

# МЕХАНІЗМИ КАЛЬЦИФІКАЦІЇ АРТЕРІАЛЬНОЇ СТІНКИ ЯК РІЗНОВИДУ ДІАБЕТИЧНОЇ МАКРОАНГІОПАТІЇ (АРТЕРІОСКЛЕРОЗУ МЕНКЕБЕРГА)

О.В.Атаман, В.Ю.Гарбузова, Ю.О.Атаман, О.А.Обухова, *Сумський державний університет*

Описана Менкебергом у 1903 році (на рік раніше від введення в обіг терміну "атеросклероз") форма артеріосклерозу закономірно розвивається в аорті і артеріях нижніх кінцівок хворих на цукровий діабет II типу. Вона характеризується ураженням середньої оболонки артеріальної стінки і тріадою морфологічних ознак: медіанекрозом, медіакальцинозом і медіасклерозом.

До сьогодні залишаються нерозкритими конкретні патохімічні механізми розвитку зазначеного виду склеротичних уражень артеріальних судин, зумовлених різними патогенними чинниками. До таких, зокрема, належать високі дози вітаміну D, гіперадреналінемія, порушення енергетичного обміну, хронічна ниркова недостатність, варфарин та ін. З'ясування загальних закономірностей розвитку уражень менкебергівського типу, безперечно, є важливим для вивчення патогенезу діабетичних макроангіопатій, які виявляють себе кальцифікацією судинної стінки.

Метою даного дослідження став аналіз механізмів кальцифікації кровоносних судин – одного з визначальних чинників артеріосклерозу Менкеберга. До недавнього часу вважалося, що цей процес є пасивним, тобто таким, що настає в результаті простого ушкодження судинної стінки і в своїй основі має фізично-хімічні механізми, пов'язані, з одного боку, зі збільшенням позаклітинної концентрації іонів кальцію і неорганічного фосфату (метастатичний компонент), а з другого – з місцевими змінами, що сприяють процесам утворення оксіапатиту і росту його кристалів (дистрофічний компонент).

У проведених нами дослідженнях в експерименті на кролях і щурах ранні ознаки артеріосклерозу Менкеберга відтворювалися інгібуванням реакцій гліколізу і клітинного дихання за допомогою моноіодацетату (10 мг/кг), а також

застосуванням варфарину (150 мг/кг), високих доз вітаміну D (100 000 МО/кг), адреналіну (50 мкг/кг). У зразках великих артерій (грудна і черевна аорти, легенева артерія) досліджували показники пероксидного окиснення ліпідів, активність антиоксидантних ферментів і ферментів, що мають прямий стосунок до процесів кальцифікації (ектонуклеотидаз, лужної фосфатази), вивчали вміст кальцію і неорганічного фосфату в сироватці крові і тканинах артерій, а також морфологічну картину судин.

Результати наших досліджень і даних літератури дають підстави виділити ряд загальних закономірностей кальцифікації судин, що розвивається за умов впливів, що відтворюють артеріосклероз менкебергівського типу. По-перше, механізми кальцифікації судинної стінки дуже схожі на процеси мінералізації (осифікації) кісткової тканини. Їхню основу можуть складати генетичні програми, запуск і здійснення яких відбувається під впливом цілої низки патогенних факторів. По-друге, обвапнення судин розвивається у разі порушення балансу між двома групами чинників: а) тими, що ініціюють та сприяють кальцифікації і б) тими, що захищають судинну стінку від відкладання солей кальцію. І по-третє, існує кілька патогенетичних варіантів ініціювання кальцифікації судин. Розвиток процесу за тим чи тим варіантом визначається конкретними причинами, що викликають ураження судин.

Нами виділено три такі варіанти: а) активний генетично запрограмований (схожий на остеогенез у кістковій тканині); б) залежний від апоптозу; в) пов'язаний з порушеннями структури і обміну еластину.

В основі активної, подібної до остеогенезу, кальцифікації артерій лежить реалізація генетичної програми, яка передбачає три послідовні стадії: 1) остеогенну стимуляцію мезенхімних клітин адвентиції (адвентиціальна стадія); 2) утворення кальцифікуючих судинних клітин в медії; 3) власне кальцифікацію – нуклеацію і ріст кристалів оксіапатиту. Можна виділити щонайменше п'ять типів клітин адвентиції, у різний спосіб причетних до остеогенезу: клітини-продуценти BMP2; мезенхімні клітини, що експресують Msx2; мезенхімні клітини-прогенітори.; фібробласти та адипоцити. Основними чинниками остеогенної

стимуляції клітин адвентиції є запалення, оксидативний стрес і висока гіперглікемія. Гіперглікемія може започатковувати програму кальцифікації судин незалежно від інших патогенних чинників цукрового діабету

Залежна від апоптозу кальцифікація, на відміну від першого варіанту, не є активним генетично запрограмованим процесом. Вона виникає у разі тривалого, хронічного ушкодження клітин судинної стінки, яке завершується апоптозом.

Кальцифікація артерій, пов'язана з порушеннями організації і обміну еластину, виникає при порушеннях організації еластичних волокон та мембран і розладах обміну еластину. До таких порушень спричиняються активні ептази, матриксні металопротеїнази, нікотин, варфарин, синдром Марфана.

Загалом розвиток кальцифікації судин за будь-яким із наведених трьох патогенетичних варіантів відбувається тільки тоді, коли порушується баланс між чинниками, що ініціюють кальцифікацію, і факторами, що захищають судинну стінку від відкладання солей кальцію. До останніх належать неорганічний пірофосфат, матриксний білок MGP (matrix Gla protein), фетуїн, остеопонтин, остеопротегерин, внутрішньоклітинні інгібітори (Smad6, Dkk1), остеокластоподібні клітини судинної стінки.

Незважаючи на значний прогрес у розв'язанні проблеми кальцифікації судинної стінки, нерозв'язаними залишається ще багато питань, серед них:

1. Якими властивостями патогенного чинника визначається розвиток кальцифікації судин за одним з трьох наведених вище патогенетичних варіантів?
2. У якій мірі можуть поєднуватися ці варіанти в кожному конкретному випадку кальцифікації судин і зокрема при цукровому діабеті II типу?
3. Як впливають порушення вуглеводного і енергетичного обміну на окремі складові механізмів кальцифікації; які з цих механізмів є енергозалежними, а які енергонезалежні?
4. Чому вени, на відміну від артерій, є стійкими до розвитку уражень, аналогічних артеріосклерозу Менкеберга? Чому кальцифікація венозної стінки є рідкісним явищем?

Дані про авторів:

Атаман Олександр Васильович, завідувач кафедри фізіології і патофізіології Сумського державного університету, д.мед.н., професор;

Гарбузова Вікторія Юріївна, доцент кафедри фізіології і патофізіології Сумського державного університету, к.б.н., доцент;

Атаман Юрій Олександрович, асистент кафедри фізіології і патофізіології Сумського державного університету;

Обухова Ольга Анатоліївна, асистент кафедри фізіології і патофізіології Сумського державного університету.

Контакти: тел. (0542)654-063; ataman\_av@mail.ru