

Роль $\text{Na}^+\text{-H}^+$ обменника в патогенезе сахарного диабета 2 типа

М.И. Балаболкин, М.Ф. Белоярцева

Кафедра эндокринологии и диабетологии
(зав.-проф. М.И. Балаболкин) ФППО
ММА им. И.М. Сеченова, Москва

Клеточный гомеостаз поддерживается синтезом АТФ, созданием мембранного градиента, транспортом солей и нутриентов и др. Часть этих функций осуществляется группой белков — ионных транспортеров. И хотя аминокислотная последовательность большинства из них уже изучена, структурные аспекты, определяющие их ионную специфичность, функцию и регуляцию, предстоит еще уточнить. Необходимо понять, как простые полипептидные цепи осуществляют транспортную функцию. Так как большинство этих транспортеров участвует в осуществлении жизненно важных биологических процессов, данные исследования прольют свет на суть патологических изменений, лежащих в основе многих заболеваний [34].

Цель обзора — представить последние достижения в изучении структурно-функциональных взаимоотношений и регуляции $\text{Na}^+\text{-H}^+$ обменника — специфического ионного транспортера.

$\text{Na}^+\text{-H}^+$ обменники (NHE) составляют группу интегральных мембранных белков, экспрессируемых во всех тканях организма, которые осуществляют трансмембранный обмен ионов Na^+ на ионы H^+ . Их основная физиологическая функция — регуляция внутриклеточного pH, защита клетки от закисления цитоплазмы, контроль клеточного объема и трансэпителиальный транспорт Na^+ , H^+ , Cl^- [14, 49, 53]. Накоплены данные об участии $\text{Na}^+\text{-H}^+$ антипортера в клеточной дифференцировке [1, 19, 20, 49, 59].

Впервые $\text{Na}^+\text{-H}^+$ противотранспорт был описан Мигег и соавт. в 1976 г. Они исследовали обмен радиоактивного Na^+ на протоны в пузырьках, приготовленных из щеточной каемки мембран. В дальнейшем NHE-активность была охарактеризована в различных тканях на основании потребления ими радиоактивного Na^+ в условиях ацидоза [19]. Шесть различных типов $\text{Na}^+\text{-H}^+$ белков-обменников были клонированы из тканей млекопитающих и эти изоформы обычно обозначают как NHE-1,2,3,4,5,6, соответственно [14, 37, 38]. Они различаются по аминокислотному составу, тканевой специфичности, механизмам внутриклеточной регуляции вторичными посредниками и чувствительности к ингибиру-

ющему влиянию амилорида и его аналогов [54, 58, 61]. Наиболее широко распространена NHE-1 изоформа, которая была первой клонирована из тканей человека [41]. В настоящий момент она является наиболее изученной и полно охарактеризованной [14, 34, 39, 53]. NHE-1 осуществляет электронейтральный обмен внутриклеточных протонов на внеклеточные ионы натрия. Этот процесс не требует специальных энергетических затрат. Энергия для изгнания H^+ обеспечивается направленным внутрь клетки электрохимическим градиентом Na^+ [53]. Приведение в действие $\text{Na}^+\text{-H}^+$ обменника — процесс электрически нейтральный со стехиометрией 1:1. Эта система аллостерически регулируется внутриклеточными протонами [49]. Кроме того, $\text{Na}^+\text{-H}^+$ обмен модулируется уровнем внутриклеточного Ca^{2+} . Li^+ и NH_4^+ могут являться альтернативными субстратами для $\text{Na}^+\text{-H}^+$ антипортера [49]. Амилорид и его аналоги обладают способностью ингибировать $\text{Na}^+\text{-H}^+$ обмен в плазматических мембранах [53].

Предполагается, что $\text{Na}^+\text{-H}^+$ обменник состоит из мембранного домена, представленного двенадцатью сегментами, и большого внутреннего цитоплазматического домена [19]. Показано, что трансмембранные сегменты вовлечены в процессы катионного транспорта и ингибирования амилоридом и его аналогами, тогда как цитоплазматический «хвост» регулирует функционирование цитоплазматического домена. Удаление «хвоста» опытным путем приводит к исчезновению ответа на гормональные стимулы и снижает чувствительность антипортера к протонам [14]. В дистальных отделах цитоплазматического домена определены места фосфорилирования серина и участки связывания Ca^{2+} -кальмодулинового комплекса, ответственные за активацию обменника [3].

Внутриклеточная регуляция NHE-1. Одним из наиболее интересных свойств NHE-1 является его регуляция внеклеточными стимулами, такими как гормоны, факторы роста, цитокины и фармакологические агенты [16,53]. В 90-х годах значительно возрос интерес к $\text{Na}^+\text{-H}^+$ обменнику после того как было показано, что NHE-1 регулируется тромбином, ангиотензином II, тромбоцитарным фактором роста,

нейротрансмиттерами и хемотаксическими пептидами [19]. Эти открытия означали, что, помимо гомеостатической роли, NHE-1 активно участвует в регуляции клеточного роста и пролиферации. В подтверждение этого факта была продемонстрирована блокада пролиферации сосудистых гладкомышечных клеток при использовании фармакологических NHE-1 ингибиторов *in vitro* и *in vivo* [4]. Takewaki с соавт. показали, что гиперэкспрессия NHE-1 повышает пролиферацию гладкомышечных клеток.

В зависимости от природы сигнала NHE-1 активация опосредуется либо через тирозинкиназные рецепторы, либо через G-протеинсвязанные рецепторы [18, 29, 35]. Передача гормониндуцированного сигнала осуществляется через рецепторы, активирующие G-протеин, вследствие чего происходит высвобождение связанного ГДФ в обмен на ГТФ и диссоциация G-протеина на субъединицы α , β и γ [36]. Все компоненты могут последовательно активировать или ингибировать множество мембраносвязанных и цитоплазматических эффекторов, включая ионные каналы и ферменты, такие как аденилатциклаза, фосфолипаза и т.д. [52]. Кроме того, эти процессы приводят к повышению внутриклеточного кальция, активации протеинкиназы C и митогенактивированной протеинкиназы [52]. Рецепторы для факторов роста не связаны с G-протеинами, но обладают существенной тирозинкиназной активностью [53].

W. Siffert и R. Dusing [53] высказали предположение, что сигналы от G-протеинсвязанных белков и от рецепторов с тирозинкиназной активностью сводятся к общей киназе, экспериментально обозначенной как «NHE-1-киназа» [13]. Такой фермент может интегрировать сигналы с различных рецепторов и, в конце концов, осуществлять фосфорилирование NHE-1; однако существование такого фермента не доказано [53].

Второй сигнал, который способен активировать NHE-1 в стимулируемых клетках, — это повышение уровня внутриклеточного кальция, наблюдающееся после стимуляции факторами роста или через G-протеинсвязанные рецепторы. Ионы Ca^{2+} соединяются с кальмодулином, и активированный Ca^{2+} -кальмодулиновый комплекс может связываться со специфическим доменом NHE-1 [11]. Такой механизм активации не подразумевает процессов фосфорилирования. Ca^{2+} кальмодулин и фосфорилирование NHE-1 специфическими киназами составляют основные механизмы, посредством которых повышается активность NHE-1 в агонист-стимулированных клетках [53].

Системная регуляция NHE-1. Относительно внутриклеточной регуляции NHE-1 достигнута определенная ясность, системные же влияния, адаптирую-

щие активность NHE-1, до конца не изучены. Одним из важных факторов является метаболический ацидоз. H. Reusch и соавт. [42] продемонстрировали повышение NHE-1 активности в лимфоцитах больных с почечной недостаточностью и метаболическим ацидозом. Тот же эффект получен у здоровых добровольцев, потребляющих NH_4Cl , чтобы вызвать метаболический ацидоз [42]. Последующие исследования выявили, что это повышение NHE-1 активности сопровождалось значительным увеличением мРНК, объясняя таким образом этот феномен повышением синтеза NHE-1 белка *de novo* [53]. Остается неясным, был ли этот эффект вызван ацидозом или же ацидоз в данном случае сочетался с гормональными изменениями (например, с повышением уровня альдостерона). V. Gobel и соавт. [15] исследовали эффект потребления NaCl на NHE-1 активность в лимфоцитах у здоровых добровольцев и пациентов с эссенциальной гипертензией. Перевод больных с малых доз NaCl (20 ммоль/сут) на большие (300 ммоль/сут) вызывает отчетливое повышение NHE-1 активности [15]. Последними исследованиями показано повышение $\text{Na}^+\text{-H}^+$ обмена в лимфоцитах здоровых субъектов при пероральной нагрузке глюкозой; этот эффект не сопровождался увеличением циркулирующего инсулина [55]. Эти данные иллюстрируют, что NHE-1 активность не является статичной, а может изменяться под влиянием различных системных факторов.

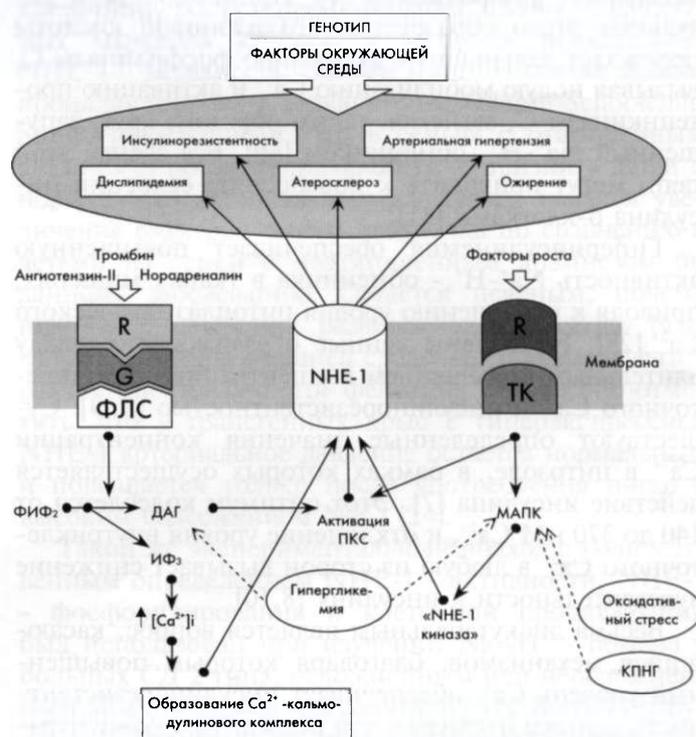
NHE-1 и $\text{Na}^+\text{-Li}^+$ противотранспорт. Помимо $\text{Na}^+\text{-H}^+$ обмена, часто сообщается о повышении $\text{Na}^+\text{-Li}^+$ противотранспорта в эритроцитах больных эссенциальной гипертензией и диабетической нефропатией. Большинство исследователей расценивают это как вторичный (нефизиологический) способ функционирования $\text{Na}^+\text{-H}^+$ обменника, хотя существуют и противоположные точки зрения. Важно определить, принадлежат ли пациенты с измененным $\text{Na}^+\text{-Li}^+$ и $\text{Na}^+\text{-H}^+$ противотранспортом к одной и той же группе [34]. Свидетельства в пользу этого представлены J. Rouyssegur и соавт., продемонстрировавшими амилоридчувствительное потребление натрия в фибробластах хомяка в условиях нагрузки этих клеток либо Na^+ , либо Li^+ . Когда эти клетки были подвергнуты мутации для создания NHE-дефицитной клеточной линии, то исчезли не только NHE-1 активность, но и $\text{Na}^+\text{-Li}^+$ противотранспорт [39]. Представляется маловероятным, чтобы этот мутагенез аннулировал обе транспортные системы в том случае, если бы они действительно относились к различным белковым структурам. Трансфекция человеческого ДНК в NHE-дефицитные клетки восстановила как $\text{Na}^+\text{-H}^+$ обмен, так и $\text{Na}^+\text{-Li}^+$ противотранспорт [34]. Позднее был идентифицирован ген, кодирующий человеческий NHE-1 [49].

Na⁺-H⁺ обмен и метаболический синдром. Na⁺-H⁺ обмен модулирует секрецию и действие инсулина [49]. Его первичная дисфункция может приводить к инсулинорезистентности и связанному с ней комплексу метаболических нарушений, включая сахарный диабет (СД) 2 типа, ожирение, артериальную гипертензию, дислипидемию и атеросклероз [40]. Нарушения Na⁺-H⁺ обмена имеют наследственный характер, предрасполагая к развитию данного синдрома. Однако фенотипическое проявление метаболических нарушений зависит от факторов окружающей среды (избыточный калораж, чрезмерное потребление соли при артериальной гипертензии) и/или сосуществования ряда различных генов, взаимодействующих с геном, ответственным за нарушение Na⁺-H⁺ обмена [49].

Отмечена стимуляция Na⁺-H⁺ обмена в эритроцитах непосредственно после употребления пищи или при длительном переедании [12]. Пациенты с ожирением имеют повышенную активность Na⁺-насоса, не связанную с катехоламинами или тиреоидными гормонами; возможно, это является результатом гиперинсулинемии и/или избыточного потребления калорий [33].

Гиперфункция Na⁺-H⁺ - или Na⁺-Li⁺ - обмена обнаружена при артериальной гипертензии [26]. Повышенная активность Na⁺-насоса — это наследуемый признак и единственный известный генетический маркер артериальной гипертензии [60]. Повышение активности Na⁺-H⁺ - обмена способно привести к клеточному росту и пролиферации в стенке сосудов, а также к сокращению гладкомышечных клеток [27, 28]. Интересен тот факт, что наиболее активные вазоконстрикторы нуждаются в активации Na⁺-H⁺ насоса [7]. Все перечисленные факторы имеют отношение к развитию атеросклероза и артериальной гипертензии. Кроме того, СД 2 типа связан с повышением уровня триглицеридов, ЛПНП и снижением содержания ЛПВП. Т. Тобеу и соавт. [56] показали взаимосвязь между изменениями липидного метаболизма и инсулинорезистентностью. Роль Na⁺-H⁺ насоса в липидном метаболизме нуждается в дальнейшем исследовании, но очевиден тот факт, что гиперлипидемия связана с активизацией Na⁺-H⁺ обмена [56]. Это подтверждают результаты исследования, в котором было обнаружено, что нормотензивные родственники пациентов с артериальной гипертензией, имеющие повышение Na⁺-Li⁺ противотранспорта, также имели и нарушения липидного обмена (повышение уровней холестерина, триглицеридов, ЛПНП и снижение содержания ЛПВП). У родственников с ненарушенной функцией Na⁺-Li⁺ насоса отмечены и нормальные уровни липидов [5]. Все эти факты указывают на связь Na⁺-H⁺ обмена с артериальной гипертензией и дислипидемией.

Роль Na⁺-H⁺ - обменника в секреции и действии инсулина. Существует несколько общих путей внутриклеточной регуляции секреции и действия инсулина. Возможно, недостаточность этих функций объясняется одним общим биохимическим дефектом [49]. Известно, что фосфолипаза С стимулирует высвобождение инсулина из β-клеток [31]. Фосфолипаза С способствует образованию инозитол-3-фосфата и диацилглицеридов путем гидролиза фосфоинозитидов [2] (см. рисунок). Инозитол-3-фосфат индуцирует высвобождение Ca²⁺ из эндоплазматического ретикулума в цитоплазму, а диацилглицериды активируют протеинкиназу С, которая побуждает к действию Na⁺-H⁺-насос и ведет к повышению внутриклеточного pH за счет выброса протонов из клетки [7]. Кроме того, активация Na⁺-H⁺-антипортера может происходить и при стимуляции тирозинкиназы [34, 39]. Еще один предполагаемый механизм активации островковых клеток — это высвобождение арахидоновой кислоты вследствие деградации диацилглицеридов, что также может приводить к развитию гиперинсулинемии [32].



Предполагаемая роль Na⁺-H⁺ обменника в развитии синдрома при инсулинорезистентности.

R - рецептор, G - G-протеин, ФЛС - фосфолипаза С, ПКС - протеинкиназа С, ДАГ - диацилглицерол, ИФ₃ - инозитолтрифосфат, ТК - тирозинкиназа, ФИФ₂ - фосфатидилинозитол бифосфат, MAPK - митогенактивированная протеинкиназа, КПНГ - конечные продукты необратимого гликозилирования

Предполагают, что инозитол-3-фосфат в основном играет роль в 1-й фазе высвобождения инсулина, тогда как 2-я фаза (более медленно начинающаяся, но более продолжительная) регулируется протеинкиназой С [32]. Хотя роль фосфолипазы A_2 в механизме секреции инсулина менее изучена, имеются основания полагать, что обе липазы (С и A_2) синергично влияют на β -клетки, что приводит к мобилизации Ca^{2+} и к активации протеинкиназы С [30]. Активируемая фосфолипазой С протеинкиназа С способна стимулировать Na^+-H^+ -антипортер, приводя к повышению внутриклеточного рН [7]. Na^+-H^+ -обменник, в свою очередь, способен, помимо изгнания H^+ , индуцировать вход кальция в клетку и мобилизацию его из эндоплазматического ретикула, что активирует фосфолипазу A_2 и последовательно приводит к высвобождению арахидоновой кислоты [7].

Гиперактивность Na^+-H^+ -антипортера может создавать порочный круг, в котором повышение Na^+-H^+ -обмена провоцирует увеличение концентрации цитоплазматического Ca^{2+} и последующую активацию фосфолипазы A_2 . Происходящее в результате этого образование арахидоновой кислоты порождает дальнейшую активацию фосфолипазы С, вызывая новую мобилизацию Ca^{2+} и активацию протеинкиназы С, замыкая, таким образом, круг, запущенный Na^+-H^+ -обменником [49]. Все звенья этой цепи могут приводить к повышению секреции инсулина β -клетками [11].

Гиперинсулинемия обеспечивает повышенную активность Na^+-H^+ -обменника в тканях-мишенях, приводя к повышению уровня цитоплазматического Ca^{2+} [28]. Накоплены данные о взаимосвязи между длительным повышением концентрации внутриклеточного Ca^{2+} и инсулинорезистентностью [8, 9]. Существуют определенные значения концентрации Ca^{2+} в цитозоле, в рамках которых осуществляется действие инсулина [7]. Этот оптимум колеблется от 140 до 370 нМ Ca^{2+} , и отклонение уровня внутриклеточного Ca^{2+} в любую из сторон вызывает снижение чувствительности к инсулину [8,10].

Весьма дискуссионным является вопрос, касающийся механизмов, благодаря которым повышенный уровень Ca^{2+} обеспечивает инсулинорезистентность, однако очевидно, что повышение концентрации внутриклеточного Ca^{2+} может приводить к нарушению связывания инсулина, снижению тирозинкиназной активности инсулиновых рецепторов и снижению дефосфорилирования транспортеров глюкозы [49].

Дисфункция Na^+-H^+ -антипортера может объяс-

нить одновременное развитие инсулинорезистентности и гиперинсулинемии при СД 2 типа в ранней стадии заболевания. Возможно, хроническая гипергликемия может приводить к снижению чувствительности β -клеток за счет увеличенного синтеза простагландинов (через арахидоновую кислоту) [44] и/или к хронической гиперстимуляции мембранных структур, приводя к деградации фосфоинозитидов и истощению запасов инозитола [32].

Восстановительный эффект салицилата Na на инсулиновый ответ в процессе внутривенного введения глюкозы пациентам с СД 2 типа является лучшим подтверждением роли простагландинов в снижении чувствительности β -клеток к гликемии [44]. Кроме того, данное уменьшение чувствительности объясняет снижение базальной и глюкозостимулированной концентрации инсулина на поздних стадиях СД 2 типа [49].

Роль Na^+-H^+ обменника в развитии артериальной гипертензии и диабетической нефропатии. Продемонстрировано повышение Na^+-H^+ и Na^+-Li^+ противотранспорта в эритроцитах пациентов с артериальной гипертензией и диабетической нефропатией [53, 54, 57]. В соответствии с экспериментальными данными, гипергликемия сама по себе приводит к повышению активности Na^+-H^+ -обменника. Например, на культуре гладкомышечных клеток продемонстрирована активация Na^+-H^+ -обмена в среде с повышенным уровнем глюкозы, что, возможно, связано с синтезом de novo NHE-1 протеина [19]. С другой стороны, предполагается, что гиперинсулинемия сама по себе участвует в активации Na^+-H^+ -обменника при диабетической нефропатии и артериальной гипертензии [49]. И хотя механизмы этих изменений еще не изучены, можно выделить гипотетические причины, приводящие к нарушению Na^+-H^+ обмена: повышение NHE-1 активности, обусловленное гормональными изменениями; генетически обусловленное изменение NHE-1 протеина; нарушения внутриклеточной регуляции NHE-1 [53].

В попытке ответить на этот вопрос была разработана экспериментальная модель: используя вирус Эпштейна-Барра, подвергнуты иммортализации¹ В-лимфоциты пациентов с гипертензией, повышенной NHE-1 активностью и семейным анамнезом эссенциальной гипертензии и пациентов с нормальной NHE-1 активностью и нормальным артериальным давлением - контроль [45].

Получена постоянно растущая клеточная линия В-лимфоцитов. Основной целью эксперимента было установить, будет ли «гипертензивный» NHE-1 фенотип существовать при длительном культиви-

¹ Иммортализация - придание нормальной клеточной структуре in vitro способности к неограниченному числу делений (бессмертию) под воздействием вирусной инфекции или химических канцерогенов.

ровании клеток? Обнаружено, что повышенная NHE-1 активность «гипертензивной» клеточной линии существует даже после процесса иммортализации [54]. Области значений скорости функционирования обменников в «нормотензивных» и «гипертензивных» клетках не пересекались [45]. Это позволяет исключить мутации в NHE-1 гене и повышенную экспрессию NHE-1 мРНК [45] или NHE-1 протеина [33] в «гипертензивных» клетках и подтверждает факт, что данные изменения являются генетически детерминированными. Помимо сохранения повышенной NHE-1 - активности, «гипертензивные» клетки обладали способностью к ускоренной пролиферации и проходили жизненный цикл быстрее, чем клетки «нормотензивных» пациентов с низкой NHE-1 активностью [46, 48, 51]. Высказано предположение, что ускоренная пролиферация связана с повышением NHE-1 активности из-за того, что чрезмерно активный рН-контроль быстро нейтрализует закисления цитоплазмы, обеспечивая оптимальные условия синтеза ДНК и белка в «гипертензивных» клетках [53]. Дальнейшие исследования сделали эту версию маловероятной. Хотя синтез ДНК и пролиферация как «нормотензивных», так и «гипертензивных» клеток является рН-зависимым процессом с оптимумом при слабощелочных значениях, «гипертензивная» клеточная линия росла быстрее, чем контроль при любых значениях рН, в том числе и при щелочных (7,7), когда вклад NHE-1 в регуляцию внутриклеточного рН незначителен [48]. Полная блокада NHE-1 в лимфоцитах NHE-1-селективными ингибиторами не уменьшала клеточную пролиферацию [47].

Полученные результаты позволяют утверждать, что повышение пролиферации и NHE-1 активности «гипертензивной» клеточной линии происходит вследствие нарушения внутриклеточной передачи сигнала [53]. Продемонстрировано также повышение активности фосфорилирования NHE-1 в иммортализованных лимфоцитах у пациентов с эссенциальной гипертензией [33]. Изучение процессов внутриклеточной регуляции в «гипертензивных» лимфоцитах показало двукратное увеличение притока Ca^{2+} внутрь клетки и мобилизации Ca^{2+} из внутриклеточных запасов, связанное с повышенным формированием инозитол-3-фосфата [51]. После предварительной обработки «нормотензивных» и «гипертензивных» клеток пертуссин-токсином (РТХ), блокирующим передачу сигнала через G-протеин, воспроизведение сигнала в обеих клеточных линиях стало одинаковым [51]. Эти данные подтверждают факт, что в «гипертензивной» клеточной линии передача сигнала через РТХ-чувствительный G-протеин избирательно повышена, что позволяет объяснить механизмы, развития эссенци-

альной гипертензии [54]. РТХ-чувствительный G-протеин экспрессируется во всех клетках, имеющих отношение к развитию эссенциальной гипертензии, а именно в гладкомышечных клетках, кардиомиоцитах, тромбоцитах и эндотелиальных клетках.

Таким образом, повышенная активация G-протеина связана с механизмами развития эссенциальной гипертензии (повышенная вазоконстрикция, структурные изменения в сосудах среднего и мелкого калибра, активация тромбоцитарного звена гемостаза). Это может также объяснить гипертрофию левого желудочка сердца, ранее расцениваемую как «физиологическую» адаптацию при повышенном артериальном давлении [53]. Двумя независимыми группами исследователей выявлена связь между гипертрофией левого желудочка и повышением NHE-1 активности в эритроцитах и лимфоцитах больных эссенциальной гипертензией [53]. И хотя не вызывает сомнений тот факт, что гипертрофия левого желудочка сердца может быть спровоцирована повышенной постнагрузкой, тем не менее высказано предположение, что гипертрофия левого желудочка является проявлением генетически обусловленной предрасположенности к клеточному росту и пролиферации, одним из клеточных маркеров которой и является повышенная NHE-1 - активность. Данное предположение можно проиллюстрировать результатами Odense Schoolchild Study, показавшими, что в семьях с отягощенным анамнезом по эссенциальной гипертензии у детей с нормальным артериальным давлением имеется увеличение размеров левого желудочка по сравнению с детьми из семей с неотягощенным анамнезом по данному заболеванию. Остается неясным, почему подобные изменения развиваются не всегда. Возможно, факторы внешней среды являются модуляторами «гипертензивного» фенотипа. Интересно отметить, что у трансгенных крыс с гиперэкспрессией NHE-1 артериальное давление остается нормальным и повышается только после употребления пищи с высоким содержанием NaCl [24].

Такой же экспериментальный подход с количественным определением NHE-1 - активности, NHE-1 - фосфорилирования и клеточной пролиферации был использован при изучении Na^+-H^+ - обмена у больных СД 2 типа, осложненным или неосложненным диабетической нефропатией [33]. Были обнаружены такие же изменения в иммортализованных лимфоцитах и фибробластах, как и у больных с эссенциальной гипертензией. Данные изменения не были связаны с гиперэкспрессией NHE-1 - белка, но имели отношение к повышенной пролиферации [6, 50]. Таким образом, можно утверждать, что повышение NHE-1 - активности при артериальной гипертензии и диабетической нефропатии является проявлением одного и того же клеточного дефекта,

состоящего в генетически зафиксированном повышении активности РТХ-чувствительного G-протеина; этот общий «генетический знаменатель» ответственен за развитие гипертензии, а при наличии СД — и за развитие нефропатии [53]. Не ясно, почему активация G-протеина ответственна за развитие диабетической нефропатии, тогда как у пациентов с артериальной гипертензией не всегда развивается почечная недостаточность, несмотря на изменение внутриклеточной передачи сигнала. У ряда гипертензивных пациентов выявляются клубочковая гиперfiltrация и микроальбуминурия, что может быть расценено как начальное проявление нефропатии [43].

Сахарный диабет как оксидативный стресс основан на увеличении перекисного окисления липидов и снижении антиоксидантного резерва. Источник свободных радикалов при диабете — аутоокисление глюкозы, которое приводит к образованию реактивных кетоальдегидов и образованию конечных продуктов необратимого гликозилирования [19]. Показано, что свободные радикалы стимулируют МАПК и NHE-1⁺ активность [19]. Свободные кислородные радикалы способствуют окислению ЛПНП, которые стимулируют пролиферацию гладкомышечных клеток путем стимуляции МАПК.

Помимо активации перекисного окисления липидов при гипергликемии происходит неферментативное связывание глюкозы с белками, что приводит к образованию шиффовых оснований в количестве, пропорциональном концентрации глюкозы. Конечные продукты необратимого гликозилирования, взаимодействуя с КПНГ-специфическими рецепторами, расположенными на моноцитах, макрофагах и эндотелиальных клетках, приводят к пролиферации гладкомышечных клеток сосудов и мезангиальных клеток клубочков. КПНГ связываются с внеклеточным матриксом и накапливаются в сосудистой стенке, приводя к ее утолщению и снижению эластичности, повышая риск развития сосудистых осложнений. Необходимо учитывать такие тканевые эффекты КПНГ, как активация экспрессии генов, ответственных за синтез ИФР-1, ТФРβ, а также за синтез белков внеклеточного матрикса

(фибронектин, ламинин, коллаген IV) [19]. Интересна публикация Saton с соавт. (1997) о стимулирующем влиянии КПНГ на МАПК и пролиферацию гладкомышечных клеток. Данное изменение пролиферации может быть опосредовано влиянием КПНГ на высвобождение тромбоцитарного фактора роста или вызвано образованием продуктов свободнорадикального окисления.

Следует отметить повышенный при гипергликемии синтез *de novo* диацилглицеридов, формирующихся в результате взаимодействия продуктов метаболизма глюкозы с жирными кислотами. Важнейшим свойством диацилглицеридов является их способность активировать протеинкиназу C, что приводит к активации Na^+/H^+ обменника [19].

В ряде работ продемонстрировано влияние инсулина на NHE-1 - активность в невазкулярных клетках — эритроциты, скелетная мускулатура, клетки проксимальных канальцев. Показано влияние ИФР-1 на активность NHE-1 - в мезентериальных артериях и клетках аорты крыс [19]. Влияние инсулина и ИФР-1 на активность Na^+/H^+ обмена и пути передачи гормональных сигналов предстоит уточнить.

Можно предположить, что на фоне гипергликемии активация протеинкиназы C и фосфолипазы A_2 [59] приводит к образованию простагландинов, тромбоксана, тромбоцитарного фактора, лизофосфатидов, КПНГ и диацилглицеридов, способных *in vivo* стимулировать факторы роста, которые приводят к формированию внеклеточного матрикса и гломерулосклерозу [25]. Многие из этих медиаторов, формирование и/или высвобождение которых индуцируется гипергликемией, оказывают действие через рецепторы, связанные с РТХ-чувствительным G-протеином [53]. Этот механизм не подтвержден экспериментальными данными, а лишь является гипотезой, созданной на основе представлений о патогенезе СД. Дальнейшие исследования выявят связь между геном или группой генов и NHE-1 активностью, а также определят, является ли NHE-1 маркером [22,23] или причинным фактором сосудистых осложнений СД, а также, является ли NHE-1 целью для терапевтического вмешательства.

Литература

1. Alvarez J., Carcia-Sancho J., Molinedo F. // *Eur.J.Biochem.* - 1989-V.183-P.709-714.
2. Berridge M.J., Irvine R.F. // *Nature*-1984-V.312-P.315.
3. Bertrand B; Wakabayashi S; Ikeda T; Pouyssegur J; Shigekawa M // *J Biol Chem.*-1994-V.269-N.18-P.13703-13709.
4. Bobik A., Crooms A., Little P.J., Cragoe E.J. et al. // *Am.J.Physiol.*-1991-V.260-P.C581-C588.
5. Carr S.J.; Thomas T.H.; Laker M.F.; Wilkinson R. // *J Hypertens*-1990-V.8-N.2-P.139-146.
6. Davies J.E., Siczkowski M., Sweeney F.P., Quinn P.A., Krolewski B., Krolewski A.S., Ng L.L. // *Diabetes*-1995-V.44-P.382-388.
7. Decker K., Dieter P. In: Haussinger D., ed. *pH homeostasis*. London, Academic press 1988; p 79.
8. Draznin B. // *Diabetes Res. Clin. Pract.*-1991-V.11-P.141.
9. Draznin B. et al. // *Endocrinology*-1989-V.125-P.2341.
10. Draznin B. et al. // *J. Biol. Chem.*-1987-V.262-P.14385.
11. Efendic S., Kindmark H., Berggren P.O. // *J. Intern. Med.*-1991-V.229-Suppl 2-P.9.
12. Fagerberg B; Herlitz H; Jonsson O; Nauclyr J; Nilsson U; Hedner T; Lindstedt G; Andersson O. // *Metabolism*-1984-V.33-N.11-P.994-998.
13. Fliegel L., Wang H. // *J. Mol. Cell. Cardiol.*-1997-V.29-P.1991-1999.
14. Fliegel L.; Murtazina R.; Dibrov P.; Harris C.; Moor A.; Fernandez Rachubinski F.A. // *Biochem. Cell. Biol.*-1998-V.76-N5-P.735-741.
15. Gobel BO; Hoffmann G; Ruppert M; Stumpe KO; Vetter H; Siffert W; Dusing R // *Eur. J. Clin. Invest.*-1994-V.24-N.8-P.529-539.
16. Grinstein S., Rotin D., Mason M.J. // *Biochim. Biophys. Acta*-1989-V.988-P.73-97.
17. Grinstein S., Woodside M., Sardet C., Poussegur J., Rotin D. // *J. Biol. Chem.*-1992-V.267-P.23823-23828.
18. Gudermann T; Nurnberg B; Schultz G // *J. Mol. Med.*-1995-V.73-N.2-P.51-63.
19. Hannan K.M.; Little P.J. // *Biochem. Cell Biol.*-1998-V.76-N5-P.751-759.
20. Hazav P., Shany S., Moran A., Levy R. // *Cancer Res.*-1989-V.49-P.72-75.
21. Kinsella J.L.; Heller P.; Froehlich J.P. // *Biochem. Cell Biol.*-1998-V.76-N5-P.743-749.
22. Koren W.; Koldanov R.; Pronin V.S.; Postnov I.Y.; Peleg E.; Rosenthal T.; Berezin M.; Postnov Y.V. // *Diabetologia*-1997-V.40-N3-P.302-306.
23. Koren W.; Koldanov R.; Pronin V.S.; Postnov I.Y.; Peleg E.; Rosenthal T.; Berezin M.; Postnov Y.V. // *Diabetologia*-1998-V.41-N2-P.201-205.
24. Kuro-o M., Hanaoka K., Hiroi Y., Noguchi T., Fujimori Y., Takewaki S., Hayasaka M., Kato H., Miyagishi A., Nagai R., et al. // *Circ. Res.*-1995-V.76-P.148-153.
25. Larkins R.G., Dunlop M.E. // *Diabetologia* -1992-V.35-P.499-504.
26. Livne A; Balfe JW; Veitch R; Marquez Julio A; Grinstein S; Rothstein A. // *Lancet*-1987-Mar-P.533-536.
27. Lucchesi P.A.; Berk B.C. // *Cardiovasc. Res.*-1995-V.29-N2-P.172-177.
28. Mahnensmith R.L., Aronson P.S. // *Circ. Res.*-1985-V.57-P.773.
29. Malapert M.; Guizouarn H.; Fievet B.; Jahns R.; Garcia Romeu F.; // *J. Exp. Biol.*-1997-N200-Pt. 2- P.353-360.
30. Metz S.A. // *Prostaglandins Leukot. Esent. Fatty Acids*-1988-V.32-P.187.
31. Metz S.A. // *Endocrinology*-1987-V.120-P.2534.
32. Metz S.A. // *Am. J. Med.*-1988-V.85-Suppl. 5A-P.9.
33. Ng L.L., Sweeney F.T., Siczkowski M., Davies J.E., Quinn P.A., Krolewski B., Krolewski A.S. // *Hypertension*-1995-V.25-P.971-977.
34. Noll J.; Pouyssegur J. // *Am. J. Physiol.*-1995-N2-Pt.1-P.283-296.
35. Nurnberg B; Gudermann T; Schultz G // *J. Mol. Med.*-1995-V.73-N.3-P.123-132.
36. Offermanns S; Schultz G. // *Naunyn Schmiedebergs Arch. Pharmacol.*-1994-V.350-N.4-329-338.
37. Orłowski J. // *J. Biol. Chem.*-1993-V.268-P.16369-16377.
38. Orłowski J., Kandasamy R.A., Shull G.E. // *J. Biol. Chem.*-1992-V.267-P.9331-9339.
39. Pouyssegur J. et al. In: Haussinger D., ed. *pH homeostasis*. London, Academic press 1988; P 61
40. Reaven G.M. // *Diabetes*-1988-V.37-N.12-P.1595-1607.
41. Reithmeier R.A. // *Curr. Opin. Cell Biol.*-1994-V.6-N4-P.583-594.
42. Reusch HP; Reusch R; Roskopf D; Siffert W; Mann JF; Luft FC // *J. Clin. Invest.*-1993-V.92-N.2-P.858-865.
43. Ritz E., Nowicki M., Fliser D., Homer D., Klimm H.P. // *Kidney Int.*-1994-V.46-Suppl. 47-P.S76-S80.
44. Robertson RP. // *Diabetes*, 1989 Dec, 38:12, 1501-5.
45. Roskopf D., Fromter E., Siffert W. // *J. Clin. Invest.*-1993-V.92-P.2553-2559.
46. Roskopf D., Hartung K., Hense J., Siffert W. // *Hypertension* -1995-V.26-P.432-435.
47. Roskopf D., Scholz W., Lang H.J., Scholkens B., Siffert W. // *Cell Physiol. Biochem.*-1997-V.5-P.269-275.
48. Roskopf D., Schroder K.-J., Siffert W. // *Cardiovasc. Res.*-1995-V.29-P.254-259.
49. Ruiz Palomo F.; Toledo T. // *Med. Hypotheses*-1993-V.41-P.186-189.
50. Siczkowski M., Davies J.E., Sweeney F.P., Kofoed Enevoldsen A., Ng L. // *Metabolism*-1995-V.44-P.791-795.
51. Siffert W., Roskopf D., Moritz A., Wieland T., Kaldenberg-Stasch S., Kettler N., Hartung K., Beckmann S., Jakobs K.H. // *J. Clin. Invest.*-1995-V.96-P.759-766.
52. Siffert W., Akkerman J.W.N. // *J. Biol. Chem.*-1988-V.263-P.4223.
53. Siffert W., Dusing R. // *Basic Res. Cardiol.*-1996-V.91-P.179-190.
54. Siffert W.; Dusing R. // *Hypertension*-1995-V.26-N4-P.649-655.
55. Tepel M; Schlotmann R; Barenbrock M; Kisters K; Klaus T; Spieker C; Walter M; Meyer C; Bretzel RG; Zidek W // *Circ. Res.*-1995-V.77-N.5-P.1024-1029.
56. Tobey T.A.; Greenfield M; Kraemer F; Reaven G.M. // *Metabolism*-1981-V.30-N.2-P.165-171.
57. Trevisan R.; Viberti G. // *Nephrol. Dial. Transplant.*-1997-V.12-N4-P.643-645.
58. Wang Z., Orłowski J., Shull G.E. // *J. Biol. Chem.*-1993-V.263-P.11925-11928.
59. Williams B., Howard R.L. // *J. Clin. Invest.*-1994-V.93-P.2623-2631.
60. Woods JW; Falk RJ; Pittman AW; Klemmer PJ; Watson BS; Namboodiri K. // *N. Engl. J. Med.*-1982-V.306-N.10-P.593-595.
61. Yun C.H.; Tse C.M.; Nath S.; Levine S.L. // *J. Physiol.*-1995-N.482-P.1S-6S.