

კაცაძე მ., თოფურიძე მ., ნამორაძე მ., დელიბაშვილი დ., ჭელიძე ნ.

## ერთროციტების თვისებების ცვლილებებისა და სისხლძარღვის კედლის დაზიანების როლი მიკროჰემოცირკულაციის დარღვევის მექანიზმში შაქრიანი დიაბეტის დროს

### თსსუ, პათოფიზიოლოგიის დეპარტამენტი

ყველაზე ფართოდ გავრცელებული ავადმყოფობა შაქრიანი დიაბეტი, კაცობრიობის ერთ-ერთ მწვავე პრობლემად რჩება. ჯანდაცვის მსოფლიო ორგანიზაციის ბოლო მონაცემებით შაქრიანი დიაბეტით დაავადებულია 347 მილიონი ადამიანი. ამავე ორგანიზაციის მიხედვით 2030 წლისთვის დიაბეტი იქნება მეშვიდე ადგილზე სიკვდილიანობის მიზეზთა შორის. ეს პირობადებულია როგორც ავადმყოფობის მაღალი სიხშირით, ისე იმ გართულებებით, რომლებიც შაქრიან დიაბეტს ახასიათებს.

შაქრიანი დიაბეტის პათოგენეზში ჯერ კიდევ რჩება საკითხები, რომლებიც შორს არიან სრულყოფილი შესწავლისგან. ერთ-ერთი ასეთი შესასწავლი საკითხია შაქრიანი დიაბეტის გართულებების - ანგიოპათიების დროს განვითარებული მიკროცირკულაციური და მეტაბოლური დარღვევები.

შაქრიანი დიაბეტის დროს, სისხლის პლაზმაში გლუკოზის დონის მომატებაზე პირველ რიგში ისეთი უჯრედები რეაგირებენ, რომლებსაც გლუკოზის ათვისება შეუძლიათ ინსულინის გარეშე. ესენი კი არიან სისხლძარღვების ენდოთელური უჯრედები და ერთროციტები. ამდენად მათი ცვლილებები დიდ ზეგავლენას უნდა ახდენდეს სისხლის რეოლოგიაზე.

დიაბეტური ანგიოპათიის განვითარებაში ერთ-ერთი მნიშვნელოვანი როლი ენიჭება ერთროციტების ცვლილებებს-ქრონიკული ჰიპერგლიკემიის პირობებში ხდება ერთროციტების სტრუქტურულ-ფუნქციური მდგომარეობის შეცვლა. კერძოდ კი ქვეითდება Er უმნიშვნელოვანესი უნარი დეფორმაციისა და იზრდება მისი რიგიდობა.

დიაბეტური დაზიანებებისას განვითარებული ოქსიდაციური და პროოქსიდაციური სისტემების მდგომარეობა (რომელიც გამოიკვლია დ. დელიბაშვილმა) ასახვას ჰპოვებს უჯრედის გარსის ცვლილებებზე, კერძოდ კი ერთროციტებზე, რომელიც მეორეს მხრივ ითვლება სისხლის დენადობის ერთ-ერთ განმსაზღვრელ ფაქტორად.

საჭიროდ ჩავთვალებთ შეგვესწავლა შაქრიანი დიაბეტის განვითარების სხვადასხვა ეტაპზე, ერთის მხრივ, ერთროციტების დეფორმებლობა, მეორეს მხრივ, სისხლძარღვის კედლის ცვლილებები, როგორც ოქსიდაციური სტრესის, ისე, აზოტის ოქსიდის მეტაბოლიზმის ცვლილებისას. რადგან მიკროჰემოცირკულაციური ინტენსივობა ქსოვილში მნიშვნელოვანწილადაა პირობადებული როგორც ერთროციტების მემბრანის მდგომარეობით, ისე სისხლძარღვის კედლის დაზიანების ხარისხით.

ჩვენი კვლევის მიზანს შეადგენდა ექსპერიმენტის, კერძოდ, ალოქსანური დიაბეტის სხვადასხვა ეტაპზე დაგვედგინა ერთროციტების დეფორმებლობაზე და მეორეს მხრივ

სისხლძაღვის კედლის მდგომარეობაზე აზოტის ოქსიდის მეტაბოლიზმის დარღვევის როლი შაქრიანი დიაბეტის დროს.

აღნიშნული მიზნის მისაღწევად საჭირო იყო I ტიპის შაქრიანი დიაბეტის დინამიკაში შეგვესწავლა ერთროციტების დეფორმაციის უნარი და ოსმოსური რეზისტენტობის განსაზღვრა. მოგვეხდინა NO-ს განსაზღვრა ალოქსანური დიაბეტის სხვადასხვა ეტაპზე.

გამოკვლევა ჩატარებულია 280-300 გრ. წონის 120 მამრ ვირთაგ-ვაზე. ექსპერიმენტული შაქრიანი დიაბეტის მოდელირება ხდებოდა ცხოველის კანქვეშ ალოქსანის 12%-იანი წყალხსნარის ერთჯერადი შეყვანით (დოზა 180-200 მგ/კგ წონაზე). დიაბეტის განვითარება ხდებოდა სისხლში გლუკოზის შემცველობის განსაზღვრით (Jonhson and Jonhson firmis glukometriT) კუდის ვენიდან აღებულ სისხლში ალოქსანის შეყვანიდან 48 სთ-ის შემდეგ, მე-15, 30-ე და მე-60 დღეს. საცდელი ცხოველები დაყოფილ იქნა ხუთ ჯგუფად თითოეულში 20 ცხოველის რაოდენობით, ხოლო საკონტროლო ჯგუფს შეადგენდა 20 ვირთაგვა.

თავისუფალი აზოტის ოქსიდის წარმოქმნის დინამიკა შესწავლილ იქნა NO-სპინხაფანგების გამოყენებით, რისთვისაც გამოსაკვლევი ქსოვილი 30 წთ-ით თავსდებოდა ნატრიუმის დიეთილდიფიოკარბონატის 1 მოდარულ ხსნარში. შემდეგ კი მასალა იყინებოდა თხევად აზოტში. თავისუფალი, სპინმონიშნული NO-ს განსაზღვრა ხდებოდა ეპრ-მეთოდით.

ერთროციტების მემბრანის დეფორმაციის უნარის გამოკვლევა ხდებოდა კომპიუტერული ფილტრაციულ-ფოტომეტრული მეთოდით. ერთროციტების დეფორმებლობა კი ფასდებოდა მათი ფილტრზე განწოვის დროის მიხედვით, რომელიც დეფორმებლობის უკუპროპორციული სიდიდეა.

ვირთაგვების ერთროციტების ოსმოსური რეზისტენტობა შეისწავლებოდა მათი ლიზისის კინეტიკის საფუძველზე, რომელიც დგინდებოდა მაღალმგრძობიარე ფოტოკოლორიმეტრული დიფერენციული მეთოდით. კომპიუტერის ეკრანზე გამოხატული ერთროციტების დაშლის ამსახველი მრუდის საშუალებით დგინდებოდა ერთროციტების ოსმომდეგობის ძირითადი პარამეტრები:

T-ერთროციტების მაქს. ჰემოლიზის და t-მაჰემოლიზებელი აგენტის შეყვანიდან ჰემოლიზის დაწყებამდე გასული (სფერულაციის პერიოდი) დრო.

მიღებული მონაცემები სტატისტიკურად დამუშავებულ იქნა სტიუდენტის t კრიტერიუმის გამოყენებით.

შედეგები:

ცხრილი №1-ში მოყვანილია მონაცემები ჯანმრთელი და ალოქსანური დიაბეტით დასნებოვნებული ვირთაგვების ერთროციტების ოსმოსური რეზისტენტობის შესახებ დიაბეტის სხვადასხვა პერიოდში.

როგორც ამ მონაცემებიდან ჩანს, დაკვირვების 48 სთ-ზე Er-ების მაქსიმალური ჰემოლიზის დაწყების დრო საკონტროლო მაჩვენებელთან შედარებით მცირდებოდა,

ექსპერიმენტის მე-15 დღეს მიღებული მონაცემები კი თითქმის არ განსხვავდებოდა ამ მონაცემებისგან.

ექსპერიმენტის მესამე პერიოდში (30-ე დღე)

**ცხრილი №1. ერითროციტის ოსმოსური რეზისტენტობა ჯანმრთელ და ალოქსანური დიაბეტით დაავადებულ ვირთაგვებში**

საექსპერიმენტო ცხოველები	n	t (წმ)	T (წმ)	H (ობტXწმ <sup>-1</sup> )	L (წმ)
საკონტროლო ჯგუფი M±m	20	78±1.3	260±4.5	0.02±0.001	0.28±0.01
ალოქსანის შეყვანიდან 6 საათის შემდეგ M±m	20	24,5±0.9	107.7±1.67	0.03±0.004	0.44±0.05
ალოქსანის შეყვანიდან 48 საათის შემდეგ M±m	20	53±3.45	141.9±3.4	0.025±0.005	0.74±0.003
მე-15 დღე ალოქსანის შეყვანიდან M±m	20	53±3.45	141.9±3.4	0.025±0.005	0.74±0.003
30-ე დღე ალოქსანის შეყვანიდან M±m	20	64±1.03	157±2.27	0.03±0.005	0.7±0.03
მე-60 დღე ალოქსანის შეყვანიდან M±m	20	67.4±1.28	173.7±1.4	0.024±0.001	0.7±0.02

ვლინდებოდა ერითროციტების ოსმოსური რეზისტენტობის მახასიათებლების გაუმჯობესების გარკვეული ტენდენცია, თუმცა ნორმასთან შედარებით მათი ოსმომედეგობა კვლავ სარწმუნოდ იყო შემცირებული, კერძოდ, მაქსიმალური ჰემოლიზის მაჩვენებელი ნორმასთან შედარებით 40%-ით და სფერულაციის დრო 11%-ით აღმოჩნდა შემცირებული.

ექსპერიმენტის მე-60 დღისთვის ერითროციტების მდგრადობა მაჰემოლიზებელი ნივთიერების მიმართ საკონტროლო მაჩვენებელთან შედარებით ქვეითდებოდა, რაზეც მეტყველებს მაქსიმალური ჰემოლიზის მაჩვენებლის 34%-ით შემცირება.

ოსმოსური რეზისტენტობა ნორმასთან შედარებით შემცირებულია, რაც საკონტროლო მაჩვენებლებსა და ალოქსანის შეყვანიდან მე-60 დღეს მიღებულ მონაცემებს შორი მკვეთრი სხვაობით დასტურდება, ნორმასთან შედარებით იგი დაქვეითებულია 20%-ით, რაც სტატისტიკურად სარწმუნოა.

ცხრილი №2-ში წარმოდგენილია მონაცემები ჯანმრთელი და ალოქსანური დიაბეტით დასნებოვნებული ვირთაგვების ერითროციტების დეფორმაციის უნარის შესახებ, რომელზეც ვმსჯელობდით დეფორმაციის შეზღუდული სიდიდის-ერითროციტების ფილტრზე განწოვის დროის მიხედვით.

როგორც ექსპერიმენტის შედეგებიდან ჩანს ყველა საკვლევ ჯგუფში Er დეფორმაციის უნარი. სარწმუნოდ აღმოჩნდა დაქვეითებული: 48სთ-ის შემდეგ-87%-ით დაქვეითდა ნორმასთან შედარებით, მე-15 დღეს ერითროციტის ფილტრზე განწოვის დრო 10%-ით მცირდებოდა, თუმცა 78%-ით ჭარბობდა ნორმას, 30-ე დღეს ეს სიდიდე თითქმის არ

იცვლებოდა მე-15 დღესთან შედარებით, ხოლო დაკვირვების ბოლო ვადაზე (60-ე დღეს) ერითროციტის დეფორმაბელობა მკვეთრად ქვეითდებოდა რაც გამოიხატებოდა ფილტრზე განწოვის დროის 117%-ით მომატებით საკონტროლო მაჩვენებელთან შედარებით.

**ცხრილი №2. ერითროციტის ფილტრზე განწოვის დროის ცვლილება ნორმასა და ალოქსანური დიაბეტიით დასნებოვნებულ ვირთაგვებში**

	N	ალოქსანის შეყვანიდან გარკვეული დროის შემდეგ				
		6 საათი	48 საათი	15 დღე	30 დღე	60 დღე
ერითროციტების ფილტრზე განწოვის დრო (წმ)	2.85±0.4	4.42±0.18	5.32±0.21	5.11±0.23	5.2±0.5	6.3±0.3
ცვლილებების %	-	55	87	78	82	11

**ცხრილი №3. სისხლძარღვების ელექტრო-პარამაგნიტური სიგნალების სიდიდე ნორმასა და ალოქსანის შეყვანის შემდეგ**

	თავისუფალი რადიკალები g=2.00		HBNO g=2.01	NO g=2.01
	I	ΔH		
საკონტროლო ჯგუფი	4.8±0.07	8.5±0.51	-	12.49±0.15
ალოქსანის შეყვანიდან 48 საათის შემდეგ	14.36±1.91	8.7±0.76	19.72±2.99	18.27±2.18
მე-15 დღე ალოქსანის შეყვანიდან	5.4±0.3	8.7±0.7	22±1.06	24±0.92
30-ე დღე ალოქსანის შეყვანიდან	1.8±0.25	8.7±0.51	25±3	32.6±3.56
მე-60 დღე ალოქსანის შეყვანიდან	1.2±0.3	8.6±0.7	12.83±2.68	25.33±4

ერითროციტების თვისებების კვლევის გარდა შესწავლილ იქნა სისხლის და აორტის კედელში აზოტის ოქსიდის შემცველობა, რომელიც მე-3 ცხრილითაა წარმოდგენილი.

№3 ცხრილიდან ჩანს, რომ აორტის ქსოვილში 30%-ით იზრდება NO-ს ეპრ სიგნალი და შემდგომ ეტაპებზეც გრძელდება მისი მატება, ექსპერიმენტის 30-ე დღე კი საკონტროლო მაჩვენებელთან შედარებით 260%-ით იზრდება.

ექსპერიმენტის ბოლო სტადიაში (მე-60 დღე) NO-ს ეპრ სიგნალი ქვეითდება და საკონტროლო მაჩვენებელთან შედარებით 200%-ით რჩება მომატებული.

სისხლის ეპრ სპექტრში თავისუფალი NO-ს ეპრ სიგნალი ალოქსანის შეყვანიდან 48 სთ-ის შემდეგ იზრდება 177%-ით, შემდგომ ეტაპზე აღინიშნება სიგნალის შემცირება, ხოლო მე-60 დღეს კი უახლოვდება საკონტროლო მაჩვენებელს.

ამრიგად, ალოქსანური დიაბეტიით დასნებოვნებულ ვირთაგვებში Er-ის ოსმომდეგობის და დეფორმაბელობის დაქვეითება შესაძლოა გამოწვეულია ჰიპერგლიკემიით, დისლიპიდემიით და პეროქსიდაციული პროცესებით, რომლებიც ცვლის უჯრედების, მათ შორის ერითროციტების მემბრანის ფიზიკურ-ქიმიურ თვისებებს.

ექსპერიმენტის მე-2 და მე-3 პერიოდში ერთროციტების ოსმოსური რეზისტენტობა ექსპერიმენტის დასაწყისთან შედარებით მცირედ უმჯობესდება, რაც დაკავშირებული უნდა იყოს ანტიოქსიდაციური სისტემის საკომპენსაციო აქტივაციით. ექსპერიმენტის ბოლო სტადიაზე ერთროციტების ოსმოსური რეზისტენტობის და მათი მემბრანის დეფორმაციის უნარის სარწმუნო დაქვეითება შეიძლება აიხსნას ერთროციტების გადაადგილების დარღვევებით მიკროსისხლძარღვებში. შაქრიანი დიაბეტის თანმდევი პროცესები მოქმედებს სისხლძარღვის კედელზეც.

ექსპერიმენტის შედეგებიდან ჩანს, რომ ექსპერიმენტის დასაწყისშივე მომატებულია თავისუფალი NO-ს რაოდენობა - ჟანგვითი პროცესების მკვეთრი გაძლიერება და აზოტის სიჭარბე ჰიპერგლიკემიასთან ერთად იწვევს სისხლძარღვის დაზიანებას.

ამრიგად მიღებული შედეგების საფუძველზე შეიძლება დავასკვნათ, რომ შაქრიანი დიაბეტის დროს, ერთის მხრივ, ადგილი აქვს ერთროციტების თვისებების ცვლილებებს, რაც ასახება დენადობის დაქვეითებით სისხლძარღვებში, სისხლის დენადობის ცვლილება შეიძლება განსაზღვრავდეს სისხლმომარაგებას ქსოვილებში.

სწორედ მიკროჰემოდირკულაციური დარღვევები რაც დამახასიათებელია შაქრიანი დიაბეტისთვის პირობადებულია არა მხოლოდ ერთროციტების მემბრანის ცვლილებებით, არამედ ოქსიდაციური პროცესების გაძლიერებით, რომელიც ასახვას პოულობს სისხლძარღვის კედლის დაზიანების ხარისხზე.

#### ლიტერატურა:

1. Gupta S., Ahmad N., - Involvement of Nitric oxide in nickel-induced hyperglycemia in rats.// Nitric Oxide 2000 #4(2). p.129-138.
2. Shriu Y.T. Hclntire L.V. In virto studies of erythrocyte and vascular endothelium interactions// Ann Biomed Eng. 2003 #31(11) p. 1299-1313.
3. Делибашвили Д. Новое о механизме повреждения стенки кровеносных сосудов при аллоксановом сахарном диабете //GGG GGeorgian Medical News #7(8) ст.88-89, 2002.
4. Катюхин Л.Н. Реологические свойства эритроцитов. Современные методы исследования /Российский Физиологический журнал им. Сеченова. 995 т. 81 №6 (122-129)
5. Мелвелев Н.Н. Савченко С.Ю. Методические подходы к исследованию реологических свойств крови при различных состояниях/Российский Кардиологический журнал. 2009 т. 79 №5 с 42-45

## SUMMARY

**Katsadze M., Topuridze M., Namoradze M., Delibashvili D., Chelidze N.**

**The role of changes in erythrocyte properties and damage to the blood vessel wall in the mechanism of microcirculation disturbance in diabetes mellitus**

**TSMU, Department of Pathophysiology**

The Microhemocirculation play the main role in the development of micro and macroangiopathy during Diabetes Mellitus. We study changes of deformability and resistance membrane of erythrocytes and on the other hand, the content of free nitric oxide (NO) in the blood vessel wall. It has been detected that erythrocyte deformability sharply reduced a blood vessel wall was damaged by the nitric oxide, which may lead to disorders of microhemocirculation.