

## РОЛЬ ЕНДОТЕЛІАЛЬНОЇ ДИСФУНКЦІЇ НИРОК В ПАТОГЕНЕЗІ ЗАХВОРЮВАНЬ ТА ЇХ УСКЛАДНЕНЬ (Огляд літератури)

©В. В. Піліпонова<sup>1</sup>, В. А. Слободянюк<sup>2</sup>

*Вінницький національний медичний університет імені М. І. Пирогова<sup>1</sup>*

*Державна установа «Інститут урології НАМН України»<sup>2</sup>, Київ*

**РЕЗЮМЕ.** Ендотеліальна дисфункція є одним із ранніх та важливих компонентів патогенезу багатьох серйозних захворювань, таких як цукровий діабет, атеросклероз, системні автоімунні ревматичні хвороби, онкопатологія тощо. Значну роль відіграє в цих процесах функціональний стан ниркового ендотелію, оскільки близько 30 % всієї ендотеліальної вистилки судин організму знаходиться саме в нирках. Метою даного дослідження були пошук, систематизація та аналіз існуючих наукових публікацій щодо ролі системної ендотеліальної дисфункції взагалі та порушень ниркового ендотелію зокрема у механізмах розвитку різних захворювань, а також їх ускладнень. Ендотеліальну дисфункцію визнано одним із основних чинників патогенезу атеросклерозу та його ускладнень, серцевої недостатності, діабетичних ангіопатій тощо. Пошкодження ниркового ендотелію порушує нормальні регуляторні зв'язки, виникає дисбаланс активних судинних медіаторів, змінюється антитромбогенна активність судинної стінки. Під впливом довготривалої гіперглікемії клітини ендотелію починають продукувати фактори, що прискорюють процеси атерогенезу: ET-1, активується експресія молекул клітинної адгезії, посилюється агрегація тромбоцитів, проліферація гладком'язових клітин. Ендотеліальна дисфункція при системних автоімунних ревматичних захворюваннях супроводжується гіперпродукцією судинного ендотеліального фактора росту (VEGF), ендотеліну-1, E-селектину (ESelectin) і, як наслідок – пошкодженням капілярів клубочків та артеріол нирок. VEGF діє як ключовий медіатор пухлинного ангіогенезу, стимулюючи ріст нових кровоносних судин із найближчих капілярів, даючи тим самим пухлині доступ до кисню та поживних речовин, а також він відіграє важливу роль у підтриманні судинної сітки пухлини, перешкоджаючи апоптозу незрілих клітин ендотелію. Оцінка ендотеліальної дисфункції в механізмах розвитку хвороб повинна бути комплексною та системною, базуватися на дослідженні порушень функцій ендотелію, вивченні маркерів його пошкодження, сприяти розробці відповідних сучасних методів лікування.

**КЛЮЧОВІ СЛОВА:** ендотеліальна дисфункція; нирки; цукровий діабет; автоімунні захворювання; рак нирки.

**Вступ.** Ендотелій – самостійний орган внутрішньої секреції, що регулює тонус судин, захищає їх від негативної дії циркулюючих клітин і субстанцій, регулює процеси тканинного гомеостазу, міграцію і проліферацію клітин, здійснює контроль імунних, запальних, репаративних процесів, визначає фільтраційну здатність нирок, дифузію води та електролітів, продуктів метаболізму тощо [1, 2]. Всі ці функції ендотелію реалізує шляхом синтезу та виділення біологічно активних сполук: вазодилатуючих – оксиду азоту (NO), простагліцину (P<sub>g</sub> I<sub>2</sub>), брадикініну, ендотеліюпродукувального гіперполяризуючого фактора (EDHF), судинозвужувальних речовин – ендотеліну-1 (ET-1), простагландину H<sub>2</sub>, ангіотензину-II, супероксид-аніону, тромбоксану A<sub>2</sub> [3]. Ендотелій бере участь у регуляції згортання крові (утворення активаторів та інгібіторів фібринолізу, про- та антитромботичних факторів), проникності стінки судин. Встановлена здатність ендотелію регулювати адгезивні властивості судинної стінки (експресія молекул клітинної адгезії – ICAM, VCAM, E- та P-селектинів). За участю останніх забезпечується ролінг лейкоцитів, а ICAM та VCAM взаємодіють з відповідними лігандами лейкоцитів крові і забезпечують їх адгезію [4].

**Мета** – пошук, систематизація та аналіз існуючих наукових публікацій щодо ролі системної

ендотеліальної дисфункції взагалі та порушень ниркового ендотелію зокрема у механізмах розвитку різних захворювань, а також їх ускладнень.

**Матеріал і методи дослідження.** Пошук інформації здійснювали з використанням різних баз даних (PubMed, електронні реферативні бази Національної наукової медичної бібліотеки м. Києва, обласної наукової медичної бібліотеки м. Вінниці станом на березень 2019 року). Відбирали оригінальні дослідження, опубліковані роботи, проводили аналіз кожного літературного джерела.

**Результати й обговорення.** Порушення функцій ендотелію – ендотеліальна дисфункція (ЕД) – є одним із ранніх та важливих компонентів патогенезу багатьох захворювань, а саме цукрового діабету (захворювання, що наявне в 5 % населення планети і щорічно зростає), серцево-судинних захворювань, системних автоімунних хвороб тощо, а також їх ускладнень. Одним із важливих аспектів у механізмі їх розвитку вважають порушення структури та функцій ендотелію нирок. Нирки більше, ніж інші органи, залежать від функціонального стану ендотелію, що пов'язано з наявністю в них великого пулу ендотеліоцитів (близько 30 % всієї ендотеліальної вистилки судин організму). Ендотеліальні клітини (ЕК) артеріол і капілярів клубочків продукують різні факто-

ри (колоніестимулювальний, активації тромбоцитів і фібробластів), мають мембранні рецептори до імуноглобулінів. Пошкодження ниркового ендотелію порушує нормальні регуляторні зв'язки, виникає дисбаланс активних судинних медіаторів, змінюється антитромбогенна активність судинної стінки [5]. До серйозних ускладнень цукрового діабету (ЦД) відноситься ураження нирок, що доволі часто веде до розвитку хронічної ниркової недостатності (ХНН). У патогенезі усіх судинних ускладнень ЦД мають місце певні механізми і одним із основних є ушкодження ендотелію та розвиток ЕД [6, 7]. При ЦД внаслідок гіперглікемії відбувається глікозилювання білків – неферментативна реакція глюкози з аміногрупами білкових молекул. Утворюються інтермедіати, що беруть участь у серії повільних хімічних реакцій, і утворюються кінцеві продукти глікозилювання (КПГ). Встановлена їх роль в патогенезі діабетичних ангіопатій. У ниркових клубочках під впливом КПГ пори базальної мембрани (БМ) збільшуються, клубочкова проникність підсилюється. Під впливом довготривалої гіперглікемії ЕК починають продукувати фактори, що прискорюють процеси атерогенезу: підвищення секреції ЕТ-1, активація експресії молекул клітинної адгезії, підсилення агрегації тромбоцитів, проліферація гладком'язових клітин (ГМК). ЕТ-1 здійснює сильну і довготривалу вазоконстрикцію, що призводить до підвищення периферійного опору, зниження ниркового кровотоку та швидкості клубочкової фільтрації. ЕТ-1 є фактором регуляції скоротливості та проліферації мезангіоцитів, підсилює проліферацію клітин ниркових каналців [8]. Нарівні з ендотелієм у патологічний процес залучається базальна мембрана – основна частина фільтра. Глікозилювання білків БМК веде до втрати її негативного заряду, потовщення її стінки і порушення функцій – знижується еластичність судинної стінки, підвищується проникність, порушується трансапілярний транспорт, підсилюється альбумінурія [9]. Важливою ланкою в механізмі розвитку пошкодження нирок є і проліферація мезангіальних клітин. У склерозивних ниркових клубочках зростає продукція атипичних інтерстиціальних колагенів 1-го і 3-го типів. Контакт мезангія з колагеном 1-го типу збільшує продукцію цими клітинами трансформуючого фактора росту бета (TGF- $\beta$ ), який стимулює синтез клітинами білків внутрішньоклітинного матриксу, таким чином сприяючи ще більшому розвитку фіброзу [10].

Крім капілярів кіркових нефронів, при ЦД у механізм розвитку залучаються й юкстагломерулярні. Юкстагломерулярний апарат нирки (ЮГА) бере участь у регуляції функціонування кожного нефрона, підтримує рівень клубочкової фільтра-

ції та потік ниркової крові, завдяки чому регулює гемодинаміку та водно-сольовий обмін усього організму, синтезує ренін, один із головних компонентів РААС. Підсилення вироблення реніну при зниженні артеріального тиску та кровопостачання нирок сприяє утворенню АТ-II, що з'єднується з АТ1-рецепторами виносних артеріол і призводить до вазоконстрикції, розвитку внутрішньоклубочкової гіпертензії і, при довготривалій дії на клубочки нирки, їх склерозування.

З'єднуючись з АТ1-рецепторами, АТ-II у інтерстиції і каналцях нефронів стимулює утворення прозапальних медіаторів, цитокінів, хемокінів, факторів росту і веде до розвитку гломерулосклерозу, тубулоінтерстиціального фіброзу, і як наслідок, хронічної хвороби нирок [11].

Як свідчать дані літератури, ураження нирок при цукровому діабеті виникає внаслідок негативної дії метаболічних, гемодинамічних факторів на ендотелій, базальну мембрану, що призводить до структурних змін у каналцях, інтерстиції, до формування хронічної хвороби нирок і в подальшому – до ХНН [12].

Згідно з даними літературних джерел, з кожним роком зростає кількість системних аутоімунних ревматичних захворювань (СРЗ) [13, 14]. Спільним для цих захворювань вважають наявність у крові різних аутоантитіл [15] та зміни з боку судин нирок [16]. Різними авторами доведено, що для СРЗ характерне порушення ендотелію судин [17, 18]. Порушення функцій ендотелію судин супроводжується гіперпродукцією судинного ендотеліального фактора росту (VEGF), ендотеліну-1, Е-селектину (ESe1) і, як наслідок, – пошкодженням капілярів клубочків та артеріол нирок [19, 20]. Саме нирковий ендотелій реагує в першу чергу на системну ендотеліальну дисфункцію судин в організмі цих хворих [21, 16].

Роботи Синяченка О. В. із співавторами [22] довели, що ЕД у вигляді дисбалансу вазоконстрикторів VEGF, ЕТ-1, ТхА2 та вазодилатора Pgl2 виникає у 35 % від числа хворих на ревматоїдний артрит із ураженням нирок, у 39 % – на системний червоний вовчак, у 52 % – на геморагічний васкуліт Шенлейна–Геноха і в 100% – на мікроскопічний поліангіїт (МПА). ЕД бере участь в патогенезі змін ендотелію клубочків та артеріол. Проліферацію ендотелію клубочків у хворих на МПА визначає концентрація в сироватці крові VEGF, у розвитку ниркових імунних ендотеліальних депозитів (IgA, IgG, IgM, C3, C1g) при вовчаковому гломерулонефриті беруть участь ЕТ-1 і ESe1, при ревматоїдному – Pse1, при хворобі Шенлейна–Геноха – гомоцистеїн. У 2/3 хворих на геморагічний васкуліт (ГВ) Шенлейна–Геноха розвивається ураження нирок, а саме – гломерулонефрит,

до того ж, дуже часто вже на початку захворювання. Саме від характеру та темпів прогресування ниркової недостатності залежить прогноз у цієї категорії пацієнтів. [23]. Ендотеліальна дисфункція відіграє суттєву роль у патогенезі геморагічного васкуліту – спостерігається збільшення кількості прозапальних цитокінів, що підсилюють апоптоз ендотеліоцитів капілярів і, відповідно, порушення їх функції [24]. Ендотеліальна дисфункція при IgA-гломерулонефриті у хворих на ГВ і первинній IgA-нефропатії визначає проліферацію в нирках мезангіальних клітин та збільшення мезангіального матриксу. Пошкодження ниркового ендотелію порушує регуляторні зв'язки, ЕД супроводжується дисбалансом активних судинних медіаторів, відповідальних за підтримання нормального тону судин, зміною антитромбогенної активності судинної стінки. Порушення функції нефроендотеліоцитів підсилює продукцію ренального фактора Віллебранда, молекул клітинної адгезії і тромбомодуліну. Пошкодження стінки капілярів клубочків при ГН збільшує проходження макромолекул через мезангій, а підвищений синтез вазоконстрикторів (ЕТ-1, ТхА2) сприяє експресії широкого спектра факторів росту, активуються ниркові фіброласти, накопичуються компоненти позаниркового матриксу і розвивається нефросклероз [25]. Дослідження Сіняченка О. В. із співавторами показали, що ГВ супроводжується вираженою ЕД. При цьому зростає концентрація у крові ЕТ-1, ТхА2, циклічного гуанозинмонофосфату (сGMP), зменшується вміст простагліцину, нітритів. Ці зміни пов'язані із загальним ступенем активності захворювання та тяжкістю ураження нирок, із параметрами у крові фібриногену,  $\beta_2$ -мікроглобуліну, IgA, IgG, IgM, ревматоїдного фактора, циркулюючих імунних комплексів. Автори відзначили, що рівень тромбоксанемії визначає тяжкість еластофіброзу судин, а показники сGMP – ступінь проліферації ендотелію судин і відкладання IgG в ендотеліоцитах ниркових клубочків. За думкою дослідників, показники в сироватці крові вторинного месенджера системи оксиду азоту – сGMP – у хворих на гломерулонефрит на фоні ГВ можуть мати прогностичне значення [26].

Заслуговують на увагу роботи з вивчення механізмів неоангіогенезу в пухлинах, зокрема, раку нирки. Дослідження молекулярних механізмів ангіогенезу за останні 5–10 років сприяло виявленню як його активаторів, так і інгібіторів. У здоровому організмі існує баланс між ними. При онкозахворюваннях організм втрачає контроль над підтриманням цієї рівноваги і остання зміщується в бік надлишкового формування нових судин. Важливим регулятором ангіогенезу є фактор росту ендотелію судин (VEGF), мультифунк-

ціональний цитокін, що сприяє проліферації та міграції ендотеліальних клітин [27]. Він активує урокіназу та колагеназу, що веде до лізису ендотеліального матриксу і підвищення здатності ЕК до міграції, а пухлинних – до інвазії та метастазування [28, 29]. Вважають, що VEGF є ключовим фактором неоангіогенезу раку нирки. На поверхні ендотеліальних клітин знаходяться три рецептори VEGF, які є типовими рецепторними тирозинкіназами. Після прикріплення VEGF до екстрацелюлярного боку рецептора внутрішньоклітинна ділянка його сприяє запуску каскадної активації протеїнів, які впливають на різні складові ангіогенезу. При пухлинному метастазуванні відмічають особливу роль рецептора VEGF 1-го типу (фермент, що подібний до тирозинкінази Flt-1) [30]. Деякі дослідники, що вивчали роль VRGF та його рецепторів у механізмі неоангіогенезу раку нирки, намагалися відповісти на питання про можливий зв'язок між продукцією VEGF та прогнозом захворювання. Результати на сьогоднішній день виявились суперечливими.

VEGF діє як ключовий медіатор пухлинного ангіогенезу, стимулюючи ріст нових кровоносних судин із найближчих капілярів, даючи тим самим пухлині доступ до кисню та поживних речовин, а також він відіграє важливу роль у підтриманні судинної сітки пухлини, перешкоджаючи апоптозу незрілих клітин ендотелію. Він необхідний також для утворення нових лімфатичних судин, які є шляхом для метастазування пухлини. Роботами Трапезникової М. Ф. із співавторами [31] в раковій пухлині нирки відмічено високий рівень VEGF, порівняно із незміненими тканинами. При цьому рівень VEGF у пухлині не був пов'язаний ні зі стадією процесу, ні з гістологічною будовою пухлини, але достовірно зростав при зниженні ступеня диференціації раку. В пухлині нирки у хворих із сприятливими клінічними ознаками більш високому вмісту VEGF частіше відповідав збільшений вміст його рецептора. Блокування ангіогенезу – перспективний напрямок у терапії раку нирки, тому вивчення цієї проблеми, аналіз взаємозв'язку неоангіогенної активності пухлинної тканини із основними клініко-морфологічними характеристиками є надто цікавим і заслуговує на увагу.

Ендотеліальна дисфункція лежить і в основі багатьох серцево-судинних захворювань. ЕД визнано одним із основних чинників патогенезу атеросклерозу, атеротромботичних ускладнень, серцевої недостатності. Вона відіграє значну роль у формуванні клінічних проявів деяких кардіоваскулярних патологічних станів, зокрема, стенокардії [3]. Все більше уваги останнім часом приділяють ролі VEGF при атеросклерозі. Експериментальні та клінічні дослідження [32] показують, що

VEGF сприяє міграції макрофагів та інгібує проліферацію ГМК, що є критичною подією для прогресування атеросклерозу. В розвитку та прогресуванні атеросклерозу особливу роль надають рецептору VEGF 1-го типу, який активує функцію макрофагів, сприяє стимуляції прозапальних процесів [30]. Показано, що VEGF значно експресований в активованих макрофагах, ЕК, ГМК і безпосередньо в атеросклеротичних бляшках [33]. ГМК продукують VEGF у відповідь на гіпоксію, ростові фактори, цитокіни. Виснаження інтими і формування бляшки асоціюється із збільшенням продукції ростових факторів та цитокінів. Атеросклеротичне середовище може сприяти синтезу ендогенного VEGF, тому його вважають одним із важливих компонентів прогресування бляшки. Деякі автори [34, 35] довели не тільки підвищення рівня VEGF у хворих на атеросклероз, а й зниження його рівня на фоні лікування статинами. Паралельно знижувався рівень атерогенних ліпідів та факторів запалення. За даними міжнародних досліджень, останні є одним із основних класів ендотеліопротекторів. Цей ефект статинів обумовлений тим, що на поверхні ендотелію розташовані спеціальні рецептори до різних макромолекул, зокрема до ліпопротеїдів низької густини (ЛПНГ). При гіперхолестеринемії змінюється структура ендотелію, змінюється співвідношення клітин, що призводить до порушення бар'єрної функції ендотелію і підвищення його проникності для ЛПНГ [35]. Статини оптимізують ліпідний склад крові, позитивно впливають на функцію ендотелію, знижують рівень факторів запалення. Стабілізуючу дію цих препаратів на бляшку автори пояснюють не тільки покращенням функції ендотелію, а й збільшенням біодоступності NO і пригніченням процесів ангиогенезу. Для серцево-судинної системи VEGF може бути, з одного боку, судинним протектором, діючи через стимуляцію продукції NO і Pgl2, інгібуючи проліферацію ГМК, здійснюючи антиапоптичний ефект, сприяючи виживанню ендотелію і збільшуючи його антитромботичні та протизапальні властивості, а з іншого боку, VEGF може індукувати неоваскуляризацію бляшки, що веде до її нестабільності. Направлення дії VEGF залежить від багатьох факторів, зокрема, від місця дії, специфіки захворювання, особливості терапевтичних втручань, а також рівня експресії інших цитокінів у відповідь на патологічний процес. Необхідно враховувати вік хворого, наявність факторів ризику тощо. Ці моменти необхідно оцінювати при патології і засто-

суванні терапії VEGF, яка набуває останнім часом значення при захворюваннях серцево-судинної системи [36]. Порушення функціонального стану судинного ендотелію є однією з ланок у патогенезі кардіоваскулярно-ренального континууму. В його основі лежить прогресуюча васкулопатія, яка поглиблюється дією факторів ризику, в тому числі й артеріальною гіпертензією, що призводить до гіпертензивного нефросклерозу та підвищення ризику виникнення серцево-судинних ускладнень. При гіпертонічній хворобі (ГХ) внаслідок системної ЕД у ниркових артеріях знижується синтез вазорелаксуючого фактора NO, посилюється утворення такого вазопресора як ET-1 тощо. Це веде до збільшення васкулярної резистентності судинного русла нирок і порушення в подальшому авторегуляторних процесів ниркового кровотоку, до структурних перебудов, розвитку мікротромбозів, нефросклерозу. Ішемія ниркової тканини обумовлює виникнення дистрофічних змін у тубулярній системі нефрона, інтерстиціального склерозу, сприяє пошкодженню та загибелі клітин депресорної системи нирок, яка синтезує простагландини, брадикінін тощо [37]. Порушення функціонального стану ендотелію при зростанні внутрішньоклубочкового тиску сприяє підвищеній екскреції альбуміну з сечею, що має важливе значення не тільки для ранньої діагностики ураження нирок, як органа-мішені при ГХ, а й для оцінки ступеня вираженості ЕД, оскільки ендотеліальні клітини є одним із основних компонентів фільтраційної мембрани нефрона і їх функціональний стан значною мірою визначає ступінь та селективність проникності гломерулярного фільтра нирок. У пацієнтів з ГХ в залежності від вираженості ЕД спостерігається прогресивне порушення функціонального стану нирок [38].

Аналіз літератури свідчить про надзвичайно важливу роль ендотеліальної дисфункції у механізмах розвитку багатьох серйозних захворювань та їх ускладнень.

**Висновки.** 1. Ендотеліальна дисфункція є однією із основних ланок патогенезу багатьох серйозних захворювань. Тому подальша розробка та стандартизація методів оцінки функціональної активності ендотелію є прогностично значущою.

2. Оцінка ендотеліальної дисфункції повинна мати комплексний та системний характер, сприяти визначенню нових маркерів пошкодження та розробці на основі отриманих результатів наукових досліджень відповідних сучасних методів лікування.



ЛІТЕРАТУРА

1. Гавриленко Т. И. Сосудистый эндотелиальный фактор роста в клинике внутренних заболеваний и его патогенетическое значение / Т. И. Гавриленко, Н. А. Рыжкова, А. Н. Пархоменко // *Український кардіологічний журнал*. – 2011. – № 4. – С. 87–95.
2. Жаринова В. Ю. Эндотелиальная дисфункция как мультидисциплинарная проблема / В. Ю. Жаринова // *Кровообіг і гомеостаз*. – 2015. – № 1–2. – С. 9–14.
3. Шишкин А. Н. Эндотелиальная дисфункция и артериальная гипертензия / А. Н. Шишкин, М. Л. Лындина // *Артериальная гипертензия*. – 2008. – Т. 14, № 4. – С. 315–319.
4. Perneby C. Studies of platelet function and effects of aspirin and clopidogrel treatment / C. Perneby. – Stockholm : Karolinska Institutet, 2011. – 62 p.
5. Luscher T. F. Biology of the endothelium / T. F. Luscher, M. Barton // *Clin. Cardiol.* – 2011. – Vol. 20, No. 11. – P. 3–10.
6. Особенности осморегулирующей функции почек у больных сахарным диабетом 2 типа / Е. С. Кузнецова, А. С. Кузнецова, В. В. Шухтин, А. И. Гоженко // *Укр. журнал нефрології і діалізу*. – 2015. – № 4 (49). – С. 21–26.
7. Lee C. L. Dynamic and dual effects of glycated hemoglobin on estimated glomerular filtration rate in type 2 diabetic outpatients / C. L. Lee, T. C. Li, S. Y. Lin // *Am. J. Nephrol.* – 2013. – Vol. 38, No. 1. – P. 19–26.
8. Семидоцкая Ж. Д. Показатели эндотелина-1 и фибронектина у больных диабетической нефропатией / Ж. Д. Семидоцкая, Л. А. Перерва // *Укр. тер. журн.* – 2004. – № 1. – С. 66–68.
9. Shadman Z. Association of high carbohydrate versus high fat diet with glycated hemoglobin in high calorie consuming type 2 diabetics / Z. Shadman, M. Khoshniat, N. Poorsoltan // *J. Diabetes Metab. Disord.* – 2013. – Vol. 12, No. 1. – P. 27.
10. Эндотелиальная дисфункция в патогенезе диабетической болезни почек / [А. И. Гоженко, А. С. Кузнецова, Е. С. Кузнецова и др.] // *Почки. Флагман нефрологии*. – 2018. – Т. 7, № 1. – С. 18–24.
11. Мухина О. Н. Нефрология : национальное руководство. Серия «Национальные руководства». – М. : ГЭОТАР-Медиа, 2009. – 720 с.
12. Гликопротеины при диабете: феномен формирования и патогенетического воздействия (обзор) / [Бойчук Т. М., Толстанов Д. С., Грицюк М. И., Гоженко А. И.] // *Актуальные проблемы транспорта медицины*. – 2013. – № 3 – С. 52–59.
13. Ramos-Casals M. Google-driven search for big data in autoimmune geoeidemiology: analysis of 394,827 patients with systemic autoimmune diseases / M. Ramos-Casals, P. Brito-Zeron, B. Kostov // *Autoimmun. Rev.* – 2015. – Vol. 14, No. 8. – P. 670–679.
14. Outcome of patients with systemic diseases admitted to the medical intensive care unit of a tertiary referral hospital: a single-centre retrospective study / T. Heijnen, A. Wilmer, D. Blockmans, L. Henckaerts // *Scand. J. Rheumatol.* – 2016. – Vol. 45, No. 2. – P. 146–150.
15. Yang Z. Prevalence of systemic autoimmune rheumatic diseases and clinical significance of ANA profile: data from a tertiary hospital in Shanghai, China / Z. Yang, Y. Ren, D. Liu // *APMIS.* – 2016. – Vol. 124, No. 9. – P. 805–811.
16. De Groot K. Renal manifestations in rheumatic diseases / K. De Groot // *Internist.* – 2009. – Vol. 48, No. 8. – P. 779–785.
17. Ferrante A. Endothelial progenitor cells: A they displaying a function in autoimmune disorders? / A. Ferrante, G. Guggino, Di. Liberto // *Mech. Ageing Dev.* – 2016. – Vol. 3, No. 5. – P. 122–128.
18. Yildiz A. Diastolic dysfunction and endothelial dysfunction in systemic lupus erythematosus / A. Yildiz, S. Soyuncu // *Rheumatol. Int.* – 2015. – Vol. 35, No. 7. – P. 1281–1282.
19. Ding Y. Association of miRNA – 145 expression in vascular smooth muscle cells with vascular damages in patients with lupus nephritis / Y. Ding, W. Liao, Z. Yi // *Int. J. Clin. Exp. Pathol.* – 2015. – Vol. 8, No. 10. – P. 12646–12656.
20. Fujita E. Glomerular capillary and endothelial cell injury is associated with the formation of necrotizing and crescentic lesions in crescentic glomerulonephritis / E. Fujita, K. Nagahama, A. Shimizu // *J. Nippon Med. Sch.* – 2015. – Vol. 82, No. 1. – P. 27–35.
21. Gonzalez-Suarez I. Brain microvasculature involvement in ANCA positive vasculitis / I. Gonzalez-Suarez, J. Aspa, J. J. Rios-Blanco // *Cerebrovasc.* – 2016. – Vol. 41, No. 5–6. – P. 313–321.
22. Изменения эндотелия сосудов почек и показатели эндотелиальной васкулярной дисфункции при системных аутоиммунных ревматических болезнях / [О. В. Синяченко, Е. Д. Егудина, Т. Б. Бевзенко и др.] // *Почки. Флагман нефрологии*. – 2017. – № 1. – С. 63–69.
23. Kawasaki Y. Henoch-Schonlein purpura nephritis in childhood: pathogenesis, prognostic factors and treatment. Fukushima / Y. Kawasaki, A. Ono, S. Ohara // *J. Med. Sci.* – 2013. – Vol. 59, No. 1. – P. 15–26.
24. Chen N. Elevated serum interleukin-33 levels in patients with Henoch-Schonlein purpura / N. Chen, R. Z. Jia, Z. P. Guo // *Arch. Dermatol. Res.* – 2012. – Vol. 27, No. 7. – P. 85–87.
25. Qiu L. Q. Coupled induction of iNOS and p53 upregulation in renal resident cells may be linked with apoptotic activity in the pathogenesis of progressive IgA nephropathy / L. Q. Qiu, R. Sinniah, S. I. Hsu // *J. Am. Soc. Nephrol.* – 2014. – Vol. 15, No. 8. – P. 2066–2078.
26. Состояние сосудистого эндотелия почек и системная эндотелиальная дисфункция сосудов у больных геморагическим васкулитом / [О. В. Синяченко, Т. Б. Бевзенко, Е. А. Дядык и др.] // *Укр. журн. нефрології та діалізу*. – 2016. – № 1. – С. 41–46.
27. Кушлинский Н. Е. Биологические маркеры опухолей в клинике – достижения, проблемы, перспективы / Н. Е. Кушлинский, Е. С. Герштейн // *Молекулярная медицина*, 2008. – № 3. – С. 48–56.
28. Rini B. I. Biology and clinical development of vascular endothelial growth factor – targeted therapy in renal cell carcinoma / B. I. Rini, E. J. Small // *J. Clin. Oncol.* – 2005. – Vol. 23. – P. 1028–1043.
29. Dvorak H. F. Vascular permeability factor/vascular endothelial growth factor: a critical cytokine in tumor angiogenesis and potential target for diagnosis and therapy / Dvorak H. F. // *J. Clin. Oncol.* – 2002. – Vol. 20. – P. 4368–4380.
30. Shibuya M. Vascular endothelial growth factor receptor-1: a dual regulator for angiogenesis / M. Shibuya // *Angiogenesis.* – 2006. – Vol. 9. – P. 229–230.

**Огляди літератури, оригінальні дослідження, погляд на проблему, випадок з практики, короткі повідомлення**

31. Фактор роста эндотелия сосудов и его рецептор второго типа в сыворотке крови и в опухоли больших раком почки / [М. Ф. Трапезникова, П. В. Глыбин, В. Г. Туманян и др.] // Клиническая геронтология. – 2011. – № 9–10. – С. 14–19.
32. Inoue M. Oxidized LDL regulates vascular endothelial growth factor expression in human macrophages and endothelial cells through activation of peroxisome proliferator-activated receptor-gamma / M. Inoue, H. Itoh, T. Tanaka // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* – 2001. – Vol. 21. – P. 560–566.
33. Moreno P. R. Plaque neovascularization is increased in ruptured atherosclerotic lesions of human aorta. Implication for plaque vulnerability / P. R. Moreno, R. Purushothaman, V. Fuster // *Circulation.* – 2004. – Vol. 110, No. 4. – P. 2032–2038.
34. Сергиенко И. В. Влияние терапии статинами на динамику уровней сосудистого эндотелиального фактора роста и фактора роста фибробластов у больных ишемической болезнью сердца / И. В. Сергиенко, А. Е. Семенова, В. П. Масенко // *Кардиология.* – 2007. – № 8. – С. 4–7.
35. Giugea A. G. Simvastatin reduces serum level of VEGF in hypercholesterolemic patients / A. G. Giugea, C. Margeta, T. Maca // *J. Cardiovasc. Pharmacol.* – 2006. – Vol. 47. – P. 30–36.
36. Tsutsumi Y. Double face of VEGF / Y. Tsutsumi, D. W. Losordo // *Circulation.* – 2005. – Vol. 112. – P. 1248–1250.
37. Levey A. S. National Kidney Foundation practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification / A. S. Levey, J. Coresh, E. Balk // *Ann. Intern. Med.* – 2003. – Vol. 139, No. 2. – P. 137–149.
38. Патоморфологические аспекты нарушения функционального состояния почек при гипертонической болезни – роль дисфункции сосудистого эндотелия / [О. В. Коркушко, В. А. Визир, Р. Л. Кулинич, И. Б. Приходько] // *Кровообіг та гемостаз.* – 2008. – № 2. – С. 39–43.

REFERENCES

1. Havrylenko, T.Y., Rizhkova N.A. & Parkhomenko A.N. (2011). Sosudisty endotelialnyy faktor rosta v klinike vnutrennykh zabolevaniy i ego patogeneticheskoye znacheniyе [Vascular endothelial growth factor in the clinic of internal diseases and its pathogenetic significance]. *Ukrainskyi kardiologichnyi zhurnal – Ukrainian Cardiology Journal*, (4), 87-95 [in Russian].
2. Zharynova, V.Y. (2015). Endotelialnaya disfunktsiya kak multidistsiplinarnaya problema [Endothelial dysfunction as a multidisciplinary problem]. *Krovoobіh i homeostaz – Circulation and Homeostasis*, (1-2), 9-14 [in Russian].
3. Shyshkyn A. N. & Lindyna M.L. (2008). Endotelialnaya disfunktsiya i arterialnaya gipertenziya [Endothelial dysfunction and arterial hypertension]. *Arterialnaya gipertenziya – Arterial Hypertension*, 14 (4), 315-319 [in Russian].
4. Perneby, C. (2011.) *Studies of platelet function and effects of aspirin and clopidogrel treatment.* Stockholm: Karolinska Institutet.
5. Luscher, T.F., & Barton, M. (2011). Biology of the endothelium. *Clin. Cardiol.*, 20 (11), 3-10.
6. Kuznetsova, E.S., Kuznetsova, A.S., Shukhtyn, V.V. & Hozhenko, A.Y. (2015). Osobennosti osmoreguliruyushchey funktsii u bolnykh sakharnym diabetom 2 tipa [Features of osmoregulatory kidney function in patients with type 2 diabetes]. *Ukr. zhurnal nefrologii i dializu – Ukrainian Journal of Nephrology and Dialysis*, 4 (49), 21-26 [in Russian].
7. Lee, C.L., Li, T.C. & Lin, S.Y. (2013). Dynamic and dual effects of glycated hemoglobin on estimated glomerular filtration rate in type 2 diabetic outpatients. *Am. J. Nephrol.*, 38 (1), 19-26.
8. Semydorskaya, Zh.D. & Pererva, L.A. (2004). Pokazateli endoteliana-1 i fibronektina u bolnykh diabeticheskoy nefropatiyey [Indices of endothelin-1 and fibronectin in patients with diabetic nephropathy]. *Ukr. ter. zhurn. – Ukrainian Ter. Journal*, (1), 66-68 [in Russian].
9. Shadman, Z., Khoshniat, M., & Poorsoltan, N. (2013). Association of high carbohydrate versus high fat diet with glycated hemoglobin in high calorie consuming type 2 diabetics, *J. Diabetes Metab. Disord*, 12 (1), 27.
10. Hozhenko, A.Y., Kuznetsova, A.S., & Kuznetsova, E.S. (2018). Endotelialnaya disfunktsiya v patogeneze diabeticheskoy bolezni pochek [Endothelial dysfunction in the pathogenesis of diabetic kidney disease]. *Pochky. Flagman nefrologii – Kidneys, Nephrology Flagman*, 7 (1), 18-24 [in Russian].
11. Mukhina, O.N. (2009). *Nefrologiya: natsyonalnoe rukovodstvo. Seriya "Natsyonalnie rukovodstva" [Nephrology: national leadership. Series "National Guides"]*. Moscow: GEOTAR-Media [in Russian].
12. Boychuk, T.M., Tolstanov, D.S., Grytsyuk, M.Y., & Gozhenko, A.Y. (2013). Glikoproteiny pri diabete: fenomen formirovaniya patogeneticheskogo vozdeystviya (obzor) [Glycoproteins in diabetes: the phenomenon of formation and pathogenetic effects (review) *Aktualnye problemy transporta meditsyny – Actual Problems of Transport Medicine*, (3), 52-59 [in Russian].
13. Ramos-Casals, M., Brito-Zeron, P., & Kostov, B. (2015). Google-driven search for big data in autoimmune geoepidemiology: analysis of 394,827 patients with systemic autoimmune diseases, *Autoimmun. Rev.*, 14 (8), 670-679.
14. Heijnen, T., Wilmer, A., Blockmans, D., & Hencckaerts, L. (2016). Outcome of patients with systemic diseases admitted to the medical intensive care unit of a tertiary referral hospital: a single-centre retrospective study, *Scand. J. Rheumatol.*, 45 (2), 146-150.
15. Yang, Z., Ren, Y., & Liu, D. (2016). Prevalence of systemic autoimmune rheumatic diseases and clinical significance of ANA profile: data from a tertiary hospital in Shanghai, China, *APMIS*, 124 (9), 805-811.
16. De Groot, K. (2009). Renal manifestations in rheumatic diseases. *Internist*, 48 (8), 779-785.

**Огляди літератури, оригінальні дослідження, погляд на проблему, випадок з практики, короткі повідомлення**

17. Ferrante, A., Guggino, G. & Di Liberto (2016) Endothelial progenitor cells: A they displaying a function in autoimmune disorders? *Mech. Ageing Dev.*, 3 (5), 122-128.
18. Yildiz, A., & Soydisc, S. (2015). Diastolic dysfunction and endothelial dysfunction in systemic lupus erythematosus. *Rheumatol. Int.*, 35 (7), 1281-1282.
19. Ding, Y., Liao, W., & Yi, Z. (2015). Association of miRNA – 145 expression in vascular smooth muscle cells with vascular damages in patients with lupus nephritis. *Int. J. Clin. Exp. Pathol.*, 8 (10), 12646-12656.
20. Fujita, E., Nagahama, K., & Shimizu, A. (2015). Glomerular capillary and endothelial cell injury is associated with the formation of necrotizing and crescentic lesions in crescentic glomerulonephritis. *J. Nippon Med. Sch.*, 82 (1), 27-35.
21. Gonzalez-Suarez, I., Aspa, J. & Rios-Blanco, J.J. (2016). Brain microvasculature involvement in ANCA positive vasculitis. *Cerebrovasc.*, 41 (5-6), 313-321.
22. Synyachenko, O.V., Egudina E.D., & Bevzenko, T.B. (2017). Zmieneniya endoteliiya sosudovpochek i pokazateli endotelialnoy vaskulyarnoy disfunktsii pri sistemnykh autoimmunnykh revmaticheskikh boleznyakh [Changes in the endothelium of the vessels of the kidneys and indicators of endothelial vascular dysfunction in systemic autoimmune rheumatic diseases]. *Pochky. Flagman Nefrologii – Kidneys, Flagman of Nephrology*, (1), 63-69 [in Russian].
23. Kawasaki, Y., Ono, A., & Ohara, S. (2013) Henoch-Schonlein purpura nephritis in childhood: pathogenesis, prognostic factors and treatment. *Fukushima. J. Med. Sci.*, 59 (1), 15-26.
24. Chen, N., Jia, R.Z. & Guo, Z.P. (2012). Elevated serum interleukin-33 levels in patients with Henoch-Schonlein purpura. *Dermatol. Res.*, 27 (7), 85-87.
25. Qiu, L.Q., Sinniah, R., & Hsu, S.I. (2014). Coupled induction of iNOS and p53 upregulation in renal resident cells may be linked with apoptotic activity in the pathogenesis of progressive IgA nephropathy. *J. Am. Soc. Nephrol.*, 15 (8), 2066-2078.
26. Synyachenko, O.V., Bevzenko, T.B., & Dyadik, E.A. (2016). Sostoyaniye sosudistogo endoteliiya pochk i sistemnaya endotelialnaya disfunktsiya sosudov u bolnykh gemorragicheskim vaskulitom [The state of vascular endothelium of the kidneys and systemic endothelial vascular dysfunction in patients with hemorrhagic vasculitis]. *Ukr. zhurn. nefrologii ta dializu – Ukrainian Journal of Nephrology and Dialysis*, (1), 41-46 [in Russian].
27. Kushlynskyi N.E. & Hershtein E.S. (2008). Biologicheskiye marker opukholey v klinike – dostizheniya, problema, perspektivy [Biological markers of tumors in the clinic – achievements, problems, prospects]. *Molekulyarnaya meditsyna – Molecular Medicine*, (3), 48-56 [in Russian].
28. Rini, B.I., & Small, E.J. (2005). Biology and clinical development of vascular endothelial growth factor – targeted therapy in renal cell carcinoma. *J. Clin. Oncol.*, (23), 1028-1043.
29. Dvorak, H.F. (2002). Vascular permeability factor/vascular endothelial growth factor: a critical cytokine in tumor angiogenesis and potential target for diagnosis and therapy. *J. Clin. Oncol.*, (20), 4368-4380.
30. Shibuya, M. (2006). Vascular endothelial growth factor receptor-1: a dual regulator for angiogenesis. *Angiogenesis*, (9), 229-230.
31. Trapeznikova, M.F., Glybin, P.V., & Tumanian, V.H. (2011). Faktor rosta endoteliiya sosudov i ego retseptor vtorogo tipa v syrovatke krovi i v opukholi bolnykh rakom pochki [Vascular endothelial growth factor and its receptor of the second type in blood serum and in the tumor of kidney cancer patients]. *Klinicheskaya gerontologiya – Clinical Gerontology*, (9-10), 14-19 [in Russian].
32. Inoue, M., Itoh, H. & Tanaka T. (2001). Oxidized LDL regulates vascular endothelial growth factor expression in human macrophages and endothelial cells through activation of peroxisome proliferator – activated receptor-gamma. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.*, (21), 560-566.
33. Moreno, P.R., Purushothaman, R., & Fuster, V. (2004). Plaque neovascularization is increased in ruptured atherosclerotic lesions of human aorta. Implication for plaque vulnerability. *Circulation*, 110 (4), 2032-2038.
34. Sergiyenko, Y.V., Semenova, A.E., & Masenko, V.P. (2007). Vliyanie terapii statinami na dinamiku urovney sosudistogo endotelialnogo faktora rosta i faktora rosta fibroblastov u bolnykh ishemicheskoy boleznyu serdtsa [The effect of statin therapy on the dynamics of levels of vascular endothelial growth factor and fibroblast growth factor in patients with coronary heart disease]. *Kardiologiya – Cardiology*, (8), 4-7 [in Russian].
35. Giugea, A.G., Margeta, C., & Maca, T. (2006). Simvastatin reduces serum level of VEGF in hypercholesterolemic patients. *J. Cardiovasc. Pharmacol.*, (47), 30-36.
36. Tsutsumi, Y. & Losordo, D.W. Double face of VEGF(2005) *Circulation*, (112), 1248-1250.
37. Levey, A.S., Coresh, J., & Balk, E. (2003). National Kidney Foundation practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification. *Ann. Intern. Med.*, 139 (2), 137-149.
38. Korkushko, O.V., Vyzyr, V.A., Kulynych R.L., & Prykhodko, Y.B. (2008). Patomorfologicheskiye aspekty narusheniya funktsionalnogo sostoyaniya pochk pri gipertoniicheskoy bolezni – rol disfunktsii sosudistogo endoteliiya [Morphological aspects of impaired renal function in hypertension disease – the role of vascular endothelial dysfunction]. *Krovoobih ta hemostaz – Circulation and Hemostasis*, (2), 39-43 [in Russian].

## **РОЛЬ ЭНДОТЕЛИАЛЬНОЙ ДИСФУНКЦИИ ПОЧЕК В ПАТОГЕНЕЗЕ ЗАБОЛЕВАНИЙ И ИХ ОСЛОЖНЕНИЙ (Обзор литературы)**

**©В. В. Пилипонова<sup>1</sup>, В. А. Слободянюк<sup>2</sup>**

*Винницкий национальный медицинский университет имени Н. И. Пирогова<sup>1</sup>  
Государственное учреждение «Институт урологии НАМН Украины»<sup>2</sup>, Киев*

**РЕЗЮМЕ.** Эндотелиальная дисфункция является одним из ранних и важных компонентов патогенеза многих серьезных заболеваний, таких как сахарный диабет, системные аутоиммунные ревматические болезни, онкопатология и другие. Существенная роль в этих процессах отводится функциональному состоянию почечного эндотелия, так как около 30 % всей эндотелиальной выстилки сосудов организма находится именно в почках. Целью данного исследования были поиск, систематизация и анализ имеющихся научных публикаций относительно роли системной эндотелиальной дисфункции и нарушений почечного эндотелия, в частности, в механизмах развития различных заболеваний, а также их осложнений. Эндотелиальная дисфункция признана одним из основных звеньев патогенеза атеросклероза и его осложнений, сердечной недостаточности, диабетических ангиопатий и других серьезных нарушений. Повреждение почечного эндотелия нарушает нормальные регуляторные связи, возникает дисбаланс активных сосудистых медиаторов, меняется антитромбогенная активность сосудистой стенки.

Под влиянием продолжительной гипергликемии эндотелиальные клетки начинают продуцировать факторы, ускоряющие процессы атерогенеза: ET-1, активируется экспрессия молекул клеточной адгезии, усиливается агрегация тромбоцитов, пролиферация гладкомышечных клеток. Эндотелиальная дисфункция при системных аутоиммунных ревматических заболеваниях сопровождается гиперпродукцией сосудистого эндотелиального фактора роста (VEGF), эндотелина-1, E-селектина (ESe1) и, как следствие, – повреждением капилляров клубочков и артериол почек. VEGF действует и как ключевой медиатор опухолевого ангиогенеза, стимулируя рост новых кровеносных сосудов из ближайших капилляров, давая тем самым опухоли доступ к кислороду и питательным веществам, также он играет важную роль в поддержании сосудистой сетки опухоли, препятствуя апоптозу незрелых клеток эндотелия. Оценка эндотелиальной дисфункции в механизмах развития заболеваний должна быть комплексной и системной, базироваться на исследовании нарушений функций эндотелия, изучении маркеров его повреждения, способствовать разработке соответствующих современных методов лечения.

**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:** эндотелиальная дисфункция; почки; сахарный диабет; аутоиммунные заболевания; рак почки.

## **THE ROLE OF KIDNEYS ENDOTHELIAL DYSFUNCTION IN THE PATHOGENESIS OF DISEASES AND THEIR COMPLICATIONS (Review of literature)**

**©V. V. Piliponova<sup>1</sup>, V. A. Slobodianyuk<sup>2</sup>**

*M. Pyrohov Vinnytsia National Medical University<sup>1</sup>  
Institute of Urology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine<sup>2</sup>*

**SUMMARY.** Endothelial dysfunction is one of the early and important components of the pathogenesis of many serious diseases, such as diabetes mellitus, atherosclerosis, systemic autoimmune rheumatic diseases, oncopathology, and the like. A significant role in these processes plays in the functional state of the renal endothelium, as about 30 % of the endothelial plate of the vessels of the body is in the kidneys. The purpose of this study was to search, systematize and analyze existing scientific publications about the role of systemic endothelial dysfunction in general and disorders of the renal endothelium, in particular in the mechanisms of development of various diseases, as well as their complications. Endothelial dysfunction recognized as one of the main factors in the pathogenesis of atherosclerosis and its complications, heart failure, diabetic angiopathy, and the like. Damage to the renal endothelium violates normal regulatory relationships, an imbalance of active vascular mediators arises, the antithrombotic activity of the vascular wall changes.

Under the influence of long-term hyperglycemia, cells of the endothelium begin to produce factors that accelerate the processes of atherogenesis: ET-1, the expression of adhesion molecules activated, aggregation of platelets, and proliferation of smooth muscle cells enhanced. Endothelial dysfunction with systemic autoimmune rheumatic diseases is accompanied by overproduction of vascular endothelial growth factor (VEGF), endothelin-1, E-selectin (ESe1) and, as a consequence, damage to the capillaries of glomeruli and arterioles in the kidneys. VEGF acts as a key tumor angiogenesis mediator, stimulating the growth of new blood vessels from the nearest capillaries, thereby giving tumor access to oxygen and nutrients; also plays an important role in maintaining the vascular mesh of the tumor, preventing the apoptosis of immature endothelial cells. The evaluation of endothelial dysfunction in the mechanisms of disease development should be comprehensive and systematic, based on the study of endothelial dysfunction, the study of markers of its damage, and the development of appropriate modern treatments.

**KEY WORDS:** endothelial dysfunction; kidneys; diabetes mellitus; autoimmune diseases; kidney cancer.

Отримано 29.09.2019