

УДК 612.843.13:616.15-018.5:612.133

ОСОБЕННОСТИ ДВИЖЕНИЯ ЖИДКОСТИ В НАРУЖНЫХ СЛОЯХ СЕТЧАТКИ В СВЕТЕ КОНЦЕПЦИИ МИОГЕННОЙ АУТОРЕГУЛЯЦИИ КРОВотоКА

Запускалов И.В., Хороших Ю.И.

ООО «Гранд Ретина», Томск, e-mail: juzapuskalova@yandex.ru

Теория миогенной ауторегуляции глазного кровотока в норме и при патологии, представленная на основании теоретических и практических изысканий, с применением законов физики и математических принципов. Тот факт, что, согласно закону Лапласа, когда давление, необходимое для растяжения трубки (сосуда) против окружного натяжения в ней, обратно пропорционально радиусу трубки (сосуда), сосуды микроциркуляторного русла работают по принципу «периферического сердца», полностью изменяет понимание механизмов регуляции кровообращения на микроциркуляторном уровне и предполагает изменение функциональной классификации сердечно-сосудистой системы, а также показывает необоснованность утверждения, что жидкость из стекловидного тела проходит ткань сетчатки и всасывается хориоидеей.

Ключевые слова: хориокапилляры, капилляры сетчатки, диффузия, трансмуральное кровяное давление, коллоидно-осмотическое давление, диабетическая ретинопатия

THE SINGULARITY OF FLUID CIRCULATION IN THE OUTER RETINAL LAYERS IN CONTEXT OF THE THEORY OF MYOGENIC AUTOREGULATION OF BLOOD CIRCULATION

Zapuskalov I.V., Khoroshikh Y.I.

Grand Retina, Tomsk, e-mail: juzapuskalova@yandex.ru

The theory of myogenic autoregulation of the eyeball circulation system in norm and at pathology is proposed based on theoretical studies with the use of physical laws and applied mathematics. Modern investigations of hemodynamics show that the pulse blood volume is accumulated in muscular arteries, which, according to the Laplace law, first extend passively and then, due to contraction of muscular fibers of their walls, move the blood into exchange vessels, thus performing the role of "peripheral heart." The acceptance of this fact changes completely the understanding of regulation mechanisms of blood circulation at the microcirculatory level and suggests the following functional classification of the cardiovascular system.

Keywords: choriocapillaries, capillaries of retina, diffusion, transmural blood pressure, colloid osmotic pressure, diabetic retinopathy

Во всех учебниках по офтальмологии и литературных источниках, посвященных изучению гемодинамики сетчатки, убедительно рассказывают, но не доказывают, что вода из стекловидного тела проходит через ткань сетчатки и всасывается хориоидеей [3, 9]. Не будем углубляться в подробности возникновения данной гипотезы, но этот парадоксальный факт полностью искажает патогенез многих заболеваний сетчатки.

Морфофункциональное строение хориокапилляров практически ничем не отличается от капилляров цилиарного тела и капилляров клубочкового аппарата почек. Нет ни у кого сомнений, что клубочки почек и цилиарное тело продуцируют жидкость, но почему тогда хориоидея ее всасывает? Современные исследования гемодинамики показывают, что по закону Лапласа для эластических трубок, которыми по сути являются мышечные артерии, находящиеся в эластиновой адвентиции, после сердечного сокращения сосуды микроциркуляторного русла сначала пассивно расширяются поглощая пульсовый объем крови, а затем, вследствие сокращения мышечных волокон сосудистой стенки продавливают объем

полученной жидкости в обменные сосуды, выполняя тем самым роль «периферического сердца». Причем этот факт полностью меняет понимание механизмов регуляции кровообращения на микроциркуляторном уровне и предполагает изменение функциональной классификации сердечно-сосудистой системы [4, 5, 6, 7, 8].

В соответствии с вышеизложенным материалом нам представляется необходимым несколько изменить классификацию сердечно-сосудистой системы, предложенную Б.И. Ткаченко, следующим образом (рис. 1):

Исследование процесса обмена веществ между кровью и тканями требует детальных знаний таких факторов, как объем диффузии, градиенты концентрации, и структурные барьеры, ограничивающие свободное распространение жидкости в общем ее потоке. Незнание этих факторов в описании массопереноса довольно часто приводит к ошибкам, порождая такие термины, как «насыщение ткани», «улучшение трофики» и тому подобное [1, 3]. Применение основных физических и математических законов позволяет по-новому взглянуть на эту проблему [2, 4, 5, 10].

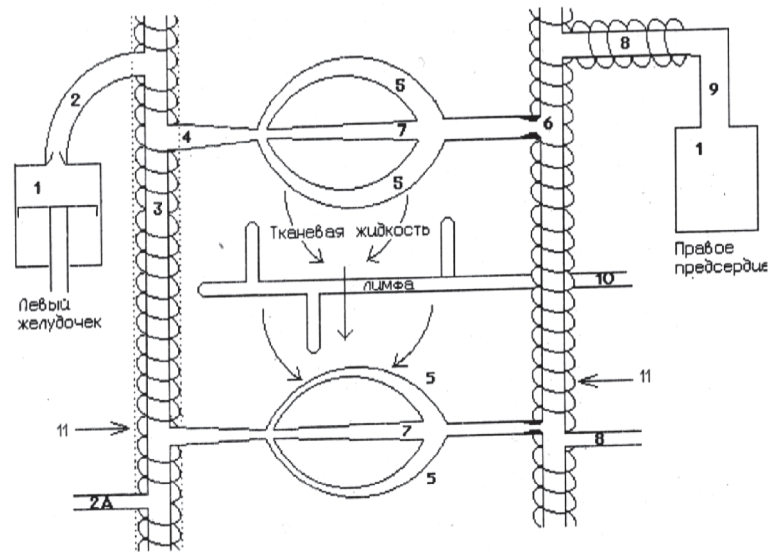


Рис. 1. Функциональная схема кровеносных сосудов:

1 – сердце; 2 – артерии эластического типа; 2А – артерио-артериальный анастомоз; 3 – артерии мышечного типа; 4 – артериолы; 5 – обменные сосуды (капилляры и посткапиллярные вены); 6 – регуляторы кровотока (венулярные сфинктеры и малые мышечные вены); 7 – шунтирующие сосуды; 8 – аккумулярующие сосуды; 9 – сосуды возврата крови (крупные венозные коллекторы); 10 – лимфатические сосуды; 11 – циркулярные мышечные волокна

Существует два основных механизма массопереноса через сосудистую стенку [4, 6, 8, 11, 14]: 1 – движение веществ с молекулами воды по градиенту гидростатического давления (конвективный перенос); 2 – диффузионного обмена молекул за счет различных концентраций вещества по разные стороны сосудистой стенки.

Диффузия веществ из микрососудов в ткани подчиняется закону Фика, согласно которому, разница концентрации веществ в среде, провоцирует движение этого вещества в направлении области низкой концентрации и пропорциональна градиенту концентрации.

Направление движения воды зависит от двух сил – градиента осмотического и гидравлического давления. В обменных сосудах эти силы чаще всего имеют противоположное действие, осмотическое трансмуральное давление заставляет двигаться молекулы воды внутрь сосуда, а гидравлическое – из сосуда. В работе двадцатилетней давности мы показали и доказали, что в хориокапиллярах трансмуральное гидравлическое давление выше, чем в обменных сосудах сетчатки, поэтому жидкость движется в наружных слоях сетчатки из хо-

риокапилляров в сосуды сетчатки. Пора пересмотреть выражение «наружные слои сетчатки питаются из хориокапилляров, а внутренние из сосудов сетчатки», так как обе сосудистые системы обеспечивают метаболизм палочек и колбочек. За счет диффузии из обеих систем по градиенту концентрации поступает кислород, в обратную сторону движется углекислый газ. Вещества, вступающие в нековалентную связь с молекулами воды, не могут свободно проникать через клеточную мембрану, поэтому они проходят внутрь клетки за счет пиноцитоза.

В 2013 году Нобелевский комитет решил отметить работу ученых, раскрывших тайны внутриклеточного транспорта. Каждая клетка, по сути – «завод» по производству молекул: производится и выбрасывается в кровь инсулин, нейротрансмиттеры передаются от одной клетки к другой... [18].

Клетке, производящей гормоны, нейромедиаторы, цитокины, ферменты и другие молекулы, как крупному оживленному порту, необходима система, обеспечивающая правильную и своевременную доставку молекулярных «грузов». Пузырьки везикул, окруженные защитными мембранами,

перевозят молекулы в пределах клетки (от одной органеллы к другой) или выпускают наружу, слившись с клеточной мембраной. Этот процесс имеет жизненно важное значение: если в качестве груза выступает нейротрансмиттер – его доставка необходима для активации нерва, а, например, «выгруженные» в нужном месте гормоны регулируют процесс обмена веществ. Откуда же эти крошечные пузырьки, везикулы, знают, где и когда сбросить свою ношу [12]?

Еще в 1970-х годах Рэнди Шэкман, очарованный четкой организацией внутриклеточной транспортной системы, взялся за изучение её генетической основы. В качестве модельных организмов он выбрал дрожжи и выделил среди них те клетки, в которых был нарушен механизм везикулярного транспорта. В результате генетических мутаций в клетке образовывалось подобие дорожных пробок: везикулы скапливались в одной её части [15]. Шэкман выделил три класса генов, регулирующих «дорожное движение» внутри клетки, сформировав новое научное видение процессов и механизмов, определяющих организацию везикулярного транспорта [14].

Джеймс Ротман, также заинтересовавшийся природой внутриклеточной транспортной системы, обнаружил белковый комплекс, который позволяет везикулам присоединяться к клеточной мембране и сливаться с ней. В процессе слияния белковые молекулы на поверхности везикулы и мембраны стыкуются друг с другом, как две половинки замка-молнии. Каждый из множества таких «парковочных» белков может связываться с парным ему только в определенной комбинации. Благодаря такой избирательности гарантируется, что «груз» будет доставлен точно по назначению [12, 17].

Выяснилось, что ряд генов, кодирующих необходимые для везикулярного транспорта белки и обнаруженных Шэкманом в дрожжевых клетках, имеет своих «потомков» и в клетках млекопитающих, исследованиями которых занимался Ротман. Ученые выявили эволюционную взаимосвязь между везикулярными транспортными системами различных организмов и обозначили важнейшие компоненты этих систем. [13].

Томас Зюдхоф занимался изучением вопроса «общения» нервных клеток мозга между собой. Нейротрансмиттеры (молекулы, служащие для передачи сигнала) доставляются к месту назначения везикулами, сливающимися с мембранами нервных клеток – механизм этого процесса описали

Шэкман и Ротман. Но высвобождается этот «груз» не сразу, а только в тот момент, когда нервной клетке необходимо подать сигнал своей соседке. Как везикула «узнает», что момент настал? Было известно, что в этом процессе каким-то образом участвуют ионы кальция, и Зюдхоф стал искать в нервных клетках белки, чувствительные к кальцию. Он выявил механизм, отвечающий за пунктуальность везикул в нервных клетках и позволяющий «пузырькам» высвободить своё содержимое по команде. [16].

Несомненно, процессы обмена, потребления и секреции сложных молекул генетически детерминированы и выстраивались природой на протяжении миллионов лет. Однако первичный механизм возникновения пиноцитозных пузырьков, также является результатом действия гидравлических сил. Свободная молекула воды легко проходит через поры клеточной мембраны, но связанная с другими молекулами вода застревает в этих порах, создавая плоскостное сопротивление общему потоку воды. Клеточная мембрана механически продавливается и образуется везикула. В дифференцированных клетках эти везикулы обычно вливаются в клеточные органеллы, таким образом, в частности, глюкоза попадает в митохондрии и т.д. А уже за применение и распределение вещества отвечают регуляторные белки отвечающие за реализацию функциональной принадлежности клетки в которой происходит транспорт веществ. В эндотелиоцитах капилляров они проходят через клетку, выбрасывая свое содержимое в интерстициальное пространство. Когда в хориокапиллярах описывают фенестрированный эндотелий, на самом деле это гистологическая ошибка. Фенестрированная цитоплазматическая мембрана не может существовать, это просто скопление застывших везикул вдоль наружной клеточной мембраны, возникающее в результате падения трансмурального гидравлического давления в хориокапиллярах из-за гибели организма или энуклеации глаза.

Однонаправленный поток воды в наружных слоях сетчатки необходим для секреторной деятельности палочек и колбочек. Для поддержания нормальной зрительной функции эти клетки должны вырабатывать и выбрасывать в синаптическое пространство не менее 50 везикул с водным раствором нейрпептида за одну секунду (средняя величина критической частоты слияния мельканий – КЧСМ). Можно себе представить какой объем воды необходим для осуществления этого действия.

Такому мощному потоку воды через палочки и колбочки помогает анатомическое строение самой сетчатки. Наибольшее сопротивление движению воды составляют пограничные мембраны эпителиальных слоев. Наружная пограничная мембрана сетчатки, в отличие от внутренней, имеет окна, в которые вставлены отростки сенсорного нейроэпителия. Поскольку сосуды сетчатки только впитывают в себя свободные молекулы воды (для этого не нужны везикулы), они создают определенный вакуум в ткани сетчатки. За счет окон наружной пограничной мембраны она присасывается к пигментному эпителию сетчатки, втягивая в себя воду с секретом пигментного эпителия, необходимого для жизнедеятельности

палочек и колбочек. Чем больше света, тем глубже погружаются наружные сегменты нейроэпителия в клетки пигментного эпителия сетчатки. Нами подробно описан механизм миогенной ауторегуляции кровотока на микроциркуляторном уровне, отвечающий за постоянство трансмурального гидравлического давления в обменных сосудах сетчатки. Малейший срыв ауторегуляции кровотока как в хориоиде, так и в бассейне центральной артерии сетчатки, сопровождается выраженными функциональными нарушениями со стороны сетчатки.

Описанные выше механизмы о массопереносе в сосудах сетчатки и хориоиде можно изобразить следующей схемой (рис. 2).

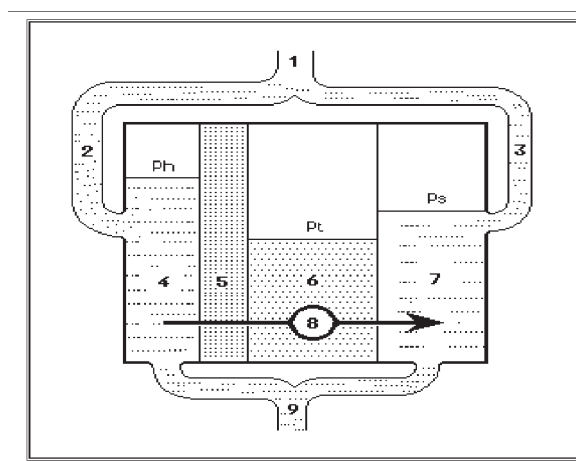


Рис. 2. Схема движения интерстициальной жидкости в наружных слоях сетчатки: 1 – а. Ophthalmica; 2 – артериолы хориоидеи; 3 – артериолы сетчатки; 4 – капилляры хориоидеи; 5 – пигментный эпителий; 6 – ткань сетчатки; 7 – капилляры сетчатки; 8 – ток интерстициальной жидкости; 9 – венозный коллектор; Ph – трансмуральное давление крови в капиллярах хориоидеи; Pt – тканевое давление; Ps – трансмуральное давление крови в капиллярах сетчатки

Учитывая, что обе сосудистые системы глаза находятся в единой гидравлической системе, ограниченной фиброзной капсулой глазного яблока, жидкость по градиенту давления будет выходить из хориокапилляров и всасываться капиллярами сетчатки, что подтверждается результатами флюоресцентной ангиографии. Только при тромбозе венозных сосудов и воспалительных процессах сетчатки наблюдается экстрavasация флюоресцеина из сосудов сетчатки. Необходимо отметить также, что отсутствие выхода флюоресцеина из ретинальных сосудов не связано с наличием гематофтальмического барьера, краситель не выходит

только лишь потому, что трансмуральное гидравлическое давление в капиллярах сетчатки ниже осмотического давления плазмы крови. Вследствие этого наблюдается однонаправленное движение жидкости из ткани в обменные сосуды сетчатки.

Однонаправленный ток жидкости наблюдается и в других тканях глазного яблока. Так, внутриглазная жидкость выходит из капилляров цилиарного тела, проходит из задней камеры глаза в переднюю, через эндотелий проникает в ткань роговицы, движется по направлению к лимбу и всасывается сосудами петливой сети, которая также при флюоресцентной ангиографии

не дает картины экстрavasации. Не наблюдается в норме выхода флюоресцеина и из сосудов радужки.

Таким образом, применение фундаментальных законов физики и математики позволяет с новых позиций подойти к пониманию регуляции и функционирования системы кровообращения на уровне микроциркуляторного русла. Направленное движение тканевой жидкости наблюдается не только в полости глазного яблока, но и в других органах и системах организма – почках, печени и т.д. Признание факта однонаправленности движения жидкости в организме, подчиняющееся действию физических законов позволяет существенно изменить взгляд на патогенез многих сосудистых заболеваний.

Применение данной гипотезы в клинической практике (новые подходы в лечении воспалительных заболеваний глаза, пролиферативной витреоретинопатии различного генеза, макулярных дегенераций) доказало ее правильность.

В последние годы почти любое заболевание сетчатки пытаются связать с «нарушением питания и гипоксией сетчатки». Этот парадокс не поддается объяснению, поскольку задний отрезок глаза является самой васкуляризированной частью всего организма. Пора прекратить средневековый взгляд на гемодинамику глаза и рассматривать патогенез заболеваний сетчатки с позиции современной биохимии, биофизики и биомеханики с использованием математических моделей.

Список литературы

1. Александров В.Н., Марпин С.А., Шастин И.В. Опыт лечения гиперосмолярных ком и гиперкинетических коматозных состояний низкими дозами инсулина // Тер. архив. – 1990. – № 8. – С. 63-68.
2. Аринчин Н.И. «Периферическое сердце» человека. – Минск: Наука, 1988. – 64 с.
3. Бунин А.Я. Микроциркуляция глаза / А.Я. Бунин, Л.А. Кацнельсон, А.А. Яковлев. – М.: Медицина, 1984. – 172 с.
4. Джонсон П. Периферическое кровообращение / пер. с англ. – М.: Медицина, 1982. – 440 с.
5. Запускалов И.В. Роль венозных сосудов в регуляции периферического кровообращения. – Томск: Изд-во ТГУ, 1994. – 160 с.
6. Запускалов И.В., Кривошеина О.И. Механика кровообращения глаза – Томск: СибГМУ, 2005. – 112 с.
7. Запускалов И.В. Кривошеина О.И., Хороших Ю.И. Биомеханика «периферического сердца» в тканях глаза / И.В. Запускалов, О.И. Кривошеина, Ю.И. Хороших. – Томск: Изд-во «Иван Федоров», 2013. – 140 с.
8. Каро К. Механика кровообращения / К. Каро, Т. Педли, Р. Шротер, У. Сид; пер. с англ. – М.: Мир, 1981. – 624 с.
9. Кацнельсон Л.А. Сосудистые заболевания / Л.А. Кацнельсон, Т.И. Форофонова, А.Я. Бунин. – Сосудистые заболевания. – М.: Медицина, 1990. – 272 с.
10. Рузавин Г.И. Математизация научного знания. – М.: Наука, 1984. – 248 с.
11. Ткаченко Б.И. Венозное кровообращение. – Л.: Медицина, 1979. – 222 с.
12. Balch W.E., Dunphy W.G., Braell W.A., Rothman J.E. Reconstitution of the transport of protein between successive compartments of the Golgi measured by the coupled incorporation of N-acetylglucosamine // Cell. – 1984. – V. 39. – P. 405-416.
13. Hata Y., Slaughter C.A., Südhof T.C. Synaptic vesicle fusion complex contains unc-18 homologue bound to syntaxin // Nature. – 1993. – V.366. – P.347-351.
14. Kaiser C.A., Schekman R. Distinct sets of SEC genes govern transport vesicle formation and fusion early in the secretory pathway // Cell. – 1990. – V. 61. – P.723-733.
15. Novick P., Schekman R. Secretion and cell-surface growth are blocked in a temperature-sensitive mutant of *Saccharomyces cerevisiae* // Proc. Nat. Acad. Sci. USA. – 1979. – V. 76. – P.1858-1862.
16. Perin M.S., Fried V.A., Mignery G.A., Jahn R., Südhof T.C. Phospholipid binding by a synaptic vesicle protein homologous to the regulatory region of protein kinase C. // Nature. – 1990. – V. 345. – P.260-263.
17. Sollner T., Whiteheart W., Brunner M., Erdjument-Bromage H., Geromanos S., Tempst P., Rothman J.E. SNAP receptor implicated in vesicle targeting and fusion // Nature. – 1993. – V. 362. – P. 318-324.
18. The 2013 Nobel Prize in Physiology or Medicine – Press Release». Nobelprize.org. Nobel Media AB 2013. Web. 2 Apr 2014. <http://www.nobelprize.org/nobel_prizes/medicine/laureates/2013/press.htm>