

мы, но и нарушение ион-транспортирующих систем клеточных мембран. В работах, выполненных на эритроцитах гипертензивных крыс, было установлено, что при гипертонии нарушаются катионтранспортные функции плазматических мембран. В них возникают гидрофобные участки липидного бислоя и участки белково-липидных контактов с повышенной скоростью переноса одновалентных катионов. Для первичной гипертонии характерны частичная деполяризация мембраны возбудимых (гладкомышечные клетки сосудов) и невозбудимых (эритроциты) клеток и повышение проницаемости плазматической мембраны для различных ионов.

Большое значение при возникновении и развитии гипертонии имеет повышение концентрации свободного кальция в различных клетках. В настоящее время данные о нарушении нормального распределения внутриклеточного кальция послужили основой для применения в терапии гипертонической болезни антагонистов кальция и разработки новых лекарственных препаратов, снижающих скорость его поступления в клетки и нормализующих внутриклеточное распределение.

С другой стороны, при клеточном изучении причин гипертонии были выявлены изменения конформации порфирина, парциального давления O_2 и CO_2 , а также процессы, регулирующие рСа и рН эритроцитов при эссенциальной гипертонии. Важно, что изменение конформации порфирина при гипертонии свидетельствует о повышенном сродстве гемоглобина к кислороду, что сопровождается снижением парциального давления O_2 и увеличением парциального давления CO_2 . При этом в эритроцитах выявлена повышенная активность Na^+ / H^+ -обмена, Ca^{2+} -зависимых К-каналов и пониженная активность Са-АТФ-азы. Предполагается, что изменение конформации порфирина при гипертонии снижает эффективность обмена O_2 в гемоглобине и величину внутриклеточного рСа и рН эритроцита.

4.3. САХАРНЫЙ ДИАБЕТ

Исследование клеточных причин сахарного диабета является одним из актуальных направлений современной эндокринологии. Широкая распространенность заболевания, высокая смертность больных при этом и практическая необратимость происходящих патологических процессов ставят изучение механизмов СД в ранг основных биологических проблем. Среди множества тканевых и клеточных осложнений при патогенезе СД важное значение имеют изменение ионного состава, кислородного обмена и гиперлипидемия (повышение содержания липидов в тканях). При СД наблюдается не только нарушение процесса оксигенации тканей, но и снижение интенсивности потребления ими кислорода. Среди факторов, влияющих на оксигенацию (в том числе возникновение патогенного состояния «комы»), основными

являются скорость перераспределения кислорода в артериальной крови, скорость потребления кислорода тканями и сродство гемоглобина к кислороду. Последний из перечисленных факторов в настоящее время широко исследуется.

Предполагается, что при СД снижается содержание общего гемоглобина в крови и повышается содержание 2,3-дифосфоглицерата в эритроцитах, а также развивается гипертриглицеридемия. Например, если СД возникает у детей (СД-1, или инсулинозависимый СД) и своевременно не лечится, то развиваются кетоз и ГТГ. Причиной появления данного расстройства служат, с одной стороны, дефицит в организме фермента липопротеинлипазы, обусловленный отсутствием инсулина, а с другой — интенсивное поступление в печень свободных жирных кислот из жировой ткани, вызывающее усиление синтеза триглицеридов. Как правило, заместительная терапия с использованием инсулина приводит к быстрому снижению уровня свободных жирных кислот, возрастанию содержания липопротеинлипазы и в конечном счете к исчезновению ГТГ. Концентрация липопротеинов низкой плотности в плазме крови при этом уменьшается, а концентрация липопротеинов высокой плотности нормализуется или даже становится несколько выше той, которая наблюдается у лиц, не страдающих СД-1. Однако эффективность воздействия таких процедур на развитие СД-1, о чем можно судить по содержанию гемоглобина A_1 , лучше, по-видимому, коррелирует с уровнем глюкозы в крови, чем с содержанием холестерина ЛПВП.

С другой стороны, при СД, характерном для взрослых (СД-2, или инсулинонезависимый СД), уровень инсулина плазмы находится, как правило, в пределах нормы или слегка повышен. При этом дополнительно наблюдается так называемая резистентность к инсулину, обусловленная наличием клеточного и/или молекулярного дефекта, снижающего инсулинопосредованное потребление глюкозы из плазмы в клетки. Важно и то, что при ИНСД возможна ГТГ, связанная с усилением притока в печень субстрата для синтеза триглицеридов, в результате образуются крупные липидные комплексы. Содержание триглицеридов может меняться за счет активации липопротеинлипазы, тогда доля ЛПНП уменьшается до нормы. При ИНСД уровень холестерина ЛПВП часто понижен, что играет определенную роль в патогенезе атеросклероза сосудов. Гипергликемия и ГТГ поддаются лечению с помощью диеты с модифицированным соотношением жиров. Хорошее действие оказывают такие препараты, как сульфацилмочевина или инсулин, хотя содержание холестерина ЛПВП при этом меняется незначительно. Способность фибратов повышать активность фермента липопротеинлипазы и снижать концентрацию триглицеридов в плазме делает эти соединения подходящими для лечения диабета в тех случаях, когда гиперлипидемия сохраняется, несмотря на коррекцию гипергликемии. Если при СД-2 уровень холестерина ЛПНП остается высоким, используют ингибиторы ГМГ-КоА-редуктазы.

Таким образом, комплексное решение проблемы СД должно осуществляться на всех структурных уровнях (клеточном и организменном)

с помощью физиологических, биохимических и биофизических подходов. В рамках последнего установлено, что изменение содержания некоторых компонентов плазмы крови (белков, сахаров, ЛПНП или ЛПВП) модифицирует состояние не только самих клеток — акцепторов глюкозы, но и макромолекулярного матрикса межклеточной среды.

4.4. ДЕМИЕЛИНИЗАЦИЯ

Ряд патологических процессов нервной системы связан с нарушением миелиновой оболочки, т. е. демиелинизацией аксонов, приводящей к снижению скорости проведения потенциала действия и нарушению синхронности в проведении ритмического возбуждения, известному как синдром Landry — Gullain — Barre в ПНС или как множественный склероз (multiple sclerosis) в ЦНС. На электрофизиологическом уровне при демиелинизации наблюдаются изменения скорости проведения и амплитуды ПД, а также трансформация частоты раздражения. На клеточном уровне проявлением демиелинизации нервного волокна является уменьшение содержания миелина в интернодальной области, появление в «оголенных» участках волокна дополнительных К-каналов, а также изменение активности электрогенного Na-насоса. Известно, что накопление лизоформ ряда фосфолипидов и нарушение Ca^{2+} -гомеостаза внутренних отделов миелина (насечки Шмидта — Лантермана, мезаксон и т. д.) влияют на активность взаимодействий аксона и шванновской клетки. Очевидно, что характер этих взаимодействий в миелиновом нервном волокне зависит от динамики быстрых и регулярных изменений миелина.

Методом динамической фазовой микроскопии были выявлены изменения состояния миелина паранодальной области нервного волокна в процессе демиелинизации. В норме для миелина характерны регулярные изменения оптической разности хода светового луча с частотами 4,2 и 6,7 Гц. Демиелинизация нервного волокна наряду со снижением амплитуды и скорости проведения потенциалов действия привела к сдвигу характерных частот изменения оптической разности хода миелина (2,8, 3,2 и 11 Гц). Предполагается, что подобный сдвиг обусловлен нарушениями состояния заряженных фосфолипидов и снижением уровня связанного Ca^{2+} при демиелинизации нервного волокна.

4.5. СТРЕСС

В настоящее время доказано, что возникновение и развитие в организме стресса обусловлено наличием сложной стресс-системы, которая