

УДК 616–06

СОВРЕМЕННЫЕ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫЕ ПОДХОДЫ В РАЗРАБОТКЕ ЛЕКАРСТВ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ДИАБЕТИЧЕСКОЙ НЕФРОПАТИИ ПРИ САХАРНОМ ДИАБЕТЕ

Амангелды Е., Досан З., Изронова З., Миллер Р.

НАО «Медицинский университет караганды», Караганда, e-mail: zarina-pklt@mail.ru

Проведен анализ современных экспериментальных работ по изучению лечения диабетической нефропатии. Результаты анализа показали, что диабетическая нефропатия характеризуется комплексом поражений артерий, артериол, клубочков и канальцев почек, возникающим в результате нарушений метаболизма углеводов и липидов. Лечение диабетической нефропатии направлено на компенсацию углеводного обмена, устранение артериальной гипертензии, электролитных нарушений, гиперлипидемии, инфекции мочевых путей и улучшение азотовыделительной функции почек. Назначаются гипотензивные (ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента, мочегонные), гиполипидемические (комбинация статинов, фибратов, никотиновой кислоты), антибактериальные препараты. Компенсация углеводного обмена достигается за счет интенсивной инсулинотерапии (многократное введение инсулина короткого действия) или комбинации инсулина пролонгированного действия с коротким. В настоящее время момент доказана перспективность и возможность использования при терапии диабетической нефропатии белков SnoN, SAR131675, miR-15b-5p, экстракта из семян *Coriandrum sativum*, гесперетина, эргостерола, тофоглифлозина. Указанные вещества планируется использовать в разработке и клинической пробации препаратов для лечения диабетической нефропатии. При этом интерес к продолжению аналогичных исследований только увеличивается, что свидетельствует об актуальности данных научных направлений.

Ключевые слова: диабетическая нефропатия, сахарный диабет, лечение

MODERN EXPERIMENTAL APPROACHES IN DEVELOPMENT OF DRUGS FOR THE TREATMENT OF DIABETIC NEPHROPATHY

Amangeldi Y., Dossan Z., Izronova Z., Miller R.

Medical University of Karaganda, Karaganda, e-mail: zarina-pklt@mail.ru

The analysis of modern experimental works about treatment of the diabetic nephropathy. The results of the analysis of indicators that diabetic nephropathy is characterized by a complex of lesions of the arteries, arterioles, glomeruli and kidney tubules resulting from disorders of the metabolism of carbohydrates and lipids. Treatment of diabetic nephropathy is aimed at compensating carbohydrate metabolism, eliminating arterial hypertension, electrolyte abnormalities, hyperlipidemia, urinary tract infections, and improving the nitrogenous kidney function. Hypotensive (angiotensin-converting enzyme inhibitors, diuretics), lipid-lowering (combination of statins, fibrates, nicotinic acid), antibacterial drugs are prescribed. Compensation of carbohydrate metabolism is achieved through intensive insulin therapy (multiple administration of short-acting insulin) or a combination of prolonged insulin and short-acting insulin. Currently, prospects and the possibility of using SnoN and SAR131675 and miR-15b-5p proteins and *Coriandrum sativum* seed extract and hesperetin and ergosterol and tofogliflozin in the treatment of diabetic nephropathy have been proven. These substances are planned to be used in the development and clinical probation of drugs for the treatment of diabetic nephropathy. At the same time, interest in the continuation of similar studies is only increasing, which indicates the relevance of these scientific fields.

Keywords: diabetic nephropathy, diabetes mellitus, treatment

По данным ВОЗ, сахарный диабет входит в число самых распространенных в мире хронических заболеваний [1–4]. В последнее время эта болезнь стала еще более актуальной и уже изучается как социальная проблема [5–7]. Одним из серьезных осложнений сахарного диабета является диабетическая нефропатия [8], которая нередко становится причиной летальности вследствие хронической почечной недостаточности [3, 9].

Согласно М.В. Лобановой [1], диабетическая нефропатия – общее понятие, объединяющее ряд вариантов поражения почек при сахарном диабете, где инфекция мочевых путей, чашечно-лоханочной системы с развитием пиелонефрита и папиллярного

некротического склероза идет параллельно с формированием клубочковых, интерстициальных изменений, гиалинозом артериол и становлением гломерулосклероза.

Диабетическая нефропатия характеризуется комплексом поражений артерий, артериол, клубочков и канальцев почек, возникающим в результате нарушений метаболизма углеводов и липидов [3, 4, 10–12]. Принято выделять три стадии этой патологии: микроальбуминурии; протеинурии с сохраненной функцией почек; хронической почечной недостаточности [1, 13].

Многими авторами установлено, что частота выявления диабетической нефропатии коррелирует с длительностью сахарного диабета [10, 12]. Так, при длительности

сахарного диабета до 10 лет частота развития диабетической нефропатии составляет 5–6%, до 20 лет – 20–25%, до 30 лет – 35–40%, до 40 лет – 45% [3,4]. Отмечено, что максимальный пик развития диабетической нефропатии наблюдается при длительности диабета 15–20 лет [11, 15].

Морфологические изменения при диабетической нефропатии выражаются в следующем: узловая и диффузная формы гломерулосклероза; «капсульные капли» и «фибринозные шапочки» [16, 17]. Выраженные изменения находят в артериях и артериолах клубочков в виде сочетание артериолосклероза с гиалинозом, что характерно для диабетической этиологии сосудистого поражения [10, 14, 18, 19].

Лечение диабетической нефропатии направлено на компенсацию углеводного обмена, устранение артериальной гипертензии, электролитных нарушений, гиперлипидемии, инфекции мочевых путей и улучшение азотовыделительной функции почек [1, 13, 17].

Компенсация углеводного обмена достигается за счет интенсивной инсулинотерапии (многократное введение инсулина короткого действия) или комбинации инсулина пролонгированного действия с коротким [4, 10, 20].

Назначаются гипотензивные (ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента, мочегонные), гиполипидемические (комбинация статинов, фибратов, никотиновой кислоты), антибактериальные препараты [7, 15, 19].

Тем не менее, в настоящее время результаты лечения диабетической нефропатии оставляют желать лучшего, поэтому современные исследователи [9, 16, 18] много внимания отводят разработке новых подходов, анализ которых стал предметом выполнения данной работы.

Ы Ванг и другие. [1] в экспериментальных условиях доказали, что белок SnoN блокирует индукцию трансформирующего фактора роста $\beta 1$ (TGF- $\beta 1$), который, в свою очередь, способствует повышению экспрессии miR-21 и, как следствие, фиброзу тканей, что является необходимым условием для развития диабетической нефропатии. Следовательно, белок SnoN может быть использован с терапевтической целью.

А. Каяал и Р. Синх [4] в экспериментальных исследованиях доказали положительное влияние в лечении диабетической нефропатии экстракта из семян *Coriandrum sativum*. Так, введение этого экстракта в дозах 100, 200 и 400 мг/кг в течение 45 дней позволило нормализовать количество глюкозы, липидов и креатинина в крови. Это, по мнению

авторов, объясняется повышением уровня супероксиддисмутазы и глутатиона, а также понижением активности перекисного окисления липидов.

Х. Шен [16] заметили снижение концентрации белка miR-15b-5p у больных с диабетической нефропатией и исследовали его влияние на апоптоз в клетках тканей почки. Было установлено, что белок miR-15b-5p способствует уменьшению экспрессии каспазы и PARP. В конечном счете, данный белок защищает клетки от апоптоза. В связи с этим, авторы справедливо рекомендуют использование данного белка в разработке перспективных методов лечения диабетической нефропатии.

Ы.Ж. Чен. [11] исследовали ренопротекторное действие гесперетина в экспериментах на крысах. Диабетическая нефропатия у крыс моделировалась с использованием стрептозотоцина. В течение 10 недель крысам вводился гесперетин в дозировке 50 и 100 мг/кг. Функцию почек у крыс определяли при помощи исследования мочи с определением количества белка, креатинина, мочевины и мочевой кислоты. Было установлено, что использование гесперетина нормализует функцию почек, следовательно, он может быть использован и с клинической целью.

Опубликованы данные, свидетельствующие о том, что экзогенный калликреин поджелудочной железы положительно влияет на течение кардиомиопатии и невропатии [8, 14, 15, 19], однако в области диабетической нефропатии данными вопросами занимались единичные авторы.

Ы Ченг [3] в исследованиях на мышах, предварительно моделировав у них сахарный диабет, изучили механизм действия экзогенного калликреина поджелудочной железы. Исследуемым мышам калликреин вводили внутривентриально в течение 12 недель. В результате было установлено, что калликреин уменьшает выраженность воспаления и блокирует апоптоз, поэтому он должен рекомендоваться для клинического изучения.

Некоторые авторы [9, 11, 18–19] считают, что степень хронической почечной недостаточности при диабетической нефропатии коррелирует с концентрацией ионов магния в сыворотке крови. Так, чем выше содержание магния в крови, тем благоприятнее течение диабетической нефропатии.

М Садекхиан. [15] исследовали влияние ионов в лечении 80 пациентов с диабетической нефропатией. Было показано, что добавление магния в пищу не влияло на гликемический профиль, при этом способствовало повышению резистентности

к инсулину. Кроме того, было отмечено незначительно снижение микроальбуминурии: $3,1 \pm 2,2$ мг/л против $14 \pm 9,9$ при $p=0,09$. Существенных изменений не наблюдалось в отношении общего холестерина, триглицеридов, липопротеидов высокой и низкой плотности. Магний также не влиял на степень выраженности воспаления, показатели креатинина и азота в моче.

Недавние исследования [3, 14, 17, 20] показали, что лимфангиогенез на фоне хронического воспаления имеет ведущую роль в прогрессировании различных заболеваний почек, в том числе диабетической нефропатии. На этом фоне появился интерес к изучению белков, направленных на блокирование лимфангиогенеза, которые, по мнению ряда авторов, имеют перспективы для использования в разработке терапии диабетической нефропатии.

С.Д. Хванг [7] в эксперименте исследовали влияние белка SAR131675 на лимфангиогенез у мышей с моделированной диабетической нефропатией. Механизм действия данного белка объясняется блокированием фактора роста VEGFR-3. Как оказалось, SAR131675 нормализует дислипидемию, альбуминурию, и накопление липида в почках мышей. При этом значительных изменений в уровнях глюкозы и креатинина и весе тела отмечено не было. Выявленное снижение экспрессии LYVE-1 и подоплаина доказало ингибирование образования лимфатических сосудов и, как следствие, фиброза и воспаления. На основании полученных данных авторы справедливо отметили, что модуляция лимфатической пролиферации в почках является новым подходом к лечению диабетической нефропатии и SAR131675 является перспективной терапией этой патологии.

З. Донг [6] исследовали терапевтическое действие эргостерола в отношении диабетической нефропатии. Работа была выполнена на мышях с моделированной при помощи стрептозоцина диабетической нефропатией. Эргостерол вводился перорально с молоком в дозировках 10, 20, 40 мг/кг в сутки в течение 8 недель. Было отмечено, что эргостерол способствует улучшению веса и нормализации большинства биохимических показателей, свидетельствующих о функции почек. Немаловажно, что этот белок способствует усилению пролиферации мезангиальных клеток, что очень важно при диабетической нефропатии.

К Нумойг [18] оценили влияние тофоглифлозина на течение диабетической нефропатии у 988 пациентов с сахарным диабетом. Анализ полученных данных показал, что использование тофоглифлози-

на способствует уменьшению количества гликированного гемоглобина. Кроме того, он уменьшает коэффициенты отношения N-ацетил-бета-D-глюкозаминидазы к креатинину и beta-2 микроглобулина к креатинину. На основании этого сделан вывод о том, что тофоглифлозин опосредованно улучшает функцию почек и может рекомендоваться в клинической практике.

Таким образом, большое количество публикаций по вопросам разработке новых методов лечения диабетической нефропатии свидетельствует об актуальности и практической значимости этой проблемы. Положительные результаты в этом научном направлении, без сомнения, дают определенные надежды в преодолении многих препятствий в лечении ренальных осложнений сахарного диабета.

Список литературы

1. Дедов И.И., Кураева Т.Л., Петеркова В.А. Сахарный диабет у детей и подростков: руководство для врачей. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008. – 157 с.
2. Мишина И.И., Щербачева Л.Н., Петеркова В.А., Князева А.П. Отдаленные результаты лечения диабетической нефропатии у детей и подростков с сахарным диабетом I типа // Сахарный диабет. – 2002. – № 2. – С. 14–16.
3. Cheng Y., Yu X., Zhang J., Chang Y., Xue M., Li X., Pancreatic kallikrein protects against diabetic retinopathy in KK Cg-Ay/J and high-fat diet/streptozotocin-induced mouse models of type 2 diabetes. *Diabetologia*. 2019. V. 62. Is. 6. P. 1074–1086 DOI:10.1007/s00125-019-4838-9.
4. Ikeda S., Takano Y., Cynshi O. et al. A novel and selective sodium-glucose cotransporter-2 inhibitor, tofogliflozin, improves glycaemic control and lowers body weight in patients with type 2 diabetes mellitus // *Diabetes Obes Metab*. – 2015. – V. 17. – P. 984–993.
5. Лобанова М.В. Патогенетическое обоснование интенсивной терапии гиперосмолярной диабетической некетонемической комы. *Мед. журнал*. 2010. 2. P. 138–141.
6. Dong Z., Sun Y., Wei G., Li S., Zhao Z. Ergosterol Ameliorates Diabetic Nephropathy by Attenuating Mesangial Cell Proliferation and Extracellular Matrix Deposition via the TGF- β 1/Smad2 Signaling Pathway // *Nutrients*. – 2019. – V. 11(2). DOI:10.3390/nu11020483.
7. Hwang S.D., Song J.H., Kim Y., Lim J.H., Kim M.Y., Kim E.N. et al. Inhibition of lymphatic proliferation by the selective VEGFR-3 inhibitor SAR131675 ameliorates diabetic nephropathy in db/db mice // *Cell Death Dis*. – 2019. – V. 4. Is.10(3). – P. 219. DOI:10.1038/s41419-019-1436-1.
8. Пермитина Ю.В., Белоусов В.А., Воробьева В.А., Шабалин И.В., Плоткина В.А. Возможности ультразвукового метода исследования в выявлении диабетического поражения почек у детей и подростков // *Эхография*. – 2003. – № 4 (2). – С. 154–159.
9. Wakisaka M., Nagao T. Sodium glucose cotransporter 2 in mesangial cells and retinal pericytes and its implications for diabetic nephropathy and retinopathy // *Glycobiology*. – 2017. – V. 27. – P. 691–695. 10.1093/glycob/cwx047.
10. Хопельман А., Гирлингс С. Инфекции мочевыводящих путей при сахарном диабете // *Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия*. – 2000. – № 2. – С. 40–46.
11. Chen Y.J., Kong L., Tang Z.Z., Zhang Y.M., Liu Y., Wang T.Y., Liu Y.W. Hesperetin ameliorates diabetic nephropathy in rats by activating Nrf2/ARE/glyoxalase 1 pathway // *Biomed*

- Pharmacother. – 2019. – V. 111. – P. 1166–1175. DOI:10.1016/j.biopha.2019.01.030.
12. Hovind P., Tarnow L., Rossing P. et al. Improved survival in patients obtaining remission of nephritic range albuminuria in diabetic nephropathy // *Kidney international*. – 2004. – V. 66. – P. 1180–1186.
13. Neal B., Perkovic V., Mahaffey K.W., et al. Canagliflozin and cardiovascular and renal events in t2 diabetes // *N. Engl. J. Med.* – 2017. – V. 377. – P. 644–657
14. Kajal A., Singh R. Coriandrum sativum seeds extract mitigate progression of diabetic nephropathy in experimental rats via AGEs inhibition // *PLoS One*. – 2019. – V. 14(3). P. e0213147. DOI: 10.1371/journal.pone.0213147.
15. Sadeghian M., Azadbakht L., Khalili N., Mortazavi M., Esmailzadeh A. Oral Magnesium Supplementation Improved Lipid Profile but Increased Insulin Resistance in Patients with Diabetic Nephropathy: a Double-Blind Randomized Controlled Clinical Trial. *Biol. Trace Elem. Res.* – 2019. – P. 1–13. DOI: 10.1007/s12011-019-01687-6.
16. Shen H., Fang K., Guo H., Wang G. High glucose-induced apoptosis in human kidney cells was alleviated by miR-15b-5p mimics // *Biol. Pharm. Bull.* – 2019. – V.42 Is. 5. – P. 758–763 DOI:10.1248/bpb.b18-00951.
17. Wanner C., Inzucchi S.E., Lachin J.M. et al. Empagliflozin and progression of kidney disease in type 2 diabetes // *N. Engl. J. Med.* – 2016. – V. 375. – P. 323–334.
18. Langham R.G., Kelly D.J., Gow R.M. et al. Increased renal gene transcription of protein kinase C-beta in human diabetic nephropathy: relationship to long-term glycaemic control // *Diabetologia*. – 2008 – V. 51. – P. 668–674.
19. Wang Y., Liu L., Peng W., Liu H., Liang L., Zhang X. et al. Ski-related novel protein suppresses the development of diabetic nephropathy by modulating transforming growth factor-β signaling and microRNA-21 expression // *J. Cell. Physiol.* – 2019. – V. 234. Is. 10. – P. 17925–17936. DOI:10.1002/jcp.28425.
20. Nunoi K., Sato Y., Kaku K., Yoshida A., Suganami H. Effects of sodium-glucose cotransporter 2 inhibitor, tofogliflozin, on the indices of renal tubular function in patients with type 2 diabetes // *Endocrinol Diabetes Metab.* – 2018. – V.1(2). – P. e00015. DOI:10.1002/edm2.15.