A. Arya, S. Rana, S. Gupta, L. Singh

### Эндотелиальная дисфункция: перспективная терапевтическая мишень при диабетической нефропатии

Диабетическая нефропатия (ДН) является одной из основных причин заболеваемости и смертности у пациентов с сахарным диабетом (СД), а также занимает лидирующую позицию в этиологической структуре почечной недостаточности в общей популяции. Так, по оценкам экспертов, на ДН приходится от 30 до 47% всех случаев терминальной стадии заболевания почек различного генеза. Существуют убедительные доказательства того, что дисфункция эндотелия является ключевым событием в развитии и прогрессировании сосудистых диабетических осложнений, включая нефропатию. Считается, что гипергликемия и ее метаболические последствия приводят к нарушению функции эндотелиальных клеток. В этом обзоре рассмотрены механизмы развития эндотелиальной дисфункции при ДН и потенциальные способы воздействия на эту терапевтическую мишень.

#### Эндотелий

Эндотелий — это тип эпителия, который выстилает внутреннюю поверхность кровеносных и лимфатических сосудов. Он выполняет ряд важных функций, включающих регуляцию тонуса и проницаемости сосудов, их роста и регенерации, гемостаза, иммунных реакций и т.д. (рис.).

Перечисленные функции реализуются путем продукции различных паракринных факторов, в том числе:

- регулирующих тонус сосудов: эндотелиальный фактор релаксации (EDRF), эндотелиальный фактор контракции (EDCF), эндотелиальный гиперполяризующий фактор (EDHF);
- медиаторов воспаления: молекула межклеточной адгезии 1 типа (ICAM-1), молекула адгезии сосудистых клеток 1 типа (VCAM-1), ядерный фактор каппа-В (NF-кВ);
- факторов роста: фактор роста эндотелия сосудов (VEGF) и трансформирующий фактор роста β (TGF- β).



Рис. Функции эндотелия

#### Оксид азота

Оксид азота (NO), продуцируемый эндотелиальными клетками с помощью эндотелиальной синтазы оксида азота (eNOS), играет важную роль в реализации многих эндотелиальных функций.

Так, NO принимает участие в регулировании сосудистого тонуса. Диффундировав из эндотелиальных клеток, он сразу активирует растворимую гуанилатциклазу (sGC), которая катализирует превращение гуанозинтрифосфата в циклический гуанозинмонофосфат (cGMP), а тот, в свою очередь, — протеинкиназу G (PKG). Последняя обеспечивает фосфорилирование ряда клеточных белков, что способствует сосудистой релаксации.

Антипролиферативное действие NO реализуется посредством сGMP-зависимого ингибирования поступления  $\mathrm{Ca^{2^{+}}}$  в клетку, а также за счет прямого подавления активности аргиназы и орнитиндекарбоксилазы, что уменьшает образование полиамидов, необходимых для синтеза ЛНК.

NO оказывает также антитромботический эффект, диффундируя через мембрану тромбоцитов и ингибируя их агрегацию между собой и адгезию к эндотелию. Имеются в литературе и косвенные доказательства того, что NO может подавлять адгезию полиморфноядерных лейкоцитов к микрососудистому эндотелию (путем ингибирования NF-кB, индуцирующего экспрессию молекул адгезии).

#### Энаотелиальная аисфинкция

Эндотелиальная дисфункция — это системное патологическое состояние, которое обусловлено, прежде всего, снижением активности еNOS и биодоступности NO, и проявляется дисбалансом секретируемых эндотелием паракринных факторов. Она характеризуется одним или несколькими из следующих признаков: снижение эндотелий-зависимой вазодилатации, уменьшение фибринолитической активности, перепроизводство факторов роста, повышенная экспрессия

молекул адгезии и провоспалительных медиаторов, избыточная генерация реактивных форм кислорода (ROS) с развитием окислительного стресса, повышение проницаемости сосудистой стенки.

Эндотелиальная дисфункция может быть результатом ряда патологических состояний и заболеваний (СД, артериальная гипертензия, дислипидемия, атеросклероз, курение и др.), а также способствовать развитию и прогрессированию многих из них.

### Диабетическая нефропатия и эндотелиальная дисфункция

Хроническая гипергликемия, наблюдаемая при СД, запускает целый каскад метаболических нарушений, который помимо прочего включает активацию протеинкиназы С, чрезмерное образование ROS и истощение эндогенных антиоксидантных систем с развитием окислительного стресса, накопление конечных продуктов неферментативного гликозилирования, снижение активности еNOS и биодоступности NO. При СД 
2 типа негативное влияние гипергликемии дополняется 
также воздействием таких факторов, как артериальная 
гипертензия, дислипидемия, инсулинорезистентность 
и хроническое воспаление. В результате все это приводит 
к дисфункции эндотелия и, в конечном итоге, к развитию микро- и макрососудистых осложнений СД, в том 
числе диабетической нефропатии.

ДН называют комплекс поражений артерий, артериол, клубочков и канальцев почек, возникающих в результате нарушения метаболизма углеводов и липидов при СД. При этом осложнении отмечаются гломерулярная гипертрофия, увеличение толщины базальной мембраны капилляров, накопление белков во внеклеточном матриксе, расширение мезангия, потеря подоцитов с постепенным развитием гломерулосклероза и тубулоинтерстициального фиброза.

Для ДН характерны такие клинические проявления, как артериальная гипертензия, отеки, снижение скорости клубочковой фильтрации и альбуминурия. Риск смерти от сердечно-сосудистых заболеваний у больных СД с микроальбуминурией примерно в 7-40 раз выше, чем у лиц соответствующего возраста без СД и патологии почек.

Хотя в развитии и прогрессировании ДН участвуют многочисленные факторы, одна из ключевых ролей в ее патогенезе сегодня отводится окислительному стрессу и эндотелиальной дисфункции.

#### Окислительный стресс и эндотелиальная дисфункция

Термин «окислительный стресс» описывает патологическое состояние, при котором отмечается чрезмерное продуцирование ROS и снижение активности эндогенных механизмов антиоксидантной защиты. Известно несколько ферментов, которые стимулируют образование ROS: НАДФН-оксидаза, альдегидоксидаза, ксантиноксидаза и глюкозооксидаза. При многих заболеваниях, в частности при СД, активность этих ферментов и продукция ROS может существенно увеличиваться.

Эндотелий — одна из важнейших мишеней окислительного стресса. В частности, окислительный стресс повышает проницаемость сосудистой стенки, способствует адгезии лейкоцитов к эндотелию, нарушает сигнальную трансдукцию в эндотелиальных клетках и экспрессию редокс-регулируемых факторов транскрипции (NF-кВ и др.). Однако наиболее важно то, что ROS ускоряют деградацию NO (реакция между ними происходит быстрее, чем инактивация ROS супероксиддисмутазой), а в клетках, которые подвергаются окислительному стрессу, снижается экспрессия eNOS и продукция NO.

Дисбаланс между образованием NO и ROS является ключевым фактором развития диабетической эндотелиальной дисфункции.

#### Потенциальные терапевтические стратегии

Обязательными условиями профилактики развития и прогрессирования диабетических осложнений является модификация образа жизни, которая должна включать рациональное питание, регулярную физическую активность, нормализацию веса, контролируемое потребление натрия, отказ от курения.

Основными направлениями медикаментозной терапии ДН долгое время были только гликемический контроль и ингибирование ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС).

Однако как описано в данной статье, снижение уровня оксида азота, приводящее к развитию эндотелиальной дисфункции, является одним из наиболее важных и в то же время корректируемых факторов риска развития ДН. Поэтому особые надежды возлагаются на терапевтические вмешательства, способные нивелировать факторы повреждения эндотелия и улучшить его функцию. К лекарственным средствам, которые системно улучшают эндотелиальную функцию и способны защищать от развития сосудистых диабетических осложнений, относят: ингибиторы АПФ, статины, метформин, фолиевую кислоту/фолаты, полифенолы и другие антиоксиданты, ингибиторы протеинкиназы С, L-аргинин, тетрагидробиоптерин.

#### Реферативный перевод с англ. Натальи Мищенко

A. Arya, S. Rana, S. Gupta, L. Singh. Endothelial Dysfunction: An Evolving Target in Diabetic Nephropathy. Molecular Enzymology and Drug Targets. 2016. Vol. 2 No. 1.

#### Справка ЗУ

Следует отметить, что система синтеза и высвобождения оксида азота эндотелием обладает значительными резервными возможностями, однако повышенная потребность в NO, как например при СД, приводит к истощению запасов его субстрата — L-аргинина. Восполнить этот дефицит можно с помощью применения препаратов L-аргинина.

В 2009 году Y. Ваі и соавт. представили результаты метаанализа 13 рандомизированных исследований, в которых изучали влияние перорального приема L-аргинина на функциональное состояние эндотелия. Было показано, что прием этого донатора NO даже короткими курсами улучшает функцию эндотелия по сравнению с группой плацебо.

Результаты экспериментального исследования, проведенного недавно Т. Claybaug и коллегами (2014), продемонстрировали эффективность перорального применения L-аргинина в течение 8 недель в предотвращении развития нарушений фильтрационной функции почек наряду с выраженным улучшением толерантности к глюкозе при СД 2 типа.

Первым препаратом L-аргинина, появившимся на украинском фармацевтическом рынке, был Тивортин® («Юрия-Фарм»). Начинать лечение обычно рекомендуется с раствора Тивортина внутривенно капельно, особенно при острых состояниях и выраженной декомпенсации, с дальнейшим переходом на пероральный прием препарата Тивортин® аспартат.

Тивортин® успешно применяется в отечественной клинической практике в течение нескольких лет и подтвердил свою эффективность в ряде клинических исследований. Что касается рассматриваемой проблемы, то представляет интерес исследование М.Н. Кочуевой и соавт. (2016), в котором одна группа пациентов с СД 2 типа и артериальной гипертензией получала только стандартную терапию, а вторая — дополнительно Тивортин® аспартат в течение 4 недель. Помимо улучшения показателей эндотелиальной функции и чувствительности к инсулину Тивортин® обеспечил уменьшение суточной альбуминурии (маркера эндотелиальной дисфункции с поражением почек) на 26,8% по сравнению со снижением на 13,6% в контрольной группе.

# TIBOPTIAH®

## Незаменимый донатор оксида азота







У Вас нет **времени** болеть



www.tivortin.com



