

Э.Ф. Баринов<sup>1</sup>, Х.В. Григорян<sup>1</sup>, Н.Н. Канана<sup>2</sup>

## Роль протеинкиназы С в развитии кардиоренальных осложнений сахарного диабета

<sup>1</sup>Донецкий национальный медицинский университет им. М. Горького, кафедра гистологии, цитологии и эмбриологии, кафедра урологии<sup>2</sup>ИНВХ им. В.К. Гусака АМН Украины, отдел неотложной и восстановительной сердечной хирургии**Ключевые слова:** сахарный диабет, протеинкиназа С

**Р**азвитие сахарного диабета (СД) сопровождается гиперактивацией протеинкиназы С (ПкС). Стимуляторами активности считается гипергликемия и дисбаланс регуляторов в сторону контринсулярных нейро-гормональных систем, включая глюкокортикоиды, катехоламины, ренин-ангиотензиновую систему. Закономерно, что эффекторные молекулы при связи с мембранными рецепторами ведут к активации фосфолипазы С и, как следствие, – к активации Ca<sup>2+</sup>-сигналикации и протеинкиназы С (ПкС). Усиление стимуляции ПкС ассоциировано с развитием каскада внутриклеточных событий, включая оксидативный стресс, провоспалительная активация клеток-мишеней, развитие эндотелиальной дисфункции и пр. Закономерно, что данные патохимические нарушения развиваются в наиболее интенсивно перфузируемых органах – сердце и почках. К сожалению, целостного представления о морфогенетических проявлениях гиперстимуляции ПкС в литературе мало.

**Цель работы** – анализ патоморфологических изменений в сердце и почках при СД.

**Материал и методы.** Работа выполнена на 36 белых крысах-самцах массой 220±25 г, содержащихся в режиме свободного доступа к воде и пище. Моделирование СД I типа проводили после 18-часового голодания путем введения аллоксана (16 мг/кг) в хвостовую вену животного. Показателем развития инсулярной недостаточности считали повышение уровня глюкозы в крови в пределах 12-24 ммоль/л на 14 сутки эксперимента. Активность ПкС оценивали в тесте *in vitro* с индуцированной агрегацией тромбоцитов (АТ). В качестве индуктора агрегации использовали АДФ в конечной концентрации 5мкМ, что вызывало 50% АТ. Об активности ПкС судили по амплитуде модулирующего эффекта ингибитора фермента стауроспорина. Животных выводили из эксперимента через 1,2 и 3 мес. после введения аллоксана. После оценки массы сердца и почек органы фиксировали в формалине, обезжировали в спиртах восходящей плотности, заливали в парафин. Гистологические срезы окрашивали гематоксилином и эозином, по Брассе, по методу ван Гизона. Морфометрический анализ органов включал оценку: гипертрофии проксимальных извитых канальцев (ПИК) почки и кардиомиоцитов (КМЦ) на основании измерения их диаметра и удельного объема (УО); выраженности воспалительной реакции (по УО лейкоцитарных инфильтратов); склеротических изменений (на основании УО

интерстиция). Полученные результаты обрабатывали статистически.

**Результаты и их обсуждение.** Через 1 месяц после введения аллоксана увеличение массы сердца и почек коррелировало с повышением активности ПкС: амплитуда эффекта стауроспорина на 67,08% превышала контрольный показатель ( $p<0,01$ ). При этом развитие гипертрофии ПИК в почке и кардиомиоцитов в желудочках сердца происходило на фоне неравномерного кровенаполнения сосудов микроциркуляторного русла, появления единичных инфильтратов и активации неоваскуляризации. В отдельных профилях ПИК в КМЦ отмечены дистрофические изменения. В соединительной ткани сердца и почек отмечалась пролиферация фибробластов, отражающая инициацию ремоделирования интерстиция. Через 2 мес. активность ПкС выросла на 28,03% по сравнению с предыдущим сроком ( $p<0,05$ ), но была более чем в 2 раза выше показателя в контроле ( $p<0,001$ ). Это сопровождалось повышением УО гипертрофированных канальцев в почках на 32,5% и КМЦ в сердце на 24,4% ( $p<0,01$ ). При этом существенно возрастала доля структур с дистрофическими изменениями, что было ассоциировано с нарушениями микроциркуляции, развитием воспалительной инфильтрации, увеличением УО интерстиция. Через 3 мес. сохранялась стабильно высокая активность ПкС. Гипертрофия структур в почках и сердце сменялась развитием дистрофии, отмечено повышение процента клеток ПИК и КМЦ с явлениями апоптоза и деструкции. При этом УО инфильтратов и интерстиция в сердце и почках в 3-6 раз превышал показатели в контроле за счет накопления межклеточного матрикса и коллагеновых волокон в нем. Степень фиброгенеза коррелировала с выраженностью эффекта стауроспорина, отражая роль ПкС в развитии склеротических изменений в органах.

Таким образом, повышенная активация ПкС в динамике сахарного диабета является важным патогенетическим фактором кардиоренальных осложнений. Морфологическими проявлениями поражения сердца и почек являются на ранних этапах СД гипертрофия функционально ведущих структур и неоваскуляризация, развитие интерстициального воспаления и ремоделирование стромы с последующей дистрофией и гибелью клеток паренхимы при стимуляции пролиферации и секреторной активности фибробластов, результатом которой является развитие склероза.