

Гоженко А.И.<sup>1</sup>, Кузнецова А.С.<sup>1,2</sup>, Кузнецова Е.С.<sup>1,2</sup>, Кузнецов С.Г.<sup>2</sup>, Быць Т.Н.<sup>1</sup><sup>1</sup>ГП «Украинский научно-исследовательский институт медицины транспорта МЗ Украины», г. Одесса, Украина<sup>2</sup>Одесский областной клинический медицинский центр, г. Одесса, Украина

## Эндотелиальная дисфункция в патогенезе диабетической болезни почек

For cite: *Pochki*. 2018;7(1):11-17. doi: 10.22141/2307-1257.7.1.2018.122215

**Резюме.** В статье представлена комплексная характеристика роли гипергликемии в патогенезе сосудистых осложнений сахарного диабета. Проанализированы современные данные о механизмах развития и прогрессирования диабетической болезни почек. Охарактеризованы особенности строения и повреждения эндотелия и базальной мембраны в капиллярах клубочков почек и оценена роль эндотелиальной дисфункции в патогенезе диабетической болезни почек. Поиск литературы проводился по базам данных Scopus, PubMed, MedLine и CyberLeninka.

**Ключевые слова:** эндотелиальная дисфункция; сахарный диабет; диабетическая болезнь почек; гипергликемия; хроническая болезнь почек

В настоящее время проблема сахарного диабета (СД) для человечества становится все более актуальной в связи с тем, что около 5 % населения Земли уже страдает этим заболеванием, и число больных, несмотря на активные усилия современной медицины, ежегодно увеличивается на 5–7 % [1].

К важнейшим осложнениям СД относится диабетическая болезнь почек (ДБП), которая является одной из основных причин развития хронической болезни почек (ХБП) с исходом в хроническую почечную недостаточность (ХПН). Следует отметить, что в патогенезе всех сосудистых осложнений СД, включая ДБП, участвуют в основном одни и те же механизмы. Одним из основных является повреждение эндотелия с развитием эндотелиальной дисфункции (ЭД) [2, 3].

Эндотелий сосудов — основной орган-мишень, страдающий при СД. Из-за того, что эндотелиоциты являются инсулиннезависимыми клетками, глюкоза свободно проникает внутрь их, что в условиях гипергликемии вследствие ряда патологических метаболических сдвигов вызывает нарушение их функции [3, 4].

Эндотелиальные клетки (ЭК) синтезируют vasoактивные вещества, изменяющие диаметр и проницаемость сосудов, участвуют в синтезе и ингибировании факторов фибринолиза и агрегации тромбоцитов, синтезируют цитокины, обеспечивают трофическую и защитную функцию по отношению к другим слоям сосудистой стенки, участвуют в формировании внеклеточного матрикса, регулируют транспорт растворенных веществ в клетки сосудистой стенки. Эндотелию принадлежит важная роль в развитии ремоделирования сосудов за счет синтеза и ингибирования факторов пролиферации и участия в местном воспалении путем выработки про- и противовоспалительных факторов [5, 6].

В основе патогенеза сосудистых осложнений СД выделяют широкий спектр обменных нарушений, обусловленных гипергликемией. В условиях гипергликемии стимулируется полиоловый путь окисления глюкозы, и при помощи альдозоредуктазы глюкоза превращается в сорбитол, истощая коэнзим NADPH. NADPH участвует в восстановлении антиоксидантных структур, таких как глутатион и токоферол, а также является неотъемлемым компо-

нением NO-синтазы (NOS). NOS вырабатывается в ЭК и необходима для образования оксида азота (NO), основного вазодилататора сосудистой стенки. Таким образом, когда снижается концентрация NADPH, ослабляется антиоксидантная защита, усиливается количество свободных радикалов и уменьшается синтез NO. В условиях гипергликемии ослабляется диффузия NO к нижележащим гладкомышечным клеткам (ГМК), снижается доступность L-аргинина — предшественника NO, усиливается деструкция NO свободными радикалами кислорода и повышается инактивация сосудорасширяющих веществ [5, 7].

Сорбитол, накапливаясь в клетках, ведет к дисбалансу в клеточном гомеостазе. Повышение преобразования сорбитола во фруктозу под влиянием сорбитолдегидрогеназы увеличивает синтез диацилглицерола. Диацилглицерол является клеточным регулятором, активирующим протеинкиназу C (PKC), преимущественно изоформу  $\beta$ , локализованную в сердце и аорте. Доказано отрицательное воздействие PKC на ЭК за счет активации ферментов, образующих супероксид (NADPH-оксидаза), расщепления эндотелиальной NOS (eNOS) и ингибирования фосфатидилинозитол-3-киназы, снижающего eNOS [8].

Наряду со снижением сосудорасширяющих веществ наблюдается достоверное увеличение уровня сосудосуживающих веществ и прокоагулянтов, которые нарушают микроциркуляцию и ведут к ишемии окружающих тканей и прогрессированию повреждения [5, 9].

PKC блокирует активность и экспрессию растворимой гуанилатциклазы, фермента, посредством которого NO реализует свои эффекты. Под влиянием PKC повышается уровень эндотелина-1 (ЭТ-1), и, кроме этого, вырабатываются сосудистый эндотелиальный фактор роста (VEGF), эпидермальный фактор роста (EGF) и трансформирующий фактор роста бета (TGF- $\beta$ ) [10].

При СД под действием гипергликемии происходит гликозилирование белков — это неферментативная реакция глюкозы с аминокетонами белковых молекул с образованием интермедиатов, которые, участвуя в серии медленных химических реакций, образуют необратимые соединения, известные как конечные продукты гликозилирования (КПГ). Существует прямая зависимость между количеством КПГ и уровнем гликемии, и невысокий уровень гипергликемии увеличивает их образование [11].

Установлена роль КПГ в патогенезе диабетических ангиопатий. Иммунохимические КПГ откладываются в узловых и диффузных повреждениях почечных клубочков, в ЭК, в отложениях гиалина в стенках сосудов и атеросклеротических бляшках [11, 12]. В почечных клубочках под воздействием КПГ поры базальной мембраны (БМ) увеличиваются, усиливая клубочковую проницаемость, характерную для СД.

Вследствие неферментного гликозилирования образуются гликозилированные формы почти всех белков — гемоглобина, альбумина, липопротеидов, коллагена, белков хрусталика глаза с нарушением их функции и утилизации. Гликозилированный гемоглобин (HbA<sub>1c</sub>) обладает повышенным сродством к кислороду и в условиях гипергликемии, когда повышается уровень HbA<sub>1c</sub> в крови, ткани подвергаются гипоксии [11].

Гликозилирование альбумина нарушает транспорт билирубина, жирных кислот и лекарственных веществ, а также накапливается в БМ почечных клубочков и капиллярах других органов и тканей. Гликозилирование белков хрусталика нарушает светопропускание, в результате гликозилирования миелина происходит развитие диабетической полинейропатии вследствие замедления передачи импульсов по нервным волокнам. При гликозилировании липопротеидов соответствующие рецепторы перестают их распознавать, в результате чего удлиняется время циркуляции гликозилированных липопротеидов в сосудистом русле и, как следствие, прогрессирует атеросклероз. Изменяются свойства гликозилированного коллагена, который становится менее растворимым и более устойчивым к действию коллагеназы, и, связываясь с альбумином и иммуноглобулином G, вызывает повышенное образование иммунных комплексов. Присоединение альбумина увеличивает толщину БМ, а иммуноглобулин образует мембраноповреждающий комплекс [13]. За счет связывания с рецепторами на ЭК и макрофагах гликозилированные белки усиливают выработку цитокинов и факторов свертывания, что приводит к чрезмерному тромбообразованию, вазоспазму и ухудшению перфузии тканей. Повышается включение глюкозы в гексозаминовый путь в условиях гипергликемии, что усиливает транскрипцию генов воспалительных цитокинов, играющих определенную роль в патогенезе сосудистого воспаления и проатерогенеза тканей [14].

Развитие окислительного стресса при СД сопровождается увеличением продукции активных форм кислорода и азота и приводит к окислительной модификации липидов, белков, ДНК, активации провоспалительных молекул и, в конечном итоге, задерживает репликацию эндотелиоцитов и ускоряет апоптоз. Активация процессов пероксидации липидов, образование модифицированных липопротеинов, усиление накопления их в пенистых клетках — важные компоненты ЭД при СД [3, 16, 17].

При повреждении и выбрасывании в кровоток биологически активных веществ эндотелий сосудов уже сам выступает в роли продуцента патогенных факторов, способствующих развитию и прогрессированию диабетических микроангиопатий [17].

В то же время патогенез ангиопатий при СД детерминирован рядом различных генов. Изучено более 35 генов и более 100 их полиморфизмов, участвующих в патогенезе ЭД на фоне СД и вклю-

чающих гены, ответственные за синтез компонентов ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС), генов VEGF, TGF- $\beta$ , ингибитора активатора плазминогена и др. [18].

VEGF играет ключевую роль в патогенезе микроангиопатий, регулируя пролиферацию ЭК сосудов в различных тканях, включая гломерулярные капилляры. Повышают экспрессию VEGF гипергликемия, увеличение внутриклубочкового давления, цитокины: EGF, TGF- $\beta$ , тромбоцитарный фактор роста, инсулиноподобный фактор роста, ангиотензин II (АТ II), ИЛ-1, ИЛ-6 и др., недостаток NO, простагландин, механический стресс, КПП, РКС, супероксиддисмутаза, ЭТ-1, тромбоксан, хемокины [19–21]. Воздействие VEGF на сосудистый гомеостаз зависит от его локальной концентрации. Недостаток приводит к ЭД за счет уменьшения синтеза NO и простагландина. Очень высокий уровень VEGF стимулирует патологический ангиогенез — образование гломерулоидных телец или отек тканей [22].

Полиморфизм в промоторе eNOS приводит к уменьшению транскрипции этого гена и, как следствие, к образованию недостаточного количества молекул eNOS, которых не хватает для синтеза дополнительного количества NO в условиях оксидативного стресса [23, 24]. Следовательно, дефект генов, кодирующих продукцию и интенсивность деградации эндотелий-релаксирующих факторов, может способствовать формированию дисфункции эндотелия [25, 26].

В зависимости от локализации на эндотелий воздействуют различные условия гемодинамики и метаболизма. Вариации в морфологии ЭК определяются не только в разных органах и тканях, но и могут наблюдаться на протяжении одного и того же сосуда. Воздействуя на первичную сеть протокапилляров, характерные для каждого органа формогенные факторы эндотелиального микроокружения и локального кровотока способствуют образованию дифференцированных форм эндотелия: соматического, фенестрированного, синусоидного, решетчатого типов, высокого эндотелия посткапиллярных венул. Эндотелиоциты полиморфны, имеют различия в ориентации относительно оси сосуда, форме, размерах, свойствах ядра и цитоплазмы и т.д. [27].

Все сосудистые зоны страдают от гипергликемии, и если образуется ЭД, то должна проявляться дисфункцией всех сосудов. Вместе с тем степень повреждения эндотелия различается в разных отделах сосудов и часто носит индивидуальный характер. Об этом говорят различия в клинических проявлениях СД.

Почки сильнее прочих органов и тканей зависят от функционального состояния эндотелия сосудов, так как, кроме гипергликемии, к повреждающему фактору в клубочках почек присоединяется механическое повреждение давлением. Гидростатическое давление крови в приносящей части капилляров клубочка 60–70 мм рт.ст., выше, чем в капиллярах

других тканей, примерно на 30 мм рт.ст., и за счет сосудистого сопротивления снижается на 2–5 мм рт.ст. в выносящей части капилляров [27].

Процесс гемофильтрации проходит через 3 барьера: эндотелий капилляров клубочка, собственно базальную мембрану и щелевую диафрагму подоцитов. Предполагается, что при СД раньше всего повреждается эндотелий, который является первым слоем на пути ультрафильтрации в капиллярах клубочков [28]. Эндотелий капилляров клубочка фенестрированного типа. Он характеризуется тонкими и пористыми сегментами эндотелиальной цитоплазмы (полями фенестрации), пропускающими основной поток фильтрующейся жидкости, но поля фенестрации не пропускают форменные элементы крови и крупные молекулы. На долю фенестр приходится от 6 до 10 % общей площади эндотелиоцитов. Различают 2 типа фенестр: диафрагмальные и открытые фенестры (или поры). Преимущественно фенестры перекрыты диафрагмой, имеют много отрицательно заряженных микроучастков, в основном представленных гепарансульфатом [29].

Общая поверхность капилляров клубочка составляет примерно 1,5 м<sup>2</sup>. Роль эндотелия в регуляции сосудистого тонуса и почечной гемодинамики опосредована взаимодействием продуцируемых им мощных вазоактивных факторов.

Подвергаясь длительному воздействию гипергликемии, ЭК начинает продуцировать факторы, ускоряющие процессы атерогенеза: повышение секреции ЭТ-1, активация экспрессии молекул адгезии, усиление агрегации тромбоцитов, окислительного стресса, пролиферация ГМК. ЭТ-1 осуществляет сильную и продолжительную вазоконстрикцию, приводя к повышению периферического сосудистого сопротивления, снижению почечного кровотока и скорости клубочковой фильтрации. Кроме того, ЭТ-1 является фактором регуляции сократимости и пролиферации мезангиоцитов, стимулирует экскрецию Na с мочой, усиливает пролиферацию клеток почечных канальцев [30].

Нравне с эндотелием в патологический процесс вовлекается БМ. БМ капилляров клубочка (БМК) осуществляет фиксацию ЭК, формирует внешнюю опору для их цитоскелета, а также играет важную роль в транспорте веществ через капиллярную стенку. БМК является основной частью фильтра, препятствующего проникновению из плазмы крови крупномолекулярных соединений. БМК имеет трехслойную структуру толщиной 250–400 нм, состоит из коллагеноподобных филаментов, гликопротеинов и липопротеидов. Толщина пор БМК не более 3 нм, что позволяет осуществлять размероселективную проницаемость для белковых молекул. В норме поверхность БМК обладает отрицательным зарядом, который создается гликозаминогликанами, в частности, гепарансульфатом, который входит в состав наружного и внутреннего слоев БМК. В БМК функционирует электростатический фильтр, отвечающий

за прохождение молекулы в зависимости не только от ее размера и конфигурации, но и от ее электрического заряда. За счет работы электростатического фильтра невозможно прохождение через фильтрационный барьер альбуминов, чья молекулярная масса позволяет пройти сквозь поры БМК. При сохраненной зарядоселективности БМК альбуминурия не превышает 30 мг/сут. При потере отрицательного заряда БМК повышается альбуминурия [29].

При СД одним из факторов, приводящих к потере отрицательного заряда БМК, является гликозилирование белков БМК. В результате гликозилирования белков БМК происходит утолщение ее стенки, деформация и нарушение функции: снижается эластичность сосудистой стенки, повышается проницаемость и нарушается трансапиллярный транспорт [31].

При СД нарушается обмен гликопротеидов, протеогликанов и сиаловых кислот, входящих в состав БМ и образующих активный поверхностный слой клеток эндотелия, что также приводит к потере отрицательного заряда БМК и, как следствие, к усилению альбуминурии [32].

Вслед за изменениями в эндотелии и БМК при развитии ДБП изменения затрагивают и подоциты — крупные эпителиальные клетки, образующие внутренний листок капсулы клубочка. От тела подоцита отходят большие отростки, делящиеся на малые отростки (цитоподии), которые располагаются почти перпендикулярно к большим отросткам. Система пор фильтрации представлена щелевой диафрагмой диаметром 5–12 нм, образованной цитоподиями и располагающимися между ними фибриллярными соединениями. В нормальных условиях подоциты синтезируют белки БМК, коллаген 4-го типа, ламинин, протеогликаны. В результате изменения клеточной адгезии или механического воздействия подоциты повреждаются и частично отделяются от БМК [27].

Мезангиоциты, расположенные между капиллярными петлями клубочка, способны продуцировать компоненты внутриклеточного матрикса: коллагены 1-го, 3-го, 4-го типов, ламинин, фибронектин, протеогликаны — и утилизировать их. Пролiferация мезангиальных клеток — важное звено развития ХБП. В склерозированных почечных клубочках возрастает продукция данными клетками атипичных интерстициальных коллагенов 1-го и 3-го типов. При этом контакт мезангия с коллагеном 1-го типа вызывает продукцию ими увеличенного количества TGF- $\beta$ , который, в свою очередь, стимулирует синтез клетками белков внутриклеточного матрикса, что способствует еще большему развитию фиброза. Кроме того, вследствие усиленного апоптоза подоцитов, обусловленного влиянием TGF- $\beta$ , формируются синехии между БМК и капсулой Боумена [27].

На основе особенностей строения и локализации клубочков выделяют несколько типов нефро-

нов. Около 85 % всех нефронов составляют корковые: суперфициальные и интракортикальные, 15 % представлены юкстамедулярными нефронами.

Помимо капилляров корковых нефронов, при СД в патогенез вовлекаются и юктагломерулярные, формирующие юктагломерулярный аппарат почки (ЮГА). ЮГА участвует в регуляции функционирования каждого нефрона, поддерживает уровень клубочковой фильтрации и поток почечной крови, в результате регулирует гемодинамику и водно-солевой обмен всего организма. Также ЮГА синтезирует ренин — один из главных компонентов РААС [27].

В условиях, когда понижается артериальное давление и кровоснабжение почек, а также в ответ на симпатическую стимуляцию ЮГА усиливает синтез из проренина ренина. Ренин инициирует превращение ангиотензиногена в ангиотензин I (АТ I), и под влиянием ангиотензинпревращающего фермента (АПФ) АТ I превращается в активный АТ II, который реализует свои эффекты, связываясь с ангиотензиновыми рецепторами двух типов: АТ<sub>1</sub> и АТ<sub>2</sub>. В основном АТ II соединяется с АТ<sub>1</sub>-рецепторами, что приводит к спазму сосудов, пролиферации и провоспалительному эффекту, в общем — к формированию склеротических процессов. Собственно посредством АТ<sub>1</sub>-рецепторов ГМК АТ II стимулирует секрецию альдостерона надпочечниковыми железами. При стимуляции АТ<sub>2</sub>-рецепторов осуществляются обратные эффекты, между тем экспрессия АТ<sub>2</sub> у взрослых менее выражена, чем экспрессия АТ<sub>1</sub>-рецепторов [33].

Вместе с тем различные структуры РААС местно вырабатываются в почках, сердце, мозге, сосудистой стенке, жировой ткани и поджелудочной железе. Исходя из этого, РААС участвует в поражении органов-мишеней даже при сохраненной или сниженной активности ренина плазмы (АРП) [34–36]. Тканевая РААС составляет до 90 %, где ЭК находятся на первом месте [37].

Большая часть АТ II вырабатывается в собирательных трубочках нефрона. В норме локально-почечный АТ II отвечает за внутриклубочковую гемодинамику, фильтрацию и деятельность почечных канальцев. При высокой концентрации циркулирующего АТ II стимулируется выработка ренина в собирательных трубочках почек, что приводит к выделению местного АТ II в интерстиций и почечные перитубулярные капилляры [38]. При СД повышается активность локально-почечного АТ II и ренина в 3,5 раза, а АРП снижается. Гипоренинемия при СД объясняется высокой активностью АТ II, который по механизму обратной связи блокирует синтез ренина. В 1999 году D.A. Price описал это явление как «парадокс сахарного диабета» [36].

При соединении АТ II с АТ<sub>1</sub>-рецепторами выходящих артериол происходит вазоконстрикция данных сосудов, развивается внутриклубочковая гипертензия, и при длительном воздействии на клу-

**Таблица 1. Сравнительная характеристика показателей структурно-функционального состояния эндотелия у больных СД на разных стадиях ХБП**

Показатели	ХБП 1-й ст. (n = 28)	ХБП 2-й ст. (n = 17)	ХБП 3-й ст. (n = 8)
Возраст, годы	50,32 ± 5,90	59,64 ± 4,10	65,87 ± 5,50
HbA <sub>1c</sub> , %	8,3 ± 0,3	8,4 ± 0,6	8,0 ± 0,9
Длительность СД	11,57 ± 2,50	14,17 ± 4,50	17,5 ± 5,3
ЦЭК, кл/мл	3053,5 ± 238,3	3835,2 ± 539,9	3412,5 ± 349,4
NO <sub>2-</sub> , мкмоль/л	3,00 ± 0,63	3,66 ± 1,08	2,83 ± 0,87
NO <sub>3-</sub> , мкмоль/л	28,54 ± 6,84	33,90 ± 8,58	31,13 ± 11,86
Сумма оксидов азота, мкмоль/л	31,54 ± 7,18	37,56 ± 9,41	33,97 ± 11,30

бочки почки происходит их склерозирование. Соединяясь с АТ<sub>1</sub>-рецепторами, АТ II в интерстиции и канальцах нефронов стимулирует образование провоспалительных медиаторов, цитокинов, гемокинов, факторов роста, в комплексе вызывая развитие гломерулосклероза, тубулоинтерстициального фиброза и, как следствие, ХБП [38, 39].

Гиперактивация РААС — важный патогенетический механизм развития ЭД при СД [40]. Основная часть АПФ располагается на эндотелии сосудов [41]. При гиперактивации РААС АПФ ускоряет деградацию брадикинина. Без должной стимуляции брадикининовых β<sub>2</sub>-рецепторов ЭК снижается синтез эндотелиального NO и повышается тонус ГМК сосудов [42]. Описанные механизмы свидетельствуют об активном участии РААС в патогенезе ДБП [43–45].

Помимо капилляров клубочка, при СД в меньшей степени, но также повреждаются капилляры перитубулярной сети, локализованные вблизи канальцев почек, в которые реабсорбируются вещества из просвета канальцев. Прогрессирование ХБП характеризует возрастание потери гломерулярных и перитубулярных капилляров. Потеря гломерулярных капилляров ассоциирована с усилением апоптоза ЭК и коррелирует с развитием гломерулосклероза [27].

Также гипергликемия приводит к увеличению синтеза фибронектина в экстрацеллюлярном матриксе, играющем важную роль в прогрессировании почечного склероза [30].

Определенное место в склерозировании клубочков отведено мононуклеарным лейкоцитам (нейтрофилам и моноцитам), лимфоцитам и тромбоцитам, которые являются компонентами инфильтрата. Мононуклеарные лейкоциты в зависимости от локализации в почечных клубочках синтезируют широкий спектр цитокинов, регулирующих выработку внеклеточного матрикса. ИЛ-1 влияет на синтез мезангиоцитами тромбоцитарного фактора роста, основного фактора роста фибробластов, ИЛ-6 [27].

Кроме фибробластов при почечном фиброзе обнаруживается большое количество миофибробластов, которые обладают качествами, присущими как фибробластам, так и ГМК, экспрессирующим гладкомышечный актин альфа и обладающим спо-

собностью к сокращению. Во время повреждения ЭК почечных канальцев могут трансформироваться в миофибробласты путем эпителиально-мезенхимальной трансдифференцировки [27]. Прогрессирование ДБП характеризуется нарастанием выделения белка с мочой, снижением скорости клубочковой фильтрации и нарастанием в крови азотсодержащих соединений. По морфологическим признакам, ДБП характеризуется гипертрофией, увеличением количества межклеточного вещества, истончением БМ клубочков, что приводит к развитию гломерулосклероза с образованием телец Киммельстиля — Уилсона и тубулоинтерстициальному фиброзу, как следствие, почечный клубочек перестает функционировать [18, 46].

При изучении различных патологических процессов в эндотелии обоснованным является определение плазменного содержания десквамированных циркулирующих эндотелиальных клеток (ЦЭК) — общепризнанного морфологического маркера повреждения эндотелия [5]. У здоровых лиц уровень ЦЭК в плазме крови составляет до 500 клеток в 1 л [4].

Наши исследования эндотелиальной дисфункции у пациентов с СД и ДБП служат ярким примером роли эндотелиальной дисфункции в развитии ХБП (табл. 1).

Таким образом, ДБП, по-видимому, у пациентов с СД является следствием негативного воздействия метаболических и гемодинамических факторов на эндотелий и БМ с вторичными структурными изменениями в канальцах и интерстиции, приводящими к прогрессированию ДБП и формированию ХБП.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии какого-либо конфликта интересов при подготовке данной статьи.

**Рецензенты:** д.м.н., проф. Л.К. Соколова, к.м.н., ст.н.с. И.Л. Попович.

## References

1. WHO. Global report on diabetes, 2016. Available from: <http://www.who.int/diabetes/global-report/en/>.
2. Kuznetsova ES, Kuznetsova AS, Shukhtin VV, Gozhenko AI. Particular qualities of the renal osmoregulatory function in

- patients with type 2 diabetes. *Ukrai'n's'kyj zhurnal nefrologii' ta dializu*. 2015;4(49):21-26. (in Russian).
3. Dedov II, Shestakova MV. *Diabeticheskaya nefropatiya*. Moscow: Universum Publishing; 2000. 239 p. (in Russian).
  4. Gozhenko AI, Kuznetsova HS, Kuznetsova KS, Kuznetsova OM, Byts TM, Zukow W. Morpho-functional basis of endothelial dysfunction in diabetes mellitus. *Journal of Education, Health and Sport*. 2017;7(6):516-524. doi: 10.5281/zenodo.822050. (in Russian).
  5. Gozhenko AI, Kuznetsova HS, Kuznetsova KS, Byts TM, Susla AB. Endothelial dysfunction in the pathogenesis of diabetes complications. The message I. Endothelial dysfunction: etiology, pathogenesis and diagnostic methods. *Endokrynologia*. 2017;22(2):171-181. (in Russian).
  6. Bulaeva NI, Golukhova EZ. Endothelial dysfunction and oxidant stress: the role in cardiovascular pathology. *Kreativnaya kardiologiya*. 2013; 1: 14-22. (in Russian).
  7. Luscher TF, Barton M. Biology of the endothelium. *Clin Cardiol*. 1997 Nov;20(11 Suppl 2):II-3-10. PMID: 9422846.
  8. Tesfamariam B, Brown ML, Cohen RA. Elevated glucose impairs endothelium-dependent relaxation by activating protein kinase C. *J Clin Invest*. 1991 May;87(5):1643-8. doi: 10.1172/JCI115179.
  9. Singh TP, Groehn H, Kazmers A. Vascular function and carotid intimal-medial thickness in children with insulin-dependent diabetes mellitus. *J Am Coll Cardiol*. 2003 Feb 19;41(4):661-5. doi: 10.1016/S0735-1097(02)02894-2.
  10. Williams B. Factors regulating the expression of vascular permeability/vascular endothelial growth factor by human vascular tissues. *Diabetologia*. 1997 Jul;40 Suppl 2:S118-20. doi: 10.1007/s001250051423.
  11. Boychuk TM, Tolstanov DC, Grytsiuk MI, Gozhenko AI. Glycated proteins in diabetes: the phenomenon of formation and pathogenetic effects (review). *Actual problems of transport medicine*. 2013; 3: 52-59. (in Ukrainian).
  12. Lee CL, Li TC, Lin SY, et al. Dynamic and Dual Effects of Glycated Hemoglobin on Estimated Glomerular Filtration Rate in Type 2 Diabetic Outpatients. *Am J Nephrol*. 2013;38(1):19-26. doi: 10.1159/000351803.
  13. Shadman Z, Khoshniat M, Poorsoltan N, et al. Association of high carbohydrate versus high fat diet with glycated hemoglobin in high calorie consuming type 2 diabetics. *J Diabetes Metab Disord*. 2013 Jun 14;12:27. doi: 10.1186/2251-6581-12-27.
  14. Kasatkina SG, Kasatkin SN. The meaning of endothelium dysfunction in patients with diabetes mellitus of the second type. *Fundamental research*. 2011;7:248-252. (in Russian).
  15. Lupinskaya ZA, Zarifyan AG, Gurovich TT, Shleyfer SG. *Endotelii: Funktsiia i disfunktsiia [Endothelium: Function and dysfunction]*. Bishkek: KRSU; 2008. 373 p. (in Russian).
  16. Chrissobolis S, Miller AA, Drummond GR, Kemp-Harper BK, Sobey CG. Oxidative stress and endothelial dysfunction in cerebrovascular disease. *Front Biosci (Landmark Ed)*. 2011 Jan 1;16:1733-45. doi: 10.2741/3816.
  17. Gozhenko AI, Kotyuzhinskaya SG, Kovalevskaya LA. Predecessors of Atherosclerosis: New developments. *Lik sprava*. 2014;(12):18-25. PMID: 26638463. (in Ukrainian).
  18. Hohenstein B, Hausknecht B, Boehmer K, Riess R, Brecken RA, Hugo CPM. Local VEGF activity but not VEGF expression is tightly regulated during diabetic nephropathy in man. *Kidney Int*. 2006 May;69(9):1654-61. doi: 10.1038/sj.ki.5000294.
  19. Awata T, Inoue K, Kurihara S, et al. A common polymorphism in the 5'-untranslated region of the VEGF gene is associated with diabetic retinopathy in type 2 diabetes. *Diabetes*. 2002;51(5):1635-1639. doi: 10.2337/diabetes.51.5.1635.
  20. Aiello LP, Wong JS. Role of vascular endothelial growth factor in diabetic vascular complications. *Kidney Int Suppl*. 2000 Sep;77:S113-9. doi: 10.1046/j.1523-1755.2000.07718.x.
  21. Vaisman N, Gospodarowicz D, Neufeld G. Characterization of the receptors for vascular endothelial growth factor. *J Biol Chem*. 1990 Nov 15;265(32):19461-6. PMID: 2246236.
  22. Shyshko ON, Mokhort TV, Konstantinova EE, Tsapaeva NL, Mosse KA. The role of vascular endothelial growth factor in pathogenesis of diabetic nephropathy. *Meditinskii zhurnal*. 20013;1(43):132-135. (in Russian).
  23. Malygina NA, Kostomarov IV, Melentyev IA, Melentyev AS, Vershinin AA, Serova LD. Molecular and genetic markers for coronary heart disease prognosis in elderly patients. *Russian Cardiology Journal*. 2009;4(78):68-72. (in Russian). doi: 10.15829/1560-4071-2009-4-68-72.
  24. Liu D, Jiang Z, Dai L, Zhang X, Yan C, Han Y. Association between the -786T>C polymorphism in the promoter region of endothelial nitric oxide synthase (eNOS) and risk of coronary artery disease: A systematic review and meta-analysis. *Gene*. 2014 Jul 15;545(1):175-83. doi: 10.1016/j.gene.2013.09.099.
  25. Bebyakova NA, Khromova AV, Feliksova OM. T-786c polymorphism in endothelial nitric oxide synthase gene is associated with peripheral vasoconstriction. *Fundamental research*. 2013;12(2):176-179. (in Russian).
  26. Niu W, Qi Y. An updated meta-analysis of endothelial nitric oxide synthase gene: three well-characterized polymorphisms with hypertension. *PLoS One*. 2011;6(9):e24266. doi: 10.1371/journal.pone.0024266.
  27. Mukhina ON, editor. *Nephrology: the national leadership. Series National guidelines*. Moscow: GEOTAR-Media; 2009. 720 p.
  28. Dedov II, Shestakova MV. *Diabetes mellitus*. Moscow: Universum Publishing; 2003. 455p. (in Russian).
  29. Danilov RK, editor. *Guide to histology, 2nd ed*. SPb: SpecLit; 2010. 511 p. (in Russian).
  30. Semidotskaya ZhD, Pererva LA. The indices of endothelin-1 and fibronectin in patients with diabetic nephropathy. *Ukr ter journal*. 2004;1:66-68. (in Russian).
  31. Blann AD, Lip GY. Endothelial integrity, soluble adhesion molecules and platelet markers in type 1 diabetes mellitus. *Diabet Med*. 1998 Aug;15(8):634-42. doi: 10.1002/(SICI)1096-9136(199808)15:8<634::AID-DIA636>3.0.CO;2-8.
  32. Lerman A, Hildebrand FL, Aarhus LL, Burnett JC. Endothelin has biological actions at pathophysiological concentrations. *Circulation*. 1999;83(5):1808-14. doi: 10.1161/01.CIR.83.5.1808.
  33. Dihn DT, Frauman AG, Jonston CI, Fabiani ME. Angiotensin receptors: distribution, signaling and function. *Clin Sci (Lond)*. 2001 May;100(5):481-92. doi: 10.1042/cs1000481.
  34. Campbell DJ. The site of angiotensin production. *J Hypertens*. 1985 Jun;3(3):199-207. PMID: 3894514.
  35. Rosenberg ME, Smith LJ, Correa-Rotter R, Hostetter TH. The paradox of the renin-angiotensin system in chronic re-

nal disease. *Kidney Int.* 1994 Feb;45(2):403-10. doi: 10.1038/ki.1994.52.

36. Price DA, Porter LE, Gordon M, et al. The Paradox of the Low-Renin State in Diabetic Nephropathy. *J Am Soc Nephrol.* 1999 Nov;10(11):2382-91. PMID: 10541298.

37. Dzau VJ. Tissue renin-angiotensin system in myocardial hypertrophy and failure. *Arch Intern Med.* 1993 Apr 26;153(8):937-42.

38. Shestakova MV. The role of the tissue renin-angiotensin-aldosterone system in the development of metabolic syndrome, diabetes mellitus and its vascular complications. *Diabetes mellitus.* 2010; 3: 14-19. doi: 10.14341/2072-0351-5481. (in Russian).

39. Kang JJ, Toma I, Sipos A, Meer EJ, Vargas SL, Peti-Peterdi J. The collecting duct is the major source of prorenin in diabetes. *Hypertension.* 2008 Jun;51(6):1597-604. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.107.107268.

40. Sidorenko BA, Preobrazhenskiy DV. The place of modern inhibitors of angiotensin-converting enzyme in the treatment of cardiovascular diseases. Moscow: Cardiology; 2000. 93p. (in Russian).

41. Hickley KA, Rubanyi DM, Paul RJ, Highsmith RF. Characterization of coronary vasoconstrictor produced by cultured en-

dothelial cells. *Am J Physiol.* 1985 May;248(5 Pt 1):C550-6. doi: 10.1152/ajpcell.1985.248.5.C550.

42. Belenkov YuN, Mareyev VYu, Ageyev FT. Endothelial dysfunction in heart failure: the possibility of therapy with angiotensin-converting enzyme inhibitors. *Kardiologiya.* 2001;41(5):100-104.

43. Shishkin AN, Lyndina ML. Endothelial dysfunction and hypertension. *Arterial'naya Gipertenziya.* 2008;14(4):315-319. (in Russian).

44. Dzau V, Bernstein K, Celermaier D, et al. The relevance of tissue angiotensin-converting enzyme: manifestations in mechanistic and endpoint data. *Am J Cardiol.* 2001 Nov 8;88(9A):1L-20L. doi: 10.1016/S0002-9149(01)01878-1.

45. Paul M, Poyan Mehr A, Kreutz R. Physiology of local renin-angiotensin systems. *Physiol Rev.* 2006;86(3):747-803. doi: 10.1152/physrev.00036.2005.

46. Kravchuk AV, Nykytenko OP, Sirman VM, Kuznetsova KS, Romaniv LV, Gozhenko AI. Pathophysiological and methodological aspects of determining renal functional reserve in clinical nephrology. *Pochki.* 2016;(1.15):22-27. (in Ukrainian). doi: 10.22141/2307-1257.0.1.15.2016.71478.

Получено 22.11.2017,

получено в исправленном виде 05.12.2017 ■

Гоженко А.І.<sup>1</sup>, Кузнецова Г.С.<sup>1,2</sup>, Кузнецова К.С.<sup>1,2</sup>, Кузнецов С.Г.<sup>2</sup>, Биць Т.М.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>ДП «Український науково-дослідний інститут медицини транспорту МОЗ України», м. Одеса, Україна

<sup>2</sup>Одеський обласний клінічний медичний центр, м. Одеса, Україна

#### Ендотеліальна дисфункція у патогенезі діабетичної хвороби нирок

**Резюме.** У статті надана комплексна характеристика ролі гіперглікемії в патогенезі судинних ускладнень цукрового діабету. Проаналізовано сучасні дані щодо механізмів розвитку і прогресування діабетичної хвороби нирок. Охарактеризовано особливості будови і пошкодження ендотелію і базальної мембрани в капілярах клубочків нирок і оцінена

роль ендотеліальної дисфункції в патогенезі діабетичної хвороби нирок. Пошук літератури проводився по базах даних Scopus, PubMed, MedLine і CyberLeninka.

**Ключові слова:** ендотеліальна дисфункція; цукровий діабет; діабетична хвороба нирок; гіперглікемія; хронічна хвороба нирок

A.I. Gozhenko<sup>1</sup>, H.S. Kuznetsova<sup>1,2</sup>, K.S. Kuznetsova<sup>1,2</sup>, S.H. Kuznyetsov<sup>2</sup>, T.M. Byts<sup>1</sup>

<sup>1</sup>State Enterprise "Ukrainian Scientific and Research Institute of Transport Medicine of the Ministry of Health of Ukraine", Odesa, Ukraine

<sup>2</sup>Odesa Regional Clinical Medical Center, Odesa, Ukraine

#### Endothelial dysfunction in the pathogenesis of diabetic kidney disease

**Abstract.** The article deals with the integrated characteristics of hyperglycemia role in the pathogenesis of vascular complications of diabetes mellitus. The article analyzes the modern data on the mechanisms of development and progression of diabetic kidney disease. The paper considers the specificity of the structure and damage of the endothelium and the basal membrane in

the capillaries of the kidney glomeruli and the role of endothelial dysfunction in the pathogenesis of diabetic kidney disease is evaluated. Literature was searched for the databases Scopus, PubMed, MedLine and CyberLeninka.

**Keywords:** endothelial dysfunction; diabetes mellitus; diabetic kidney disease; hyperglycemia; chronic kidney disease