

© Н.В.Худякова, И.Ю.Пчелин, А.Н.Шишкин, Н.В.Иванов, О.Н.Василькова, 2015
УДК 616.379-008.64-06[616.153.466+616.12+616.61]

Н.В. Худякова^{1,2}, И.Ю. Пчелин¹, А.Н. Шишкин¹, Н.В. Иванов³, О.Н. Василькова⁴

ГИПЕРГОМОЦИСТЕИНЕМИЯ И КАРДИОРЕНАЛЬНЫЙ АНЕМИЧЕСКИЙ СИНДРОМ ПРИ САХАРНОМ ДИАБЕТЕ

¹ Санкт-Петербургский государственный университет, медицинский факультет, кафедра факультетской терапии, Санкт-Петербург; ²Всероссийский центр экстренной и радиационной медицины им. А.М. Никитова МЧС России, Санкт-Петербург; ³Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова, кафедра эндокринологии им. В.Г. Баранова, Санкт-Петербург; ⁴УО Гомельский государственный медицинский университет, кафедра внутренних болезней №2 с курсом эндокринологии, г. Гомель, Республика Беларусь

N.V. Hudiakova^{1,2}, I.Yu. Pchelin¹, A.N. Shishkin¹, N.V. Ivanov³, O.N. Vasilkova⁴

HYPERHOMOCYSTEINEMIA AND CARDIORENAL ANEMIA SYNDROME IN DIABETES MELLITUS

¹ Department of Faculty Therapy Saint Petersburg State University, ² The Nikiforov Russian Center of Emergency and Radiation Medicine, ³Department of Endocrinology North-West State Medical University named after I.I. Mechnikov, Saint Petersburg, Russia, ⁴ Department of Internal Diseases №2 Gomel State Medical University, Belarus

РЕФЕРАТ

Нарушения метаболизма гомоцистеина ассоциированы с поражением почек и анемией, что вносит дополнительный вклад в формирование микро- и макроангиопатий, являющихся основной причиной инвалидизации и смерти больных с сахарным диабетом (СД). Однако далеко не все аспекты взаимосвязи гипергомоцистеинемии (ГГЦ) и кардиоренального анемического синдрома при патологии углеводного обмена очевидны, поэтому изучение роли и условий реализации эффектов гомоцистеина приобретает особую значимость. В настоящем обзоре рассмотрены патогенетические связи нарушений метаболизма данной аминокислоты с сосудистыми осложнениями, поражением почек и анемией при СД. На основе анализа экспериментальных и клинических исследований последних лет суммированы данные о молекулярно-биологических аспектах влияния ГГЦ на иммунокомпетентные клетки и компоненты ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, роли свободнорадикального окисления, дефицита витаминов и анемии в реализации эффектов гомоцистеина при кардиоренальном анемическом синдроме у пациентов с СД. Обосновано и сформулировано с позиций клинической значимости направление дальнейших исследований. Усовершенствовано патогенетическое обоснование данной проблемы, что открывает новые направления поиска диагностических и терапевтических стратегий при ГГЦ и кардиоренальном анемическом синдроме у пациентов с СД.

Ключевые слова: гипергомоцистеинемия, кардиоренальный анемический синдром, сахарный диабет, диабетическая нефропатия, анемия.

ABSTRACT

Abnormalities of homocysteine metabolism are associated with renal injury and anemia leading to the development and progression of micro- and macrovascular diabetic complications that are the main cause of disability and mortality in patients with diabetes mellitus (DM). Therefore, not all aspects of interaction between hyperhomocysteinemia (HHC) and cardiorenal anemia syndrome in carbohydrate metabolism disorder are evident, so study of realization role and factors of homocystein impact is very important. The present review summarizes the results of global studies and assesses their contribution towards better understanding molecular mechanisms of effects related to abnormalities of homocysteine metabolism. On the basis of recent experimental and clinical data we review molecular aspects of interaction between hyperhomocysteinemia and immunocompetent cells, as well as components of renin-angiotensin-aldosterone system, and the role of oxidative stress, vitamin deficiencies and anemia in realization of homocystein impacts in diabetic patients with cardiorenal anemia syndrome. Clinical rationale is given for declared direction of further studies. Moreover this pathogenic perspective leads to consideration of new pathogenic pathways becoming important diagnostic and therapeutic targets that can be translated into clinical treatment of hyperhomocysteinemia in diabetic patients with cardiorenal anemia syndrome.

Key words: hyperhomocysteinemia, cardiorenal anemia syndrome, diabetes mellitus, diabetic nephropathy, anemia.

Кардиоваскулярные осложнения являются ведущей причиной смерти больных с сахарным диабетом (СД) в мире [1], в связи с чем особую

Пчелин И.Ю. 197227, Санкт-Петербург, пр. Испытателей, д. 6., к. 1. СПбГУ, медицинский факультет. Тел.: +7 921-361-47-00, E-mail: ewan2008@bk.ru

значимость приобретает поиск различных маркеров, ассоциированных с сосудистым поражением у этих пациентов. Гипергомоцистеинемия (ГГЦ) сегодня рассматривается как независимый фактор риска развития и прогрессирования атеросклероза, в том числе у больных с диабетической нефро-

патией (ДН) [2]. Вклад ГГЦ в развитие микро- и макроангиопатии не вызывает сомнений, однако специфические механизмы взаимосвязи ГГЦ с осложнениями сахарного диабета изучены мало. Особый интерес представляет тот факт, что, помимо влияния на прогрессирование сосудистой патологии, ГГЦ имеет патогенетические связи с поражением почек и анемией [3, 4]. Следовательно, изучение взаимоотношений этих состояний позволит расширить существующие представления о кардиоренальном анемическом синдроме при СД и рассмотреть его с новых позиций.

В связи с тем, что основным путем выведения гомоцистеина из организма является почечный, особое значение ГГЦ приобретает при СД, осложненном нефропатией. Нарушение функции почек приводит к снижению ренального клиренса гомоцистеина и повышению его концентрации в крови [5, 6], поэтому нарастающую ГГЦ можно рассматривать как одно из проявлений прогрессирования диабетической нефропатии [3].

Экспериментальные исследования указывают на то, что основными мишенями повреждающего действия гомоцистеина являются эндотелиальные, гладкомышечные клетки сосудов, соединительная ткань, факторы коагуляции, липиды и молекулы, участвующие в регуляции синтеза оксида азота [7].

Окислительный стресс рассматривают в качестве наиболее вероятного патогенетического механизма, с помощью которого реализуются сосудистые эффекты ГГЦ. Выраженность ангиопатии у больных с СД коррелирует с уровнем свободнорадикального окисления, которое стимулируется под действием множества факторов, включая ГГЦ. Активные формы кислорода обладают повреждающим действием на эндотелиоциты клубочков, афферентных и эфферентных артериол и приводят к формированию дисфункции эндотелия, имеющей важное значение в развитии патологии подоцитов и тубулоинтерстиция [8, 9]. Эндотелиальная дисфункция сопровождается сдвигом в системе вазодилатация–вазоконстрикция в сторону последней с дальнейшим формированием интрагломерулярной гипертензии, нарушением барьерной функции эндотелия и повышением его проницаемости. Как известно, ключевую роль в регуляции функции эндотелия играет оксид азота. При сахарном диабете экспрессия эндотелиальной синтазы оксида азота (eNOS) в гломерулах и эндотелиальных клетках афферентных артериол увеличена, но при этом она не коррелирует с активностью данного фермента [8–11]. Для нокаутных по гену eNOS мышей характерно не только раннее утолщение базальной мембраны и появление экспансии

мезангиального матрикса, но также мезангиолизис, образование узелков Киммельстиля–Уилсона, артериоларный гиалиноз, тубулоинтерстициальные изменения и патологический ангиогенез [12]. Важным фактором, влияющим на активность данного фермента при диабетической нефропатии, является гомоцистеин. ГГЦ стимулирует окисление тетрагидриобиптерина – кофактора eNOS, нарушая его связывание с энзимом, а также приводит к увеличению уровня диметиларгинина – эндогенного ингибитора eNOS, чем способствует снижению выработки оксида азота eNOS и нарушению функции эндотелия. Предполагается также, что ГГЦ ассоциирована с увеличением активности индуцибельной синтазы оксида азота (iNOS) и последующим повышением продукции пероксинитрита и супероксид-аниона, обладающего выраженным цитотоксическим действием [13–15]. Помимо активизации прооксидантных ферментов ГГЦ способствует также поддержанию окислительного стресса посредством снижения уровней антиокислительных ферментов – супероксиддисмутазы и глутатионпероксидазы [7]. В конечном итоге вышеперечисленные эффекты приводят к функциональному угасанию, апоптозу и десквамации эндотелиальных клеток, угнетению их регенерации [7, 15–17]. Более того, происходит формирование порочного круга: апоптоз эндотелиоцитов увеличивает дефицит оксида азота, локальную экспрессию цитокинов и привлечение моноцитов в субэндотелиальное пространство, стимулирует высвобождение прокоагулянтов, в частности, из телец Вейбеля–Паладе, что приводит к интрагломерулярной гипертензии, повышению проницаемости гломерулярной базальной мембраны и формированию тромботических микроангиопатий при СД [8, 18].

Важными аспектами влияния ГГЦ на прогрессирование ДН является как привлечение моноцитов, так и дифференцировка и созревание макрофагов костного мозга, периферических тканей и сосудистой стенки [19]. В частности, особая роль в реализации этих эффектов отводится макрофагам провоспалительного фенотипа M1, активация которых приводит к выработке ими цитокинов, хемокинов и других медиаторов воспаления, которые, в свою очередь, способствуют привлечению новых макрофагов [20] и усугублению воспалительного процесса. Экспериментально доказано, что выработка активных форм кислорода при ГГЦ ассоциирована с повышением продукции провоспалительных цитокинов, играющих важную роль в патогенезе ДН: интерлейкина-1 (ИЛ-1), интерлейкина-6 (ИЛ-6), моноцитарного хемоаттрактантного протеина (MCP-1), фактора некроза опухолей альфа (ФНО-

альфа) [19, 21]. Гиперпродукция ИЛ-1 у животных с СД связана с увеличенной экспрессией адгезивной молекулы сосудистых клеток и Е-селектина. В свою очередь, повышенные уровни адгезивных молекул ассоциированы с инфильтрацией клубочков Th1 [22]. В экспериментах на модели СД у животных в гломерулах и сыворотке крови выявляется повышенное содержание адгезивной молекулы сосудистых клеток и Е-селектина [23–26]. Особое внимание сейчас уделяется изучению роли ИЛ-6, который является особенно мультифункциональным и вырабатывается различными типами клеток, в том числе моноцитами, лимфоцитами, фибробластами, эндотелиальными и мезангиальными клетками, вовлеченными в патогенез ангиопатии и нефропатии при СД [27–29]. Повышенная экспрессия мРНК ИЛ-6 выявляется в гломерулярных и мезангиальных клетках и ассоциирована с повреждением почек при ДН посредством влияния на продукцию адгезивных, хемоаттрактантных молекул и высвобождением провоспалительных цитокинов [30–32]. Экспериментально установлено наличие положительной корреляции между уровнями гомоцистеина и ИЛ-6 [19]. ФНО-альфа – провоспалительный цитокин с широким спектром биологического действия, вырабатываемый различными типами клеток, включая клетки проксимальных канальцев, мезангиальные клетки, клубочковые эпителиоциты и эндотелиальные клетки [33]. Повышение продукции ФНО-альфа, которое наблюдается в условиях ГГЦ, ассоциировано с пролиферацией клеток различных типов, синтезом хемокинов и адгезивных молекул [34]. ГГЦ поддерживает системное воспаление как активацией провоспалительных молекул, так и снижением экспрессии противовоспалительных молекул, в частности, фактора ингибирования миграции макрофагов [35]. Экспериментально доказано, что экскреция цитокинов с мочой непосредственно отражает интраренальное повреждение и роль гомоцистеин-опосредованного воспаления в развитии микрососудистой патологии при СД [36].

Ещё одним механизмом провоспалительного действия ГГЦ является влияние на отдельные компоненты ренин-ангиотензин-альдостерон системы. Данные литературы указывают на существование рецепторов к ренину в различных органах, в частности, в сердце, сосудах и почках, что отражает наличие локальной продукции ангиотензинов в данных органах [15, 37]. Активация этих рецепторов также стимулирует митоген-активируемые киназы, регулирующие процессы пролиферации и апоптоза с последующим формированием сосу-

дистой дисфункции [15, 38, 39]. Однако наиболее выраженные изменения сосудистого гомеостаза обусловлены действием ангиотензина-2. В настоящее время показано, что у человека, помимо АПФ-зависимого пути преобразования ангиотензина-1 в ангиотензин-2, существуют альтернативные пути – с участием химаз, катепсина G, тонина и других сериновых протеаз. В различных органах и тканях преобладает либо АПФ-зависимый, либо альтернативные пути образования ангиотензина-2. Считается, что в почке около 40% приходится на АПФ-независимое образование ангиотензина-2. Известно также, что при ДН содержание химаз увеличивается вдвое [40]. Полагают, что именно активация альтернативных путей образования ангиотензина-2 играет большую роль в процессах сосудистого ремоделирования. Действительно, данные литературы последних лет также указывают на связь химаз со структурной перестройкой, опосредованной индукцией активности матриксных металлопротеиназ [15, 17, 41]. Более того, дегрануляция тучных клеток под влиянием ГГЦ посредством окислительного стресса способствует увеличению экспрессии в тучных клетках химазы [42], которая, по-видимому, также ассоциирована с гиперпродукцией ангиотензина-2 и последующим прогрессированием почечного повреждения. Индуцированные ангиотензином-2 эффекты запускают цепочку событий со стимуляцией макрофагов и синтезом факторов роста, что было показано в том числе и при ДН [43]. Наиболее выраженные провоспалительные эффекты ангиотензина-2 опосредованы влиянием на его рецептор первого типа (АТ-1). Экспериментальные данные указывают на то, что именно посредством воздействия на данный рецептор гомоцистеин активизирует ренин-ангиотензин-альдостероновую систему [44]. В мезангиальной клетке при активации рецептора АТ-1 увеличивается синтез и уменьшается деградация внеклеточного матрикса, повышается экспрессия факторов роста. В подоцитах через данный рецептор стимулируется сокращение их ножек, регулируется клубочковая фильтрация. В эндотелиальных клетках клубочков крысы рецептор АТ-1 участвует в синтезе хемокина RANTES [45]. Взаимосвязь ГГЦ, ренин-ангиотензин-альдостероновой системы и почечного гомеостаза в настоящее время активно обсуждается. Экспериментально подтверждена гомоцистеин-индуцированная активация АТ-1 с последующей стимуляцией синтеза матриксных металлопротеиназ 2, 9 и образования коллагена 1 типа посредством ERK1/2 и STAT3 сигнальных каскадов [44, 46, 47]. Также доказана гомоцистеин-

опосредованная модуляция активности тканевых ингибиторов матриксных металлопротеиназ [48], что ассоциировано с формированием гломерулосклероза. Более того, ГГЦ вносит вклад в ренальную дисфункцию посредством действия на ростовые факторы, однако нет однозначного мнения о ее влиянии на ангиогенез при СД. С одной стороны, ГГЦ ингибирует сосудистый эндотелиальный фактор роста напрямую [49, 50] и опосредованно через увеличение продукции антиангиогенных веществ – эндостатина и ангиостатина [43, 51], тем самым обеспечивая торможение пролиферации клеток и ангиогенеза. Поскольку сосудистый эндотелиальный фактор роста широко экспрессируется в почечной ткани, последствия его ингибирования могут приводить к ренальной дисфункции [8, 52]. С другой стороны – активизация AT-1-рецепторов и дефицит оксида азота, наблюдаемые при ГГЦ, наоборот, ассоциированы с усилением ангиогенеза. Однако с учетом того, что в данном случае ангиогенез является несовершенным (патологическим), ГГЦ может вносить вклад в прогрессирование сосудистых осложнений при СД и формирование гломерулосклероза. Кроме того, данные литературы указывают на гомоцистеин-опосредованную регуляцию тромбоцитарного интегрина альфа-IIb/бета-3, участвующего в агрегации тромбоцитов [53], что может также вносить вклад в формирование тромботических ангиопатий при СД.

Неоднозначна роль макрофагов фенотипа M2a и их взаимосвязь с ГГЦ при ДН. С одной стороны, макрофаги M2a участвуют в активации реакций Th2-типа и обладают профиброгенными свойствами [54]. В частности, было показано, что клетки этого фенотипа регулируют рост соединительной ткани, а также способствуют привлечению эозинофилов в очаг поражения (возможно, за счет выделения лейкотриена B₄, описанного у мышей) [55], таким образом способствуя воспалительной реакции и ремоделированию. С другой стороны – макрофаги фенотипа M2 могут проявлять противовоспалительное действие. В очагах атеросклероза обнаруживается положительная корреляция экспрессии M2-маркеров и PPAR-гамма (ядерного рецептора, контролирующего макрофагальное воспаление). Активация PPAR-гамма вызывает дифференцировку моноцитов преимущественно по M2-типу, не влияя на экспрессию M2-маркеров в покоящихся или M1-макрофагах, а также в атеросклеротических очагах [56]. Установлено гомоцистеин-опосредованное снижение уровней PPAR-гамма в моноцитах [57]. С учетом того, что PPAR-гамма также экспрессируется в мезангиаль-

ных, тубулярных и интерстициальных почечных клетках и оказывает нефропротективное действие за счет торможения активации STAT-1, способствующего продукции компонентов внеклеточного матрикса [26, 58], ГГЦ может вносить вклад в формирование гломерулосклероза при ДН.

Установлено, что ГГЦ ассоциирована не только с дифференцировкой макрофагов по провоспалительному подтипу, но также с конверсией противовоспалительных макрофагов M2 в M1-подтип [46]. К настоящему моменту в литературе представлено мало информации относительно внутриклеточных механизмов, определяющих поляризацию макрофагов по фенотипам M1 и M2. Показано, что нуклеарный фактор κB (NF- κB) играет важную роль в классической поляризации макрофагов по фенотипу M1 [59]. В то же время, NF- κB сегодня рассматривается как ключевой транскрипционный фактор в патогенезе ДН. Активация данного регулятора генной экспрессии при ДН запускается различными стимулами, включая воздействие ангиотензина-2, цитокинов и реактивных форм кислорода, продукция которых повышается, в том числе и при ГГЦ. В свою очередь, активизация сигнального пути NF- κB приводит к увеличению экспрессии цитокинов, адгезивных молекул, индуцибельной синтазы оксида азота, различных острофазовых белков и ферментов, усугубляющих воспалительный процесс в почке [60]. Экспериментально подтверждено увеличение продукции моноцитарного хемоаттрактантного протеина-1 в почках в условиях ГГЦ посредством активации NF- κB [61]. Активация редокс-чувствительных митоген-активируемых киназ (МАРК) ассоциирована с формированием тубулоинтерстициального, подоцитарного и мезангиального повреждения [62, 63]. Кроме того, описана ядерная транслокация NF- κB при активизации протеинкиназы C вследствие гипергликемии в мезангиальных клетках [64]. Активность данного фермента также может регулироваться свободнорадикальным окислением, которое стимулируется в условиях ГГЦ.

Другим важным аспектом патогенеза сердечно-сосудистых осложнений у пациентов с ДН является анемия, которая имеет сложный генез [65]. Не вызывает сомнений, что и анемия, и ГГЦ могут служить независимыми предикторами высокого риска сердечно-сосудистых событий и прогрессирования хронических осложнений СД. Вместе с тем, между этими состояниями есть много патогенетических связей, имеющих отношение к обмену витамина B₁₂, фолиевой кислоты и железа, а также к системному воспалению.

Известно, что важную роль в метаболизме гомоцистеина выполняют кофакторы, в частности, фолиевая кислота и витамин B_{12} . Пути биотрансформации гомоцистеина включают реакцию реметилирования до метионина, требующую наличия фолата и витамина B_{12} . В свою очередь, метионин преобразуется в S-аденозилметионин, являющийся универсальным донором метильной группы в реакциях метилирования ДНК и РНК. Полагают, что нарушение метилирования ДНК вследствие дефицита витамина B_{12} и фолиевой кислоты связано с высокими метаболическими рисками [66]. Исследования последних лет указывают на то, что гиповитаминоз B_{12} ассоциирован с сердечно-сосудистой патологией не только посредством ГГЦ, но и за счёт прямого действия на липидный профиль из-за увеличения экспрессии белков, связывающих стеринный регуляторный элемент (SREBPs), рецептора липопротеинов низкой плотности (LDLR) и повышения активности 3-гидрокси-3-метил-глутарил-КоА-редуктазы. Экспериментальные исследования единогласно свидетельствуют о снижении выраженности оксидативного стресса и продукции хемокинов, индуцированных ГГЦ, при восполнении дефицита витамина B_{12} и фолиевой кислоты [67, 68]. Однако атерогенное влияние ГГЦ при витаминдефицитных состояниях остается не до конца изученным. Не вполне ясным остается отсутствие значимого уменьшения сердечно-сосудистого риска при снижении уровня гомоцистеина на фоне коррекции дефицита витамина B_{12} и фолиевой кислоты [69]. Также не выявлено повышения сердечно-сосудистого риска у лиц с ГГЦ, обусловленной мутацией гена 5,10-метилентетрагидрофолатредуктазы (полиморфизм C677T, генотип TT) [70]. Неоднозначность полученных результатов требует дальнейших исследований для уточнения роли витаминдефицитных состояний и условий реализации проатерогенных эффектов ГГЦ у пациентов с анемией при диабетической нефропатии.

Неоднозначна взаимосвязь обмена железа и обмена гомоцистеина. У пациентов с анемией при ДН может наблюдаться как дефицит железа, так и его избыточное содержание в организме. J.E. Baggott и T. Tamura (2015) установлено наличие железозависимой конверсии аденозилгомоцистеина, цистатионина (in vitro) и метионина (in vivo) в гомоцистеин [71]. Другие данные указывают на положительную корреляцию между сывороточным железом и гомоцистеином плазмы крови у мужчин с инфарктом миокарда и здоровых лиц [72], а также между гомоцистеином и ферритином [73]. У пациентов с

анемией, имеющих повышенный уровень железа, железозависимая конверсия предшественников и метаболитов гомоцистеина может вносить вклад в формирование сердечно-сосудистых осложнений. Также в последние годы активно изучается роль ключевого регулятора метаболизма железа – гепсидина. Как известно, гепсидин в настоящее время рассматривается как основной медиатор в патогенезе анемии хронических заболеваний в связи с его способностью тормозить абсорбцию железа в тонкой кишке и высвобождение железа из макрофагов [74, 75]. Регуляция секреции гепсидина осуществляется, с одной стороны, уровнем железа в организме, наличием анемии, состоянием эритропоэза, а с другой стороны – провоспалительными цитокинами и функциональным состоянием органов, участвующих в обмене железа. Дефицит железа, анемия, угнетение эритропоэза, несмотря на достаточное количество депонированного железа, снижают продукцию гепсидина [74]. Повышение уровня провоспалительных цитокинов при ДН (в частности, гиперпродукция ИЛ-6) стимулирует экспрессию мРНК гепсидина [74, 75]. Снижение почечного клиренса гепсидина при хронической болезни почек также может вносить вклад в генез анемии при ДН [65]. Работ, посвященных изучению взаимодействия гомоцистеина и гепсидина, в настоящее время нет. Очевидно наличие взаимосвязи, опосредованной окислительным стрессом и провоспалительными цитокинами, однако могут существовать и другие механизмы.

Современные исследования также указывают на то, что посредством воздействия на N-метил-D-аспартатный рецептор эритроцитов (NMDAR) гомоцистеин способен вызывать гемолиз. Активация данного рецептора связана с изменением уровня внутриклеточного кальция и последующей пролиферацией эндотелиоцитов, гладкомышечных клеток сосудов, тромбообразованием, а также с повышением вероятности развития анемии, являющейся дополнительным фактором риска сердечно-сосудистых осложнений у пациентов с диабетическим поражением почек [76]. Также исследования in vitro показали, что вероятность гемолиза выше при сочетании дефицита витамина B_{12} и высокого уровня гомоцистеина [77]. E. Zittan и соавт. (2007) установлено повышение риска развития B_{12} -дефицитной анемии у лиц с ГГЦ, обусловленной мутацией гена 5,10-метилентетрагидрофолатредуктазы (полиморфизм C677T, генотип TT) [78]. Из-за прооксидантного действия гомоцистеин предложено рассматривать в качестве гемолитического токсина. Молекулярные механиз-

мы развития гемолиза при ГГЦ в настоящее время уточняются. В качестве одного из потенциальных механизмов рассматривается окисление сульфгидрильной группы гемоглобина и возникновение его внутриэритроцитарной преципитации [77].

Развитие анемии у пациентов с СД также связано с воздействием на гемопоэз провоспалительных цитокинов (ФНО-альфа, ИЛ-1, ИЛ-6 и других). Их эффекты обусловлены влиянием на пролиферацию и дифференцировку эритроидных клеток в костном мозге, продукцию ЭПО в почках и метаболизм железа [65]. Массивная макрофагальная инфильтрация при ДН также ассоциирована с высвобождением SH_2 -содержащей инозитол-3'-фосфатазы (SHIP), участвующей в поляризации макрофагов. Данный фермент подавляет пролиферацию, жизнеспособность и активацию гемопоэтических клеток за счет транслокации к мембране и гидролиза вторичного мессенджера фосфатидилинозитол-3-киназы (PI3K) фосфатидилинозитол-3,4,5-трифосфата до фосфатидилинозитол-3,4-дифосфата [58]. Более того, экспериментально доказан гомоцистеин-индуцированный апоптоз костномозговых мезенхимальных стволовых клеток, способных к дифференцировке в различные клеточные линии, в том числе в нефроциты, кардиомиоциты и эндотелиоциты. Запуск апоптотических процессов в условиях ГГЦ связан с деполяризацией мембраны митохондрий и высвобождением цитохрома С, являющегося триггером активации каспаз [79].

Таким образом, ГГЦ через различные точки приложения вносит свой вклад в формирование сосудистых поражений при СД. Несмотря на отсутствие полного понимания механизмов, с помощью которых реализуются эффекты ГГЦ, ее ассоциация с формированием и прогрессированием диабетической нефропатии, анемией и сердечно-сосудистыми осложнениями очевидна. Неоднозначность и недостаточность полученных к настоящему моменту результатов исследований требует уточнения механизмов и условий реализации сосудистых эффектов ГГЦ у пациентов с кардиоренальным анемическим синдромом при СД.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

- Selvin E, Rawlings AM, Lutsey P et al. Fructosamine and Glycated Albumin and the Risk of Cardiovascular Outcomes and Death. *Circulation* 2015; 28. In press
- Aso Y. Cardiovascular disease in patients with diabetic nephropathy. *Curr Mol Med* 2008; 8 (6): 533-543
- Mao S, Xiang W, Huang S, Zhang A. Association between homocysteine status and the risk of nephropathy in type 2 diabetes mellitus. *Clin Chim Acta* 2014; 431: 206-210
- Wang G, Dai J, Mao et al. Folic acid reverses hyper-responsiveness of LPS-induced chemokine secretion from monocytes in patients with hyperhomocysteinemia. *Atherosclerosis* 2005; 179 (2): 395-402
- Смирнов АВ, Добронравов ВА, Голубев РВ и др. Распространенность гипергомоцистеинемии в зависимости от стадии хронической болезни почек. *Нефрология* 2005; 9 (2): 48-52 [Smirnov AV, Dobronravov VA, Golubev RV i dr. Rasprostranennost' gipergomocisteinemii v zavisimosti ot stadii hronicheskoi bolezni почек. *Nefrologija* 2005; 9 (2): 48-52]
- Ruan L, Chen W, Srinivasan SR et al. Plasma homocysteine is adversely associated with glomerular filtration rate in asymptomatic black and white young adults: the Bogalusa heart study. *Eur J Epidemiol* 2009; 24 (6): 315-319
- Steed MM, Tyagi SC. Mechanisms of cardiovascular remodeling in hyperhomocysteinemia. *Antioxid Redox Signal* 2011; 15 (7): 1927-1943
- Nakagawa T, Tanabe K, Croker BP et al. Endothelial dysfunction as a potential contributor in diabetic nephropathy. *Nat Rev Nephrol* 2011; 7 (1): 36-44
- Смирнов АВ, Петрищев НН, Мнускина ММ и др. Дисфункция эндотелия и апоптоз на ранних стадиях хронической болезни почек. *Тер арх* 2012; 84(6): 9-15 [Smirnov AV, Petrishchev NN, Mnuskina MM et al. Disfunktsiia e'ndotelii i apoptoz na rannikh stadiakh khronicheskoi' bolezni почек. *Ter arh* 2012; 84(6): 9-15]
- Hohenstein B, Hugo CP, Hausknecht B et al. Analysis of NO-synthase expression and clinical risk factors in human diabetic nephropathy. *Nephrol Dial Transplant* 2008; 23 (4): 1346-1354
- Sugimoto H, Shikata K, Matsuda M et al. Increased expression of endothelial cell nitric oxide synthase (eNOS) in afferent and glomerular endothelial cells is involved in glomerular hyperfiltration of diabetic nephropathy. *Diabetologia* 1998; 41 (12): 1426-1434
- Nakagawa T, Sato W, Glushakova O et al. Diabetic endothelial nitric oxide synthase knockout mice develop advanced diabetic nephropathy. *J Am Soc Nephrol* 2007; 18 (2): 539-550
- Leung TM, Tipoe GL, Liong EC et al. Endothelial nitric oxide synthase is a critical factor in experimental liver fibrosis. *Int J Exp Pathol* 2008; 89 (4): 241-250
- Малахов ВА, Завгородняя АН, Лычко ВС и др. Проблема оксиду азоту в неврологии: Монография. Вид-во СумДПУ им. А.С. Макаренка, Суми, 2009; 83-84 [Malahov VA, Zavgorodnjaja AN, Lychko VS i dr. Problema oksidu azotu v neurologii: Monografija. Vid-vo SumDPU im. A.S. Makarenka, Sumi, 2009; 83-84]
- Иванов НВ, Фогт СН, Худякова НВ. Артериальная гипертензия с позиций нейроиммуноэндокринологии. *Артериальная гипертензия* 2014; 20 (5): 349-354 [Ivanov NV, Fogt SN, Hudjakova NV. Arterial'naja gipertenzija s pozicij nejroimmunojendokrinologii. *Arterial'naja gipertenzija* 2014; 20 (5): 349-354]
- Faraci FM. Hyperhomocysteinemia: a million ways to lose control. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2003; 23 (3): 371-373
- Худякова НВ, Шишкин АН, Пчелин ИЮ, Иванов НВ. Механизмы влияния эстрогенов на сердечно-сосудистую систему. *Вестн. С.-Петерб. ун-та Сер 11* 2015; (1): 13-24 [Hudjakova NV, Shishkin AN, Pchelin IJu, Ivanov NV. Mehanizmy vlijaniya jestrogenov na serdechno-sosudistuju sistem. *Vestn. S.-Peterb. un-ta Ser 11* 2015; (1): 13-24]
- Agrawal NK, Kant S. Targeting inflammation in diabetes: Newer therapeutic options. *World J Diabetes* 2014; 5(5): 697-710
- Zhang D, Fang P, Jiang X et al. Severe hyperhomocysteinemia promotes bone marrow-derived and resident inflammatory monocyte differentiation and atherosclerosis in LDLr/CBS-deficient mice. *Circ Res* 2012; 111 (1): 37-49
- Martinez FO, Gordon S, Locati M, Mantovani A. Transcriptional profiling of the human monocyte-to-macrophage differentiation and polarization: new molecules and patterns of gene expression. *J Immunol* 2006; 177 (10): 7303-7311
- Meng S, Ciment S, Jan M et al. Homocysteine induces inflammatory transcriptional signaling in monocytes. *Front Biosci (Landmark Ed)* 2013; 18: 685-695
- Odobasic D, Kitching AR, Tipping PG, Holdsworth SR. CD80 and CD86 costimulatory molecules regulate crescentic

- glomerulonephritis by different mechanisms. *Kidney Int* 2005; 68 (2): 584-594
23. Jude EB, Douglas JT, Anderson SG et al. Circulating cellular adhesion molecules ICAM-1, VCAM-1, P- and E-selectin in the prediction of cardiovascular disease in diabetes mellitus. *Eur J Intern Med* 2002; 13 (3): 185-189
24. Albertini JP, Valensi P, Lormeau B et al. Elevated concentrations of soluble E-selectin and vascular cell adhesion molecule-1 in NIDDM. Effect of intensive insulin treatment. *Diabetes Care* 1998; 21 (6): 1008-1013
25. Nakamura K1, Yamagishi S, Adachi H et al. Serum levels of soluble form of receptor for advanced glycation end products (sRAGE) are positively associated with circulating AGEs and soluble form of VCAM-1 in patients with type 2 diabetes. *Microvasc Res* 2008; 76 (1): 52-56
26. Wada J, Makino H. Inflammation and the pathogenesis of diabetic nephropathy. *Clin Sci (Lond)* 2013; 124 (3): 139-152
27. Hirano T, Akira S, Taga T, Kishimoto T. Biological and clinical aspects of interleukin 6. *Immunol Today* 1990; 11 (12): 443-449
28. Horii Y, Muraguchi A, Iwano M et al. Involvement of IL-6 in mesangial proliferative glomerulonephritis. *J Immunol* 1989; 143 (12): 3949-3955
29. Kitamura A, Hasegawa G, Obayashi H et al. Interleukin-6 polymorphism (-634C/G) in the promotor region and the progression of diabetic nephropathy in type 2 diabetes. *Diabet Med* 2002; 19 (12): 1000-1005
30. Zikou X, Tellis CC, Rousouli K et al. Differential membrane expression of Toll-like receptors and intracellular cytokine induction in peripheral blood monocytes of patients with chronic kidney disease and diabetic nephropathy. *Nephron Clin Pract* 2014; 128 (3-4): 399-406
31. Ishihara K, Hirano T. IL-6 in autoimmune disease and chronic inflammatory proliferative disease. *Cytokine Growth Factor Rev* 2002; 13 (4-5): 357-368
32. Suzuki D, Miyazaki M, Naka R et al. In situ hybridization of interleukin 6 in diabetic nephropathy. *Diabetes* 1995; 44 (10): 1233-1238
33. Imaizumi T, Itaya H, Fujita K et al. Expression of tumor necrosis factor- α in cultured human endothelial cells stimulated with lipopolysaccharide or interleukin-1 α . *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2000; 20 (2): 410-415
34. Nakamura A, Johns EJ, Imaizumi A et al. Effect of beta(2)-adrenoceptor activation and angiotensin II on tumour necrosis factor and interleukin 6 gene transcription in the rat renal resident macrophage cells. *Cytokine* 1999; 11 (10): 759-765
35. Noels H, Bernhagen J, Weber C. Macrophage migration inhibitory factor: a noncanonical chemokine important in atherosclerosis. *Trends Cardiovasc Med* 2009; 19 (3): 76-86
36. Vaidya VS, Niewczas MA, Ficociello LH et al. Regression of microalbuminuria in type 1 diabetes is associated with lower levels of urinary tubular injury biomarkers, kidney injury molecule-1, and N-acetyl- β -D-glucosaminidase. *Kidney Int* 2011; 79 (4): 464-470
37. Nguyen G, Delarue F, Burckli C et al. Pivotal role of the renin/prorenin receptor in angiotensin II production and cellular responses to renin. *J Clin Invest* 2002; 109 (11): 1417-1427
38. Becher UM, Endtmann C, Tiyerili V et al. Endothelial damage and regeneration: the role of the renin-angiotensin-aldosterone system. *Curr Hypertens Rep* 2011; 13 (1): 86-92
39. Huang Y, Noble NA, Zhang J et al. Renin-stimulated TGF- β 1 expression is regulated by a mitogen-activated protein kinase in mesangial cells. *Kidney Int* 2007; 72 (1): 45-52
40. Топчий ІІ, Денисенко ВП, Несен АО. Стан гемодинаміки та показників активності ферменту АПФ незалежного шляху утворення ангіотензину ІІ у хворих на цукровий діабет із артеріальною гіпертензією та нефропатією в динаміці лікування кардіологом та кардіологом. *Мистецтво лікування* 2003; (6): 55-60 [Топчий ІІ, Денисенко ВП, Несен АО. Стан гемодинаміки та показників активності ферменту АПФ незалежного шляху утворення ангіотензину ІІ у хворих на цукровий діабет із артеріальною гіпертензією та нефропатією в динаміці лікування кардіологом та кардіологом. *Мистецтво лікування* 2003; (6): 55-60]
41. Levick SP, Meléndez GC, Plante E et al. Cardiac mast cells: the centrepiece in adverse myocardial remodelling. *Cardiovasc Res* 2011; 89 (1): 12-19
42. Fujimi K, Uehara Y, Abe S et al. Homocysteine-induced oxidative stress upregulates chymase in mouse mastocytoma cells. *Hypertens Res* 2010; 33 (2): 149-154
43. Топчий ІІ. Воспалительный компонент при диабетической нефропатии - новые возможности в ренопротекции? *Український тер журн* 2005; (1): 93-99 [Топчий ІІ. Воспалительный компонент при диабетической нефропатии - новые возможности в ренопротекции? *Український терapeutichnij zhurnal* 2005; (1): 93-99]
44. Sen U, Herrmann M, Herrmann W, Tyagi SC. Synergism between AT1 receptor and hyperhomocysteinemia during vascular remodeling. *Clin Chem Lab Med* 2007; 45 (12): 1771-1776
45. Burns KD. Angiotensin II and its receptors in the diabetic kidney. *Am J Kidney Dis* 2000; 36 (3): 449-467
46. Vacek TP, Rehman S, Neamtu D, et al. Matrix metalloproteinases in atherosclerosis: role of nitric oxide, hydrogen sulfide, homocysteine, and polymorphisms. *Vasc Health Risk Manag* 2015; 11: 173-183
47. Sen U, Rodriguez WE, Tyagi N et al. Ciglitazone, a PPAR- γ agonist, ameliorates diabetic nephropathy in part through homocysteine clearance. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2008; 295 (5): E1205-E1212
48. Solini A, Santini E, Nannipieri M, Ferrannini E. High glucose and homocysteine synergistically affect the metalloproteinases-tissue inhibitors of metalloproteinases pattern, but not TGF β expression, in human fibroblasts. *Diabetologia* 2006; 49 (10): 2499-2506
49. Ferrara N, Gerber HP, LeCouter J. The biology of VEGF and its receptors. *Nat Med* 2003; 9 (6): 669-676
50. Pushpakumar SB, Kundu S, Metreveli N, Sen U. Folic acid mitigates angiotensin-II-induced blood pressure and renal remodeling. *PLoS One* 2013; 8 (12): e83813
51. Hajitou A, Grignet C, Devy L et al. The antitumoral effect of endostatin and angiostatin is associated with a down-regulation of vascular endothelial growth factor expression in tumor cells. *FASEB J* 2002; 16 (13): 1802-1804
52. Advani A, Kelly DJ, Advani SL et al. Role of VEGF in maintaining renal structure and function under normotensive and hypertensive conditions. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2007; 104 (36): 14448-14453
53. McGarrigle SA, O'Neill S, Walsh GM et al. Integrin β (IIB) α 3 exists in an activated state in subjects with elevated plasma homocysteine levels. *Platelets* 2011; 22 (1): 65-73
54. Anders HJ, Ryu M. Renal microenvironments and macrophage phenotypes determine progression or resolution of renal inflammation and fibrosis. *Kidney Int* 2011; 80 (9): 915-925
55. Kreider T, Anthony RM, Urban JF Jr, Gause WC. Alternatively activated macrophages in helminth infections. *Curr Opin Immunol* 2007; 19 (4): 448-453
56. Bouhrel MA, Derudas B, Rigamonti E et al. PPAR γ activation primes human monocytes into alternative M2 macrophages with anti-inflammatory properties. *Cell Metab* 2007; 6 (2): 137-143
57. Yideng J, Zhihong L, Jiantuan X et al. Homocysteine mediated PPAR α , γ DNA methylation and its potential pathogenic mechanism in monocytes. *DNA Cell Biol* 2008; 27 (3): 143-150
58. Tang SC, Yiu WH, Lin M, Lai KN. Diabetic nephropathy and proximal tubular damage. *J Ren Nutr* 2015; 25 (2): 230-233
59. Монастирська ЕА, Лямина СВ, Малышев ІЮ. М1 і М2 фенотипи активированих макрофагов і їх роль в імунному ответі і патології. *Патогенез* 2008; 6 (4): 31-39 [Monastyrskaja EA, Ljamina CV, Malyshev IYu. M1 i M2 fenotipy aktivirovannyh makrofagov i ih rol' v immunnom otvete i patologii. *Patogenez* 2008; 6 (4): 31-39]
60. Lee FT, Cao Z, Long DM et al. Interactions between angiotensin II and NF- κ B-dependent pathways in modulating macrophage infiltration in experimental diabetic nephropathy. *J Am Soc Nephrol* 2004; 15 (8): 2139-2151
61. Hwang SY, Woo CW, Au-Yeung KK et al. Homocysteine stimulates monocyte chemoattractant protein-1 expression in the

kidney via nuclear factor-kappaB activation. *Am J Physiol Renal Physiol* 2008; 294 (1): F236-F244

62. Kumagai H, Katoh S, Hirosawa K et al. Renal tubulointerstitial injury in weanling rats with hyperhomocysteinemia. *Kidney Int* 2002; 62 (4): 1219-1228

63. Ingram AJ, Krepinsky JC, James L et al. Activation of mesangial cell MAPK in response to homocysteine. *Kidney Int* 2004; 66 (2): 733-745

64. Kumar A, Hawkins KS, Hannan MA, Ganz MB. Activation of PKC-beta (I) in glomerular mesangial cells is associated with specific NF-kappaB subunit translocation. *Am J Physiol Renal Physiol* 2001; 281 (4): F613-F619

65. Пчелин ИЮ, Шишкин АН. Механизмы развития и клиническое значение анемии у пациентов с сахарным диабетом 1 и 2 типа. *Вестн С.-Петербург. ун-та Сер 11* 2010; (2): 73-80 [Pchelin IJu, Shishkin AN. Mehanizmy razvitiya i klinicheskoe znachenie anemii u pacientov s saharnym diabetom 1 i 2 tipa. *Vestn S.-Peterb un-ta Ser 11* 2010; (2): 73-80]

66. Sinclair KD, Allegrucci C, Singh R et al. DNA methylation, insulin resistance, and blood pressure in offspring determined by maternal periconceptional B vitamin and methionine status. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2007; 104 (49): 19351-19356

67. Solomon LR. Functional cobalamin (vitamin B12) deficiency: role of advanced age and disorders associated with increased oxidative stress. *Eur J Clin Nutr* 2015; 69 (6): 687-692

68. Wang Y, Wang G, Zhang FC et al. Folic acid attenuates homocysteine induced human monocytes chemokine secretion via reducing NADPHoxidase activity [abstract]. *Zhonghua Xin Xue Guan Bing Za Zhi* 2007; 35 (10): 956-959

69. Yang HT, Lee M, Hong KS et al. Efficacy of folic acid supplementation in cardiovascular disease prevention: an updated meta-analysis of randomized controlled trials. *Eur J Intern Med* 2012; 23 (8): 745-754

70. Brattström L, Wilcken DE. Homocysteine and cardiovascular disease: cause or effect? *Am J Clin Nutr* 2000; 72 (2): 315-323

71. Baggott JE, Tamura T. Homocysteine, iron and cardiovascular disease: a hypothesis. *Nutrients* 2015; 7 (2): 1108-1118

72. Mattioli AV, Bonetti L, Zennaro M et al. Acute myocardial infarction in young patients: nutritional status and biochemical factors. *Int J Cardiol* 2005; 101 (2): 185-190

73. Schiepers OJG, Durga J. Response to Baggott and Tamura: «Serum iron parameters and plasma total homocysteine concentrations». *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2011; 66A: 657-658

74. Arezes J, Nemeth E. Hepcidin and iron disorders: new biology and clinical approaches. *Int J Lab Hematol* 2015; 37 [Suppl 1]: 92-98

75. Ganz T. Hepcidin, a key regulator of iron metabolism and mediator of anemia of inflammation. *Blood* 2003; 102 (3): 783-788

76. Makhro A, Wang J, Vogel J et al. Functional NMDA receptors in rat erythrocytes. *Am J Physiol Cell Physiol* 2010; 298 (6): C1315-C1325

77. Acharya U, Gau JT, Horvath W et al. Hemolysis and hyperhomocysteinemia caused by cobalamin deficiency: three case reports and review of the literature. *J Hematol Oncol* 2008; 1: 26

78. Zittan E, Preis M, Asmir I et al. High frequency of vitamin B12 deficiency in asymptomatic individuals homozygous to MTHFR C677T mutation is associated with endothelial dysfunction and homocysteinemia. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2007; 293 (1): H860-H865

79. Cai B, Li X, Wang Y et al. Apoptosis of bone marrow mesenchymal stem cells caused by homocysteine via activating JNK signal. *PLoS One* 2013; 8 (5): e63561

Работа выполнена при поддержке гранта Президента РФ МК-5632.2015.7.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Поступила в редакцию: 15.03.2015 г.

Принята в печать: 02.11.2015 г.