

© А.Н.Шишкин, 2005
УДК 616.379-008.64+616.61]-06:616.61-004

А.Н.Шишкин

ФАКТОРЫ РОСТА И ГЛОМЕРУЛОСКЛЕРОЗ ПРИ ДИАБЕТИЧЕСКОЙ НЕФРОПАТИИ

A.N. Shishkin

GROWTH FACTORS OF GLOMERULOSCLEROSIS IN DIABETIC NEPHROPATHY

Кафедра терапии медицинского факультета Санкт-Петербургского государственного университета, Россия

Ключевые слова: диабетическая нефропатия, факторы роста, гломерулосклероз, ренин-ангиотензиновая система.

Key words: diabetic nephropathy, growth factors, glomerulosclerosis, renin-angiotensin system.

Диабетическая нефропатия – одна из ведущих причин почечной патологии. Морфологическими признаками диабетической нефропатии (ДН) являются прогрессивное увеличение мезангиального матрикса и утолщение клубочковых и канальцевых базальных мембран без признаков выраженной клеточной пролиферации. Эти повреждения в конечном счете ведут к фиброзу клубочков, который является главной патологической особенностью многих хронических почечных заболеваний и основной причиной развития почечной недостаточности. Исследования структурно-функциональных взаимоотношений показали, что увеличение мезангиального матрикса напрямую связано с клиническими проявлениями ДН [1].

Структурные изменения почек, типичные для диабета, являются результатом увеличенного синтеза и изменения матричных компонентов, таких как коллаген III, IV, VI и фибронектин. Считают, что повышенная выработка коллагена IV типа, одного из самых ранних вовлекаемых в процесс матричных белков [2], является центральной причиной в увеличении клубочкового матрикса при диабете. В пользу этого положения говорят исследования повышенной экспрессии его гена всеми почечными клетками (мезангиальными, эпителиальными, тубулярными) [3] у пациентов с диабетической нефропатией. Регуляция изменений мезангиального матрикса находится в постоянной динамике, и связана не только с синтетическими, но также и с процессами деградации внеклеточного мезангиального матрикса, которая происходит за счет деятельности гломерулярных матриксных металлопротеиназ (MMPs). Гипотеза патологической деградации матрикса при диабетической нефропатии была предложена на основании экс-

периментальных исследований [4]. По-видимому, нарушения в работе деградирующего звена являются необходимыми условиями для развития ДН.

В отличие от большинства нефропатий, при которых патология почек связана с прогрессирующей почечной атрофией, при ДН часто наблюдается гипертрофия гломерулярных структур даже когда имеется начальное уменьшение клубочковой фильтрации, и появляется микроальбуминурия. Кроме того, диабетическая нефропатия характеризуется расширением мезангиального матрикса, и также клубочковым склерозом. Общепризнанна в этих повреждениях роль факторов роста [5, 6]. В эксперименте на стрептозотоциновых моделях диабета у крыс в клубочках была выявлена повышенная экспрессия тромбоцитарного фактора роста (PDGF), основного фактора роста фибробластов (BFGF) и трансформирующего фактора роста β (TGF- β) [7]. Вскоре после начала диабета у крыс наблюдаются расширение и гипертрофия клубочков, проксимальная тубулярная гиперплазия и нефромегалия. Происходят ли эти последовательные явления при диабете у людей – пока неясно. Наличие связи между молекулярными изменениями и почечной гипертрофией предполагает, что они могут играть патогенетическую роль в развитии ДН. Однако до сих пор не известно, являются ли эти ранние изменения, включая экспрессию факторов роста и клубочковую гипертрофию, определяющими при развитии диабетического гломерулосклероза и почечной недостаточности.

Известно, что ряд аутокринных и паракринных модуляторов могут влиять на микроциркуляцию в почках и других органах и тканях. Факторы роста имеют важное значение в активации или торможе-

нии пролиферации клеток эндотелия и их выживании [8]. Такие, как сосудистый эндотелиальный фактор роста (VEGF), имеют трофические и ангиогенные функции, другие, например, тромбоспондин-1 (TSP-1), не только ингибируют пролиферацию эндотелия, но и приводят к гибели эндотелиальных клеток [9]. В ряде работ, выполненных в последние годы, изучалось значение этих факторов в процессах эмбриогенеза, онкогенеза, заживления ран, однако об их роли в прогрессирующих заболеваниях почек пока известно относительно немного [10].

Эндотелиальные дисфункции, связанные с диабетической нефропатией, в настоящее время активно изучаются; считают, что они играют важную патогенетическую роль. При прогрессирующих заболеваниях почек, в том числе при диабетической нефропатии, помимо увеличения экспрессии антиангиогенных факторов наблюдается также и уменьшение количества ангиогенных факторов [11]. Одним из наиболее важных факторов, обеспечивающих жизнедеятельность эндотелия, является VEGF, существующий в виде секретируемой и связанной с клетками изоформы. Он способствует пролиферации эндотелия, стимулирует трофические функции и поддерживает его жизнедеятельность. VEGF – мощный митоген для сосудистых эндотелиальных клеток из-за наличия определенных рецепторов, найденных только в этих клетках. VEGF является главным регулятором физиологического ангиогенеза, но кроме того, он также решающий медиатор роста кровеносных сосудов, связанного с пролиферативной ретинопатией [12]. VEGF все чаще рассматривается как медиатор эндотелиальной дисфункции при диабете. Сегодня патогенетическая роль VEGF признается решающей лишь при диабетической ретинопатии, что диктует поиски в эксперименте и клинике влияния на экспрессию этого фактора для разработки подходов лечебного воздействия на это тяжелое осложнение диабета. Вместе с тем, было показано, что существует сходство в действии VEGF при диабетической ретинопатии и нефропатии. Потеря гладкомышечных клеток (перицитов в сетчатке, и мезангиальных клеток в клубочках) была выявлена как при ретинопатии, так и при нефропатии [13]. Кроме того, считают, что мезангиолизис в диабетических клубочках играет роль в формировании микроаневризм [14], присутствие которых типично и для ретинопатии. Неоангиогенез также является общей особенностью этих двух серьезных осложнений сахарного диабета. Действительно, рост кровеносного сосуда наблюдался в почке в уже упомянутой нами экспериментальной стрептозотоциновой модели [15] и у больного диабетом человека [16]. Увеличенная со-

судистая проницаемость, встречающаяся в сетчатке при диабете, соответствует стадии развития микроальбуминурии при диабетической нефропатии. Существующие данные о синхронности в темпах развития диабетической ретинопатии и нефропатии также указывают на их возможные общие патогенетические механизмы [17]. Поэтому, вполне возможно, что и VEGF в патогенезе диабетической нефропатии играет такую же важную роль, как и при ретинопатии. При физиологических условиях VEGF продуцируется в почке гломерулярными эпителиальными клетками; мезангиальные и тубулярные эпителиальные клетки, очевидно, в норме не продуцируют этот фактор роста, и предполагается, что экспрессия VEGF мезангиальными клетками *in vitro* связана с гипоксическими условиями [18]. В недавних исследованиях было показано, что в диабетической почке существуют условия, которые потенциально способны стимулировать экспрессию VEGF [19]. Повышенная клубочковая проницаемость, обусловленная VEGF, могла бы стимулировать и альбуминурию, и активацию факторов роста мезангия из циркулирующей крови. Факторы роста могли бы также стимулировать экспрессию VEGF из активизированных эндотелиальных клеток благодаря митогенной деятельности VEGF и стимулировать матричный синтез мезангиальными клетками, ведя к гломерулосклерозу. Должно быть отмечено, что эта простая схема не рассматривает другие аспекты биологии VEGF, имеющие специальную роль в диабетической нефропатии, например, патологии в экспрессии VEGF-рецепторов. До настоящего времени известны лишь единичные исследования экспрессии VEGF у пациентов с диабетической нефропатией [20, 21], поэтому сегодня все заключения о роли VEGF носят предположительный характер.

Среди других факторов роста при диабетической нефропатии наиболее изучен TGF- β . Это, вероятно, связано с тем, что другие факторы роста митогенны и не особенно активны в стимулировании секреторного фенотипа в мезангиальных клетках; напротив, TGF- β проявляет несколько действий, в том числе стимуляцию увеличенного синтеза компонентов экстрацеллюлярного матрикса и уменьшение матриксной деградации. Фактически, экспрессия гена TGF- β 1 в клубочках у диабетических крыс была описана в различных экспериментальных моделях сразу или через несколько недель после начала диабета [5, 22]. В отличие от других факторов роста, то есть PDGF, ген TGF- β постоянно экспрессируется на почечном уровне в различных экспериментальных моделях диабета и при диабете у людей. Эта

селективная регуляция в клубочках предполагает, что этот ген мог бы быть причиной метаболических изменений, типичных для ранней стадии диабетической нефропатии.

Известно, что ингибиторы АПФ уменьшают прогрессирование диабетической нефропатии и уменьшают протеинурию за счет механизмов, которые могут быть только частично объяснены эффективным контролем за системной гипертензией [23]. Сегодня ренин-ангиотензиновая система (РАС) рассматривается не только, как часть циркулирующей нейроэндокринной системы, но и как самостоятельная тканевая система, функционирующая на интракринном, паракринном и аутокринном уровнях. Это дало возможность выдвинуть гипотезу о том, что увеличенная деятельность РАС и синтеза ангиотензина II могла бы играть роль в иницировании и прогрессии диабетической нефропатии *негемодинамическими механизмами* [24]. Ангиотензин II имеет много негемодинамических эффектов на почечные клетки, которые могут вносить вклад в прогрессирование диабетической нефропатии. Ангиотензин II может действовать как фактор роста и стимулировать гипертрофию и/или пролиферацию гломерулярных и тубулярных клеток, увеличивать синтез коллагена и фибронектина, что в результате приводит к гломерулосклерозу [25]. Недавно была обнаружена регуляция рецепторов ангиотензина II в клубочках и канальцах почек диабетических крыс [26], которая предполагает хроническую, местную повышенную продукцию ангиотензина II. Клинические данные также подтверждают существование неблагоприятного взаимодействия между диабетом и активностью РАС, но путь, по которому происходит это взаимодействие недостаточно ясен. Ангиотензин II активизирует протеинкиназу C (ПКС) в мезангиальных и канальцевых клетках через AT1 рецепторы. Поэтому возможно, что гипергликемия и ангиотензин II проявляют совместные эффекты на активацию ПКС.

Индукция TGF- β ангиотензином II – также является ПКС-зависимым явлением [42], подобно тому, как индукция TGF- β глюкозой. Имеющиеся данные позволяют предположить, что TGF- β представляет отсутствующую связь между развитием клубочковой гиперfiltrации, связанной с активацией РАС-системы, и формированием гломерулосклероза [41]. В исследованиях *in vitro* на культуре гладкомышечных клеток сосудов, мезангиальных и проксимальных канальцевых клеток было показано, что ангиотензин II стимулирует гипертрофический, фиброгенный и митогенный ответы, связанные с факторами роста, включая TGF- β и PDGF. Очевидно, что ангиотензин II – мощный

индуктор TGF- β и что некоторые из его известных эффектов связаны непосредственно с этим фактором роста. Недавняя демонстрация того, что ангиотензин II регулирует экспрессию рецепторов TGF- β является новым доказательством тесных взаимоотношений факторов роста и РАС [].

Обнаружение того, что ангиотензин II стимулирует поглощение тканями глюкозы и транскрипцию транспортера глюкозы GLUT-1, во множестве различных клеток [36,37] повышает возможность того, что у диабетических больных с риском диабетической нефропатии незначительное увеличение деятельности РАС на уровне почки при специфическом генетическом фоне может вести к намного более высокой внутриклеточной концентрации глюкозы. Однако не известно, вызывают ли высокое содержание внутриклеточной глюкозы и ангиотензина II одинаковый внутриклеточный сигнальный каскад в индукции гена TGF- β . Кроме того, нет никакого совершенного совпадения между биологическими эффектами ангиотензина II и TGF- β в мезангиальных клетках *in vitro*, как ясно показано различными исследователями. Поэтому, несмотря на некоторое упрощенное представление о взаимосвязях между высокой концентрацией глюкозы, ангиотензином II и TGF- β , возможно продолжение исследований с целью поиска фармакологических средств, воздействующих на различные патогенетические звенья для лечения диабетической нефропатии.

Взаимодействие между ангиотензином II и TGF- β является ясным примером сложности и интеграции патогенетических механизмов, формирующих диабетический гломерулосклероз. Уже известно, что гипертрофический и гиперпластический потенциал ангиотензина II зависит от уровня TGF- β в проксимальных канальцевых клетках [26], и что митогенная деятельность ангиотензина II в гладкомышечных клетках частично зависит от индукции PDGF и TGF- β синтеза. Поэтому, при понимании взаимосвязей факторов роста, РАС и морфологических структурных изменений могут быть признаны различные патогенетические уровни: метаболические нарушения; повышенная генетическая восприимчивость; гемодинамические компоненты и т.д. Кроме того, каждый из этих уровней может быть еще более сложен. Часто уровни экспрессии или активации отдельных факторов роста, и следовательно, биологические эффекты, взаимно смешиваются, поэтому мы должны рассматривать патогенетические механизмы не изолированно, а как объединенную сеть. Например, при экспериментальном мезангиопролиферативном гломерулонефрите Thy-1 гломерулярный склероз был предотвращен анти-TGF- β , анти-PDGF и анти-

BFGF антителами, наряду с гепарином [27]. Таким образом, возможно предотвратить склероз, действуя на различные уровни той же самой сложной патогенетической сети. Общеизвестный генетический фон диабетической нефропатии, возможно, составляет другой уровень этой сложной системы [28].

Роль ангиогенеза в прогрессировании диабетической нефропатии остается неясной до настоящего времени. Вероятно, роль ангиогенных факторов при диабете зависит от задействованных органов и от стадии диабетической нефропатии.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Ziyadeh FN. The extracellular matrix in diabetic nephropathy. *Am J Kidney Dis* 1993; 22:736-744
2. Sharma K, Guo I, Jin Y, Ericksen M. Anti-TGF- β antibody attenuates renal hypertrophy and matrix expansion in diabetic mice. *J Am Soc Nephrol* 1994; 5: 972-978
3. Ceol M, Nerlich A, Baggio B. Increased glomerular α 1 (IY) collagen expression and deposition in long-term diabetic rats is prevented by chronic glycosaminoglycan treatment. *Lab Invest* 1996; 74: 484-495
4. Leehey DJ, Song RN, Alavi N, Singh AK. Decreased degradative enzymes in mesangial cells cultured in high glucose media. *Diabetes* 1995; 44: 929-935
5. Gambaro G, Baggio B. Growth factors and the kidney in diabetes. *Crit Rev Lab Clin Med* 1998; 35: 117-151
6. Vriese AS, Tilton RG, Elger M et al. Antibodies against vascular endothelial growth factor improve early renal dysfunction in experimental diabetes. *J Am Soc Nephrol* 2001; 12: 993-1000
7. Young BA, Johnson RJ, Alpers CE et al. Cellular events in the evolution of experimental diabetic nephropathy. *Kidney Int* 1995; 47: 935-944
8. Петрищев НН, Власов ТД. Физиология и патофизиология эндотелия. В: Петрищев НН, ред. *Дисфункция эндотелия. Причины, механизмы, фармакологическая коррекция*. Изд-во СПбГМУ, 2003; 4-372
9. Yevdokimova N, Wahab NA, Mason R. Thrombospondin 1 is the key activator of TGF- β 31 in human mesangial cells exposed to high glucose. *J Am Soc Nephrol* 2001; 12: 703-712
10. Ferrara N. Role of vascular endothelial growth factor in the regulation of angiogenesis. *Kidney Int* 1999; 56: 794-814
11. Kang DH, Anderson S, Kim YG et al. Role of the microvascular endothelium in progressive renal disease. *J Am Soc Nephrol* 2002; 13: 806-812
12. Masuda Y, Shimizu A, Mori T et al. Vascular endothelial growth factor enhances glomerular capillary repair and accelerates resolution of experimentally induced glomerulonephritis. *Am J Pathol* 2001; 159: 599-608
13. Lorenzi M, Cagliero E. Pathobiology of endothelial and other vascular cells in diabetes mellitus. Call for data. *Diabetes* 1991; 40: 653-659
14. Saito Y, Kida H, Takeda S-I et al. Mesangiolysis in diabetic glomeruli: its role in the formation of nodular lesions. *Kidney Int* 1988; 34: 389-396
15. Nyengaard JR, Rasch R. The impact of experimental diabetes mellitus in rats on glomerular capillary number and sizes. *Diabetologia* 1993; 36: 189-194
16. Min W, Yamanaka N. Three-dimensional analysis of increased vasculature around the glomerular vascular pole in diabetic nephropathy. *Virch Arch A Pathol Anat* 1993; 423: 201-207
17. Hovind P, Rossing P, Tarnow L. Progression of diabetic nephropathy. *Kidney Int* 2001; 59: 702-709
18. Grone H-J. Angiogenesis and vascular endothelial growth factor (VEGF): is it relevant in renal patients? *Nephrol Dial Transplant* 1995; 10: 761-763
19. Kang DH, Anderson S, Kim YG et al. Impaired angiogenesis in the aging kidney: Potential role of VEGF and TSP-1 in renal disease. *Am J Kid Dis* 2001; 37: 601-611
20. Shulman K, Rosen S, Tognazzi K et al. Expression of vascular permeability factor (VPF/VEGF) is altered in many glomerular diseases. *J Am Soc Nephrol* 1996; 7: 661-666
21. Kanellis J, Fraser S, Katerelos M, Power DA. Vascular endothelial growth factor is a survival factor for renal tubular epithelial cells. *Am J Physiol Renal Physiol* 2000; 278: F905-F915
22. Yamamoto T, Nakamura T, Noble NA et al. Expression of transforming growth factor p is elevated in human and experimental diabetic nephropathy. *Proc Natl Acad Sci USA* 1993; 90: 1814-1818
23. August Ph. Overview: mechanisms of hypertension: cells, hormones, and the kidney. *J Am Soc Nephrol* 2004; 15: 1971-1973
24. Tarnow L. Diabetic nephropathy. Pathogenetic aspects and cardiovascular risk factors. *Dan Med Bull* 2002; 49: 19-42
25. Cheng HF, Burns KD, Harris RC. Reduced proximal tubule angiotensin II receptor expression in streptozotocin-induced diabetes mellitus. *Kidney Int* 1994; 46: 1603-1610
26. Wolf G, Mueller E, Stahl RAK, Ziyadeh FN. Angiotensin II-induced hypertrophy of cultured murine proximal tubular cells is mediated by endogenous transforming growth factor. *J Clin Invest* 1993; 92: 1366-1372
27. Border WA, Okuda S, Languino LR et al. Suppression of experimental glomerulonephritis by antiserum against transforming growth factor. *Nature* 1990; 346: 371-374
28. Jacobsen P, Tarnow L, Cartensen B, Hovind P. Genetic variation in the renin-angiotensin system and progression of diabetic nephropathy. *J Am Soc Nephrol* 2003; 14: 2843-2850

Поступила в редакцию 04.09.2005 г.