

© И. А. БОНДАРЬ, В. В. КЛИМОНТОВ, 2005

УДК 616.61-02:616.379-008.64]-008.939.629-074-085

И. А. Бондарь, В. В. Климонтов

ИЗМЕНЕНИЯ МЕТАБОЛИЗМА КОЛЛАГЕНА ПРИ ДИАБЕТИЧЕСКОЙ НЕФРОПАТИИ

Кафедра эндокринологии (зав. — проф. И. А. Бондарь) Новосибирской государственной медицинской академии

Диабетическая нефропатия (ДН) — одно из наиболее тяжелых и прогностически неблагоприятных осложнений сахарного диабета (СД). Механизмы развития ДН остаются предметом интенсивного изучения. В настоящее время ведущую роль в развитии этого осложнения отводят гипергликемии и связанным с ней метаболическим расстройствам [2]. К разряду последних относят нарушения обмена коллагена.

Коллаген (от греческого *kolla* — клей, *genes* — рождающий) — главная макромолекула соединительной ткани. В настоящее время идентифицировано не менее 19 типов коллагеновых белков, включающих в себя более 30 видов полипептидных цепей, гены которых распределены на 12 хромосомах [3]. Коллагены разных типов отличаются друг от друга химической структурой и распределением в органах. В коже, костях, хрящах и сухожилиях содержится коллаген I типа, на долю которого приходится 90% всего коллагена организма. Основным структурным белком базальных мембран (БМ), в том числе БМ почечных клубочков, является коллаген IV типа.

В последние годы накоплены новые данные о роли нарушений обмена коллагена в развитии ДН, предложены доступные для клинической практики маркеры его метаболизма, намечены подходы к коррекции. Обобщение этих сведений явилось целью данного обзора.

I. Нарушения обмена коллагена в патогенезе ДН

Наиболее ранними морфологическими проявлениями ДН является увеличение объема мезангиального матрикса и утолщение БМ. Эти изменения тесно связаны с нарушениями метаболизма коллагена. Иммуногистохимические исследования выявили изменения содержания коллагена различных типов в почках при СД, при этом наибольшее число работ посвящено коллагену IV типа. У животных с экспериментальным СД и у пациентов с СД установлено накопление данного типа коллагена в БМ [63], мезангиальном матриксе клубочков [33, 63], а также в канальцах и интерстиции почек [25]. Кроме того, при выраженной ДН обнаружено накопление коллагена III типа в мезангии клубочков, в то время как в нормальных почках этот тип коллагена присутствовал только в интерстиции [63]. Показано, что в местах формирования узелкового гломерулосклероза происходит аккумуляция коллагена VI типа [53]. Таким образом, формирование диабетического гломерулосклероза неразрывно связано с изменениями метаболизма коллагена и

его аккумуляцией в почках. Рассмотрим механизмы, лежащие в основе этих процессов.

Гипергликемия является пусковым фактором в активации синтеза коллагена при СД. Как показали опыты *in vitro*, эпителиальные, эндотелиальные и мезангиальные клетки клубочков при повышенном уровне глюкозы усиливают синтез коллагена IV типа: при концентрации глюкозы 30 ммоль/л синтез коллагена возрастает в 2–3 раза. Последующее восстановление нормального уровня глюкозы не приводит к полной нормализации синтеза коллагена [19]. Помимо увеличения синтеза коллагена IV типа, в условиях избытка глюкозы мезангиальные клетки повышают продукцию коллагена I [79] и VI [75] типов. Одним из механизмов активации синтеза коллагена может быть индуцированное гипергликемией неферментативное гликирование белков. Показано, что продукты гликирования стимулируют синтез коллагена IV типа эндотелиальными [12] и мезангиальными [61] клетками клубочков. Медиаторами эффекта гипергликемии и продуктов гликации выступают протеинкиназа C и факторы роста.

Протеинкиназа C — группа изоферментов, которые играют центральную роль в передаче сигналов и регуляции внутриклеточного обмена путем фосфорилирования сериновых и треониновых остатков в молекулах ферментов, рецепторов и других белков. Активация протеинкиназы C в условиях гипергликемии в первую очередь связана с накоплением ее физиологического стимулятора диацилглицерола. В свою очередь протеинкиназа C стимулирует ряд митогенактивируемых киназ, осуществляющих фосфорилирование транскрипционных факторов, что приводит к нарушению продукции компонентов БМ и внеклеточного матрикса [31]. Установлено, что эпителиальные, мезангиальные и эндотелиальные клетки клубочков экспрессируют диацилглицеролзависимые изоформы протеинкиназы C: α , β , ϵ и χ . Активность и внутриклеточная локализация этих изоформ меняются под действием глюкозы и инсулина [8]. При СД обнаружено повышение активности β -изоформы фермента в мезангиальных клетках [39]. Помимо глюкозы, активацию протеинкиназы C в этих клетках вызывают поздние продукты гликации и индуцируемый ими окислительный стресс [66]. Установлено, что именно через активацию протеинкиназы C глюкоза оказывает свое стимулирующее влияние на синтез коллагена [80].

В последние годы появились данные о том, что эффект глюкозы может быть опосредован через изменение активности особых ядерных рецепторов, известных как PPAR- γ (peroxisome proliferator-acti-

vated receptor- γ). Экспрессия рецепторов этого типа обнаружена во многих органах, в том числе в почках, мышцах и жировой ткани. Установлен факт экспрессии PPAR- γ в мезангиоцитах [55]. В условиях избытка глюкозы мезангиальные клетки уменьшают экспрессию PPAR- γ , что сопровождается повышением продукции коллагена I типа. Восстановление активности PPAR- γ препятствует активации синтеза коллагена [79].

Трансформирующий фактор роста β (ТФР- β) в настоящее время рассматривается как один из ключевых медиаторов в развитии ДН [10]. В ряде экспериментальных и клинических исследований показано повышение экспрессии ТФР- β [16, 18, 25, 37, 62] и рецепторов ТФР- β типов I [38] и II [11, 28, 35, 38] в почках при СД. Установлено, что синтез ТФР- β возрастает уже в первые дни после индукции диабета и совпадает по времени с увеличением синтеза коллагена. Введение инсулина уменьшает выраженность изменений экспрессии генов ТФР- β [60] и его рецепторов [38], что подтверждает ведущую роль гипергликемии в возникновении этих изменений. Стимулирующее влияние высокого уровня глюкозы на синтез ТФР- β клубочковыми клетками показано *in vitro* [74]. Промежуточным звеном в этом эффекте глюкозы могут быть гликирование белков [16, 61] и активация протеинкиназы C [44]. Помимо стимуляции гена ТФР- β , высокая концентрация глюкозы повышает экспрессию рецепторов ТФР- β типа II в мезангиоцитах [35]. Влияние глюкозы на эти рецепторы также осуществляется через протеинкиназу C [11].

Показано, что блокада рецепторов ТФР- β тормозит индуцированный высоким уровнем глюкозы синтез коллагена подоцитами [32]. Это доказывает роль ТФР- β как ключевого медиатора влияния глюкозы на синтез коллагена. Активируя синтез коллагена и других компонентов матрикса (фибронектина, ламинина), ТФР- β способствует утолщению БМ и расширению мезангия при СД [10, 74]. Кроме того, ТФР- β ускоряет развитие фиброза интерстиция, по-видимому, за счет стимуляции синтеза компонентов матрикса клетками эпителия канальцев и интерстициальными фибробластами [25].

Установлено, что при ДН нарушена почечная регуляция уровня ТФР- β в крови. Если в норме почки удаляют ТФР- β из циркуляции, то у больных СД, они, напротив, становятся поставщиками этого фактора [68].

Фактор роста соединительной ткани (ФРСТ) также участвует в развитии ДН. Резкое повышение экспрессии гена этого фактора обнаружено в корковом веществе почек при экспериментальном СД, при этом наиболее выраженное повышение (в 27 раз) зафиксировано в клубочках [64]. У больных СД типа I показана прямая связь между клубочковой экспрессией гена ФРСТ и альбуминурией [6]. ФРСТ оказывает стимулирующее влияние на продукцию коллагена и фибронектина мезангиоцитами [64]. Синтез ФРСТ в этих клетках запускает глюкоза посредством стимуляции протеинкиназы C [51] и ТФР- β [51, 64]. Экспрессию гена ФРСТ в клетках проксимальных канальцев также стимулирует ТФР- β и в меньшей степени фактор роста гепатоцитов. ФРСТ в свою очередь повышает про-

дукцию фибронектина в канальцевых клетках и коллагена в интерстициальных фибробластах [76]. Таким образом, ФРСТ способствует формированию гломерулосклероза и тубулоинтерстициального фиброза при СД. Роль других факторов роста в развитии ДН нуждается в уточнении.

Ангиотензин II также играет важную роль в активации синтеза коллагена при ДН. Показано, что глюкоза может стимулировать продукцию ангиотензина II мезангиальными клетками [69, 78]. Последний повышает экспрессию в мезангиоцитах ТФР- β , который в свою очередь стимулирует продукцию компонентов мезангиального матрикса [9, 69].

Эндотелин I способен повышать синтез коллагена в клубочках. Глюкоза, активируя протеинкиназу C, значительно усиливает влияние эндотелина на синтез коллагена в мезангиоцитах [30].

Активность коллагенолитических ферментов имеет принципиальное значение для создания условий, при которых коллаген может накапливаться в почках. Известно, что основную роль в катаболизме коллагена и других белков межклеточного матрикса играют ферменты из группы матричных металлопротеиназ. В почках при СД обнаружена пониженная активность этих ферментов [20, 46, 71]. Поскольку снижению активности металлопротеиназ препятствует введение инсулина, вероятно роль гипергликемии в возникновении этой аномалии.

Известно, что в физиологических условиях активность металлопротеиназ регулируется на нескольких уровнях. На этапе транскрипции синтез этих ферментов контролируют протеинкиназа C и некоторые ростовые факторы. Показано, что торможение синтеза металлопротеиназ при высоком уровне глюкозы связано с эффектом ТФР- β [45], а также ангиотензина II [69]. Синтезируются металлопротеиназы в виде неактивных предшественников, которые активируются другими металлопротеиназами или плазмином. Чрезмерной активации металлопротеиназ препятствует их связывание с тканевыми ингибиторами. По современным представлениям, снижение активности металлопротеиназ при СД связано с уменьшением влияния плазмина на процесс их активации [45], что может объясняться повышением синтеза ингибитора активатора плазминогена (PAI-1) в почках [26]. Другой причиной снижения ферментативной активности является гиперпродукция тканевого ингибитора металлопротеиназ [46].

Помимо металлопротеиназ, в деградацию коллагена вовлечены лизосомальные катепсины, хотя последние, по-видимому, играют в этом процессе второстепенную роль. Имеются данные об инсулинзависимом снижении активности катепсинов D [54], B и L [58, 71] в почках при экспериментальном СД. Предполагают, что сниженная активность лизосомальных ферментов способствует развитию гипертрофии почек на ранних стадиях ДН.

Гликирование коллагена. При рассмотрении роли изменений активности коллагенолитических ферментов следует учесть, что при СД этим ферментам приходится "иметь дело" с коллагеном с измененной структурой и физико-химическими свойствами. Как известно, хроническая гипергликемия ин-

тенсифицирует процессы неферментативного гликирования коллагена. Это приводит к накоплению в различных тканях, в том числе в почках, промежуточных и поздних продуктов гликации, таких как фурузин, пентозидин и N-карбоксиметил-лизин [49]. Оказалось, что продукты гликирования коллагена обладают меньшей растворимостью и повышенной устойчивостью к действию металлопротеиназ [47, 50]. Кроме того, гликирование коллагена может изменять продукцию металлопротеиназ и их ингибиторов *in situ*. Установлено, что гликированный коллаген снижает синтез мезангиоцитами металлопротеиназы-2, расщепляющей коллаген IV типа, и повышает продукцию ингибитора металлопротеиназ [7].

Таким образом, воздействие гипергликемии и/или недостаток инсулина при СД запускает целый каскад биохимических изменений в клубочках, канальцах и интерстиции почек, приводящих к активации синтеза коллагена. Наряду с этим в почках снижается активность коллагенолитических ферментов и активируется гликирование коллагена. Итогом таких изменений является избыточная аккумуляция коллагена, которая становится ключевым звеном в развитии диабетического нефросклероза.

II. Маркеры метаболизма коллагена в диагностике ДН

Экскреция коллагена и его метаболитов с мочой. Состояние обмена коллагена можно оценивать по содержанию различных типов коллагена и их метаболитов в моче. Изучение развития ДН у мышей линии db/db показало, что о развитии патологических изменений в клубочках можно судить по увеличению экскреции коллагена IV типа с мочой [14]. В ряде клинических работ также показано увеличение экскреции данного типа коллагена у больных СД с нефропатией [13, 42, 56]. Установлено, что экскреция коллагена IV типа взаимосвязана со степенью морфологических изменений клубочков, канальцев и интерстиция почек и отражает накопление коллагена в этих структурах [57]. Авторы цитируемых работ делают вывод, что содержание коллагена IV типа в моче может являться ранним маркером ДН. Поскольку экскреция коллагена в большей степени, чем альбуминурия, отражает процессы аккумуляции коллагена в почках [57] и более тесно связана с их фильтрационной функцией [13], определение экскреции коллагена может иметь самостоятельное диагностическое значение.

Другой подход основан на выявлении в моче продуктов обмена коллагена. О метаболизме коллагена можно судить по экскреции с мочой гидроксипролина, так как в других белках эта аминокислота отсутствует. Гидроксипролин присутствует в моче в виде свободной и пептидно-связанной фракций. Нами [5] и другими исследователями [4] зафиксировано повышение экскреции пептидно-связанного гидроксипролина у больных СД типа 1 с микроальбуминурией и протеинурией. Очевидно, это отражает процессы избыточного синтеза и частичного распада коллагена в клубочках и интерсти-

ции почек при СД. Вместе с тем следует помнить, что патология других органов (в частности, костной системы) также может быть причиной изменений экскреции гидроксипролина.

Для оценки обмена коллагена IV типа можно определять экскрецию его карбокситерминального фрагмента. Показано, что содержание этого фрагмента в моче у больных СД типа 1 без явной нефропатии коррелирует с размерами почек и скоростью клубочковой фильтрации [72].

Уровень коллагена и его метаболитов в крови. Некоторые исследователи предлагают использовать измерения концентрации коллагеновых белков и их метаболитов в крови для суждения о сдвигах в метаболизме коллагена. В ряде работ выявлено увеличение уровня коллагена III и IV типов [34], пептидно-связанного и белково-связанного гидроксипролина [4] у больных СД в сыворотке крови, причем степень этого увеличения отражала выраженность ДН. Другие авторы не выявили изменений сывороточного уровня коллагена IV типа у больных СД с разными стадиями нефропатии [15].

Продукты гликирования коллагена. Для интегральной оценки качества гликемического контроля при СД предложено определять продукты гликирования кожного коллагена, такие как фурузин, пентозидин и N-карбоксиметил-лизин, а также устойчивость коллагена к действию пепсина и кислот. Доказано, что данные маркеры гликирования коллагена являются независимыми предикторами развития нефро-, ретино- и нейропатии у больных СД типа 1 [49].

Активность коллагенолитических ферментов и их ингибиторов. Важная роль коллагенолитических ферментов и их ингибиторов в развитии ДН объясняет попытки некоторых исследователей использовать их в качестве диагностических и прогностических маркеров этого осложнения. Выявлено, что признаком ДН при СД типа 1 является повышенная активность металлопротеиназ 2-го и 9-го типов в моче [19]. Повышение активности металлопротеиназы 9-го типа в плазме крови оказалось предиктором развития ДН у больных СД типа 2 [21]. Наличие ДН у больных СД типа 2 было также ассоциировано с повышенным сывороточным уровнем тканевого ингибитора металлопротеиназ [34].

ТФР-β. Повышенная экскреция ТФР-β с мочой обнаружена у больных СД [41]. По некоторым данным, экскреция ТФР-β взаимосвязана с развитием нефропатии. Показано, что содержание ТФР-β в моче отражает степень экспансии мезангия, что повышает диагностическую значимость этого маркера [65]. Наряду с ростом экскреции ТФР-β у больных ДН наблюдается высокий уровень активной формы ТФР-β в сыворотке крови [27].

Таким образом, лабораторные маркеры метаболизма коллагена у больных СД дают ценную информацию о развитии процессов склерозирования в почках и могут использоваться с целью диагностики и мониторинга течения нефропатии. Для уточнения прогностического значения маркеров обмена коллагена при ДН требуются дальнейшие исследования.

III. Подходы к коррекции обмена коллагена при ДН

Контроль гликемии. Пусковая роль гипергликемии в развитии нарушений метаболизма коллагена при СД определяет важность оптимального гликемического контроля для их коррекции. Снижение гликемии оказывает непосредственное влияние на степень гликации коллагена. В рамках исследования DCCT (Diabetes Control and Complications Trial) установлено, что интенсивная инсулинотерапия снижает содержание продуктов гликации коллагена у больных СД типа 1 [49].

Глитазоны. Открытие роли PPAR- γ в активации синтеза коллагена при СД позволило с новых позиций изучить влияние сахарпонижающих агонистов PPAR- γ тиазолидиндионов (глитазонов) на развитие ДН. Опыты на культурах мезангиальных клеток показали, что глитазоны, стимулируя PPAR- γ , препятствуют реализации влияния глюкозы на синтез коллагена [79]. При экспериментальном СД глитазоны снижают индуцированную высокой гликемией гиперпродукцию протеинкиназы С, ТФР- β и компонентов мезангиального матрикса в клубочках почек, причем эти эффекты не связаны с повышением чувствительности к инсулину [36]. Кроме того, глитазоны уменьшают экспрессию PAI-1 в клубочках, что может способствовать повышению активности металлопротеиназ [55]. У больных СД типа 2 с микроальбуминурией терапия глитазонами приводит к снижению сывороточного уровня коллагена IV типа и экскреции альбумина с мочой [52]. Потенциальные нефропротективные свойства глитазонов нуждаются в дальнейшем изучении.

Ингибиторы АПФ и антагонисты рецепторов ангиотензина II. Многочисленные исследования, проведенные к настоящему времени, доказали, что применение ингибиторов АПФ и антагонистов рецепторов ангиотензина II при СД задерживает развитие нефропатии. Помимо влияния на системную и почечную гемодинамику, большую роль в механизме нефропротективного действия этих препаратов играют негемодинамические эффекты. В экспериментальных работах установлено, что при диабете ингибиторы АПФ уменьшают экспрессию в почках протеинкиназы С [59], ТФР- β [20, 25, 37] и его рецептора [28], а также PAI-1 [73]. Кроме того, ингибиторы АПФ уменьшают дисбаланс между снижением активности металлопротеиназ и повышением экспрессии их ингибитора и уменьшают аккумуляцию коллагена в клубочках [46] и каналах [25]. Проведенное в Японии проспективное (24 мес) исследование показало, что ингибиторы АПФ уменьшают экскрецию коллагена IV типа с мочой у больных СД типа 2 с нормо- и микроальбуминурией [56]. Эти данные указывают на то, что ингибиторы АПФ могут давать антифибротический эффект при ДН.

Влияние антагонистов ангиотензиновых рецепторов на обмен коллагена при СД менее изучено. В эксперименте показано, что валсартан снижает экспрессию ТФР- β в клубочках и предупреждает утолщение БМ и экспансию мезангия при СД [37]. Лозартан блокирует ингибирующее влияние ангио-

тензина II на продукцию коллагеназы мезангиоцитами [69]. Его применение у больных СД типа 2 сопровождается снижением уровня ТФР- β в крови [22] и моче [29].

Гликозаминогликаны являются перспективными препаратами для лечения ДН. Установлено, что гликозаминогликаны уменьшают альбуминурию и тормозят развитие морфологических изменений в почках при СД [1]. Одним из механизмов их нефропротективного действия является влияние на обмен коллагена. Показано, что гепарины снижают синтез коллагена IV типа клетками клубочков и при длительном применении препятствуют его накоплению в мезангии [24]. Очевидно, эти эффекты связаны с тем, что гепарины предотвращают вызываемую гипергликемией активацию гена ТФР- β [77].

Гиполипидемические средства. Гиполипидемические препараты занимают важное место в лечении ДН, причем их нефропротективные свойства определяются не только влиянием на обмен липидов. Показано, что статины уменьшают синтез ТФР- β в клубочках почек при экспериментальном СД [40, 62] и тормозят развитие гломерулосклероза [40]. Имеются данные о том, что длительная (в течение 6 мес) терапия пробуколом уменьшает экскрецию коллагена IV типа с мочой у больных СД типа 2 с нормо- и микроальбуминурией [56].

Блокаторы реакций неферментативного гликирования. Наиболее изученным препаратом данного класса является аминугуанидин. Основным механизмом его нефропротективного действия считается торможение процессов неферментативного гликирования долгоживущих белков, в том числе коллагена. В последние годы получены новые данные об эффектах этого препарата при СД. В экспериментах показано, что аминугуанидин блокирует повышенную активность протеинкиназы С [59], препятствует увеличению экспрессии ТФР- β и тормозит развитие нефросклероза [20]. Перспективной задачей является создание других веществ, обрывающих процесс формирования поздних продуктов гликации. Введение одного из таких веществ (ALT-711) животным с экспериментальным СД привело к снижению почечного синтеза ТФР- β , ФРСТ и коллагена, уменьшению альбуминурии и торможению развития склероза клубочков и интерстиция [23].

Перспективные подходы. Ряд новых подходов к лечению ДН связаны с появлением средств, способных блокировать разные этапы влияния глюкозы на синтез коллагена. На моделях СД у животных показано, что ингибиторы β -изоформы протеинкиназы С снижают синтез ТФР- β и продукцию компонентов мезангиального матрикса, уменьшают альбуминурию и способствуют замедлению темпов развития нефросклероза [39, 43].

Другим объектом потенциального терапевтического вмешательства является ТФР- β . Важная роль этого фактора в развитии диабетического гломерулосклероза позволяет предполагать, что применение ингибиторов ТФР- β сможет замедлить развитие ДН. В эксперименте введение антител к ТФР- β животным с СД уменьшало синтез компонентов межклеточного матрикса [68], выраженность морфологических изменений в клубочках и предупре-

ждало снижение функции почек [10]. Обнадеживающие результаты дало использование траниласта — ингибитора синтеза коллагена, взаимодействующего с ТФР- β . По предварительным данным, препарат подавляет образование коллагена и замедляет снижение функции почек у пациентов с СД и выраженной нефропатией [70].

Снижать образование ТФР- β и задерживать формирование гломерулосклероза при экспериментальном СД способны антиоксиданты, в частности α -липоевая кислота [48], витамины С и Е [18]. Однако способность антиоксидантов задерживать развитие нефропатии у больных СД остается недоказанной.

Синтез ТФР- β и коллагена в почках способен уменьшать антагонисты эндотелиновых рецепторов [17] и блокаторы гликации альбумина [16]. Возможно, в будущем эти препараты займут свое место в арсенале средств для лечения ДН.

Таким образом, коррекция обмена коллагена является важным аспектом нефропротективной терапии при СД. Изучение влияния на метаболизм коллагена различных групп лекарственных средств расширяет наши представления о механизме действия используемых в лечении ДН препаратов, таких как ингибиторы АПФ, гепарины, статины. Кроме того, появляется возможность наметить перспективные подходы к лечению данного осложнения, основанные на применении ингибиторов протеинкиназы С, блокаторов ТФР- β , антиоксидантов, глитазонов и других препаратов.

ЛИТЕРАТУРА

- Бондарь И. А., Климонтов В. В. // Пробл. эндокринолог. — 2004. — Т. 50, № 2. — С. 25–30.
- Дедов И. И., Шестакова М. В. Диабетическая нефропатия. — М., 2000. — С. 46–79.
- Кадурина Т. И. Наследственные коллагенопатии. — СПб., 2000.
- Казакова И. А., Трусов В. В., Черемискина И. Б. // Клин. лаб. диагн. — 2003. — № 10. — С. 19–22.
- Климонтов В. В., Ким Л. Б., Березовская Г. А., Пауль Г. А. // Эндокринология Сибири: Материалы 2-й Сибирской конференции эндокринологов. — Красноярск, 2003. — С. 70–72.
- Adler S. G., Kang S. W., Feld S. et al. // *Kidney Int.* — 2001. — Vol. 60, N 6. — P. 2330–2336.
- Anderson S. S., Wu K., Nagase H. et al. // *Cell Adhes. Commun.* — 1996. — Vol. 4, N 2. — P. 89–101.
- Babazono T., Kapor-Drezgic J., Dlugosz J. A., Whiteside C. // *Diabetes.* — 1998. — Vol. 47, N 4. — P. 668–676.
- Border W. A., Noble N. A. et al. // *Hypertension.* — 1998. — Vol. 36. — P. 181–188.
- Chen S., Jim B., Ziyadeh F. N. // *Semin. Nephrol.* — 2003. — Vol. 23, N 6. — P. 532–543.
- Chuang L. Y., Guh J. Y., Liu S. F. et al. // *Biochem. J.* — 2003. — Vol. 15, N 375, Pt 2. — P. 385–393.
- Cohen M. P., Wu V. Y., Cohen J. A. // *Biochem. Biophys. Res. Commun.* — 1997. — Vol. 239, N 1. — P. 91–94.
- Cohen M. P., Lautenslager G. T., Shearman C. W. // *Diabetes Care.* — 2001. — Vol. 24, N 8. — P. 914–918.
- Cohen M. P., Lautenslager G. T., Shearman C. W. // *Metabolism.* — 2001. — Vol. 50, N 12. — P. 1435–1440.
- Cohen M. P., Shearman C. W., Lautenslager G. T. // *Diabetes Care.* — 2001. — Vol. 24, N 5. — P. 1324–1327.
- Cohen M. P., Ziyadeh F. N., Hong S. W. et al. // *Kidney Int.* — 2002. — Vol. 61, N 6. — P. 2025–2032.
- Cosenzi A., Bernobich E., Trevisan R. et al. // *J. Cardiovasc. Pharmacol.* — 2003. — Vol. 42, N 6. — P. 752–756.
- Craven P. A., DeRubertis F. R., Kagan V. E. et al. // *J. Am. Soc. Nephrol.* — 1997. — Vol. 8, N 9. — P. 1405–1414.
- Danne T., Spiro M. J., Spiro R. G. // *Diabetes.* — 1993. — Vol. 42, N 1. — P. 170–177.
- Davis B. J., Forbes J. M., Thomas M. C. et al. // *Diabetologia.* — 2004. — Vol. 47, N 1. — P. 89–97.
- Ebihara I., Nakamura T., Shimada N., Koide H. // *Am. J. Kidney Dis.* — 1998. — Vol. 32, N 4. — P. 544–550.
- Esmatjes E., Flores L., Inigo P. et al. // *Nephrol. Dial. Transplant.* — 2001. — Vol. 16. — Suppl. 1. — P. 90–93.
- Forbes J. M., Thallas V., Thomas M. C. et al. // *FASEB J.* — 2003. — Vol. 17, N 12. — P. 1762–1764.
- Gambaro G., D'Angelo A., Del Prete D. et al. // *Am. J. Nephrol.* — 1999. — Vol. 19, N 4. — P. 530–534.
- Gilbert R. E., Cox A., Wu L. L. et al. // *Diabetes.* — 1998. — Vol. 47, N 3. — P. 414–422.
- Hagiwara H., Kaizu K., Uriu K. et al. // *Thrombos. Res.* — 2003. — Vol. 111, N 4–5. — P. 301–309.
- Hellmich B., Schellner M., Schatz H., Pfeiffer A. // *Metabolism.* — 2000. — Vol. 49, N 3. — P. 353–359.
- Hill C., Logan A., Smith C. et al. // *Diabetologia.* — 2001. — Vol. 44, N 4. — P. 495–500.
- Houlihan C. A., Akdeniz A., Tsalamandris C. et al. // *Diabetes Care.* — 2002. — Vol. 25, N 6. — P. 1072–1077.
- Hua H., Goldberg H. J., Fantus I. G., Whiteside C. I. // *Diabetes.* — 2001. — Vol. 50, N 10. — P. 2376–2383.
- Idris I., Donnelly R. // *Diabetologia.* — 2001. — Vol. 44, N 6. — P. 674–692.
- Iglesias-de la Cruz M. C., Ziyadeh F. N., Isono M. et al. // *Kidney Int.* — 2002. — Vol. 62, N 3. — P. 901–913.
- Ikedo S., Makino H., Haramoto T. et al. // *J. Diabet. Complications.* — 1991. — Vol. 5, N 2–3. — P. 186–188.
- Ishimura E., Nishizawa Y., Shoji S., Mori H. // *Life Sci.* — 1996. — Vol. 58, N 16. — P. 1331–1337.
- Isono M., Mogyrosi A., Han D. C. et al. // *Am. J. Physiol.* — 2000. — Vol. 278, N 5. — P. F830–F838.
- Isshiki K., Haneda M., Koya D. et al. // *Diabetes.* — 2000. — Vol. 49, N 6. — P. 1022–1032.
- Kalender B., Ozturk M., Tuncdemir M. et al. // *Acta Histochem.* — 2002. — Vol. 104, N 2. — P. 123–130.
- Kang M. J., Ingram A., Ly H. et al. // *Kidney Int.* — 2000. — Vol. 58, N 4. — P. 1677–1685.
- Kelly D. J., Zhang Y., Hepper C. et al. // *Diabetes.* — 2003. — Vol. 52, N 2. — P. 512–518.
- Kim S. I., Han D. C., Lee H. B. // *J. Am. Soc. Nephrol.* — 2000. — Vol. 11, N 1. — P. 80–87.
- Korpinen E., Teppo A. M., Hukkanen L. et al. // *Diabetes Care.* — 2000. — Vol. 23, N 5. — P. 664–668.
- Kotajima N., Kimura T., Kanda T. et al. // *J. Diabet. Complications.* — 2000. — Vol. 14, N 1. — P. 13–17.
- Koya D., Haneda M., Nakagawa H. et al. // *FASEB J.* — 2000. — Vol. 14, N 3. — P. 439–447.
- Lal M. A., Brismar H., Eklof A. C., Aperia A. // *Kidney Int.* — 2002. — Vol. 61, N 6. — P. 2006–2014.
- McLennan S. V., Fisher E., Martell S. Y. et al. // *Kidney Int.* — 2000. — Vol. 77. — Suppl. — P. S81–S87.
- McLennan S. V., Kelly D. J., Cox A. J. // *Diabetologia.* — 2002. — Vol. 45, N 2. — P. 268–275.
- McLennan S. V., Martell S. K., Yue D. K. // *Diabetes.* — 2002. — Vol. 51, N 8. — P. 2612–2618.
- Melhem M. F., Craven P. A., Liachenko J., DeRubertis F. R. // *J. Am. Soc. Nephrol.* — 2002. — Vol. 13, N 1. — P. 108–116.
- Monnier V. M., Bautista O., Kenny D. et al. // *Diabetes.* — 1999. — Vol. 48, N 4. — P. 870–880.
- Mott J. D., Khalifah R. G., Nagase H. et al. // *Kidney Int.* — 1997. — Vol. 52, N 5. — P. 1302–1312.
- Murphy M., Godson C., Cannon S. et al. // *J. Biol. Chem.* — 1999. — Vol. 274, N 9. — P. 5830–5834.
- Nakamura T., Ushiyama C., Suzuki S. et al. // *Diabet. Med.* — 2001. — Vol. 18, N 4. — P. 308–313.
- Nerlich A. G., Schleicher E. D., Wiessl I. et al. // *Kidney Int.* — 1994. — Vol. 45, N 6. — P. 1648–1656.
- Nerurkar M. A., Satav J. G., Katiyare S. S. // *Diabetologia.* — 1988. — Vol. 31, N 2. — P. 119–122.
- Nicholas S. B., Kawano Y., Wakino S. et al. // *Hypertension.* — 2001. — Vol. 37, N 2, Pt 2. — P. 722–727.
- Nishimura M., Sasaki T., Ohishi A. et al. // *Clin. Nephrol.* — 2001. — Vol. 56, N 2. — P. 96–103.
- Okonogi H., Nishimura M., Utsunomiya Y. et al. // *Clin. Nephrol.* — 2001. — Vol. 55, N 5. — P. 357–364.
- Olbricht C. J., Geissinger B. // *Kidney Int.* — 1992. — Vol. 41, N 4. — P. 966–972.

59. Osicka T. M., Yu Y., Panagiotopoulos S. et al. // *Diabetes*. — 2000. — Vol. 49, N 1. — P. 87–93.
60. Park I. S., Kiyomoto H., Abboud S. L., Abboud H. E. // *Diabetes*. — 1997. — Vol. 46, N 3. — P. 473–780.
61. Pugliese G., Pricci F., Romeo G. et al. // *Diabetes*. — 1997. — Vol. 46, N 11. — P. 1881–1887.
62. Qin J., Zhang Z., Liu J. et al. // *Kidney Int.* — 2003. — Vol. 64, N 2. — P. 565–571.
63. Razzaque M. S., Koji T., Taguchi T. et al. // *J. Pathol.* — 1994. — Vol. 174, N 2. — P. 131–138.
64. Riser B. L., Cortes P. // *Ren. Fail.* — 2001. — Vol. 23, N 3–4. — P. 459–470.
65. Sato H., Iwano M., Akai Y. et al. // *Am. J. Nephrol.* — 1998. — Vol. 18, N 6. — P. 490–494.
66. Scivittaro V., Ganz M. B., Weiss M. F. // *Am. J. Physiol.* — 2000. — Vol. 278, N 4. — P. F676–F683.
67. Sharma K., Ziyadeh F. N. // *Diabetes*. — 1995. — Vol. 44, N 10. — P. 1139–1146.
68. Sharma K., Ziyadeh F. N., Alzahabi B. et al. // *Diabetes*. — 1997. — Vol. 46, N 5. — P. 854–859.
69. Singh R., Alavi N., Singh A. K. et al. // *Diabetes*. — 1999. — Vol. 48, N 10. — P. 2066–2073.
70. Soma J., Sugawara T., Huang Y. D. et al. // *Nephron*. — 2002. — Vol. 92, N 3. — P. 693–698.
71. Song R. H., Singh A. K., Leehey D. J. // *Am. J. Nephrol.* — 1999. — Vol. 19, N 3. — P. 441–446.
72. Torffvit O., Wieslander J., Forsberg L. et al. // *J. Diabet. Complications*. — 1990. — Vol. 4, N 4. — P. 166–169.
73. Uehara Y., Hirawa N., Numabe A. et al. // *J. Cardiovasc. Pharmacol. Ther.* — 1998. — Vol. 3, N 4. — P. 327–336.
74. van Det N. F., Verhagen N. A., Tamsma J. T. et al. // *Diabetes*. — 1997. — Vol. 46, N 5. — P. 834–840.
75. Wakisaka M., Spiro M. J., Spiro R. G. // *Diabetes*. — 1994. — Vol. 43, N 1. — P. 95–103.
76. Wang S., Denichilo M., Brubaker C., Hirschberg R. // *Kidney Int.* — 2001. — Vol. 60, N 1. — P. 96–105.
77. Weigert C., Brodbeck K., Haring H. U. et al. // *Kidney Int.* — 2001. — Vol. 60, N 3. — P. 935–943.
78. Zhang S.-L., Filep J. G., Hohman T. C. et al. // *Kidney Int.* — 1998. — Vol. 55. — P. 454–464.
79. Zheng F., Fornoni A., Elliot S. J. et al. // *Am. J. Physiol.* — 2002. — Vol. 282, N 4. — P. F639–F648.
80. Ziyadeh F. N., Fumo P., Rodenberger C. H. et al. // *J. Diabet. Complications*. — 1995. — Vol. 9, N 4. — P. 255–261.

Поступила 28.04.04

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2005

УДК 615.825.03:616.379-008.64].015.4

Ж. Е. Белая, О. М. Смирнова, И. И. Дедов

РОЛЬ ФИЗИЧЕСКИХ НАГРУЗОК В НОРМЕ И ПРИ САХАРНОМ ДИАБЕТЕ

Отделение дебюта сахарного диабета (зав. — проф. О. М. Смирнова) ГУ Эндокринологического научного центра РАМН, Москва

В течение многих лет физические упражнения рассматривали как благотворные в лечении сахарного диабета [1–3]. Эта терапия была признана полезной и широко использовалась медиками XIX и начала XX столетия. Вслед за открытием инсулина Джослин и другие исследователи рекомендовали физические нагрузки как один из трех принципов в управлении диабетом [51].

В настоящее время в связи с развитием новых возможностей в лечении сахарного диабета физическая нагрузка не рассматривается как единственная необходимая часть воздействия на каждого пациента с диабетом, как это было в прошлом [51, 52]. В последние 2 десятилетия во многих исследованиях, использующих новые технологии, изучали связь между физической формой и метаболическим контролем диабета. С публикацией новых клинических обзоров в большей мере становится очевидным, что упражнения могут быть терапевтическим инструментом у разных пациентов с диабетом [1–3, 6, 46, 50–52] или риском развития диабета [18, 31, 49, 62], но их действие, как и любой другой терапии, должно быть вполне понятно. С практической точки зрения это означает, что врачи должны понимать и анализировать как риск, так и выигрыш от физической активности для каждого отдельного больного [52]. С другой стороны, общепризнанно, что физические упражнения связаны с улучшением качества жизни и благотворно влияют на кардиоваскулярную систему, следовательно, метаболический контроль не должен быть только одним критерием в оценке благотворного эффекта от тренирующих программ для пациентов с диабетом [3, 51, 52]. Важно рекомендовать пациентам оптимальные тренировки для улучшения гликемиче-

ского контроля и состояния сердечно-сосудистой системы или помочь подобрать адекватную терапию в случае самостоятельного выбора пациентом вида физической нагрузки.

Классификация интенсивности физической нагрузки

По рекомендациям Американской диабетической ассоциации за 2003 г., степень интенсивности физической нагрузки классифицируется следующим образом (табл. 1) [52].

Энергетический метаболизм во время физической активности

Непосредственным источником энергии, необходимым для обеспечения мышечных сокращений, является аденозинтрифосфат (АТФ). Энергия в мышце образуется в результате гидролиза АТФ специфическими участками миозина, обладающими АТФазной активностью и обеспечивающими способность мышцы к сокращению. Для активации обратного захвата ионов кальция саркоплазматическим ретикулумом также требуется АТФ [5, 8]. Содержание АТФ в мышце составляет 5 ммоль/кг сырой массы ткани. Это обеспечивает интенсивную работу в течение 0,5–1,5 с или 3–4 одиночных сокращений максимальной силы [4]. Ресинтез АТФ может протекать с участием кислорода (аэробно) или без участия кислорода (анаэробно) [4, 5, 7].

Виды анаэробных механизмов. 1. Креатинфосфокиназный — обеспечивает ресинтез АТФ за счет реакции перефосфорилирования между креатин-