

87. Numazawa M., Mutzumi A., Hoshi K. et al. // J. Steroid Biochem. Mol. Biol. — 1991. — Vol. 39, N 6. — P. 959–966.
88. Numazawa M., Mutzumi A., Tachibana M. // Biochem. Pharmacol. — 1996. — Vol. 52, N 8. — P. 1253–1259.
89. Wickings E. J., Middleton M. C., Hillier S. G. // J. Steroid Biochem. — 1987. — Vol. 26. — P. 641–646.
90. Brodie A., Lu Q., Nakamura J. // J. Steroid Biochem. Mol. Biol. — 1997. — Vol. 61, N 3–6. — P. 281–286.
91. Brodie A., Lu Q., Liu Y., Long B. // Endocr. Relat. Cancer. — 1999. — Vol. 6. — P. 205–210.
92. Blanco J. G., Gil R. R., Alvarez C. I. et al. // FEBS Lett. — 1997. — Vol. 409. — P. 396–400.
93. Yasinska I. M. // Mol. Cell. Proteomics. — 2003. — Vol. 9. — P. 766.
94. Ясинская И. М. // Укр. биохим. журн. — 2002. — Т. 74, № 4а. — С. 94–95.

Поступила 18.08.04

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2006

УДК 617.7-02:616.379-008.64]-092

М. Т. Азнабаев, У. Р. Алтынбаев, И. Н. Серезжин, А. Р. Шамратова

РОЛЬ РЕНИН-АНГИОТЕНЗИНОВОЙ СИСТЕМЫ ГЛАЗА В ПАТОГЕНЕЗЕ ДИАБЕТИЧЕСКОЙ РЕТИНОПАТИИ

Уфимский научно-исследовательский институт глазных болезней Академии наук Республики Башкортостан
(дир. — проф. М. Т. Азнабаев)

В последние годы сахарный диабет (СД) и его так называемые поздние сосудистые осложнения приобретают масштабы всемирной эпидемии, требующей повышенного внимания не только эндокринологов-диабетологов, но и специалистов смежных дисциплин [3].

Ежегодно в мире до 40 тыс. больных СД теряют зрение. Пролиферативная диабетическая ретинопатия (ДР) является основной причиной слепоты среди лиц трудоспособного возраста [4, 29].

Многочисленные экспериментальные и клинические исследования свидетельствуют об участии ренин-ангиотензиновой системы (РАС) в развитии и прогрессировании диабетической органной патологии [1–4]. РАС является основным биохимическим механизмом, посредством которого реализуются вазомоторные и ангиогенные реакции. Она тесно взаимодействует со своим антагонистом — калликреин-кининовой системой. Обе системы представляют собой каскад протеолитических реакций, приводящих к образованию вазоактивных пептидов ангиотензина (АГ) II и брадикинина. Эти эндогенные регуляторы оказывают противоположное действие на гемодинамику и водно-солевой баланс [1].

АГII выполняет роль универсального медиатора повреждений тканей органов-мишеней и самих сосудов, принимает участие в механизмах повреждения почек, эндотелия сосудов и сосудистой стенки, действует как фактор роста и фиброгенный пептид. При участии брадикинина образуются вазодилаторы простагландин и оксид азота, посредством которых оказывается антимиграционное и антипролиферативное действие на гладкомышечные клетки стенки сосудов, а также ингибирование адгезии тромбоцитов [1–3, 45, 46]. Важнейшим из всех ферментов, связывающих между собой эти системы, является ангиотензинпревращающий фермент (АПФ) [1]. АПФ присутствует в большинстве тканей и в жидких средах организма, но наибольшее его количество содержится в мембранно-связанном состоянии на люминальной поверхности плазматических мембран эндотелиальных и эпителиальных клеток. Вследствие этого именно кровеносные сосуды служат основным местом превращения

АГI в АГII [1, 12, 13, 49, 59]. Кроме АПФ, в сосудистой стенке обнаружены и другие компоненты РАС: ренин, ангиотензиноген, АГ и рецепторы к нему [12, 13, 30, 50, 60].

В различных исследованиях установлено, что при сердечно-сосудистых заболеваниях наблюдается гиперактивация преимущественно локальной (тканевой) РАС, которая в 1000 раз превышает ее активность в системном кровотоке, а это способствует повышению интереса к изучению эффектов РАС на тканевом, клеточном и внутриклеточном уровнях [2, 3].

Тканевая РАС глаза

Впервые предположение о существовании РАС глаза было сделано после обнаружения активности АПФ в гомогенатах сетчатки [30]. В последующем компоненты РАС были обнаружены у экспериментальных животных и человека в слезной жидкости, водянистой влаге, стекловидном теле, а также в кровеносных сосудах хориоидеи, сетчатки и цилиарного тела [18, 28, 48], причем уровень ретиального АГII и проренина (предшественника ренина) значительно превышал содержание их в плазме крови [12]. В результате иммуногистохимических исследований установлена локализация специфических ангиотензиновых рецепторов (АГI и АГII) в ганглиозных и амакриновых клетках сетчатки [42, 50]. Ренин и АГII обнаружены в мюллеровых и амакриновых клетках. При этом ренин содержался в отростках мюллеровых клеток, контактирующих со стенкой сосудов сетчатки, что указывает на вероятное участие их в локальных эффектах РАС [7, 14]. В норме АГI и АГII не обнаруживаются во внутриглазных жидкостях, однако при нарушении гематоретинального барьера возможно поступление компонентов РАС из плазмы в среды глаза [13].

Изучение физиологической функции РАС глаза свидетельствует об участии ее компонентов в регуляции тока крови в увеальном тракте и сетчатке, продукции внутриглазной жидкости, а также в ряде патологических процессов [18, 37, 52, 53]. В 1999 г. J. Nadal и соавт. показали, что АГII индуцирует миграцию перицитов микрососудов сетчатки, стиму-

лирует секрецию или экспрессию фактора роста эндотелия сосудов (VEGF) мюллеровыми и гладкомышечными клетками, а также перicyтами капилляров [44, 46]. Предполагается, что посредством данного паракринного эффекта РАС регулируются процессы неоваскуляризации сетчатки. Кроме того, АПГ регулирует синтез некоторых аутокринных факторов роста, таких как тромбоцитарный фактор роста, трансформирующий фактор роста β , инсулиноподобный фактор роста I [62].

Таким образом, накоплено достаточно данных в пользу существования тканевой РАС глаза, которая может играть определенную роль в патогенезе глазных сосудистых заболеваний, включая и ДР.

Состояние тканевой РАС глаза при ДР

Экспериментальные исследования. Первоначально роль РАС в диабетической органной патологии показана при диабетической нефропатии, когда наблюдается гиперсекреция почечного АПГ, вызывающая повышение внутриклубочкового давления, пролиферацию мезангиальных клеток, развитие гломерулосклероза и прогрессирование хронической почечной недостаточности [2, 3, 11, 64, 65].

Изучение внутриклеточных механизмов развития пролиферативной ДР осложнено отсутствием адекватной модели у экспериментальных животных [15]. Существующие модели СД позволили лишь изучить начальные изменения сетчатки, такие как уменьшение количества перicyтов, расширение и повышение проницаемости капилляров, утолщение базальной мембраны стенки сосудов [15, 43, 56]. Схожесть патогенеза пролиферации сетчатки при ретинопатии недоношенных и ДР побудила исследователей использовать при изучении механизмов диабетической неоваскуляризации сетчатки экспериментальные модели гипер- и гипоксической ретинопатии [4]. Так, на основании индуцированной кислородом ретинопатии выявлено повышение уровня проренина, ренина, АПГ во внутриглазных тканях экспериментальных животных [17, 32, 39, 41]. Под влиянием АПГ наблюдали экспрессию и/или секрецию VEGF микроваскулярными клетками сетчатки и увеличение количества специфических рецепторов (KDR/Fik-1) [5, 10, 49, 62]. VEGF и его рецепторы обнаружены в мюллеровых клетках, пигментном эпителии, наружном ядерном и ганглиозном слое сетчатки, т. е. в областях, где синтезируется ренин и АГ [7, 26, 28]. Помимо АПГ, экспрессию VEGF осуществляют конечные продукты гликозилирования [31], протеинкиназа С [61], инсулиноподобный фактор роста I и трансформирующий фактор роста [37].

M. Lonchampt и соавт. [34] продемонстрировали ретинопротективный эффект ингибитора АПФ (периндоприла) и антагониста ангиотензинового рецептора (АТ1) (лозартана) при неоваскуляризации сетчатки. Применение ингибиторов АПФ (каптоприла, лизиноприла) препятствовало накоплению глюкозы в клетках сетчатки, сопровождалось на тканевом уровне снижением содержания VEGF и его специфического рецептора KDR/Fik-1, что подтверждает участие локальной РАС глаза в патогенезе ДР [22, 66].

Клинические исследования. Роль РАС глаза в патогенезе ДР продемонстрирована во многих клинических исследованиях. В стекловидном теле при пролиферативной ДР установлено увеличение концентрации АПГ, проренина, ренина и АПФ, коррелирующее с тяжестью ретинопатии [6, 16, 19, 20, 32, 55, 57, 58]. В крови у больных с СД I-го типа отмечено увеличение уровня АПФ в зависимости от развития микрососудистых осложнений и степени компенсации СД [38, 51, 58].

S. Makimattila и соавт. [36] обнаружили повышенные сывороточного проренина в препролиферативной и пролиферативной стадиях ДР, а поскольку его содержание не зависело от функции почек и развития автономной нейропатии, авторы рекомендовали использовать этот показатель в качестве маркера активности и выраженности ДР при СД I-го типа.

H. Funatsu и соавт. [20, 21, 23] выявили параллельное увеличение АПГ и VEGF в стекловидном теле в активной стадии пролиферативной ДР, подобные изменения наблюдали и при диабетическом макулярном отеке в сочетании с гиперфлюоресценцией, что свидетельствует о возможном участии данных ангиогенных пептидов в патологической проницаемости сосудов и поступлении их из плазмы крови.

P. Lip и соавт. [33] предположили существование разграничения между тканевой РАС переднего и заднего сегмента глаза на основании отрицательной корреляционной зависимости между содержанием АПГ во внутриглазной жидкости и изменениями на глазном дне у больных с пролиферативной ДР, однако его исследование ограничено небольшим количеством наблюдений.

Применение ингибиторов АПФ является одним из многообещающих направлений в лечении осложнений СД [24, 31, 47, 54]. При изучении эффективности ингибиторов АПФ в замедлении темпов прогрессирования ДР получены противоречивые данные. В 1998 г. опубликованы результаты многоцентрового двухлетнего рандомизированного исследования по применению лизиноприла у пациентов с СД I-го типа без артериальной гипертензии и с нормоальбуминурией или микроальбуминурией — EUCLID (EURODIAB Controlled trial of Lisinopril in Insulin Dependent diabetes mellitus, 1997). Отмечено, что применение ингибитора АПФ (лизиноприла) позволило не только уменьшить микроальбуминурию, но и в 2 раза сократить риск прогрессирования ДР и на треть сократить количество новых ее случаев в течение двух лет наблюдения [8], однако в данном исследовании изучение влияния ингибитора АПФ на прогрессирование ДР не являлось первостепенной задачей [8, 9].

R. Pradhan и соавт. [48], оценивая влияние малых доз ингибитора АПФ эналаприла на течение умеренной и выраженной стадий ДР у нормотензивных больных СД 2-го типа, получили отрицательные результаты.

Антагонисты АТ1-рецепторов — относительно новый класс гипотензивных препаратов, которые селективно блокируют АТ1-рецепторы, тем самым более полно подавляют РАС и вызывают значительно меньше побочных эффектов [2]. Применен-

ние блокатора рецепторов к ангиотензину лозартана при макулярном отеке у больных с СД 2-го типа в течение 4 мес наблюдения не дало положительного эффекта [27]. Окончательные выводы о целесообразности применения препаратов данной группы у больных с ДР можно будет сделать после завершения рандомизированного клинического исследования, посвященного кандесартану DIRECT (Diabetic Retinopathy Candesartan Trial).

Таким образом, в настоящее время имеются экспериментальные и клинические предпосылки для разработки новых принципов и подходов к лечению ДР, основанных на блокаде тканевой РАС глаза у больных СД.

ЛИТЕРАТУРА

- Альтшулер Б. Ю., Ройтман А. П., Долгов В. В. // Клин. лаб. диагн. — 2001. — № 7. — С. 9—13.
- Есаян А. М. // Нефрология. — 2002. — Т. 6, № 3. — С. 10—14.
- Сидоренко Б. А. // Кардиология. — 2000. — № 10. — С. 91—104.
- Aiello L., Pierce E., Foley E. et al. // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. — 1995. — Vol. 92. — P. 10457—10461.
- Amaral S., Papanek P., Greene A. // Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol. — 2001. — Vol. 281, N 3. — P. 1163—1169.
- Anderson S., Jung F. F., Ingelfinger J. R. // Am. J. Physiol. — 1991. — Vol. 265. — P. 477—486.
- Berka J. L., Stubbs A. J., Wang D. Z.-M. et al. // Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. — 1995. — Vol. 36. — P. 1450—1458.
- Chaturvedi N., Sjolie A. K., Stephenson J. M. // Lancet. — 1998. — Vol. 351. — P. 28—31.
- Chaturvedi N., Fuller J. H., Pokras F. et al. // Diabet. Med. — 2001. — Vol. 18, N 4. — P. 288—294.
- Chua C. C., Hamdy R. C., Chua B. H. L. // Biochim. Biophys. Acta. — 1998. — Vol. 1401. — P. 187—194.
- Cooper M. E. // Lancet. — 1998. — Vol. 352. — P. 213—219.
- Danser A., Van den Dorpel M. A., Deinum J. et al. // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 1989. — Vol. 68. — P. 160—167.
- Danser A., Derckx F., Admiraal P. et al. // Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. — 1994. — Vol. 35. — P. 1008—1018.
- Datum K., Zrenner E. A. // Exp. Eye Res. — 1991. — Vol. 53. — P. 157—165.
- Engerman R., Finkelstein D., Aguirre G. et al. // Diabetes. — 1982. — Vol. 31. — P. 82—88.
- Feman S. S., Mericle R. A., Reed G. W. et al. // Am. J. Med. Sci. — 1993. — Vol. 305, N 5. — P. 280—284.
- Fernandez L., Twickler J., Mead A. // J. Lab. Clin. Med. — 1985. — Vol. 105. — P. 141—145.
- Ferrari-Dileo G., Ryan J. W., Rockwood E. J. et al. // Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. — 1988. — Vol. 29, N 6. — P. 876—881.
- Franken A. A., Derckx F. H., Schalekamp M. A. et al. // J. Hypertens. — 1988. — Vol. 6, N 4. — Suppl. — P. 461—463.
- Funatsu H., Yamashita H., Nakanishi Y., Hori S. // Br. J. Ophthalmol. — 2002. — Vol. 86. — P. 311—315.
- Funatsu H., Yamashita H., Ikeda T. et al. // Am. J. Ophthalmol. — 2003. — Vol. 135, N 3. — P. 321—327.
- Gilbert R. E., Kelly D. J., Cox A. J. et al. // Diabetologia. — 2000. — Vol. 43. — P. 1360—1367.
- Hogeboom van Buggenum I. M., Polak B. C., Reichert-Thoen J. W. et al. // Diabetologia. — 2002. — Vol. 45, N 2. — P. 203—209.
- Jackson W. E., Holmes D. L., Garg S. K. et al. // Ann. Ophthalmol. — 1992. — Vol. 24. — P. 99—103.
- Jurklics B., Kohler K., Eikermann J., Zrenner E. // Ger. J. Ophthalmol. — 1994. — Vol. 3. — P. 37—42.
- Kida T., Ikeda T., Nishimura M. et al. // Jpn J. Ophthalmol. — 2003. — Vol. 47, N 1. — P. 36—41.
- Knudsen S. T., Bek T., Poulsen P. L. et al. // J. Intern. Med. — 2003. — Vol. 254, N 2. — P. 147—158.
- Kohler K., Wheeler-Schilling T., Jurklics B. et al. // Vis. Neurosci. — 1997. — Vol. 14. — P. 63—71.
- Kohner E. M., Stratton I. M., Aldington S. J. // Diabetic Med. — 1996. — Vol. 13. — P. 14.
- Koivovich V., Igich R. // Вестн. офтальмол. — 1984. — № 2. — С. 53—56.
- Larsen M., Hommel E., Parving H. H., Lund-Andersen H. // Graefes Arch. Clin. Exp. Ophthalmol. — 1990. — Vol. 228, N 6. — P. 505—509.
- Letizia C., Repossi P., Sellini M. et al. // Int. J. Tissue React. — 1992. — Vol. 14, N 6. — P. 299—305.
- Lip P., Jones A., Price N., Headon M. et al. // Acta Ophthalmol. Scand. — 1998. — Vol. 76. — P. 533—536.
- Lonchampt M., Pennel L., Duhault J. // Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. — 2001. — Vol. 42, N 2. — P. 429—432.
- Lu M., Kuroki M., Amano S. et al. // J. Clin. Invest. — 1998. — Vol. 101. — P. 1219—1224.
- Makimattila S., Summanen P., Matinlauri I. et al. // Br. J. Ophthalmol. — 1998. — Vol. 82, N 8. — P. 939—944.
- Miele C., Rochford J. J., Filippa N. et al. // J. Biol. Chem. — 2000. — Vol. 275. — P. 21695—21705.
- Migdalís I., Iliopoulou V., Kalogeropoulou K. et al. // Sth. Med. J. — 1990. — Vol. 83, N 4. — P. 425—427.
- Moravski C., Kelly D., Cooper M. et al. // Hypertension. — 2000. — Vol. 36. — P. 1099.
- Moravski C., Skinner S., Stubbs A. et al. // Am. J. Pathol. — 2003. — Vol. 162. — P. 151—160.
- Murata T., Nakagawa K., Khalil A. et al. // Lab. Invest. — 1996. — Vol. 74. — P. 819—825.
- Murata M., Nakagawa M., Takahashi S. // Ophthalmologica. — 1997. — Vol. 211. — P. 384—386.
- Murphy D. D., Wagner R. C. // Microcirculation. — 1994. — Vol. 1. — P. 121—128.
- Nadal J. A., Scicli G. M., Carbini L. A., Nussbaum J. J. // Biochem. Biophys. Res. Commun. — 1999. — Vol. 266, N 2. — P. 382—385.
- Otani A., Takagi H., Suzuma K., Honda Y. // Circ. Res. — 1998. — Vol. 82. — P. 619—628.
- Otani A., Takagi H., Suzuma K. et al. // Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. — 2000. — Vol. 41. — P. 1192—1199.
- Patel V., Rassam S. M., Chen H. C. et al. // Metabolism. — 1998. — Vol. 47, N 12. — P. 28—33.
- Pradhan R., Fong D., March C. et al. // Diabet. Compl. — 2002. — Vol. 16, N 6. — P. 377—381.
- Sajjonia O., Nyman T., Kosonen R., Fyhrquist F. // Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol. — 2001. — Vol. 280. — P. 885—891.
- Sato T., Niwa M., Himeno A. et al. // Cell. Mol. Neurobiol. — 1993. — Vol. 13. — P. 233—245.
- Scherthaner G., Schwarzer C., Kuzmits R. et al. // J. Clin. Pathol. — 1984. — Vol. 37. — P. 307—312.
- Shah G. B., Sharma S., Mehta A. A., Goyal R. K. // Cardiovasc. Pharmacol. — 2000. — Vol. 36, N 2. — P. 169—175.
- Shiota N., Saegusa Y., Nishimura K., Miyazaki M. // Clin. Exp. Pharmacol. Physiol. — 1997. — Vol. 24, N 3—4. — P. 243—248.
- Sjolie A. K., Chaturvedi N. // J. Hum. Hypertens. — 2002. — Vol. 16, N 3. — P. 42—46.
- Skopinski P., Sommer E., Borowska A. et al. // Int. J. Clin. Pharmacol. Res. — 2001. — Vol. 21, N 2. — P. 73—78.
- Su E. N., Alder V. A., Yu D. Y. et al. // Graefes Arch. Clin. Exp. Ophthalmol. — 2000. — Vol. 238. — P. 16—173.
- Toop M. J., Dallinger K. J., Jennings P. E., Barnett A. H. // Diabet. Med. — 1986. — Vol. 3, N 5. — P. 455—457.
- Van Dyk D. J., Erman A., Erman T. et al. // Eur. J. Clin. Invest. — 1994. — Vol. 24, N 7. — P. 463—467.
- Vita J., Anderson J., Hulem C., Leopold I. // Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. — Vol. 20. — P. 255—257.
- Wheeler-Schilling T. H., Kohler K., Sautter M., Guenther E. // Eur. J. Neurosci. — 1999. — Vol. 11. — P. 3387—3394.
- Wilkinson-Berka J. L., Kelly D. J., Gilbert R. E. // J. Vasc. Res. — 2001. — Vol. 38. — P. 527—610.
- Williams B., Baker A. Q., Gallacher B., Lodwick D. // Hypertension. — 1995. — Vol. 25. — P. 913—917.
- Williams B., Gallacher B., Patel H., Orme C. // Diabetes. — 1997. — Vol. 46. — P. 1497—1503.
- Wolf G., Neilson E. G. // Am. J. Physiol. — 1990. — Vol. 259. — P. 768—777.
- Wolf G. // Nephrologie. — 1998. — Vol. 19. — P. 451—456.
- Zhang J. Z., Gao L., Widness M. et al. // Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. — 2003. — Vol. 44, N 9. — P. 4001—4005.