

© И. А. БОНДАРЬ, В. В. КЛИМОНТОВ, 2004

УДК 616.379-008.64-06:616.1]-092:616.153.478.6-008.61

И. А. Бондарь, В. В. Климонтов

**ГИПЕРГОМОЦИСТЕИНЕМИЯ: ФАКТОР РИСКА СОСУДИСТЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ  
САХАРНОГО ДИАБЕТА**

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

Сосудистые осложнения являются ведущей причиной снижения качества и продолжительности жизни больных сахарным диабетом (СД). Механизмы развития этих осложнений полностью не раскрыты. Известно, что далеко не во всех случаях возникновение и прогрессирование диабетических ангиопатий можно объяснить традиционными факторами риска, такими как гипергликемия, артериальная гипертензия, курение или дислипидемия. Следовательно, поиск недостающих звеньев патогенеза ангиопатий остается чрезвычайно актуальной задачей.

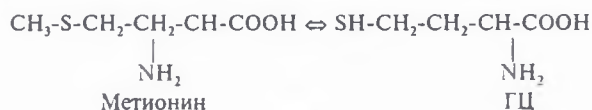
В последние годы был идентифицирован новый метаболический фактор риска сосудистых поражений. Им оказалась повышенная концентрация в крови гомоцистеина (ГЦ) — небелковой сульфгидрильной аминокислоты. О сосудистых поражениях при классических вариантах гипергомоцистеинемии, связанных с наследственным дефицитом ряда ферментов, известно давно. В 1969 г. К. McCully впервые сообщил о наличии выраженных атеросклеротических повреждений у больных с гомоцистинурией и предположил существование патогенетической связи между гипергомоцистеинемией и атерогенезом [43]. В дальнейшем было обнаружено, что у пациентов, страдающих заболеваниями коронарных артерий, часто встречаются нарушения обмена ГЦ [77]. С начала 1990-х годов стали проводиться крупные клинические и эпидемиологические исследования по изучению связи повышенного уровня ГЦ с сердечно-сосудистыми заболеваниями. Как показали эти работы, умеренная гипергомоцистеинемия достаточно широко распространена в популяции и является независимым фактором риска атеросклероза [7], инфаркта миокарда [68], инсульта [58] и прогностическим маркером летального исхода [35]. Оказалось, что риск сердечно-сосудистой патологии значительно повышается, когда гипергомоцистеинемия сочетается с СД [35]. В настоящее время накапливается все больше данных, свидетельствующих о значении гипергомоцистеинемии в патогенезе макро- и микрососудистых осложнений СД.

Целью данного обзора явилось обобщение сведений об изменениях обмена ГЦ при СД и роли этих изменений в развитии диабетических ангиопатий.

**Обмен ГЦ**

ГЦ является промежуточным продуктом обмена метионина и цистеина. Поскольку содержание ГЦ в пищевых продуктах ничтожно, основным источником ГЦ в организме является метионин. Обра-

зование ГЦ происходит при отщеплении от молекулы метионина метильной группы. Последняя используется во многих жизненно важных процессах, в частности в синтезе пуриновых и пиримидиновых оснований и нуклеотидов.



Реакция превращения метионина в ГЦ обратима: ГЦ может вновь превращаться в метионин путем реметилирования. В основном пути реметилирования, который катализирует метионинсинтаза, донором метильной группы выступает 5-тетрагидрофолат, образующийся в цикле фолиевой кислоты под действием метилентетрагидрофолатредуктазы (МТГФР). Промежуточным переносчиком метильной группы в этой реакции является метилкобаламин (производное витамина B<sub>12</sub>).

В обычных условиях реметиливанию подвергается около 50% ГЦ. Остальная часть ГЦ катаболизируется с участием процессов транссульфирования. При этом ГЦ взаимодействует с серином с образованием цистатионина, который затем распадается до цистеина и α-кетомасляной кислоты. Ферменты, катализирующие эти реакции (цистатионин-β-синтаза и цистатионин-γ-лиаза), содержат в качестве коферментов пиридоксальфосфат — производное витамина B<sub>6</sub> [1].

Таким образом, важную роль в обмене ГЦ играют фолиевая кислота, а также витамины B<sub>6</sub> и B<sub>12</sub>. Дефицит этих витаминов может приводить к нарушениям превращения ГЦ как в метионин, так и в цистеин и к повышению концентрации ГЦ в крови. Установлено, что между уровнем ГЦ и обеспеченностью данными витаминами существует отрицательная взаимосвязь [76]. Повышенный риск развития гипергомоцистеинемии имеют пациенты с нарушением питания, а также вегетарианцы вследствие имеющегося у них недостатка витамина B<sub>12</sub> [31]. Лекарственные препараты, влияющие на метаболизм витаминов B<sub>6</sub>, B<sub>12</sub> или фолиевой кислоты (метотрексат, фибраты, никотиновая кислота, холестирамин и др.), также могут повышать уровень ГЦ [22].

Величина гомоцистеинемии зависит не только от интенсивности метаболизма ГЦ, но и от скорости его выведения из крови. Клиренс ГЦ осуществляется почками, поэтому у подавляющего большинства больных с почечной недостаточностью обнаруживается постоянная умеренная гипергомоцистеинемия, которую не удастся полностью лик-

видировать приемом фолиевой кислоты и витаминов группы В [20].

Установлено, что концентрация ГЦ в крови повышается с возрастом [76]. Наименьшее его содержание обнаруживается у детей (около 5 мкмоль/л). В пубертате уровень ГЦ заметно увеличивается, причем в большей степени у мальчиков. Таким образом, мужчины репродуктивного возраста имеют более высокую концентрацию ГЦ, чем женщины. С наступлением менопаузы уровень ГЦ у женщин повышается. В целом в течение жизни гомоцистеинемия возрастает на 3—5 мкмоль/л [1].

### Изменения обмена ГЦ при СД

В большинстве исследований обнаружено умеренное повышение уровня ГЦ в крови больных СД типа 1 [12, 32, 39, 53] и типа 2 [3, 12, 25, 39, 48, 67]. Частота гипергомоцистеинемии среди пациентов с СД может достигать 31—39% [12, 48].

Причины этих изменений не совсем ясны. Одним из возможных объяснений является витаминная недостаточность, выявляющаяся у части больных СД. Многочисленными исследованиями доказано, что уровень ГЦ у больных СД отрицательно коррелирует с содержанием в крови фолатов и витамина В<sub>12</sub> [39, 44, 57, 66, 67, 79]. В свою очередь концентрация фолиевой кислоты и витамина В<sub>12</sub> в крови больных СД может быть пониженной, нормальной или даже повышенной [78, 67]. Следовательно, различия в характере питания могут оказывать влияние на изменения уровня ГЦ у больных СД.

Вместе с тем влиянием питания нельзя объяснить весь спектр изменений уровня ГЦ при СД. Протестировав 452 сыворотки больных СД типа 2 на содержание фолиевой кислоты и витамина В<sub>12</sub>, S. Stabler и соавт. обнаружили явный дефицит фолиевой кислоты лишь у 1% обследованных, а витамина В<sub>12</sub> — у 2,2% [67]. Это существенно ниже, чем частота гипергомоцистеинемии, обнаруженная в большинстве работ. Следовательно, причина изменений уровня ГЦ может скрываться в особенностях самого заболевания.

Большинство авторов отмечают, что повышенный уровень ГЦ в крови обнаруживается у больных СД с диабетической нефропатией [3, 12, 25, 67], в то время как у пациентов без нарушения функции почек концентрация ГЦ может быть несколько ниже, чем у здоровых лиц [78, 79]. Поскольку клиренс ГЦ осуществляется в клубочках почек, скорость клубочковой фильтрации оказывает существенное влияние на уровень ГЦ. Показано, что гомоцистеинемия у больных СД находится в обратной зависимости от величины фильтрации даже при нормальной экскреции белка с мочой. Поэтому более низкий уровень ГЦ у больных с неосложненным СД может объясняться гиперфильтрацией, развивающейся на доклинических стадиях нефропатии [79]. Ухудшение функции почек на более поздних стадиях приводит к нарастанию уровня ГЦ, при этом сохраняется обратная зависимость между гомоцистеинемией и скоростью клубочковой фильтрации [3, 25, 53, 67].

Предположения о том, что причиной изменений уровня ГЦ при СД является гипергликемия, пока не получили убедительных подтверждений. В большинстве работ не найдено взаимосвязи гомоцистеинемии со степенью метаболического контроля СД [3, 57]. Лишь в 1 работе обнаружена слабая корреляционная взаимосвязь между уровнем ГЦ и гликированного гемоглобина у больных СД типа 2 [24].

После индукции экспериментального СД уровень ГЦ в плазме снижается [29]. Это может объясняться увеличением активности печеночных ферментов, осуществляющих метаболизм ГЦ по пути транссульфирования, в условиях дефицита инсулина [37]. Другой возможной причиной является повышение реметилирования ГЦ в метионин, поскольку инсулин снижает активность необходимой для этого МТГФР [23]. Введение инсулина животным с экспериментальным диабетом повышает концентрацию ГЦ [29]. Высказано предположение о том, что гиперинсулинемия и тесно связанная с ней инсулинорезистентность являются причиной повышенного уровня ГЦ у больных СД типа 2. В 2 независимых исследованиях установлено, что инсулинорезистентность является важной детерминантой увеличения уровня ГЦ при данном типе диабета [19, 25]. В некоторых работах обнаружена прямая взаимосвязь между уровнями инсулина и ГЦ [19, 47], что, однако, не подтверждается другими исследователями [24]. Уменьшение инсулинорезистентности под влиянием глитазонов в эксперименте сопровождается снижением концентрации ГЦ [27]. Возможно, гипергомоцистеинемия может сама усугублять инсулинорезистентность, нарушая внутриклеточное действие инсулина [50].

Предпринимаются попытки связать уровень гомоцистеинемии с генетическими вариантами ферментов, вовлеченных в метаболизм ГЦ. Обнаружена мутация гена МТГФР, обусловленная гомозиготной заменой цитозина на тимидин (С→Т) в нуклеотиде 677, приводящей к замене аланина на валин (Ala→Val) в положении 226 аминокислотной цепи. В результате синтезируется термолабильный вариант МТГФР с пониженной активностью. Имеются данные о том, что носители генотипа Val/Val МТГФР имеют повышенный риск сердечно-сосудистых заболеваний [26]. В ряде исследований обнаружено, что у страдающих СД вариант Val/Val ассоциирован с нефропатией [52, 63, 64, 73] и ретинопатией [51, 73]. Уровень ГЦ у гомозигот Val/Val оказался несколько выше [46, 62]. Другие авторы не нашли взаимосвязи между полиморфизмом МТГФР, сосудистыми осложнениями и уровнем ГЦ [39]. Различия результатов могут быть связаны с тем, что на фенотипическое проявление мутации МТГФР влияют эпигеномные факторы, прежде всего обеспеченность фолиевой кислотой. Возможно, патогенетическая роль генотипа МТГФР реализуется лишь у больных с пониженным потреблением фолатов [64].

Некоторые особенности образа жизни могут оказывать влияние на уровень ГЦ. Известно, что повышать концентрацию ГЦ в крови может курение [60]. У курящих больных СД типа 2 уровень ГЦ несколько выше, чем у некурящих [3].



Наконец, причиной повышения уровня ГЦ у больных СД могут быть лекарственные препараты, влияющие на метаболизм витаминов  $B_6$ ,  $B_{12}$  или фолиевой кислоты. Диабетологам следует помнить, что к потенциальным факторам риска гипергомоцистеинемии относится прием метформина, нарушающего всасывание фолиевой кислоты и витамина  $B_{12}$  в кишечнике [14]. По некоторым данным, средний уровень ГЦ у больных СД типа 2, получающих метформин, незначительно (в среднем на 0,8 мкмоль/л) выше, чем у других пациентов [33].

Таким образом, на обмен ГЦ у больных СД оказывают влияние как патологические изменения, связанные с самим заболеванием (нарушение функции почек, дефицит инсулина или инсулинорезистентность), так и особенности питания, образа жизни и генотипа пациента.

#### **Взаимосвязь гипергомоцистеинемии с развитием диабетических ангиопатий**

Полученные к настоящему времени данные свидетельствуют о том, что при СД уровень ГЦ в крови ассоциирован с развитием артериальной гипертензии [53] и макрососудистых осложнений [4, 17, 66]. Частота поражений крупных сосудов у больных СД типа 2, имеющих гипергомоцистеинемия, значительно выше, чем у пациентов с нормальным уровнем ГЦ [12, 48]. В прямой зависимости от уровня ГЦ у больных СД типа 2 находится выраженность коронарного атеросклероза [55]. Риск развития ишемической болезни сердца у пациентов с СД типа 1 с умеренной гипергомоцистеинемией повышен в 6 раз [53]. Весомые доказательства того, что гипергомоцистеинемия является независимым фактором риска сердечно-сосудистых заболеваний, а также фактором риска летального исхода, получены в нидерландском проспективном исследовании Hoorn. В данном исследовании, включавшем в себя почти 2500 человек, в том числе 625 больных СД типа 2, установлено, что повышенный уровень ГЦ у больных СД типа 2 увеличивает риск развития сердечно-сосудистых осложнений в 1,6 раза, а летального исхода в течение 5 лет — в 2,5 раза. Прогностическая значимость ГЦ у больных СД оказалась выше, чем в общей популяции [35].

В исследовании Hoorn гипергомоцистеинемия оказалась фактором риска диабетической ретинопатии [34], что согласуется с наблюдениями других авторов [32, 72, 73]. В некоторых работах, однако, такая зависимость не выявлена [12, 66, 67]. Для ответа на вопрос, является ли гипергомоцистеинемия самостоятельным фактором риска диабетической ретинопатии, необходимы дальнейшие исследования.

Как уже отмечалось, уровень ГЦ при СД напрямую связан с формированием диабетической нефропатии. Гипергомоцистеинемия часто выявляется у больных с нефропатией на стадии почечной недостаточности [36, 39]. Высокий уровень ГЦ, вероятно, является одной из причин высокой частоты сердечно-сосудистых осложнений и катастроф в этой группе пациентов. Повышение уровня ГЦ может быть критерием неблагоприятного прогноза

самой нефропатии. По данным проспективного исследования P. Novind и соавт. [36], у пациентов с гипергомоцистеинемией снижение функции почек происходит более быстрыми темпами, чем у больных с нормальным уровнем ГЦ.

Роль гомоцистеинемии в развитии начальных стадий диабетической нефропатии остается дискуссионной. Показано, что больные СД типа 2 с микроальбуминурией имеют более высокий уровень ГЦ, чем пациенты с нормальной экскрецией альбумина [41]. В исследовании Hoorn уровень ГЦ оказался важной и независимой детерминантой развития микроальбуминурии как в общей популяции, так и среди больных СД типа 2 [38]. По другим данным, наличие микроальбуминурии при СД типа 2 не ассоциировано с повышением уровня ГЦ [5, 12, 28]. A. Chico и соавт. обнаружили, что концентрация ГЦ увеличена лишь у больных с микроальбуминурией и протеинурией, имеющих макрососудистые поражения [17]. Не менее противоречивы данные о взаимосвязи микроальбуминурии с гомоцистеинемией при СД типа 1. Одни авторы сообщают о наличии такой взаимосвязи [73], другие ее отрицают [61].

Таким образом, накопленные к настоящему времени данные свидетельствуют об ассоциации гипергомоцистеинемии с развитием поражения почек и крупных сосудов у больных СД. Роль гомоцистеинемии как причинного фактора в развитии диабетических ангиопатий должна быть доказана в дальнейших проспективных исследованиях.

#### **Патогенез повреждения сосудов в условиях гипергомоцистеинемии**

Патофизиологические механизмы взаимосвязи уровня ГЦ и ангиопатий интенсивно изучаются. Известно, что ГЦ может оказывать негативное влияние на кровеносные сосуды посредством нескольких механизмов.

1. Длительно существующая гипергомоцистеинемия усугубляет свойственную СД эндотелиальную дисфункцию, в частности, нарушает эндотелийзависимую релаксацию сосудов [32, 65]. Очевидно, подобный эффект связан с нарушением синтеза и/или инактивацией оксида азота (NO) [16].

2. Гипергомоцистеинемия усиливает окислительный стресс. В плазме ГЦ легко окисляется с образованием гомоцистина, смешанных дисульфидов ГЦ и ГЦ-тиолактона. Процесс окисления сопровождается образованием супероксид-анион-радикалов и перекиси водорода, которые индуцируют перекисное окисление липидов мембран и липопротеидов, инактивируют NO и запускают каскад провоспалительных реакций с участием NF- $\kappa$ B [1, 18, 65].

3. В условиях гипергомоцистеинемии в эндотелиальных клетках повышается экспрессия молекул адгезии (VCAM, ICAM и E-селектинов), что ведет к активации взаимодействий между эндотелием и лейкоцитами и поддерживает хроническое воспаление в сосудистой стенке [40, 59].

4. Избыток ГЦ повышает синтез коллагена и цитокинов гладкомышечными клетками артерий [21, 44], усиливает их пролиферацию, апоптоз и некроз

[11]. Это нарушает эластические свойства сосудов и способствует формированию атеросклеротических бляшек.

5. Гипергомоцистеинемия вызывает изменения в гемостазе. Избыток ГЦ снижает тромбозостентность сосудов, способствуя повышенному тромбообразованию [42]. *In vitro* показано, что ГЦ подавляет синтез гепарансульфата в эндотелии, что может нарушать его антикоагулянтные свойства [54]. Кроме того, увеличение концентрации ГЦ повышает адгезивно-агрегационную функцию тромбоцитов. У здоровых лиц и у больных СД ГЦ блокирует синтез NO тромбоцитами, что приводит к их активации и гиперагрегации [49]. Изменения в коагуляционном гемостазе в условиях избытка ГЦ включают в себя повышение активности V и XII факторов свертывания и снижение активности антикоагулянтов (протеина S, протеина C, антитромбина III и гепарина). Наконец, ГЦ угнетает фибринолитические свойства эндотелия, уменьшая связывание тканевого активатора плазминогена [1, 30]. Указанные изменения создают благоприятные условия для развития тромбозов.

Таким образом, повреждающее влияние избытка ГЦ на сосудистую стенку может реализоваться через нарушение функции клеток сосудов, усиление свободнорадикальных реакций, активацию системы гемостаза. Роль каждого из этих механизмов в условиях целостного организма нуждается в уточнении.

### Диагностика гипергомоцистеинемии

С учетом изложенного выше уровень ГЦ наиболее целесообразно исследовать у больных СД, имеющих патологию почек, макрососудистые поражения, тромботические осложнения в анамнезе.

Классическим методом определения концентрации ГЦ в крови являются высокоэффективная жидкостная хроматография или газовая хроматография в сочетании с масс-спектрометрией. Для клинической лабораторной практики наиболее подходят коммерческие тест-системы для количественного иммуноферментного определения уровня ГЦ.

Содержание ГЦ в плазме здорового человека составляет 5–15 мкмоль/л. В популяциях с адекватным потреблением витаминов верхний предел нормальных значений может быть ниже — 12 мкмоль/л. При концентрации ГЦ до 30 мкмоль/л говорят об умеренной гипергомоцистеинемии, 30–100 мкмоль/л — о средней, более 100 мкмоль/л — о тяжелой [1].

Скрытые формы гипергомоцистеинемии можно выявить при проведении теста с метионином [74]. При этом пациенту дают внутрь метионин (обычно 0,1 г/кг массы тела). До нагрузки и несколько раз после нее измеряют содержание ГЦ в плазме крови. Максимальная концентрация ГЦ наблюдается примерно через 6 ч. Недостатком теста являются недостаточная стандартизация и отсутствие общепринятых референтных значений уровня ГЦ после нагрузки.

### Коррекция гипергомоцистеинемии

Необходимость коррекции уровня ГЦ очевидна при его концентрации выше 15 мкмоль/л. Однако некоторые авторы предлагают начинать лечение уже при уровне ГЦ 12 мкмоль/л [31].

С целью устранения гипергомоцистеинемии предлагается использовать фолиевую кислоту или ее сочетание с витаминами группы В. Общепринятых схем терапии пока не существует. Различия в подходах касаются выбора препаратов, доз и длительности лечения. Показано, что фолиевая кислота даже в физиологических дозах (200–400 мкг/сут) приводит к снижению уровня ГЦ у здоровых лиц [8, 9]. Дозы фолатов, использовавшиеся у больных СД, варьировали в различных исследованиях от 250 мкг/сут [2] до 15 мг/сут [5]. В некоторых работах успешно использовали комбинацию фолатов с витамином В<sub>6</sub> или В<sub>12</sub> [5, 8]. Снижение уровня ГЦ наблюдалось через 3–4 нед лечения [4, 8].

Некоторое значение в коррекции гипергомоцистеинемии имеет модификация питания. Показано, что снижения уровня ГЦ можно достичь на фоне диеты с большим количеством овощей и цитрусовых фруктов, обеспечивающей поступление около 560 мг фолиевой кислоты в день [10]. Предполагают, что знаменитый "французский парадокс" (сравнительно низкая смертность от сердечно-сосудистых причин среди французов) может объясняться большим потреблением фруктов и овощей с высоким содержанием фолиевой кислоты [56].

Прием фолатов не только снижает уровень ГЦ в крови, но и улучшает функцию эндотелия. Как стало известно, фолиевая кислота увеличивает эндотелийзависимую вазодилатацию у здоровых лиц [80], а также у больных СД [75], коронарной болезнью сердца [71] и у пациентов с гипергомоцистеинемией [6]. Этот эффект связывают с восстановлением активности эндотелиальной NO-синтазы [69]. *In vitro* фолиевая кислота ингибирует пролиферацию гладкомышечных клеток сосудов, индуцированную ГЦ [15]. Имеются данные о том, что фолаты уменьшают окислительный стресс и коагуляцию у пациентов с гипергомоцистеинемией [45].

Открытие ангиопротекторных свойств фолиевой кислоты и некоторых витаминов группы В позволило предположить, что длительное применение этих веществ способно привести к снижению риска атеросклероза и его осложнений. В настоящее время в мире проводится ряд крупных исследований (NORVIT, WENBIT, SEARCH, PACIFIC) для проверки этой гипотезы. Длительные проспективные исследования необходимы для ответа на вопрос, может ли терапия фолиевой кислотой и витаминами группы В привести к снижению сердечно-сосудистой летальности у пациентов с СД.

### Заключение

Полученные к настоящему времени данные свидетельствуют о том, что гипергомоцистеинемия является предиктором атеротромботических поражений сосудов и смертности у больных СД. Взаимосвязь повышенного уровня ГЦ с риском поражения сосудов может реализоваться через такие



механизмы, как дисфункция эндотелия, окислительный стресс, неспецифическое воспаление, изменения гемостаза, инсулинорезистентность. Для коррекции гипергомоцистеинемии используют фолиевую кислоту и ее сочетание с витаминами B<sub>6</sub> и B<sub>12</sub>, однако вопрос о схемах терапии и ее влиянии на прогноз требует уточнения. Поскольку некоторые сахароснижающие препараты (бигуаниды, глитазоны) могут влиять на обмен ГЦ, необходимо с новых позиций оценить воздействие терапии СД на формирование сосудистых осложнений. Представляется важным дальнейшее развитие концепции о факторах сердечно-сосудистого риска при СД и определение подходов к их коррекции.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Шевченко О. П., Олефиренко Г. А., Червякова Н. В. Гомоцистеин. — М., 2002.
2. Aarsand A. K., Carlsen S. M. // J. Intern. Med. — 1998. — Vol. 244, N 2. — P. 169–174.
3. Abdella N., Mojiminiyi O. A., Akanji A. O. // Diabetes Res. Clin. Pract. — 2000. — Vol. 50, N 3. — P. 177–185.
4. Araki A., Sako Y., Ito H. // Atherosclerosis. — 1993. — Vol. 103, N 2. — P. 149–157.
5. Baliga B. S., Reynolds T., Fink L. M., Fonseca V. A. // Endocr. Pract. — 2000. — Vol. 6, N 6. — P. 435–441.
6. Bellamy M. F., McDowell I. F. W., Ramsey M. W. et al. // Eur. J. Clin. Invest. — 1999. — Vol. 29, N 8. — P. 659–662.
7. Boushey C., Beresford S., Omenn G. et al. // J. A. M. A. — 1995. — Vol. 274, N 13. — P. 1049–1057.
8. Bronstrup A., Hages M., Prinz-Langenohl R., Pietrzik K. // Am. J. Clin. Nutr. — 1998. — Vol. 68, N 5. — P. 1104–1110.
9. Brouwer I. A., van Dusseldorp M., Thomas C. M. G. et al. // Am. J. Clin. Nutr. — 1999. — Vol. 69, N 1. — P. 99–104.
10. Brouwer I. A., van Dusseldorp M., West C. E. et al. // J. Nutr. — 1999. — Vol. 129, N 6. — P. 1135–1139.
11. Buemi M., Marino D., Di Pasquale G. et al. // Thromb. Res. — 2001. — Vol. 104, N 3. — P. 207–213.
12. Buysschaert M., Dramais A. S., Wallemacq P. E., Hermans M. P. // Diabetes Care. — 2000. — Vol. 23, N 12. — P. 1816–1822.
13. Buysschaert M., Jamart J., Dramais A. S. et al. // Diabet. Metab. — 2001. — Vol. 27, N 6. — P. 655–659.
14. Carlsen S. M., Folling I., Grill V. et al. // Scand. J. Clin. Lab. Invest. — 1997. — Vol. 57, N 6. — P. 521–527.
15. Carmody B. J., Arora S., Avena R. et al. // J. Vasc. Surg. — 1999. — Vol. 30, N 6. — P. 1121–1128.
16. Chao C.-L., Kuo T.-L., Lee Y.-T. // Circulation. — 2000. — Vol. 101, N 5. — P. 485–490.
17. Chico A., Perez A., Cordoba A. et al. // Diabetologia. — 1998. — Vol. 41, N 6. — P. 684–693.
18. Coppola A., Davi G., De Stefano V. et al. // Semin. Thromb. Hemostas. — 2000. — Vol. 26, N 3. — P. 243–254.
19. De Pergola G., Pannacchiulli N., Zamboni M. et al. // Diabet. Nutr. Metab. — 2001. — Vol. 14, N 5. — P. 253–258.
20. De Vriese A. S., Verbeke F., Schrijvers B. F., Lameire N. H. // Kidney Int. — 2002. — Vol. 61, N 4. — P. 1199–1209.
21. Desai A., Lankford H. A., Warren J. S. // Inflammation. — 2001. — Vol. 25, N 3. — P. 179–186.
22. Desouza C., Keebler M., McNamara D. B., Fonseca V. // Drugs. — 2002. — Vol. 62, N 4. — P. 605–616.
23. Dicker-Brown A., Fonseca V. A., Fink L. M., Kern P. A. // Atherosclerosis. — 2001. — Vol. 158, N 2. — P. 297–301.
24. Drzewoski J., Czupryniak L., Chwatko G., Bald E. // Diabet. Nutr. Metab. — 2000. — Vol. 13, N 6. — P. 319–324.
25. Emoto M., Kanda H., Shoji T. et al. // Diabetes Care. — 2001. — Vol. 24, N 3. — P. 533–538.
26. Folsom A. R., Nieto F. J., McGovern P. G. et al. // Circulation. — 1998. — Vol. 98, N 3. — P. 204–210.
27. Fonseca V., Keebler M., Dicker-Brown A. et al. // Metabolism. — 2002. — Vol. 51, N 6. — P. 783–786.
28. Gonzalez-Clemente J. M., Deulofeu R., Mitjavila J. et al. // Diabetes Care. — 2002. — Vol. 25, N 3. — P. 632–633.
29. Gursu M. F., Baydas G., Cikim G., Canatan H. // Arch. Med. Res. — 2002. — Vol. 33, N 3. — P. 305–307.
30. Harpel P. C., Zhang X., Borth W. // J. Nutr. — 1996. — Vol. 126, N 4. — Suppl. — P. 1285S–1289S.
31. Herrmann W. // Clin. Chem. Lab. Med. — 2001. — Vol. 39, N 8. — P. 666–674.
32. Hofmann M. A., Kohl B., Zumbach M. S. et al. // Diabetes Care. — 1997. — Vol. 20, N 12. — P. 1880–1886.
33. Hoogeveen E. K., Kostense P. J., Jakobs C. et al. // J. Intern. Med. — 1997. — Vol. 242, N 5. — P. 389–394.
34. Hoogeveen E. K., Kostense P. J., Eysink P. E. et al. // Arch. Intern. Med. — 2000. — Vol. 160, N 19. — P. 2984–2990.
35. Hoogeveen E. K., Kostense P. J., Jakobs C. et al. // Circulation. — 2000. — Vol. 101, N 13. — P. 1506–1511.
36. Hovind P., Tarnow L., Rossing P. et al. // Am. J. Kidney Dis. — 2001. — Vol. 38, N 6. — P. 1376–1380.
37. Jacobs R. L., House J. D., Brosnan M. E., Brosnan J. T. // Diabetes. — 1998. — Vol. 47, N 12. — P. 1967–1970.
38. Jager A., Kostense P. J., Nijpels G. et al. // Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol. — 2001. — Vol. 21, N 1. — P. 74–81.
39. Kaye J. M., Stanton K. G., McCann V. J. et al. // Clin. Sci. — 2002. — Vol. 102, N 6. — P. 631–637.
40. Ling Q., Claycombe K., Meydani M. // Atherosclerosis. — 2002. — Vol. 161, N 2. — P. 365–374.
41. Lanfredini M., Fiorina P., Peca M. G. et al. // Metabolism. — 1998. — Vol. 47, N 8. — P. 915–921.
42. Ling Q., Hajjar K. A. // J. Nutr. — 2000. — Vol. 130. — Suppl. — P. 373S–376S.
43. McCully K. S. // Am. J. Pathol. — 1969. — Vol. 56, N 1. — P. 111–128.
44. Majors A. K., Sengupta S., Jacobsen D. W., Pyeritz R. E. // Mol. Genet. Metab. — 2002. — Vol. 76, N 2. — P. 92–99.
45. Mayer O., Filipovsky J., Hromadka M. et al. // J. Cardiovasc. Pharmacol. — 2002. — Vol. 39, N 6. — P. 851–857.
46. Mazza A., Motti C., Nulli A. et al. // Metabolism. — 2000. — Vol. 49, N 6. — P. 718–723.
47. Meigs J. B., Jacques P. F., Selhub J. et al. // Diabetes Care. — 2001. — Vol. 24, N 8. — P. 1403–1410.
48. Munshi M. N., Stone A., Fink L., Fonseca V. // Metabolism. — 1996. — Vol. 45, N 1. — P. 133–135.
49. Mutus B., Rabini R. A., Staffolani R. et al. // Diabetologia. — 2001. — Vol. 44, N 8. — P. 979–982.
50. Najib S., Sanchez-Margalet V. // J. Mol. Endocrinol. — 2001. — Vol. 27, N 1. — P. 85–91.
51. Neugebauer S., Baba T., Watanabe T. // Lancet. — 1997. — Vol. 349, N 9050. — P. 473–474.
52. Neugebauer S., Baba T., Watanabe T. // Lancet. — 1998. — Vol. 352, N 9126. — P. 454.
53. Neugebauer S., Tarnow L., Stehouwer C. et al. // Diabetologia. — 2002. — Vol. 45, N 9. — P. 1315–1324.
54. Nishinaga M., Ozawa T., Shimada K. // J. Clin. Invest. — 1993. — Vol. 92. — P. 1381–1386.
55. Okada E., Oida K., Tada H. et al. // Diabetes Care. — 1999. — Vol. 22, N 3. — P. 484–490.
56. Parodi P. W. // Med. Hypothes. — 1997. — Vol. 49, N 4. — P. 313–318.
57. Pavia C., Ferrer I., Valls C. et al. // Diabetes Care. — 2000. — Vol. 23, N 1. — P. 84–87.
58. Perry I. J., Refsum H., Morris R. W. et al. // Lancet. — 1995. — Vol. 346, N 8987. — P. 1395–1398.
59. Pruefer D., Scalia R., Lefer A. M. // Gen. Pharmacol. — 1999. — Vol. 33, N 6. — P. 487–498.
60. Refsum H., Ueland P. M., Nygard O., Vollset S. E. // Ann. Rev. Med. — 1998. — Vol. 49. — P. 31–62.
61. Salardi S., Cacciari E., Sassi S. et al. // J. Pediatr. Endocrinol. Metab. — 2000. — Vol. 13, N 9. — P. 1621–1627.
62. Scaglione L., Gambino R., Rolfo E. et al. // Eur. J. Clin. Invest. — 2002. — Vol. 32, N 1. — P. 24–28.
63. Shcherbak N. S., Shutskeya Z. V., Sheidina A. M. et al. // Mol. Genet. Metab. — 1999. — Vol. 68, N 3. — P. 375–378.
64. Shpichinetsky V., Raz I., Friedlander Y. et al. // J. Nutr. — 2000. — Vol. 130, N 10. — P. 2493–2497.
65. Shukla N., Thompson C. S., Angelini G. D. et al. // Diabetologia. — 2002. — Vol. 45, N 9. — P. 1325–1331.
66. Smulders Y. M., Rakic M., Slaats E. H. et al. // Diabetes Care. — 1999. — Vol. 22, N 1. — P. 125–132.
67. Stabler S. P., Estacio R., Jeffers B. W. et al. // Metabolism. — 1999. — Vol. 48, N 9. — P. 1096–1101.
68. Stampfer M. J., Malinow M. R., Willett W. C. et al. // J. A. M. A. — 1992. — Vol. 268, N 7. — P. 877–881.
69. Stroes E. S. G., van Faassen E. E., Martasek P. et al. // Circ. Res. — 2000. — Vol. 86, N 11. — P. 1129–1134.
70. Tan K. C., Karmin O., Chow W. S. et al. // Eur. J. Clin. Invest. — 2002. — Vol. 32, N 5. — P. 328–334.

71. Title L. M., Cummings P. M., Giddens K. et al. // J. Am. Coll. Cardiol. — 2000. — Vol. 36, N 3. — P. 758–765.
72. Vaccaro O., Ingrosso D., Rivellesse A. et al. // Lancet. — 1997. — Vol. 349, N 9058. — P. 1102–1103.
73. Vaccaro O., Perna A. F., Mancini F. P. et al. // Nutr. Metab. Cardiovasc. Dis. — 2000. — Vol. 10, N 6. — P. 297–304.
74. Van der Griend R., Biesma D. H., Banga J. D. // Vasc. Med. — 2002. — Vol. 7, N 1. — P. 29–33.
75. Van Etten R. W., de Koning E. J. P., Verhaar M. C. et al. // Diabetologia. — 2002. — Vol. 45, N 7. — P. 1004–1010.
76. Ventura P., Panini R., Verlato C. et al. // Metabolism. — 2001. — Vol. 50, N 12. — P. 1466–1471.
77. Wilcken D. E. L., Wilcken B. // J. Clin. Invest. — 1976. — Vol. 57, N 4. — P. 1079–1082.
78. Wiltshire E., Thomas D. W., Baghurst P., Couper J. // J. Pediatr. — 2001. — Vol. 138, N 6. — P. 888–893.
79. Wolleson F., Brattstrom L., Refsum H. et al. // Kidney Int. — 1999. — Vol. 55, N 3. — P. 1028–1035.
80. Woo K. S., Chook P., Lolin Y. I. et al. // J. Am. Coll. Cardiol. — 1999. — Vol. 34, N 7. — P. 2002–2006.

Поступила 04.12.02

© И. А. БОНДАРЬ, В. В. КЛИМОНТОВ, 2004

УДК 616.61-02:616.379-008.64]-092:547.963.1

И. А. Бондарь, В. В. Климонтов

**ГЛИКОЗАМИНОГЛИКАНЫ И ДИАБЕТИЧЕСКАЯ НЕФРОПАТИЯ**

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

Диабетическая нефропатия (ДН) занимает одно из ведущих мест в структуре летальности больных сахарным диабетом (СД) в России и за рубежом. Несмотря на интенсивное изучение, причины и механизмы развития этого осложнения окончательно не ясны. Чаще всего диабетическое поражение почек рассматривается как результат сложного взаимодействия обменных, гемодинамических, генетических и иных механизмов. При этом ведущую роль большинство исследователей отводят гипергликемии и запускаемым ею метаболическим расстройствам. К последним относят интенсификацию процессов неферментативного гликирования, активацию протеинкиназы С и полиолового шунта, окислительный и карбонильный стресс, гиперлипидемию, дисбаланс факторов транскрипции и цитокинов, нарушения обмена коллагена. Роль этих факторов в формировании ДН нашла отражение в ряде недавних обзоров [16, 22].

Еще одна метаболическая поломка, вероятно, не менее важная для развития ДН, затрагивает биосинтез и распад гликозаминогликанов (ГАГ). ГАГ — это углеводные биополимеры, состоящие из чередующихся остатков аминсахаров и уроновых кислот (или галактозы). Существует несколько типов ГАГ: гиалуроновая кислота, хондроитинсульфат, дерматансульфат, гепарин, гепарансульфат и кератансульфат. Различия между ними касаются структуры, клеточной и органной локализации и выполняемых функций. Комплексные соединения ГАГ с белками называют протеогликанами.

Основными видами сульфатированных ГАГ в почках являются гепарансульфат, хондроитинсульфат и дерматансульфат. Гепарансульфатсодержащие протеогликаны (перлеканы и др.) входят в состав базальных мембран (БМ), хондроитинсульфат- и дерматансульфатсодержащие протеогликаны (версиканы, декорины и др.) локализованы в мезангии и интерстиции. Почечные протеогликаны выполняют 3 основные функции: 1) структурную: являются одними из основных структурных элементов БМ, мезангиального матрикса и интерстиция; 2) барьерную: обеспечивают нормальную зарядоселективность и проницаемость почечного фильтра; 3) регуляторную: участвуют в межклеточ-

ных взаимодействиях, регуляции роста и пролиферации разных типов клеток [39, 78]. Помимо традиционных продуцентов ГАГ, таких как фибробласты, синтез почечных ГАГ осуществляют эпителиальные и мезангиальные клетки [66, 69].

Данные, полученные в последние годы, показали важную роль нарушений обмена ГАГ в формировании ДН и позволили определить новые подходы к лечению этого осложнения.

**I. Роль нарушений обмена ГАГ в патогенезе ДН**

Протеогликаны наряду с коллагеном IV типа и ламинином относят к главным компонентам БМ почечных клубочков. В начале 80-х годов прошлого века появились сообщения о том, что в гломерулярной БМ больных СД людей и лабораторных животных понижено содержание гепарансульфата [56, 59]. В дальнейших исследованиях эти данные получили неоднократное подтверждение [23, 71, 77]. Такая находка не могла не привлечь внимания, поскольку известно, что гепарансульфатсодержащие протеогликаны являются основным компонентом БМ клубочков, создающим ее отрицательный заряд. Последний препятствует прохождению через почечный фильтр небольших негативно заряженных молекул, в том числе альбумина. Оказалось, что плотность анионных сайтов в клубочковой БМ при диабете действительно снижается при увеличении альбуминурии [77], и это снижение связано с редукцией гепарансульфатсодержащих протеогликанов [31]. Повышенную экскрецию с мочой альбуминов и других белков при СД стали объяснять снижением содержания гепарансульфата в гломерулярной БМ.

Вместе с тем оказалось, что количество гепарансульфата понижено не только в БМ клубочков, но и в БМ капилляров других органов: скелетных мышц [83], кожи [73], сетчатки глаза [6]. Отметим, что гепарансульфат сосудистой стенки выполняет несколько важных функций: участвует в создании отрицательного заряда эндотелия, обеспечивает антикоагулянтные свойства сосудистой стенки, регулирует пролиферацию гладкомышечных клеток [39]. Хорошо известно, что развитие ДН часто со-