

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2013

УДК 616.61-036.12-06:616.13-004.6-039.11]-074

В. Л. Эмануэль, М. М. Мнускина, А. В. Смирнов, И. Ю. Панина, А. Ш. Румянцев, Е. Ю. Васина, Л. Б. Васина

АННЕКСИН-5 – БИОХИМИЧЕСКИЙ МАРКЕР РАННИХ СОСУДИСТЫХ НАРУШЕНИЙ ПРИ ХРОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ ПОЧЕК

Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. И. П. Павлова

Цель исследования – оценить значение аннексина-5 (Ан-5) как биохимического маркера доклинической стадии атеросклероза у больных хронической болезнью почек (ХБП). Обследовали 46 больных хронической болезнью почек (ХБП) без клинической симптоматики атеросклероза. Определяли показатели липидограммы, комплекс интима–медиа сонной артерии, реактивность сосудов микроциркуляторного русла, уровень Ан-5.

Снижение скорости клубочковой фильтрации сопровождается нарастанием уровня Ан-5. Его концентрация связана с показателями липидограммы. Повышение уровня Ан-5 сопровождается наиболее выраженной дисфункцией эндотелия.

Повышение уровня Ан-5 в крови больных ХБП особенно информативно при отсутствии клинической симптоматики атеросклероза и свидетельствует о наличии вазомоторной формы эндотелиальной дисфункции. Динамическое определение концентрации Ан-5 может улучшить прогностическую оценку вероятности наступления сердечно-сосудистых осложнений при заболеваниях почек.

Ключевые слова: хроническая болезнь почек, атеросклероз, эндотелиальная дисфункция, аннексин-5

V.L. Emanuel, M. M. Mnuskina, A.V. Smirnov, I.Yu. Panina, A.Sh. Rumyantsev, Ye.Yu. Vasina, L.B. Vasina

ANNEXIN-5 AS A BIOCHEMICAL MARKER OF EARLY VASCULAR DISORDERS UNDER CHRONIC DISEASE OF KIDNEYS

The study evaluated the significance of annexin-5 as a biochemical marker of atherosclerosis in patients with chronic disease of kidneys. The sample consisted of 46 patients with chronic disease of kidneys without clinical symptoms of atherosclerosis. The indicators of lipidogram, intima-media complex of carotid artery, reactivity of vessels of microcirculatory channel and concentration of annexin-5 are determined. The decrease of velocity of glomerular filtration is accompanied by the increase of concentration of annexin-5 related to indicators of lipidogram. The increase of concentration level of annexin-5 is accompanied by the most expressed dysfunction of endothelium. The increase of level of annexin-5 in blood of patients with chronic disease of kidneys is especially informative in case of lacking of clinical symptomatic of atherosclerosis and it testifies the presence of vasomotor endothelial dysfunction. The dynamic detection of concentration of annexin-5 can ameliorate the prognosis of possibility of development of cardio-vascular complications under diseases of kidneys.

Key words: chronic disease of kidneys, atherosclerosis, endothelial dysfunction, annexin-5

Хроническая болезнь почек (ХБП) сопровождается ускорением апоптоза. В качестве одного из маркеров этого процесса рассматривается аннексин-5 (Ан-5). В семейство аннексинов объединены белки, обладающие структурным сходством и функциональной способностью связываться с фосфолипидами в присутствии ионов кальция. Ан-5 – наиболее широко распространенный представитель этой группы белков массой около 35 кД. Он обнаруживается в гладкой и скелетной мускулатуре, миокарде, эндотелии, хондроцитах и некоторых видах нейронов [6, 7].

Мембрана клеток, находящихся в состоянии апоптоза, изменяется: отрицательно заряженные фосфолипиды внутреннего слоя цитоплазматической мембраны (в частности, фосфатидилсерин) экспрессируются на поверхность клетки [4]. Данный процесс запускает каскад реакций воспаления и коагуляции [1, 2]. Циркулирующий Ан-5 способен блокировать дефектные участки цитоплазматической мембраны и тем самым ингибировать прокоагулянтную и провоспалительную активность кле-

ток, в том числе эндотелия. Следовательно, повышение концентрации Ан-5 в крови может свидетельствовать не только об активизации апоптоза, но и о связанных с ним нарушениях микроциркуляции [5].

Зарубежные публикации, посвященные изучению диагностической роли Ан-5 при ХБП, единичны [3, 8].

Обследовали 46 больных ХБП без клинической симптоматики атеросклероза с измененной липидограммой (табл. 1), из них 18 мужчин и 28 женщин в возрасте 49,6±2,8 года (35–60 лет). По диагнозам больные распределились следующим образом: с хроническим гломерулонефритом – 69%, с хроническим пиелонефритом – 8%, с диабетической нефропатией – 5%, прочие – 18%. У всех больных проведено традиционное нефрологическое обследование. Концентрацию циркулирующего Ан-5 определяли иммуноферментным методом (набор фирмы "Bender Medsystems", Австрия). За норму принимали значения показателя не выше 0,8 нг/мл.

У всех пациентов, помимо традиционного клинико-лабораторного обследования, определяли величину комплекса интима–медиа (КИМ) на аппарате Vivid 7 Pro.

Микроциркуляцию в коже оценивали методом высокочастотной ультразвуковой доплерографии (Мини-макс-доплер-К, датчик с частотой излучения 25 МГц, лоцирующий ткани на глубину 5 мм). Для оценки реактивности сосудов микроциркуляторного русла исследовали эндотелийзависимую и эндотелийнезависимую вазодилатацию, применяя ионофорез ацетилхолина хло-

Для корреспонденции:

Панина Ирина Юрьевна, науч. сотр. каф. пропедевтики внутренних болезней

Адрес: 197089, Санкт-Петербург, ул. Л. Толстого, 17

Телефон: (812)906-97-53

E-mail: i.u.panina@mail.ru

Таблица 1

Концентрация аннексина-5 в разных стадиях ХБП ($\bar{X} \pm m$)

Показатель	Стадия ХБП				p
	I	II	III	IV	
Ан-5, нг/мл	1,14±0,23	2,61±0,51	3,75±0,68	5,16±1,74	I/II < 0,05 I/III < 0,01 I/IV < 0,001 II/III < 0,05 II/IV < 0,01 III/IV < 0,01

Таблица 2

Прирост объемной скорости кровотока в сосудах кожи в пробе с ацетилхолином по сравнению с фоном ($\bar{X} \pm m$)

Время, мин	Ан-5 < 0,8 нг/мл (n = 16)	Ан-5 > 0,8 нг/мл (n = 36)	Здоровые (n = 40)	p
	стадия			
	I	II	III	
Фон	100±1,7	100±1,5	100±1,2	НД
1	121,6±4,5	118,5±4,0	148,1±6,1	I/II < 0,05 2/3 < 0,05
2	149,6±6,2	136,0±5,8	150,6±6,5	I/II < 0,05 II/III < 0,05
3	138,5±4,4	126,7±3,9	133,4±4,1	НД
4	125,3±4,2	111,9±3,2	125,3±3,3	I/II < 0,05 II/III < 0,05
5	111,2±3,0	104,9±2,2	118,9±3,3	I/II < 0,05 II/III < 0,05
6	100,8±1,5	100,5±1,7	100,7±1,6	НД
7	97,9±1,2	99,4±1,1	99,5±1,3	НД

Примечание. НД – недостоверно.

рида и нитроглицерина. В табл. 1 представлены концентрации Ан-5 в зависимости от стадии ХБП.

При увеличении тяжести ХБП концентрация Ан-5 повышалась. В табл. 2 представлены показатели, характеризующие объемную скорость кровотока в сосудах кожи в пробе с ионофорезом ацетилхолина.

У здоровых лиц, а также у пациентов с ХБП при нормальном уровне Ан-5 максимальный прирост объемной скорости кровотока достигался ко 2-й минуте исследования. У больных с уровнем Ан-5 выше нормы максимальный прирост объемной скорости кровотока был снижен, что свидетельствовало о нарушении эндотелийзависимой вазодилатации. Таким образом, повышенный уровень

Ан-5 является биохимическим маркером вазомоторной формы эндотелиальной дисфункции при ХБП и ранним признаком сосудистых нарушений.

Заключение. Для оценки развития доклинической стадии атеросклероза в настоящее время используют инструментальные методы, с помощью которых определяют диагностические параметры: увеличение толщины КИМ сонных артерий более 0,8 мм; снижение прироста диаметра плечевой артерии в пробе с реактивной гиперемией менее 10% от исходного; снижение прироста объемной скорости кровотока в микрососудах кожи менее 140% при проведении фармакологических проб с нитроглицерином и ацетилхолином на основе высокочастотной ультразвуковой доплерографии.

Ранняя лабораторная диагностика атеросклероза определяет повышение концентрации атерогенных липидов (холестерина, липопротеинов низкой и очень низкой плотности, триглицеридов).

При увеличении уровня Ан-5 снижена эндотелийзависимая вазодилатация. Аннексин – маркер запрограммированной клеточной смерти (апоптоза). Повышение его уровня является признаком нарушения функции эндотелия, что подтверждено фармакологической пробой. Такое повышение свидетельствует о повреждении внутренней стенки сосуда и указывает на начальный этап развития атеросклероза. Данный лабораторный тест позволяет быстро и в динамике контролировать сосудистые повреждения и может заменить более дорогостоящие методики с использованием ультразвуковой доплерографии с проведением фармакологических проб.

ЛИТЕРАТУРА

1. Bjorkerud S., Bjorkerud B. Apoptosis is abundant in human atherosclerotic lesions, especially in inflammatory cells (macrophages and T-cells), and may contribute to the accumulation of gruel and plaque instability. *Am. J. Pathol.* 1996; 149 (2): 367–80.
2. Bombeli T., Karsan A., Harlan J. M. Apoptotic vascular endothelial cells become procoagulant. *Blood.* 1997; 89: 2429–42.
3. Dayer E., Blanc E., Wauters J. P. Early T cell activation correlates with expression of apoptosis markers in patients with end-stage renal disease. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2002; 13 (1): 204–12.
4. Fadok V. A., Bratton D. L., Warner M. L., Henson P. M. The role of phosphatidylserine in recognition of apoptotic cells by phagocytes. *Cell Death Differ.* 1998; 5: 551–62.
5. Gerke V., Creutz C. E., Moss E. S. Annexins: from structure to function. *Physiol. Rev.* 2002; 82: 331–71.
6. Hawkins T. E., Das D., Young B., Moss S. E. DT40 cells lacking the Ca²⁺-binding protein annexin-5 are resistant to Ca²⁺-dependent apoptosis. *Proc. Natl. Acad. Sci.* 2002; 99: 8054–9.
7. Martin-Malo A., Carracedo J., Ramirez R., Rodriguez-Beno A., Dayer E., Soprano S., Rodriguez M., Aljama P. Effect of uremia and dialysis modality on mononuclear cell apoptosis. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2000; 11 (5): 936–42.

Поступила 04.07.12