцитов и их повреждении при субтотальной ишемии и постишемической реперфузии не установлено. Поэтому, целью настоящего исследования явилось изучение роли этих ионообменных систем в сохранении внутриклеточного осмотического давления сердца при ишемии и постишемической реперфузии.

Методы исследования. Эксперименты проводились на изолированных сердцах белых крыс линии Wistar, перфузированных по методу Лангендорфа. В аорту вводили канюлю и со скоростью 10 мл/мин на 1 грамм влажной ткани подавали оксигенированный раствор ($t=37$ о С) (в мМ): $\text{NaCl} - 140$; $\text{NaH}_2\text{PO}_4 - 0,5$; $\text{KCl} - 5$; $\text{трис-ОН} - 5$, ($\text{pH}=7,4$); глюкозы - 11; $\text{CaCl}_2 - 2$. В течение первых 15 минут сердце перфузировали исходным раствором для стабилизации сократительной функции. Субтотальную ишемию создавали уменьшая на 30 минут скорость перфузии до 0,1 мл/мин. На третьем этапе эксперимента осуществляли реперфузию исходным раствором с прежней скоростью.

Исследуемые препараты добавляли в раствор в течение всего периода ишемии и реперфузии. Сократительную активность миокарда изучали в изоволюмическом режиме с помощью латексного баллончика, введенного в полость левого желудочка. Глубину повреждения кардиомиоцитов оценивали по количеству выхода миоглобина в оттекающий перфузионный раствор отдельно за 30 минут ишемии и 12 минут реперфузии.

Эксперименты показали, что замедление коронарного протока до 0,1 мл/мин и последующее его восстановление через 30 минут до предишемического уровня приводит к накоплению воды в миокарде и высвобождению миоглобина в оттекающий перфузионный раствор. Одновременно наблюдается увеличение диастолического давления левого желудочка и неполное восстановление его сократительной функции во время реперфузии.

Блокатор Na^+/H^+ обмена, НМА (1 мкМ) значительно ослаблял выход миоглобина из сердца во время ишемии, уменьшал содержание воды в миокарде и способствовал лучшему, чем в контроле восстановлению развиваемого давления миокарда во время реперфузии. Важно отметить незначительное увеличение диастолического давления в левом желудочке.

Таким образом, ингибирование сарколеммальных механизмов увеличения объема кардиомиоцитов (Na^+/H^+ обмен) препятствует вызываемому ишемией набуханию кардиомиоцитов и выходу из них миоглобина. В результате значительно улучшается восстановление сократительной функции миокарда во время реперфузии.

Гиперперфузия изолированного сердца и его реперфузия раствором, содержащим препарат DIOA или IAA94 (блокирующие Cl^- каналы, ответственные за регуляцию содержания внутриклеточной воды), увеличивала аккумуляцию воды в миокарде, повышала высвобождение миоглобина во время ишемии и ухудшала сократительную функцию миокарда по сравнению с контролем. Одновременно регистрировалась и увеличение диастолического давления в левом желудочке.

Ингибитор Na^+ -насоса строфантин (50 мкМ) ухудшал восстановление сердца во время реперфузии, увеличивал содержание воды в ткани. Ингибирование Na^+ , K^+ АТФазы строфантином существенно усиливало выход миоглобина из сердца.

Выводы. Следовательно, блокирование механизмов регуляции содержания внутриклеточной воды во время ишемии увеличивает повреждение кардиомиоцитов и ухудшает восстановление сократительной функции сердца во время реперфузии.