

# ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНЫЕ ЭФФЕКТЫ АТОРВАСТАТИНА У БОЛЬНЫХ С ДИАБЕТИЧЕСКОЙ НЕФРОПАТИЕЙ КАК ВЕРОЯТНЫЙ МЕХАНИЗМ РЕНО- И ВАСКУЛОПРОТЕКТОРНЫХ СВОЙСТВ СТАТИНОВ В КЛИНИКЕ ВНУТРЕННИХ БОЛЕЗНЕЙ

*И.И. Топчий*

*ГУ «Институт терапии имени Л.Т. Малой АМН Украины», Харьков*

**Ключевые слова:** диабетическая нефропатия, оксидантный стресс, нейтрофилы, моноциты, ICAM, VCAM, интерлейкины, апоптоз, эндотелий, азота оксид, ADMA, S-нитрозотиол, NO-синтазы, статины.

Скрупулезное регулирование давления крови, особенно такими антипротеинурическими препаратами, как ингибиторы АПФ (ИАПФ) и блокаторы ангиотензиновых рецепторов (БАР), оказывает положительный эффект на замедление прогрессирования поражения почек и является основой современного лечения при хронической болезни почек (ХБП). Однако, несмотря на особое внимание к понижению кровяного давления и использованию ИАПФ и БАР в лечении таких больных, как правило, заболевание почек прогрессирует [21, 34]. Кроме того, регулирование давления крови и блокада ренин-ангиотензиновой системы не были особо эффективными в ослаблении чрезвычайно высокого риска сердечно-сосудистых заболеваний при ХБП [31, 38]. Учитывая данные литературы и результаты собственных исследований, обоснованием лечебной тактики в нашем отделе была концепция о диабете как системной васкулопатии с вялотекущим воспалительным компонентом [10—12]. Для коррекции сосудистого воспаления *in situ* в ряде пилотных исследований мы применяли различные лекарственные средства с дезагрегационными [15, 17], антиоксидантными [18, 22] и гиполлипидемическими свойствами [24, 25], а также немедикаментозные методы воздействия (озонотерапию и плазмаферез) [20]. Однако потребность в новых методологических подходах для уменьшения прогрессирования почечных и сердечно-сосудистых осложнений у больных ХБП сохраняется. Ингибиторы НМГ-СоА редуктазы (статины) представляют особо привлекательный класс лекарственных средств для лечения таких пациентов. В моделях на животных гиперлипидемия способствует появлению гломерулярных пенстых клеток и развитию гломерулосклероза, прием

статинов улучшает течение болезни почек у таких животных [37]. Роль гиперлипидемии в прогрессировании болезни почек у человека менее ясна. Данные небольших исследований при гломерулярной болезни показали, что статины уменьшают протеинурию [35, 43]. Результаты исследований, полученные, главным образом, у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями, позволяют предположить, что статины уменьшали снижение гломерулярной фильтрации [36, 45]. Пользу статинов можно объяснить их липидопонижающими эффектами, однако результаты последних исследований продемонстрировали, что плеiotропные эффекты статинов могут быть связаны с действием других производных превращения мевалоновой кислоты (изопреноидов), которые не ассоциируемые с синтезом холестерина [37, 46]. В настоящей работе обобщен опыт исследования механизмов развития диабетической нефропатии и проанализированы результаты применения аторвастатина.

Под наблюдением находились 490 больных сахарным диабетом (СД) 2 типа, осложненного диабетической нефропатией (ДН), из них 216 мужчин и 274 женщины, средний возраст пациентов ( $52,8 \pm 8,6$ ) года. Продолжительность СД колебалась в широких пределах — от 3 до 28 лет, в среднем составляла 15,5 года. Из исследования исключали лиц с декомпенсацией сахарного диабета, первичной патологией почек (мочекаменная болезнь, инфекции мочевыводящих путей, врожденные аномалии мочевыводящих путей и почек), с тяжелыми заболеваниями печени, злокачественными заболеваниями, заболеваниями системы крови. Группу сравнения составили 117 пациентов с гипертонической болезнью (ГБ) II стадии, контрольную группу — 17 практически здоровых лиц

соответствующего возраста. При установлении диагноза ХБП пользовались классификацией, принятой на II Национальном съезде нефрологов Украины (2005), диагноз ГБ устанавливали в соответствии с рекомендациями Украинской ассоциации кардиологов (2004), ДН — по классификации С.Е. Mogensen (1983).

Общеклиническое обследование включало анализы крови и мочи, гликемический профиль, среднесуточную глюкозурию, определение микроальбуминурии, уровня общего белка, креатинина и мочевины в крови и моче, ультразвуковое исследование сердца и почек, вычисление скорости клубочковой фильтрации по формуле Коктрофта, офтальмоскопическое исследование глазного дна, измерение артериального давления (АД).

В зависимости от проводимой терапии больные были разделены на две группы. В первую были включены все пациенты, получавшие традиционное патогенетическое лечение ДН (базовую терапию): глюкозоснижающие препараты («Диабетон MR» и другие, эффективность которых обеспечивала достижение и поддержание удовлетворительной компенсации сахарного диабета), ингибиторы АПФ (периндоприл, лизиноприл) в сочетании с БРА (лосартан). В случае недостижения целевых значений АД дополнительно назначали антагонисты кальция и диуретики. Во вторую группу включили 47 пациентов, которым проводили комбинированную терапию традиционными средствами (как в I группе) в сочетании с аторвастатином («Аторис», КРКА, Словения). Этот препарат назначали в дозе 20—40 мг/сут в зависимости от выраженности дислипидемии.

До лечения и через 3 мес пациентам проводили мониторингирование печеночных трансаминаз, в сыворотке крови определяли концентрации общего холестерина (ОХС), триглицеридов (ТГ) и холестерина липопротеидов высокой плотности (ХС ЛПВП) ферментативным методом на автоматическом анализаторе Humareader (Германия) с использованием наборов фирмы Human (Германия). Общие липиды разделяли на фракции на силуфоловых пластинах (Merck), об активности процессов перекисного окисления липидов (ПОЛ) судили по концентрации малонового диальдегида (МДА) в сыворотке крови, состояние антиоксидантной системы оценивали по концентрации SH-групп, активности супероксиддисмутазы (СОД), глутатионпероксидазы (ГПО) и каталазы (К) [23]. Содержание рецепторов адгезивных молекул ICAM (CD54), VCAM (CD106) на поверхности клеток определяли с помощью моноклональных антител в соответствии с инструкцией фирмы изготовителя (eBioscience). Спонтанную адгезию нейтрофилов изучали спектрофотометрическим методом, N-Formyl-Met-Leu-Phe (ФМЛФ) активированную агрегацию нейтрофилов определяли по изменению световой трансмиссии [19, 22], состояние системы протеиназы/ингибиторы протеиназ с определением химазы, катепсина G, m-кальпаинов — с помощью иммуноферментного фотометра Humareader [8].

Моноциты из венозной крови выделяли путем градиентного центрифугирования по методу Recalde. Липидный спектр в моноцитах определяли методом тонкослойной хроматографии [5, 9]. Для изучения метаболизма азота оксида (NO) в плазме крови определяли концентрацию L-аргинина, содержание асимметричного диметиларгинина (ADMA), стабильных метаболитов NO: S-нитрозотиола и (NO<sub>2</sub> + NO<sub>3</sub>), активность индуцибельной (iNOS) и эндотелиальной (eNOS) синтаз [15, 17, 23].

#### **РОЛЬ ОКСИДАНТНОГО СТРЕССА И ВОСПАЛЕНИЯ В РАЗВИТИИ ДИАБЕТИЧЕСКОЙ НЕФРОПАТИИ**

В результате исследований установлено, что у больных СД, осложненным диабетической нефропатией, имеются выраженные нарушения липидного спектра плазмы крови, которые характеризуются повышением уровней ОХС, ТГ, ХС ЛПНП и ХС ЛПОНП, снижением уровня ХС ЛПВП. При анализе показателей про- и антиоксидантного статуса крови у обследованных установлено, что содержание МДА увеличено при ДН на 43,5 % ( $p < 0,01$ ), при ГБ — на 32,2 % ( $p < 0,05$ ) по сравнению с контрольной группой. Активность антиоксидантных ферментов угнетена во всех группах больных. Активность СОД, обеспечивающей инактивацию супероксидного анион-радикала, снижена на 9,2 % у пациентов с ГБ ( $p < 0,05$ ) и на 25,9 % у больных ДН ( $p < 0,01$ ). Активность ГПО, восстанавливающей различные органические пероксиды, включая гидропероксиды липидов, во всех группах также была снижена по сравнению с контролем (при ГБ — на 11,1 % ( $p < 0,05$ ), при ДН — на 19,3 % ( $p < 0,05$ )). Активность каталазы была достоверно снижена у больных ГБ на 19 % ( $p < 0,05$ ), при ДН — на 29,3 % ( $p < 0,05$ ). Прослеживалась отрицательная корреляционная связь между концентрациями маркера окислительного стресса — МДА и показателем состояния антиоксидантной системы — SH-групп ( $r = -0,64$ ,  $p < 0,05$ ) [22].

Хроматографический анализ липидного состава гомогенатов моноцитов, выделенных из крови как здоровых доноров, так и пациентов с ДН до и после лечения показал в моноцитах периферической крови при ДН выраженные изменения исследуемых показателей. В частности, отмечено достоверное повышение содержания в клеточных гомогенатах эфиров холестерина, их уровень достигал  $(38,5 \pm 3,7)$  мкг/мг белка. Кроме того, в моноцитах пациентов с ДН по сравнению со здоровыми донорами наблюдались незначительное, но статистически достоверное повышение концентрации фосфолипидов и незначительные колебания содержания свободных жирных кислот. Особый интерес представляют данные о возрастании в моноцитах при ДН уровня триглицеридов с  $(20,1 \pm 1,5)$  мкг/мг белка у здоровых лиц до  $(35,0 \pm 3,2)$  мкг/мг белка у больных [9]. Следует отметить выявленное нашими сотрудниками повышение выделения ИЛ-1 $\beta$  моноцитами больных с ДН как спонтанного, так и индуцированного ангиотензином II и продуктами гликозилирования белков. В контрольной группе

уровень ИЛ-1 $\beta$  в культуре клеток составлял (378,3  $\pm$  39,4) пг/мл, а при ДН — (970  $\pm$  74,6) пг/мл. При добавлении ангиотензина II продукция ИЛ-1 $\beta$  в моноцитах больных с ДН составила (1780  $\pm$  94,4) пг/мл.

Максимальная адгезивная способность нейтрофилов наблюдалась на стадии протеинурии (повысилась в 1,9 раза,  $p < 0,05$ ). У пациентов с диабетической нефропатией при более тяжелом течении заболевания отмечается тенденция к повышению экспрессии ICAM на нейтрофилах, увеличена экспрессия VCAM (при диабетической нефропатии с микроальбуминурией на 80 %) ( $p < 0,05$ ). Выявлено достоверное повышение уровня экспрессии L-selectin на нейтрофилах во всех группах больных по сравнению с контролем. У пациентов с ДН II зафиксировано увеличение экспрессии этой молекулы адгезии в 1,8 раза ( $p < 0,05$ ), с ДН III стадии — в 2,9 раза ( $p < 0,05$ ). При корреляционном анализе прослеживалась прямая связь между показателем адгезии нейтрофилов и показателями экспрессии адгезивных молекул (ICAM, VCAM, L-селектин) ( $r = 0,84$ ,  $r = 0,88$ ;  $r = 0,92$  соответственно,  $p < 0,05$ ). По-видимому, одним из пусковых моментов развития васкулопатии при СД является образование конечных продуктов необратимого гликирования, которые присоединены к свободным аминокетильным группам на белках, липидах и нуклеиновых кислотах. Их формирование является комплексным и не требует ферментов, а рецепторы к ним определяются во многих тканях организма, в том числе в клетках сосудов. У этих рецепторов имеется короткий эндоплазматический остаток, который активизирует внутриклеточные пути, стимулирующие секрецию провоспалительных цитокинов, транслокацию адгезивных молекул VCAM-1, ICAM-1 и тканевых факторов роста. Недавно опубликованные работы свидетельствуют об участии адгезивных молекул в разрушении эн-

дотелиальных межклеточных соединений и диапедезе лейкоцитов в субэндотелиальное пространство. Так, в работе R. Sumagin et al. (2008) показано, что фосфорилиция белков тирозина адгезивных соединений, таких как сосудистый эндотелиальный кадгерин (VE-кадгерин) и  $\beta$ -катенин при взаимодействии с ICAM приводит к разрушению межклеточных соединений [47]. Наши результаты демонстрируют, что при этом нейтрофилы выделяют большое количество протеаз, способствующих апоптозу и денудации клеток эндотелия [8,18], а увеличение экспрессии ICAM-1 нейтрофилами сопровождается увеличением альбуминурии, что может быть связано с фосфорилицией VE-кадгерина в эндотелии клубочковых капилляров и повышением их проницаемости [6, 14]. Таким образом, при ДН воспалительный инфильтрат, состоящий из моноцитов/макрофагов, вносит вклад в повреждение эндотелия клубочков (рис. 1).

Изменения в структуре эндотелия приводят к нарушениям в системе L-аргинин/оксид азота. Обнаружена отрицательная корреляционная связь между плазменной концентрацией S-нитрозотиола и активностью ГПО в крови больных с ДН ( $r = -0,58$ ;  $p < 0,05$ ). Эти результаты позволяют предположить, что снижение активности ГПО, обеспечивающей расщепление нитрозотиолов с высвобождением NO, является одной из причин повышения плазменной концентрации нитрозотиолов и фактором снижения биодоступности азота оксида у обследованных больных [15, 23].

Кроме того, во всех группах наблюдалось значительное снижение по сравнению с контрольной группой уровня субстрата NO-синтазы — L-аргинина: в 1,3 раза у больных с ГБ ( $p < 0,05$ ), в 2,6 раза — при ДН ( $p < 0,01$ ). Вероятно, следствием ограничения доступности субстрата NO-синтазы является снижение уровня маркера эндогенного синтеза

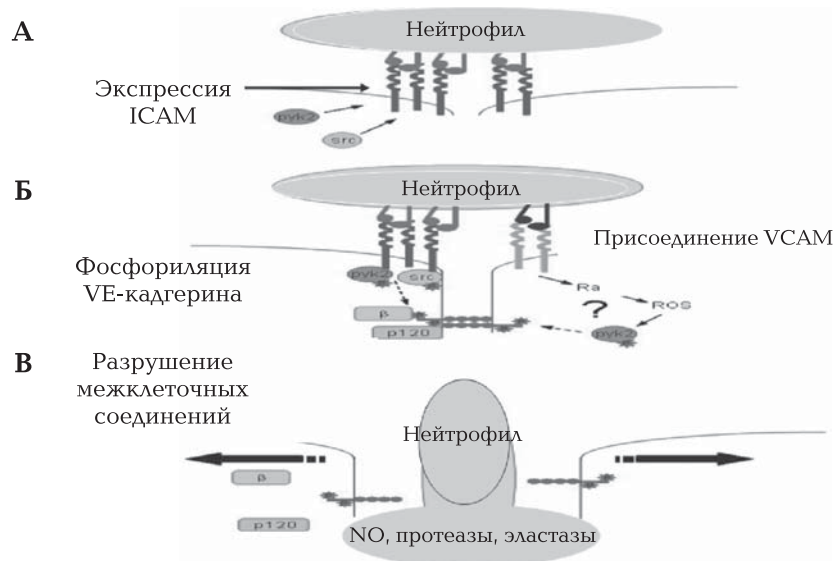


Рис. 1. Разрушение межклеточных связей эндотелия при фосфорилировании VE-кадгерина адгезивными молекулами и протеазами нейтрофилов

NO — нитрита на 23,1 % при ДН ( $p < 0,05$ ) по сравнению с контролем. Уровень общего NO у больных ГБ был снижен на 12,8 %, у пациентов с ДН — на 27,1 % ( $p < 0,05$ ). Значительное возрастание концентрации ADMA — мощного ингибитора NO-син таз, наблюдаемое как и при ГБ (в 2,1 раза,  $p < 0,01$ ), так и при ДН (в 3,7 раза,  $p < 0,01$ ) также является значимым фактором снижения синтеза азота оксида. Это предположение подтверждается результатами наших исследований, которые показали, что суммарная активность NO-синтаз более значительно снижена у больных с патологией почек (257,66 пмоль/(мин · мг белка)) по сравнению с теми, у кого была гипертоническая болезнь (866,91 пмоль/(мин · мг белка)). По-видимому, на синтез ADMA сильно влияет воспалительный процесс в почках, что приводит к снижению активности диметиларгинин диметиламиногидролазы (DDAH), ключевого фермента, регулирующего уровни ADMA в тканях и клетках. Кроме того, оксидантный стресс и ADMA приводят к разобщенности NO-синтаз, о чем может свидетельствовать смещение процентного содержания NO-синтаз с увеличением iNOS в случае воспалительного процесса в почках [16, 23] (рис. 2).

**МЕХАНИЗМ ДЕЙСТВИЯ СТАТИНОВ**

Базовая терапия (I группа больных) приводила к снижению уровней ТГ, ХС ЛПНП и ХС ЛПОНП, однако эти показатели не достигали контрольных значений, что свидетельствует о недостаточной медикаментозной компенсации гиперлипидемии. Уровень протеинурии снизился с ( $156 \pm 0,070$ ) до ( $0,070 \pm 0,029$ ) г/л. Комбинированное лечение, включающее ингибиторы АПФ, БАР и аторвастатин, приводило к уменьшению содержания ОХС до  $5,14 \pm 0,26$  ммоль/л. Отмечено существенное снижение концентрации ХС ЛПНП и КА — эти показатели приближались к значениям контрольной

группы. Содержание ТГ и ХС ЛПОНП уменьшалось к концу третьего месяца лечения, однако не достигало целевых значений. Проводимая терапия не оказывала влияния на ХС ЛПВП сыворотки крови больных. Потери белка с мочой при назначении препарата «Аторис» уменьшились до ( $0,059 \pm 0,030$ ) г/л в сутки ( $p < 0,05$ ), скорость клубочковой фильтрации при этом существенно не изменялась. Лечение способствовало также уменьшению концентрации МДА в сыворотке крови как при ГБ (на 11,1 %,  $p < 0,05$ ), так и при ДН (на 23,1 % в случае стандартной терапии и на 25,5 %, когда дополнительно назначали «Аторис»,  $p < 0,05$ ). Отмечена положительная динамика практически всех показателей антиоксидантной системы, хотя они и оставались ниже контрольных значений.

Схема лечения с включением «Аториса» существенно снижала содержание в моноцитах триглицеридов (до ( $24,1 \pm 2,4$ ) мкг/мг белка), фосфолипидов (до ( $118,4 \pm 6,2$ ) мкг/мг белка) и эфиров холестерина (до ( $29,3 \pm 3,6$ ) мкг/мг белка),  $p < 0,05$ . Однако несмотря на снижение исследуемых показателей их уровни превышали контрольные значения. Уменьшение внутриклеточного содержания атерогенных липидов в моноцитах может свидетельствовать о достижении устойчивой нормализации липидного обмена и о более устойчивых результатах комплексной терапии. При этом содержание ИЛ-1 $\beta$  в плазме крови в контрольной группе составляло ( $18,5 \pm 1,6$ ) пг/мл, у больных с ДН до лечения — ( $48,8 \pm 4,1$ ) пг/мл, после стандартной терапии — ( $41,5 \pm 3,4$ ) пг/мл, после лечения «Аторисом» — ( $30,8 \pm 3,1$ ) пг/мл. Такие изменения функционально-морфологических свойств клеток крови сопровождались изменениями содержания адгезивных молекул — в группе базовой терапии показатели ICAM уменьшились на 28,2 %, VCAM на 30,5 % ( $p < 0,05$ ), L-селектина — на 29,8 %, спонтанная адгезия нейтрофилов снизилась на 32,9 %

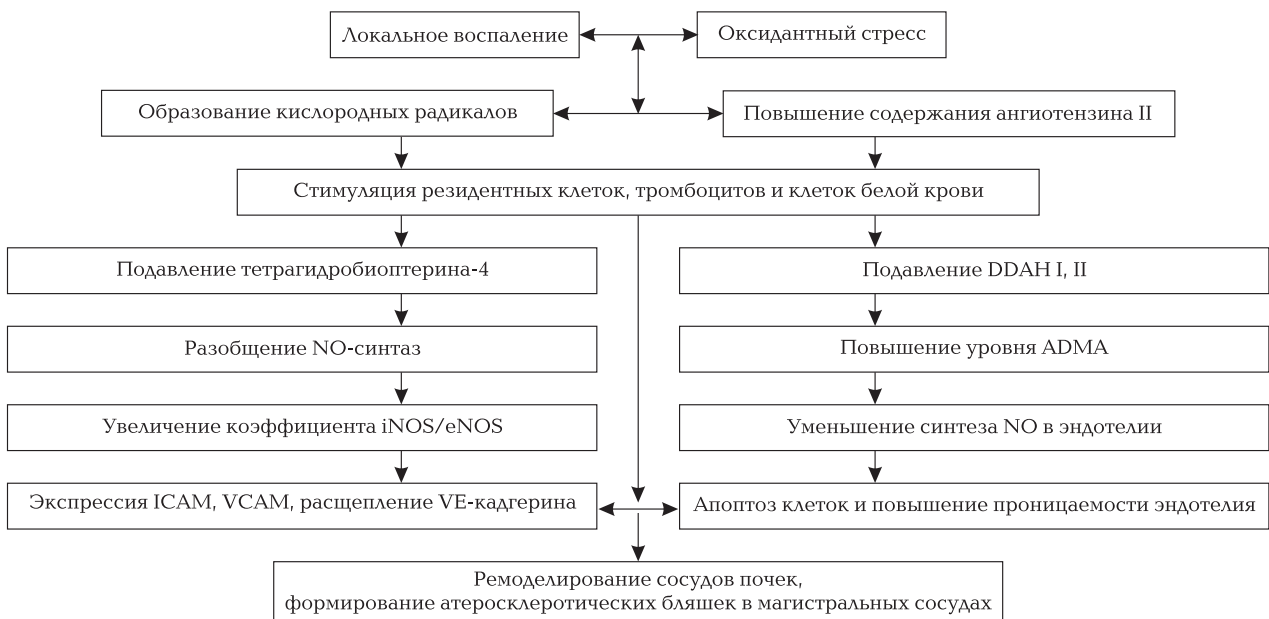


Рис. 2. Влияние оксидантного стресса и воспаления на ремоделирование сосудов при ХБП

( $p < 0,05$ ). В групі больних з використанням препарату «Аторис» вміст рецепторів к молекулам адгезії ICAM знизилось на 35,2 %, VCAM — на 33,5 %, рівень L-селектину — на 39,0 %, спонтанна адгезія нейтрофілів — на 39,6 %, ( $p < 0,05$ ).

Під впливом лікарств поряд з зниженням АД і зменшенням протеїнурії, відбувалася перестройка в соотношенні стабільних метаболітів азота оксиду. Дисбаланс в метаболізмі NO під впливом терапії зменшився як за рахунок покращення показателів, характеризуючих синтез (концентрація нітрита, нітрата, ADMA, мочевины), так і біодоступності NO (маркери станія про- і антиоксидантної системи). Ці змієня свідчать про покращення функціонального станія ендотелія на фоні проводимої терапії. Наблюдалась позитивна динаміка в соотношенні NO-синтаз. Так, при ГБ активність iNOS до лієчєня становила 54,15 % і eNOS — 51,87 %, а після — 45,48 і 54,52 % відповідно. Терапія при ДН змінює соотношенє більшє значитєльнє — активність iNOS зменшилась з 43,00 до 38,36 %, а активність eNOS з 56,47 % збільшилась до 61,86 %,  $p < 0,05$ . У всіх больних відзначєна тенденція к знизєнню концентрації S-нітрозотіола як показатєля станія депоніруванія NO, а знизєнє цього показатєля в групє больних з ДН, приймавших «Аторис» додатковєльнє к базовєй терапії оказалося статистичєськє значимим ( $p < 0,05$ ). Під впливом лієчєня з використанням цього препарату у пацієнтів з ДН зросла концентрація нітрита ( $p < 0,05$ ), сума нітрита і нітрата ( $p < 0,05$ ), знизилась концентрація мочевины ( $p < 0,05$ ), а також відзначєно вираженє зменшєнє концентрації ADMA ( $p < 0,01$ ). В концє періода наблюдєнія виявлено позитивна корєляційна зв'язь міжє концентрацією S-нітрозотіола і рівнем АД ( $r = +0,52$ ,  $p < 0,05$ ). Знизєнє артеріального тиску при зменшєннє вмісту S-нітрозотіола може бути зв'язанє з высвобождєннєм NO із нітрозотіолєв при зменшєннє оксидантного стрєсса під впливом проводимої терапії.

Обобщив отриманє даннє, можна з определєнєй долєй уверенності утверждєть, що воспалитєльна реакція при ДН — цє не тільки локальний процєс, она може також бути отражена системно, поскольку супроводжуєтьє збільшєннєм воспалитєльних маркерєв, включає белки острой фазы, цитокіны і молекулы адгезії. Многочисленнє дослідєвєннє указуєють на асоціацію міжє почєчнєм поврєждєннєм і рєзличнєми медиаторами і маркерами воспаления, включає C-реактивний протеїн, ИЛ-6, ФНО- $\alpha$  і фибриноген, даже среди пацієнтів з умерєнным почєчнєм поврєждєннєм [17, 38]. Цє даннє позволєють передположитє, що ХБП — вялєтєкущий воспалитєльний процєс [36, 41], в котром полиморфнєядєрнє леїкоциты играють роль ключєвых медиаторєв [44, 48]. Крімє того, C-реактивний протеїн, котрий образуетєся локально при почєчнєм воспалитєльному процєсє, зменшєє продук-

цію азота оксиду, стимулюєтьє форміруванє ендотеліна II і індукуюєтьє некотєрє етапы процєсса атеросклероза (рекрутіруванє моноцитєв і форміруванє пєнистой клієтки) [37]. Таким образом, гломерулярнє воспаление може вызивать і знизєнє функції почєк, і стимулюєтьє розвитє атеросклероза, способствую поврєждєннєм ендотелія. Хотя механизмы, котрє приводят к воспалитєльнєм реакціям при ДН, точно не установленнє, можно предпологать, что вираженнєсть оксидантного стрєсса являєтьєсь важнєм єго компонентом. Воспалєнє — чувствитєльнє к окислитєльнє-восстановитєльному потенціалу механизм, поскольку оксидантнє стрєс в станії активізуєтьє факторы транскрипції, такіє как NF- $\kappa$ B, котрий регулюєтьє експрєсію генєв воспалитєльнєх медиаторєв [39]. NF- $\kappa$ B — фактор, котрий находитєся в цитоплазмє в інактивірованєм станії, будучи зв'язанєм з інгібіторнєми белками сємейства I- $\kappa$ B. Их фосфоріляція і протеоліз заканчиваютьєсь освобожждєннєм і транслокацієй NF- $\kappa$ B к ядру з послєдуючєй активацієй специфичєских генєв (рис. 3). Некотєрє із єтих шагєв, в частности фосфоріляція і дєградация системи I- $\kappa$ B, могут бути вызванє оксидантнєм стрєссом, поскольку наличие антиоксидантєв прєдотвращает активацию NF- $\kappa$ B кислороднєми радикалами [40, 49]. Отриманє даннє позволєють передположитє двухфазнєю регулюючєю роль NO і єго причастнєсть к експрєсії iNOS. На начєльнєх стадиях воспалитєльной реакції недостаток NO, обусловленнє оксидантнєм стрєссом, способствєє збільшєннє активності NF- $\kappa$ B і експрєсії iNOS, ускоряєтьє зашитє організма (напримєр, для борьбы с інфекцієй). После збільшєнія продукції NO єго повисшеннє рівнєні негативно впливають на активність NF- $\kappa$ B, выключають послєдуючєю транскрипцію iNOS, інгібірують експрєсію і активність NO-синтаз. Інгібітор



Рис. 3. Внутриклеточный механизм противовоспалительных эффектов аторвастатина: I- $\kappa$ B — сємейство ингибиторнєх белков, NF- $\kappa$ B — ядєрный фактор транскрипції каппа, PAI-1 — ингибитор активатора плазминогена-1, L-Arg — L-аргинин

NO-синтаз ADMA в настоящее время относят к новым факторам риска ИБС при ХБП, параллелизм между изменениями ADMA и динамикой маркеров окислительного стресса у обследованных нами больных может свидетельствовать о том, что повышение уровня ADMA обусловлено преимущественно окислительным стрессом [17].

По современным литературным данным, основным механизмом, определяющим гиполипидемическое действие статинов, является обратимое ингибирование активности HMG-CoA редуктазы — фермента, участвующего в биотрансформации HMG-CoA в L-мевалоновую кислоту, что приводит к нарушению биосинтеза холестерина в печени. Однако в последние годы большой интерес вызывают дополнительные молекулярные механизмы действия статинов, а именно предотвращение образования промежуточных продуктов биосинтеза ХС, так называемых изопреноидов — фарнезилпирофосфата и геранилгеранилпирофосфата. Эти продукты участвуют в посттрансляционной модификации ряда белков (G-белок, ядерные ламины, небольшие связывающие белки Ras, Rho, Rab, Rac, Rap), которые являются регуляторами пролиферации, дифференцировки, митогенеза и апоптоза различных клеток. Именно этими механизмами склонны объяснять многочисленные так называемые ХС-независимые (или плейотропные) эффекты статинов, которые, как полагают, во многом определяют уникальную клиническую эффективность статинов в отношении профилактики сердечно-сосудистых катастроф (рис. 4). Эти, независимые от липидов эффекты, были продемонстрированы в многочисленных исследованиях у больных с нормальной почечной функцией. Однако информации относительно антиоксидантного и противовоспалительного действия статинов у больных с ХБП немного — имеются данные об уменьшении активности воспалительного процесса по уровням снижения ИЛ-1β на 38 % и ФНО-α на 26 % под влиянием статинов при гемодиализе и в случае его назначения пациентам с ХБП в додиализный период [35, 45]. Снижение содержания воспалительных маркеров сопровождалось ослаблением оксидантного стресса, что свидетельствует

о связи воспаления и перекисного окисления липидов. Подобное уменьшение других маркеров оксидантного стресса (8-гидрокси-2-деоксигуанозин) наблюдали M.S. Zhou et al.(2008) при назначении ловастатина (20 мг/сут в течение 6 мес) пациентам, находящимся на лечении методом гемодиализа. Предполагается, что статины оказывают антиоксидантное действие у больных с различными стадиями почечного повреждения, предотвращая активацию NAD(P)H оксидазы [49]. Эффективность статинов объясняет также работа K. Daub et al. (2006), в которой авторы показали, что активированные тромбоциты не только рекрутируют CD34 клетки-предшественники эндотелия к местам его отслоения, но и вызывают трансформацию CD34 клеток в пенистые клетки [32]. Авторы полагают, что статины прерывают превращение клеток-предшественников в пенистые клетки путем воздействия на NF-κB и рецепторы активаторов пероксисом и тем самым восстанавливают целостность эндотелиального слоя (рис. 5). Результаты проведенных нами исследований по определению влияния ω-3-ненасыщенных жирных кислот на исследуемые показатели [24] согласуются с этой гипотезой.

Таким образом, можно отметить, что дислипидемия, оксидантный стресс и воспаление — факторы, принимающие участие в развитии атеросклеротического процесса — являются неотъемлемой частью патогенеза ХБП. Поэтому статины, оказывая не только гиполипидемический эффект, но и независимое от уровня липидов действие, способствуют уменьшению оксидантного стресса и модуляции воспаления при ХБП.

**ВЫВОДЫ**

Окислительный стресс и воспаление неразрывно связаны — воспаление приводит к активации чувствительных к окислительно-восстановительному потенциалу путей трансдукции сигналов, таких, как p38 митоген активированная протеинкиназа и факторы транскрипции. NF-κB служит общим фактором стимуляции ряда генов провоспалительных цитокинов, хемокинов и адгезивных молекул, которые индуцируют продукцию провос-

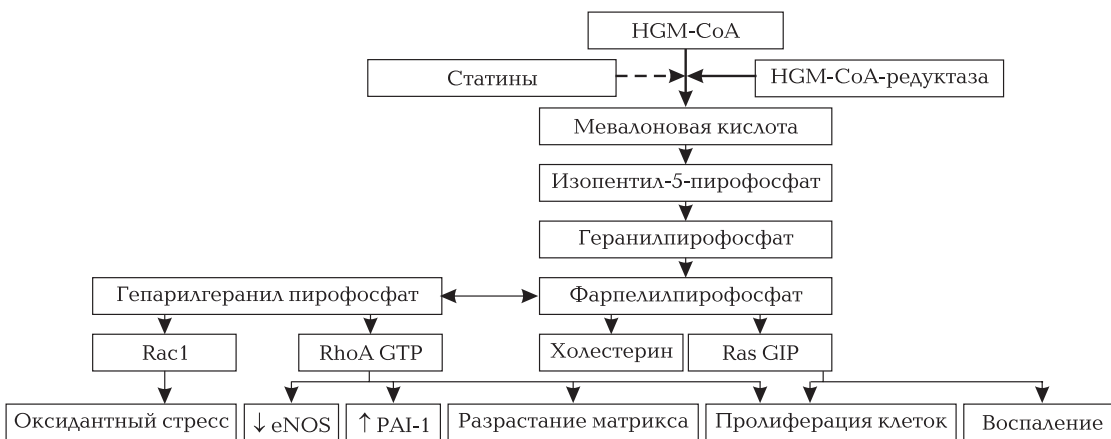


Рис. 4. Механизм гиполипидемического влияния статинов и их плейотропной активности

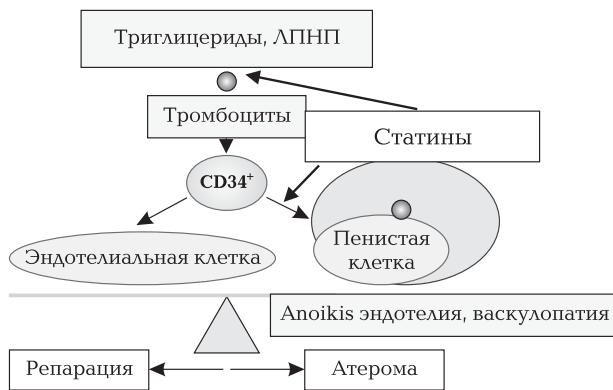


Рис. 5. Блокирование статинами образования пенных клеток из клеток-предшественников

палительных цитокинов и экспрессию адгезивных молекул: Е-селектина, ICAM-1 и VCAM-1. Эти события приводят к активации лейкоцитов с выделением кислородных радикалов, NO и протеаз с последующей инфильтрацией стенок сосудов и тка-

ней почек клетками белой крови (то есть развитию воспаления). Таким образом, окислительный стресс вызывает воспаление, которое в свою очередь усиливает окислительный стресс, поскольку продукция кислородных радикалов — необходимый компонент врожденного иммунитета. Представленные данные свидетельствуют о том, что окислительный стресс и воспаление могут быть теми медиаторами или «отсутствующей связью», которая объясняет огромную распространенность сердечно-сосудистых заболеваний у пациентов с ХБП. Применение «Аториса» и ингибиторов АПФ на фоне гипогликемической терапии приводит к уменьшению содержания адгезивных молекул и агрегации нейтрофилов, что способствует уменьшению активности воспалительного процесса и улучшению функции у больных СД. Эти данные могут способствовать разработке терапевтической технологии, позволяющей улучшить контроль за состоянием больных с нарушенным метаболизмом, таких, как сахарный диабет, атеросклероз и васкулопатии.

#### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Волков В.І., Яковлева Л.М., Бондар Т.М. та ін. Дозозалежний вплив симвастатину на активність запального процесу у хворих на гострий коронарний синдром без підйому сегмента ST // Укр. кардиол. журн.— 2006.— № 6.— С. 24—27.
2. Гальчинська В.Ю., Топчий І.І., Семенових П.С. та ін. Секреція урокінази моноцитами при діабетичній нефропатії // Укр. журн. нефрол. та діалізу.— 2004.— № 3.— С. 35—38.
3. Гальчинська В.Ю., Топчий І.І., Семенових П.С. Особливості секреції PAI-1 при діабетичній нефропатії // Укр. журн. нефрол. та діалізу.— 2008.— № 2.— С. 11—14.
4. Денисенко В.П., Топчий І.І., Несен А.О. та ін. Методи дослідження функціонального стану нирок у хворих на діабетичну нефропатію: Методичні рекомендації.— Харків, 2008.— 16 с.
5. Кондаков І.К., Гальчинська В.Ю., Топчий І.І. та ін. Особливості популяційного складу лейкоцитів у хворих на діабетичну нефропатію // Кровообіг та гемостаз.— 2006.— № 1—2.— С. 28—33.
6. Крутиков Е.С., Топчий І.І. Динаміка показателів цитокінового звена імунітету у хворих, що проходять хронічну гемодіалітичну терапію // Врacheбна практика.— 2007.— № 4.— С. 68—71.
7. Лутай М.І., Голикова І.П., Слободської В.А. Роль дисфункції ендотелія, запалення та дисліпидемії в атерогенезі // Укр. кардиол. журн.— 2007.— № 5.— С. 37—47.
8. Самохіна Л.М., Топчий І.І., Несен А.О. Система протеїнази-інгібітор протеїнази в оцінці вазоконстрикторних і апоптогенних змін у хворих на хронічну хворобу нирок // Укр. журн. нефрол. та діалізу.— 2008.— № 1.— С. 33—37.
9. Семенових П.С., Топчий І.І., Гальчинська В.Ю. Вплив аторвастатину на ліпідний спектр плазми та моноцитів крові у хворих на діабетичну нефропатію // Укр. журн. нефрол. та діалізу.— 2007.— № 2.— С. 54—57.
10. Топчий І.І. Діабетична нефропатія: механізми розвитку, профілактика, лікування // Лікування і діагностика.— 2002.— № 4.— С. 29—33.
11. Топчий І.І. Механізми розвитку прогресуючих гломерулопатій та основні напрямки ренопротекції // Врacheбна практика.— 2004.— № 2.— С. 4—8.
12. Топчий І.І. Воспалительный компонент при диабетической нефропатии — новые возможности в ренопротекции? // Укр. тер. журн.— 2005.— № 1.— С. 93—99.
13. Топчий І.І. Хроническая болезнь почек + асимметричный диметиларгинин — инфаркт миокарда и мозговой инсульт? // Врacheбна практика.— 2006.— № 2.— С. 25—35.
14. Топчий І.І. Функціональні властивості макрофагів при хронічній хворобі нирок та методи їх корекції // Врacheбна практика.— 2007.— № 1.— С. 85—94.
15. Топчий І.І. Взаимодействие оксида азота, калликреин-кининовой и плазминоген-плазминовой систем как терапевтическая мишень для лечения и профилактики фиброза при хронической болезни почек // Укр. журн. нефрол. та діалізу.— 2007.— № 2.— С. 2—8.
16. Топчий І.І. Епітеліально-мезенхімальна трансформація — фактор розвитку фіброза при хронічній хворобі нирок у хворих на діабетичну нефропатію II типу — результат дефіциту eNOS та механічного стресу? // Внутрішня медицина.— 2007.— № 6.— С. 49—55.
17. Топчий І.І. Окислительный стресс, повышение содержания асимметричного диметиларгинина и разобщенность NO-синтазы как факторы развития артериальной гипертензии при хронической болезни почек // Укр. тер. журн.— 2007.— № 3.— С. 8—15.
18. Топчий І.І. Взаимодействие макрофагов, тромбоцитов и клеток эндотелия как зеркало эволюции наших представлений об атерогенезе в кардионефрологии // Укр. тер. журн.— 2008.— № 1.— С. 9—18.
19. Топчий І.І., Зарицкая Г.А. Экспрессия рецепторов адгезивных молекул (ICAM, VCAM, L-селектин) на поверхности нейтрофилов у больных диабетической нефропатией // Врacheбна практика.— 2004.— № 2.— С. 43—47.

20. *Топчий И.И., Корджеро Г.А., Шабалмас Н.Л. и др.* Озонотерапия в комплексном лечении больных с диабетической нефропатией // Экспериментальна і клінічна медицина.— 2005.— № 1.— С. 69—73.
21. *Топчий И.И., Денисенко В.П., Несен А.А.* Применение спираприла и его комбинации с лосартаном в лечении больных с артериальной гипертензией и диабетической нефропатией // Укр. кард. журн.— 2005.— № 6.— С. 68—72.
22. *Топчий И.И., Корджеро Г.А.* Влияние глутаргина на экспрессию адгезивных молекул и функциональную активность нейтрофилов при диабетической нефропатии // Кровообіг та гемостаз.— 2005.— № 3—4.— С. 110—114.
23. *Топчий И.И., Горбач Т.В., Бондарь Т.Н.* Взаимосвязь изменений антиоксидантной системы и метаболизма оксида азота у больных хронической болезнью почек с артериальной гипертензией // Серце і судини.— 2006.— № 1.— С. 89—94.
24. *Топчий И.И., Горбач Т.В., Кириченко А.Н., Денисенко В.П.* Влияние  $\omega$ -3 ненасыщенных жирных кислот на показатели антиоксидантной системы, гемодинамику и метаболизм оксида азота у больных диабетической нефропатией с артериальной гипертензией // Кровообіг та гемостаз.— 2007.— № 3.— С. 68—72.
25. *Топчий И.И., Тверетінов О.Б., Денисенко В.П. та ін.* Вплив лікування на активність NO-синтаз та вміст стабільних метаболітів оксиду азоту у хворих на діабетичну нефропатію // Медицина сьогодні і завтра.— 2007.— № 2.— С. 98—102.
26. *Топчий И.И., Гальчинська В.Ю., Семенових П.С.* Нарушения баланса активатора плазминогена та його інгібітора (PAI-1) у хворих на діабетичну нефропатію. В кн. Актуальні проблеми нефрології. Зб. наук. праць. Вип. 14.— К., 2008.— С. 89—95.
27. *Топчий И.И., Гальчинская В.Ю., Кондаков И.К. та ін.* Экспрессия CD95-антигена у больных диабетической нефропатией // Эксперимент. і клін. медицина.— 2008.— № 3.— С. 72—75.
28. *Топчий И.И., Бондарь Т.Н., Несен А.О. та ін.* Нітриди як джерело оксиду азоту у хворих на хронічну хворобу нирок // Журн. АМН України.— 2008.— Т. 14, № 3.— С. 517—527.
29. *Топчий И.И., Кондаков И.К., Кіріченко О.М. та ін.* Методи визначення порушень у системі L-аргінін-оксид нітрогену у терапії хронічних хвороб нирок: Методичні рекомендації.— Харків, 2008.— 23 с.
30. *Alvarez-Sala L.A., Cachafeiro V., Masana L. et al.* Effects of fluvastatin extended-release (80 mg) alone and in combination with ezetimibe (10 mg) on low-density lipoprotein cholesterol and inflammatory parameters in patients with primary hypercholesterolemia: a 12-week, multicenter, randomized, open-label, parallel-group study // Clin. Ther.— 2008.— Vol. 30.— P. 84—97.
31. *Baber U., Toto R.D., de Lemos J.A.* Statins and cardiovascular risk reduction in patients with chronic kidney disease and end-stage renal failure // Am. Heart. J.— 2007.— Vol. 153.— P. 471—477.
32. *Daub K., Langer H., Seizer P. et al.* Platelets induce differentiation of human CD34+ progenitor cells into foam cells and endothelial cells // The FASEB J.— 2006.— Vol. 20.— P. 2559—2561.
33. *Di Renzo L., Noce A., De Angelis S. et al.* Anti-inflammatory effects of combined treatment with acetyl salicylic acid and atorvastatin in haemodialysis patients affected by Normal Weight Obese syndrome // Pharmacol Res.— 2008.— Vol. 57.— P. 93—99.
34. *Garcia de Vinuesa M.S., Goicoechea M., Kanter J. et al.* Insulin resistance, inflammatory biomarkers and adipokines in patients with chronic kidney disease: effects of angiotensin II blockade // J. Am. Soc. Nephrol.— 2006.— Vol. 17 (12 suppl. 3).— S206-S212.
35. *Goicoechea M., Garcia de Vinuesa M.S., Lahera V. et al.* Effects of atorvastatin on inflammatory and fibrinolytic parameters in patients with chronic kidney disease // J. Am. Soc. Nephrol.— 2006.— Vol. 17 (12 suppl. 3).— S231-S235.
36. *Holdaas H., Fellstrom B., Cole E. et al.* Long-term cardiac outcomes in renal transplant recipients receiving fluvastatin: the ALERT extension study // Am. J. Transplant.— 2005.— Vol. 5.— P. 2929—2936.
37. *Kinlay S.* Low-density lipoprotein-dependent and -independent effects of cholesterol-lowering therapies on C-reactive protein: a meta-analysis // J. Am. Coll. Cardiol.— 2007.— Vol. 49.— P. 2003—2009.
38. *Landray M.J., Wheeler D.C., Lip G.Y. et al.* Inflammation, endothelial dysfunction, and platelet activation in patients with chronic kidney disease: the chronic renal impairment in Birmingham (CRIB) study // Am. J. Kidney Dis.— 2004.— Vol. 43.— P. 244—253.
39. *Li N., Karin M.* Is NF- $\kappa$ B the sensor of oxidative stress? // FASEB J.— 1999.— Vol. 13.— P. 1137—1143.
40. *Mastalerz-Migas A., Reksa D., Pokorski M. et al.* Comparison of a statin vs hypolipemic diet on the oxidant status in hemodialyzed patients with chronic renal failure // J. Physiol Pharmacol.— 2007.— Vol. 58 (suppl. 5, Part 1).— P. 363—370.
41. *Mayranpa M.I., Heikkila H.M., Lindstedt K.A. et al.* Desquamation of human coronary artery endothelium by human mast cell proteases: implications for plaque erosion // Coronary Artery Disease.— 2006.— Vol. 17.— P. 611—621.
42. *Merino A., Nogueras S., Buendia P. et al.* Microinflammation and endothelial damage in hemodialysis // Contrib Nephrol.— 2008.— Vol. 161.— P. 83—88.
43. *Panichi V., Paoletti S., Mantuano E. et al.* In vivo and in vitro effects of simvastatin on inflammatory markers in predialysis patients // Nephrol. Dial. Transplant.— 2006.— Vol. 21.— P. 337—344.
44. *Sela S., Shurtz-Swirski R., Cohen-Mazor M. et al.* Primed peripheral polymorphonuclear leukocyte: a culprit underlying chronic low-grade inflammation and systemic oxidative stress in chronic kidney disease // J. Am. Soc. Nephrol.— 2005.— Vol. 16.— P. 2431—2438.
45. *Shepherd J., Kastelein J.J., Bittner V. et al.* Intensive lipid lowering with atorvastatin in patients with coronary heart disease and chronic kidney disease: the TNT (Treating to New Targets) study // Am. Coll. Cardiol.— 2008.— Vol. 51 (15).— P. 1448—1454.
46. *Stenvinkel P.* New insights on inflammation in chronic kidney disease-genetic and non-genetic factors // Nephrol. Ther.— 2006.— Vol. 2.— P. 111—119.
47. *Sumagin R., Lomakina E., Sarelius I.* Leukocyte-endothelial cell interactions are linked to vascular permeability via ICAM-1-mediated signaling // Am. J. Physiol. Heart. Circ. Physiol.— 2008.— Vol. 295.— P. H969—H977.
48. *Wanner C., Krane V.* Lessons learnt from the 4D trial // Nephrol. Ther.— 2006.— Vol. 2.— P. 3—7.
49. *Zhou M.S., Schulman I.H., Jaimes E.A. et al.* Renoprotection by statins is linked to a decrease in renal oxidative stress, TGF $\beta$  and fibronectin with concomitant increase in nitric oxide bioavailability // Am. J. Physiol. Renal. Physiol.— 2008.— Vol. 295.— F53—F59.

**ПРОТИЗАПАЛЬНІ ЕФЕКТИ АТОРВАСТАТИНУ У ХВОРИХ ІЗ ДІАБЕТИЧНОЮ НЕФРОПАТІЄЮ  
ЯК МОЖЛИВИЙ МЕХАНІЗМ РЕНО- І ВАСКУЛОПРОТЕКТОРНИХ ВЛАСТИВОСТЕЙ СТАТИНІВ  
У КЛІНІЦІ ВНУТРІШНІХ ХВОРОБ**

**І.І. Топчій**

У статті розглянуто механізми розвитку діабетичної нефропатії (ДН) з урахуванням літературних даних та аналізу результатів обстеження 490 хворих на цукровий діабет 2 типу, а також 117 пацієнтів із гіпертонічною хворобою (група порівняння). Показано, що розвиток ДН супроводжується оксидантним стресом, підвищенням активності нейтрофілів і вмісту адгезивних молекул ICAM і VCAM, що призводить до збільшення проникності судинної стінки. Установлено, що при ДН зменшена біодоступність NO внаслідок дефіциту L-аргініну, підвищення концентрації ADMA, розпарування NO-синтаз, а також внаслідок його посиленого депонування в S-нітрозотіолах і нітритах.

**ANTI-INFLAMMATORY EFFECTS OF ATORVASTATIN IN PATIENTS WITH DIABETIC NEPHROPATHY  
AS THE PROBABLE MECHANISM OF RENO- AND VASCULOPROTECTIVE PROPERTIES OF STATINS  
IN THE CLINICAL PICTURE OF INTERNAL DISEASES**

**I.I. Topchii**

The article considers mechanisms of diabetic nephropathy (DN) development with account of literature data and analysis of the results of investigation that involved 490 patients with type 2 diabetes mellitus (DM), and 117 patients with essential hypertension (comparison group). It has been shown, that DN progression was accompanied by oxidative stress, increased activity of neutrophils and levels of adhesive molecules ICAM and VCAM, that resulted in the vascular wall permeability. It has been established that at DN the bioavailability of NO is lowered due to L-arginin deficiency, increased ADMA levels, NO synthases uncoupling, and because of its enhanced deposition in S-nitrosothiols and nitrites.