

РОЛЬ ЭНДОТЕЛИАЛЬНОГО ФАКТОРА РОСТА СОСУДОВ В ПАТОГЕНЕЗЕ ДИАБЕТИЧЕСКОЙ НЕФРОПАТИИ

*УО «Белорусский государственный медицинский университет»

**ГУ Республиканский научно-практический центр «Кардиология»

***ГУ Республиканский научно-практический центр «Мать и Дитя»

На сегодняшний день главной причиной терминальной стадии хронической болезни почек в мире является диабетическая нефропатия (ДН) (12). Это обусловлено ростом заболеваемости СД, высокой распространенностью, выраженными нарушениями качества жизни и преждевременной смертью при прогрессии патологии, колоссальными затратами на проведение почечно-заместительной терапии и трансплантации почки (4). Патогенез развития ДН остается не до конца изученным и, с целью понимания возможности патогенетических влияний на прогрессию ДН, обоснованно изучение генетических факторов.

Ключевые слова: сахарный диабет тип 2, диабетическая нефропатия, эндотелиальный фактор роста сосудов, пролиферация клеток, апоптоз клеток.

O.N. Shyshko, T.V. Mokhort, E.E. Konstantinova, N.L. Tsapaeva, K.A. Mosse
THE ROLE OF VASCULAR ENDOTHELIAL GROWTH FACTOR
IN PATHOGENESIS OF DIABETIC NEPHROPATHY

Nowadays diabetic nephropathy is the leading cause of end-stage chronic renal disease worldwide. The complication is caused by several reasons including incidence rate of diabetes, high prevalence rate, considerable disturbance of quality of life, untimely death during disease progression and a great cost of substitutive renal therapy and renal transplantation (4). Pathogenesis of diabetic nephropathy is still uncertain. Investigation of genetic factors is based on understanding of its impact on diabetic nephropathy progression.

Key words: type 2 diabetes, diabetic nephropathy, vascular endothelial growth factor cell proliferation, cell apoptosis.

Согласно данным IDF International Diabetes Federation), число лиц, страдающих сахарным диабетом (СД) 2 типа, увеличится с 366 миллионов в 2011 году до 552 миллионов в 2030 году, что означает прибавку количества пациентов приблизительно на 10 миллионов в год. Несмотря на различия в диагностических подходах верификации ангиопатий, сосудистые осложнения заболевания являются одной из причин преждевременной смерти в большинстве стран мира, так как у значительной части больных сахарным диабетом (50% или более в некоторых исследованиях) на момент постановки диагноза обнаруживается, по крайней мере, одно осложнение (1).

Актуальность проблемы диабетической нефропатии (ДН) обусловлена ростом заболеваемости СД, высокой распространенностью, выраженными нарушениями качества жизни и преждевременной смертью при прогрессии патологии, наконец, колоссальными затратами на проведение почечно-заместительной терапии и трансплантации почки (4). На сегодняшний день главной причиной терминальной стадии хронической болезни почек, как в Европе, так и в США, и Японии, является нефропатия, ассоциированная с СД 2 типа (12) как результат пандемии данного заболевания в мире (4). В исследовании MRFIT (Multiple Risk Factor Intervention Trial) выявили, что у пациентов с СД в 12 раз выше риск развития терминальной стадии почечной недостаточности, а согласно результатам UKPDS (United Kingdom Prospective Diabetes Study) в течение 10 лет у четверти пациентов регистрируется микроальбуминурия (24,9%), у каждого двадцатого – макроальбуминурия (5,3%). У пациентов с ДН повышается риск развития сердечно-сосудистых заболеваний: при повышенном уровне креатинина или при проведении заместительной почечной терапии уровень смертности возрастает на 19,2% в течение года (95% доверительный интервал, 14.0 - 24.4%) (1). Многолетние исследования определили основные и наиболее значимые причины, способствующие развитию и прогрессии ДН, выделив гипергликемию, дислипидемию, системную артериальную гипертензию и развитие внутривисочковой гипертензии. При этом клинически прогрессия ДН характеризуется нарастанием выделения белка с мочой, снижением скорости клубочковой фильтрации и нарастанием в крови азотсодержащих соединений. Морфологические изменения, характеризующие ДН, включают структурные изменения в клубочках - их гипертрофию, увеличение количества межклеточного вещества, истончение базальной мембраны, что в итоге приводит к гломерулосклерозу с образованием телец Киммеля-Уилсона и тубулоинтерстициальному фиброзу и, в результате, прекращению функционирования капиллярного клубочка (8). Традиционно, считается что основа патогенеза ДН – хроническая гипергликемия, однако в течение последних десятилетий пристальное внимание уделяется генетическим факторам, предрасполагающим к развитию микро- и макрососудистых осложнений, так как в клинической практике регистрируются случаи, минимизирующие метаболические влияния. Неоспоримым фактором риска развития осложнений является гипергликемия, что определяет вероятность выявления специфических сосудистых осложнений при первичном установлении диагноза СД 2. В то же время патогенез макро- и микроангиопатий при СД многогранен и детерминирован рядом различных генов. Изучено более 35 генов и более 100 их полиморфизмов,

участвующих в патогенезе сердечно-сосудистых заболеваний на фоне СД (8) и включающих гены, ответственные за синтез компонентов ренин-ангиотензиновой системы (РАС), а также генов VEGF (эндотелиальный фактор роста сосудов), TGF β -1 (трансформирующий ростовой фактор бета-1), PAI-1 (ингибитор активатора плазминогена) и др.

Одним из основных генетических факторов развития ДН и ретинопатии, является усиленная экспрессия гена Vascular Endothelial Growth Factor (эндотелиальный фактор роста сосудов) далее VEGF, расположенного на коротком плече 6 хромосомы (6p21.3). VEGF - один из членов семейства структурно близких между собой белков: VEGF-A, VEGF-B, VEGF-C (также называемый VEGF-2), VEGF-D, и плацентарный фактор роста (PlGF). Медиатором сигналов от VEGF на сосудистый эндотелий являются 3 тирозин-киназных сигнальных рецептора (VEGF рецептор (VEGFR)-1, -2, и-3), как показано на Рисунке 1(15).

При ДН происходит усиление пролиферации, снижение апоптоза клеток, развитие внутривисочковой гипертензии (8). С точки зрения развития микрососудистых осложнений при СД 2 типа, наибольший интерес представляет VEGF-A, который играет ключевую роль в патогенезе (5) микроангиопатий, регулируя пролиферацию эндотелиальных клеток сосудов в различных тканях, включая гломерулярные капилляры (2).

VEGF-A – димерный гликопротеин, осуществляет свое действие посредством тирозинкиназных рецепторов VEGFR1 и VEGFR2, которые находятся преимущественно в эндотелиальных клетках (11). При СД происходит чрезмерная активация VEGFA. Основным источником VEGFA в почках – подоциты и перитубулярные эпителиальные клетки, а рецепторы экспрессируются в эндотелии клубочка, пре- и постгломерулярных сосудах, в меньшей степени в мезангиальных и тубулярных клетках. Связывание VEGF с VEGFR2 приводит к пролиферации клеток, а связывание VEGF и VEGFR1, VEGFR2 - к усилению их миграции (11). Повышают экспрессию VEGF гипергликемия, увеличение внутривисочкового давления, цитокины (эпидермальный

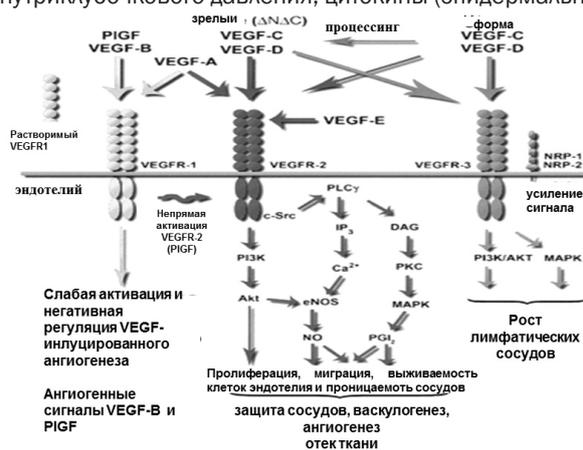


Рис. 1. Связывание членов семейства VEGF с рецепторами на эндотелии и последующий каскад реакций.

DAG = diacylglycerol, диацилглицерол; eNOS = endothelial nitric oxide synthase, эндотелиальная синтаза оксида азота; EPC = endothelial precursor cell, эндотелиальная прекурсорная клетка; IP3 = inositol thsphosphate, инозитол трифосфат; MAPK = mitogen-activated protein kinase, митоген-активированная протеинкиназа; NO = nitric oxide, оксид азота; NRP = neuropilin, нейропинин; PGI2 = prostacyclin, простациклин; PKC = protein kinase C, протеинкиназа C; PLC = phospholipase gamma, гамма фосфолипаза.

фактор роста, фактор роста опухоли-бета, тромбоцитарный фактор роста, инсулиноподобный фактор роста, ангиотензин II, интерлейкин-1, интерлейкин-6 и др.), недостаток NO, простагландины, механический стресс, конечные продукты усиленного гликозилирования, протеинкиназа С, супероксиддисмутаза, эндотелин, тромбоксан, гемокины (14). Кроме того, непосредственно гипергликемия может усиливать пролиферацию клеток. Усиление пролиферации и снижение апоптоза эндотелиальных клеток приводит к гипертрофии почечного клубочка, а также к разобщению связи между клубочком и собирательной трубкой.

Воздействие VEGF на сосудистый гомеостаз зависит от его локальной концентрации, как продемонстрировано на Рисунке 2. Недостаток эндотелиального фактора роста (VEGF)-А приводит к эндотелиальной дисфункции за счет уменьшения образования оксида азота и простаглицина. Очень высокий уровень VEGF-А стимулирует патологический рост сосудов - образование гломерулоидных телец или отек тканей.

В неповрежденной почке VEGF образуется в основном в области подоцитов и висцеральных эпителиальных клеток, а связывание с рецептором происходит в области эндотелиальных клеток клубочков. На I-III стадиях ДН VEGF обнаруживается в различных клетках – эндотелиальных, мезангиальных, моноцитах, макрофагах, при тяжелых повреждениях почек (IV-V стадии ДН) VEGF экспрессируется почти всеми типами гломерулярных клеток. Узелки Киммельстиля-Уилсона почти лишены VEGF, но окружены VEGF-положительными клетками и экспрессия гена практически соответствует таковой в неповрежденном клубочке(8). Однако к этому моменту в почке уже произошли все необратимые изменения.

Связывание VEGF с рецепторами в области эндотелиальных клеток наиболее активно происходит на начальных этапах развития ДН. Усиленная пролиферация клеток, их миграция, снижение апоптоза приводит к увеличению площади клубочка, что сопровождается увеличением скорости клубочковой фильтрации. В норме процессы пролиферации и апоптоза взаимоуравновешены. При СД за счет активации многих факторов вследствие гипергликемии и развития дисфункции эндотелия равновесие сдвигается в сторону пролиферации (16). Разберемся более детально с влиянием повышенного внутриклубочкового давления. При гипергликемии, как было указано выше, происходит активация VEGF – фактора, способствующего



Рис. 2. Биологическая ответная реакция на воздействие VEGF-A у взрослых зависит от локальной концентрации VEGF-A

ангиогенезу. Связывание VEGF и VEGFR2 приводит к пролиферации эндотелиальных клеток клубочков, в результате чего развивается гипертрофия клубочка. При этом увеличивается площадь фильтрации, соответственно увеличивается и коэффициент фильтрации. До конца неизвестен точный механизм повреждения сосудистой стенки при повышении внутриклубочкового давления, но предполагают прямое повреждающее действие повышенного давления на мезангиум и эндотелий из-за усиления напряжения сосудистой стенки. Увеличение диаметра капилляров приводит к повышенному напряжению в капиллярной стенке и, как следствие, повреждению сосуда.

Выявлено, что в течение первых двух лет заболевания у пациентов имеет место образование патологических сосудов. Патологические сосуды при сахарном диабете имеют тонкую стенку и базальную мембрану, а эндотелиальные клетки набухают. Можно предположить, что клетки структурно несостоятельны и способны провоцировать повышенную проницаемость сосудов, что в свою очередь приводит к экстравазации белков плазмы. Таким образом, экстравазация из незрелых сосудов играет первопричинную роль в развитии ДН. За счет увеличения сосудов и их количества происходит гипертрофия почечных клубочков. В ряде исследований Osterby et al. с помощью электронной микроскопии выявил, что «патологические сосуды связаны с усилением гипертрофии клубочков и повышенной частотой окклюзии капилляров клубочков, фибриноидным повреждением, тубулоинтерстициальным повреждением и альбуминурией» (16). Выдвинуто предположение, что накопление матрикса в мезангиальном пространстве снижает общую площадь капиллярного русла, способного к фильтрации, т.о. способствуя потере почечной функции (2).

Однако, не у каждого пациента, страдающего СД 2 типа, развивается ДН, что актуализирует изучение генетической компоненты. Считается, что важно наличие определенного полиморфного варианта для манифестации осложнения. Так, Yang B et al. выявили, что полиморфизм промотора, связанный с inserцией или делецией VEGF –2549 ассоциирован с развитием ДН (17). Согласно результатам исследований M. Buraczynska et al. полиморфизм I/D в области промотора гена VEGF ассоциирован с развитием ретинопатии, но не ДН у пациентов с СД 2 типа (7).

Патогенез ДН остается не до конца изученным и, с целью понимания возможности патогенетических влияний на прогрессию ДН, обоснованно изучение различных аспектов её развития, в том числе генетических факторов.

Литература

1. Adler, AL, Stevens RJ, Manley SE, et al. on behalf of the UKPDS Group. Development and progression of nephropathy in type 2 diabetes: The United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS 64) // *Kidney Int.* – 2003 – Vol.63 – P.225–232.
2. Aiello, LP, Wong J-S. Role of vascular endothelial growth factor in diabetic vascular complications // *Kidney Int.* – 2000 – Vol.58 (Suppl 77) – P.113–119.
3. American Diabetes Association: Standards of medical care in diabetes (Position Statement) // *Diabetes Care.* – 2004 – Vol.27 (Suppl. 1) – P.15–35.
4. Atkins, R. The epidemiology of chronic kidney disease // *Kidney Int.* – 2005 – Vol.67 – P.14–18.
5. Awata, T, Inoue K, Kurihara S et al. A common polymorphism in the 5'-untranslated region of the VEGF gene is associated with diabetic retinopathy in type 2 diabetes // *Diabetes* – 2002 – Vol.51- P.1635–1639.
6. Brancati, FL, Whelton PK, Randall BL, et al. Risk of end-stage renal disease in diabetes mellitus: a prospective cohort study of men

Оригинальные научные публикации

screened for MRFIT. Multiple Risk Factor Intervention Trial // JAMA – 1997 – Vol.278 – P.2069–2074.

7. *Buraczynska*, M, *Ksiazek* P, *Baranowicz-Gaszczyk* I et al. Association of the VEGF gene polymorphism with diabetic retinopathy in type 2 diabetes patients // *Nephrol Dial Transplant*– 2007 – Vol.22 – P.827–832.

8. *Hohenstein*, B, *Hausknecht* B, *Boehmer* K et al. Local VEGF activity but not VEGF expression is tightly regulated during diabetic nephropathy in man // *Kidney International* – 2006 – Vol.69 – P.1654–1661.

9. *IDF Diabetes Atlas*, 2010.

10. *Nakagawa*, T, *Kosugi* T, *Haneda* M et al. Abnormal angiogenesis in diabetic nephropathy // *Diabetes* – 2009 - Vol.58, №7 – P.1471–1478.

11. *Neufeld*, G, *Cohen* T, *Gengrinovitch* S, *Poltorak* Z. Vascular endothelial growth (VEGF) and its receptors // *The FASEB Journal* – 1999 – Vol.13 – P.10–18.

12. *Remuzzi*, G, *Schieppati* A, *Ruggenti* P. Nephropathy in Patients with Type 2 Diabetes // *New England Journal of Medicine*–

2002 – Vol.346 – P.1145–1151.

13. *Schrijvers*, BF, *Flyvbjerg* A. The role of vascular endothelial growth factor (VEGF) in renal pathophysiology // *Kidney International* – 2004 – Vol.65, №6, P.2003–2017.

14. *Vaisman*, N, *Gospodarowicz* D, *Neufeld* G. Characterization of the receptors for vascular endothelial growth factor // *J. Biol. Chem.* – 1990 – Vol.265 – P.19461–19466.

15. *Wolf*, G, *Chen* S, *Ziyadeh* FN. From the periphery of the glomerular capillary wall toward the center of disease: podocyte injury comes of age in diabetic nephropathy // *Diabetes* – 2005 – Vol.54 – P.1626–1634.

16. *Wolf*, G, *Ziyadeh* FN. Molecular mechanisms of diabetic renal hypertrophy // *Kidney International* – 1999 – Vol.56 – P.393–405.

17. *Yang*, B, *Cross* DF, *Ollerenshaw* M et al.: Polymorphisms of the vascular endothelial growth factor and susceptibility to diabetic microvascular complications in patients with type 1 diabetes mellitus // *J Diabetes Complications* – 2003 – Vol.17 – P.1 –6.

Поступила 29.10.2012 г.