

Существует ли альтернативный путь воздействия на фиброз при ХБП?

«XVII Общероссийская научно-практическая конференция РДО»
и «XXI Северо-Западная нефрологическая школа РДО»

Колмакова Е.В., Исачкина А.Н., Багров А.Я.*

СЗГМУ им. И. И. Мечникова

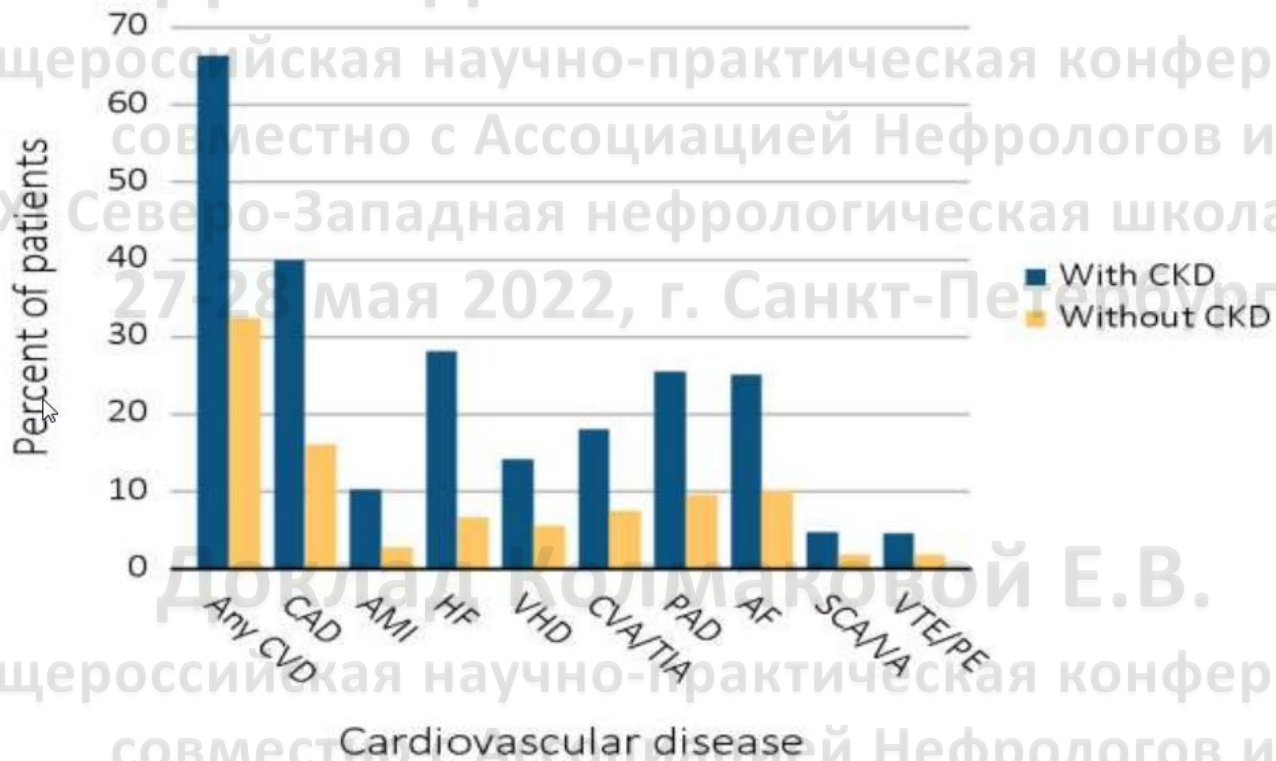
Институт эволюционной физиологии и биохимии им. И.М.

Сеченова РАН *

27.05.22-28.05.2022

Распространенность сердечно-сосудистых заболеваний у больных с ХБП и без , 2015

Доклад Колмаковой Е.В.



Доклад Колмаковой Е.В.

Источник данных: Специальный анализ, образец Medicare Сокращения:

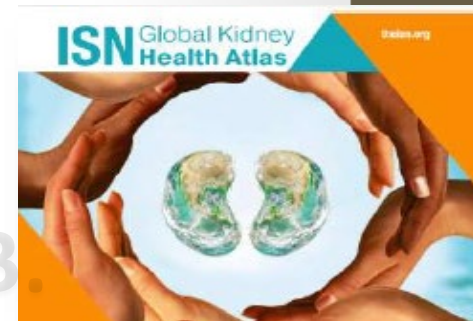
Все ССЗ, ИБС, ОИМ, сердечная недостаточность, заболевания периферических артерий, ОНМК/ТИА, Внезапная сердечная смерть/желудочковые нарушения ритма, венозные тромбозы/ТЭЛА

ФП,

I саммит по интегрированной помощи при ХБП

- Ванкувер, Канада, июль 2016

- Основная цель – разработка «дорожной карты» для ликвидации пробелов в медицинской помощи, исследований и политики




Цели	Задачи
Повышение выявляемости и снижение факторов риска ХБП	1. Усилить надзор над ХБП
	2. Борьба с основными факторами риска ХБП
	3. Снижение риска ОПП
Улучшить понимание причин и последствий ХБП	4. Улучшить понимание генетических причин ХБП
	5. Установить лучшие методы диагностики ХБП
	6. Улучшить понимание естественного течения ХБП
Улучшить исходы с учетом актуальной информации	7. Оценить и внедрить доказанные варианты лечения у пациентов с ХБП
	8. Улучшить лечение симптомов и осложнений ХБП
Разработка и тестирование новых терапевтических стратегий	9. Разработать новые терапевтические вмешательства для замедления прогрессирования ХБП и уменьшения осложнений ХБП
	10. Увеличить количество и качество клинических испытаний при ХБП

Традиционные и нетрадиционные кардиоваскулярные факторы риска

Традиционные факторы риска	Нетрадиционные факторы риска
Пожилой возраст	Внеклеточная объемная перегрузка жидкостью
Мужской пол	Нарушение метаболизма кальция/фосфатов
Гипертензия	Дефицит витамина D
Диабет	Анемия
Курение	Оксидативный стресс
Дислипидемия	Воспаление
Гипертрофия левого желудочка	Гомоцистеинемия
Пассивный образ жизни (гиподинамия)	БЭН
Менопауза	Альбуминурия
Генетическая предрасположенность	Тромбогенные факторы
	Нарушения сна
	Изменение баланкса оксида азота/эндотелина
	Уремические токсины
	Маринобуфагенин

Кардиотонические стероиды и Na/K-АТФаза

Доклад Колмаковой Е.В.



R = Rhamnose

CC12CC3C(C1)C(O)C(O)C(O)C3O[C@@H]2C[C@@H](OC(=O)C=C)O

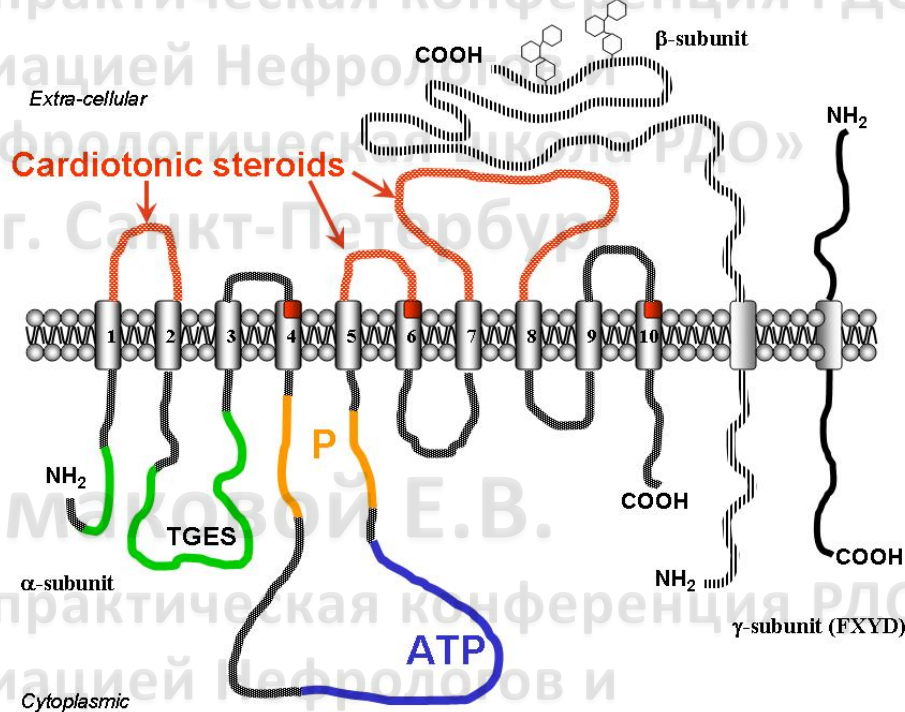
ОУБАИН
Карденолид

Acokanthera oblongifolia

CC12CC3C(C1)C(O)C(O)C(O)C3O[C@@H]2C[C@@H](OC(=O)C=C)O

МАРИНОБУФАГЕНИН
буфадиенолиды

Bufo marinus



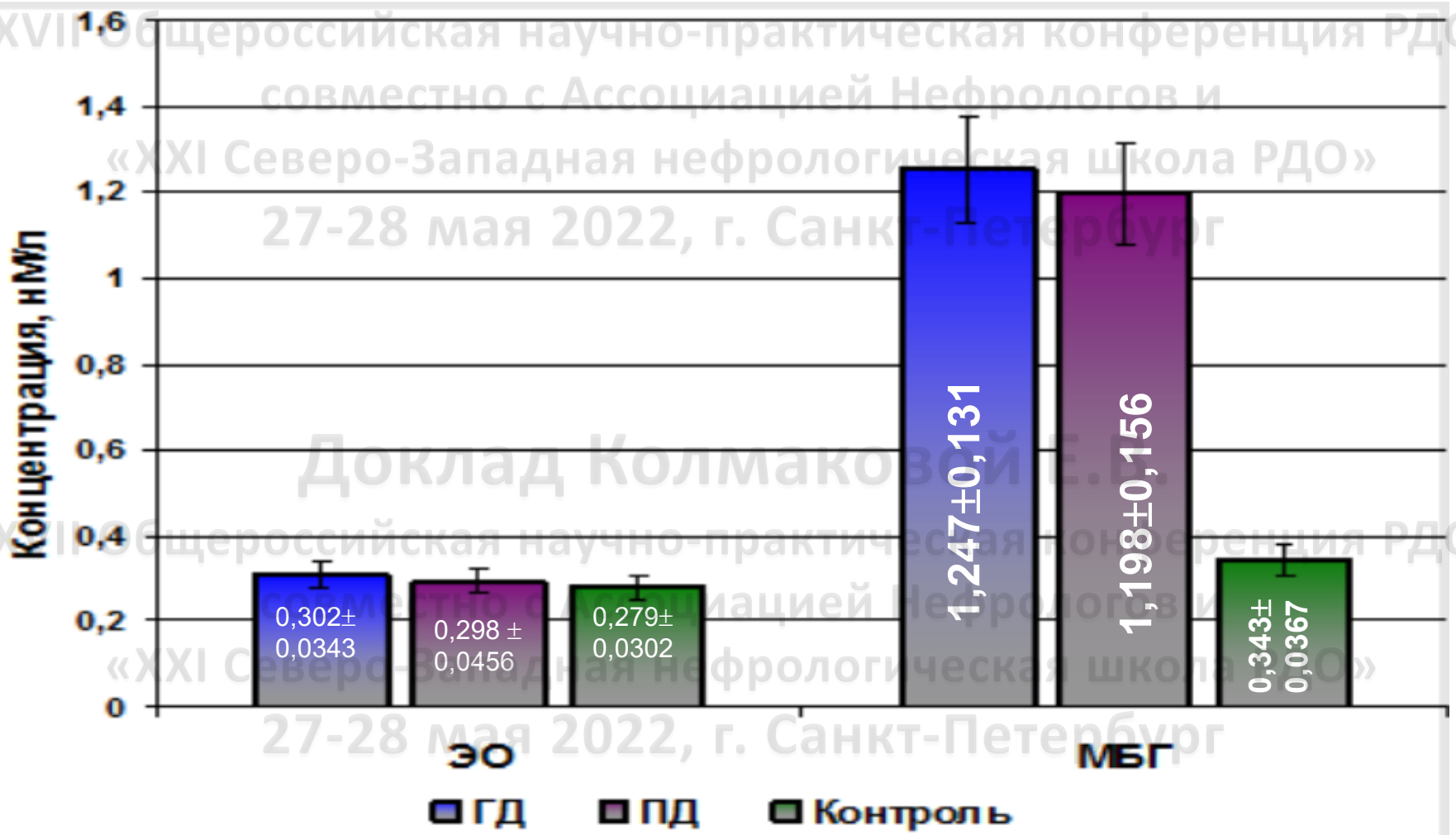
Характеристика пациентов

Доклад Колмаковой Е.В.

Показатель	Пациенты на ГД	Пациенты на ПД
Количество (м/ж)	36 (21/15)	23 (8/14)
Возраст (лет)	47,7 ± 3.8	51.3 ± 4.9
Вес (кг)	67 ± 3.1	69,2 ± 3.6
Систолическое АД (мм рт.ст.)	131.7 ± 5.2	129,8 ± 4.4
Диастолическое АД (мм рт.ст.)	81,4 ± 3.6	79.1 ± 3.9


Концентрация эндогенного оуабаина и маринобуфагенина в плазме крови пациентов с ХБП

Доклад Колмаковой Е.В.



Эндогенные кардиотонические стероиды- роль в развитии фиброза и ангиоспазма

Доклад Колмаковой Е.В.



Bufo marinus

CC12CCC3[C@@]1(O)CC[C@]3(O)C[C@@]2(O)C[C@H]1[C@@H](OC(=O)C=C)C[C@H]1O

Маринобуфагенин (МБГ)
(буфадиенолид)

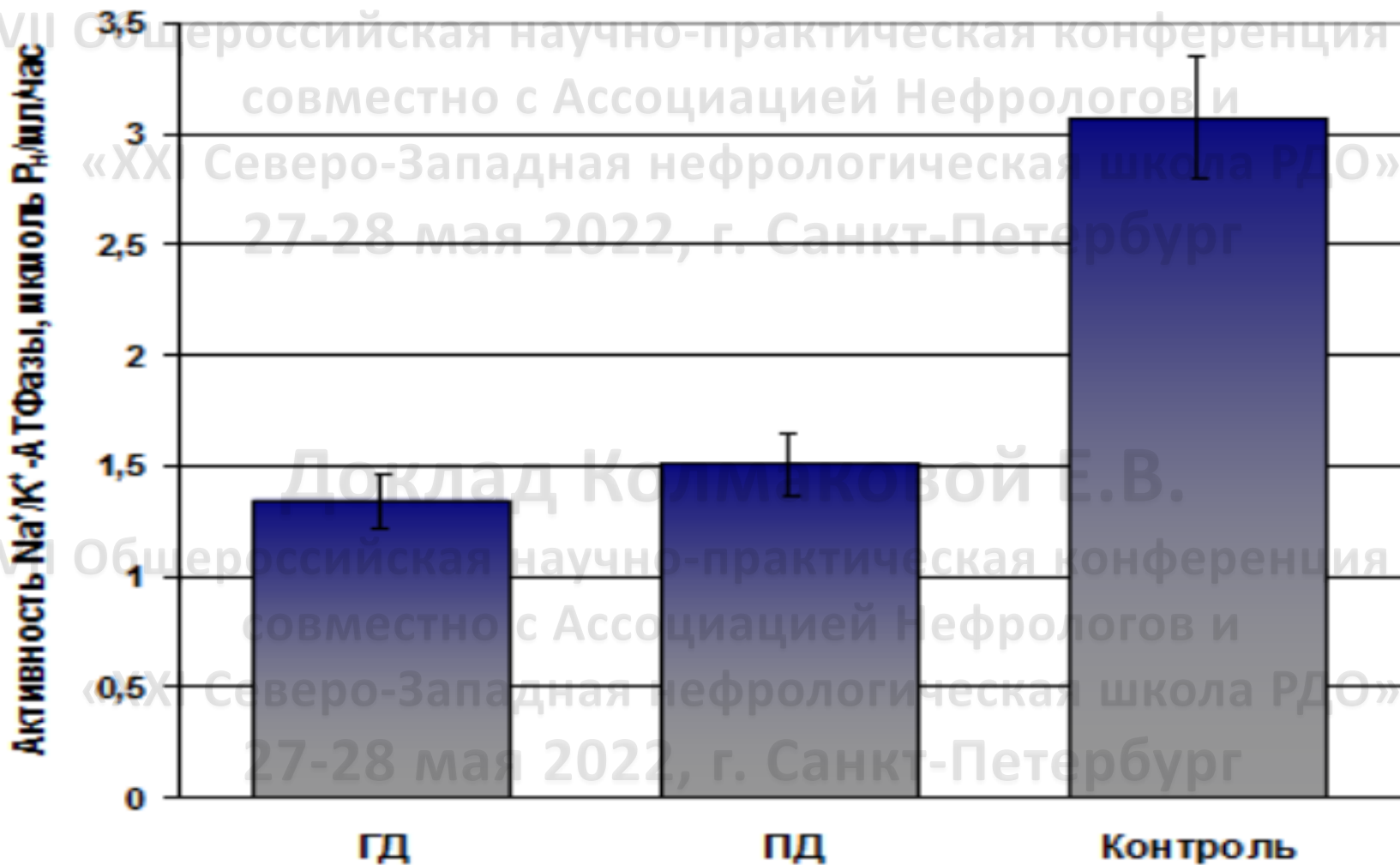
Основные механизмы влияния

1. Регуляция экскреции Na почками (Blaustein et. al.)
2. Регуляция сосудистого тонуса (**вазоконстриктор**) (Blaustein et. al., Багров А.Я. и соавт.)
3. Стимуляция синтеза коллагена путем снижения Fli-1 (**фиброз сосудистой стенки**) (Багров А.Я и соавт.)
4. МБГ нарушает процессы пролиферации, миграции и инвазии клеток цитотрофобласта (M.N. Uddin et al.)

МБГ синтезируется клетками коры надпочечников и плаценты путем трансформации желчных кислот цитохромом P450, CYP27A1 (Fedorova O.V. et al.)

Активность Na/K-АТФазы эритроцитов пациентов с ХБП

Доклад Колмаковой Е.В.



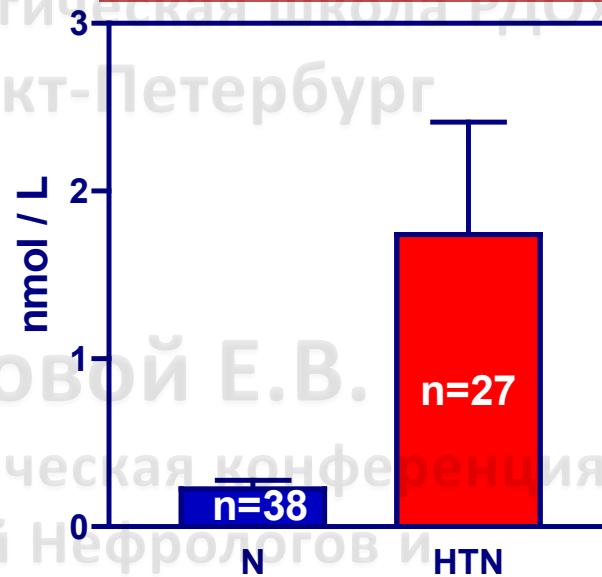
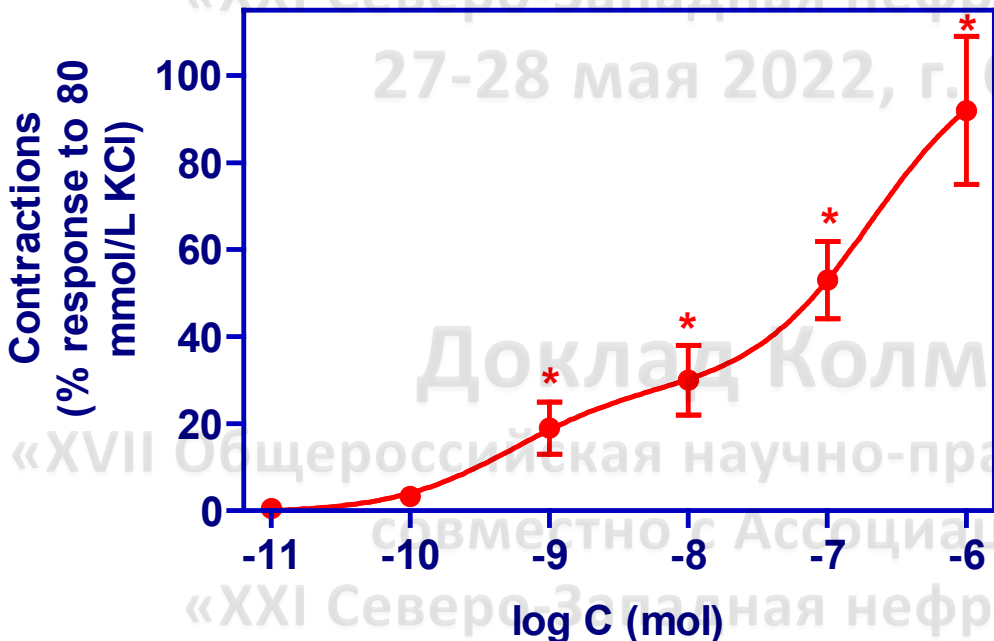
Маринобуфагенин (МБГ)

- In vitro вызывает вазоконстрикцию

- Уровень МБГ возрастает при АГ

МЕЗЕНТЕРИАЛЬНЫЕ АРТЕРИИ ЧЕЛОВЕКА

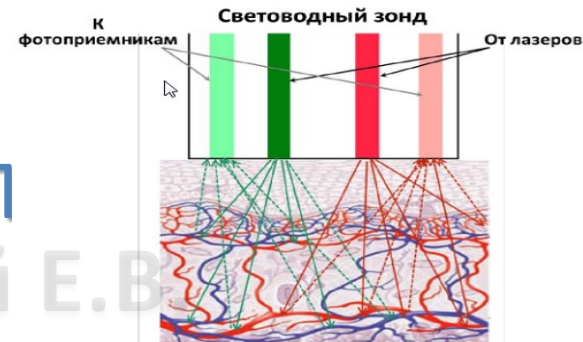
МБГ В ПЛАЗМЕ КРОВИ



J Hypertension, 1998, 16, 1953-1958

Clin Exp Hypertens 1998; 20 : 617

Миогенный тонус микроциркуляторного русла у пациентов с ХБП



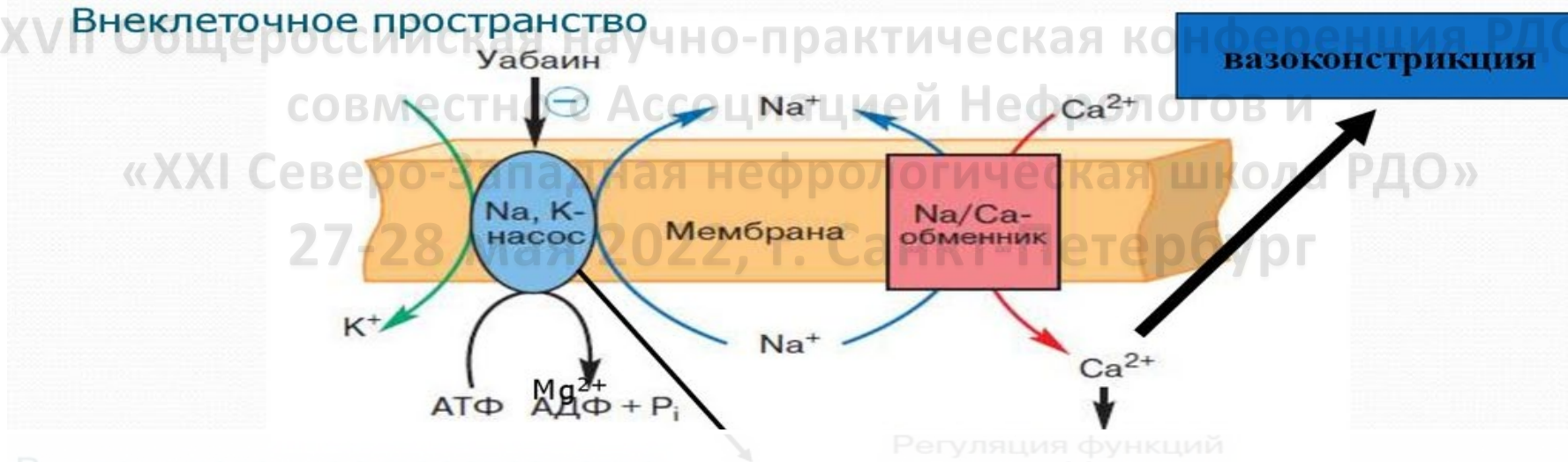
- Оценка- лазерная доплеровская флуометрия.
- Параметры микрокровотока в коже предплечья у пациентов с ХБП и в контрольной группе.

Показатель	ХБП	Контроль
ПМ(пф.ед)-среднее арифметическое значение показателя микроциркуляции	14,1±1,88**	17.2±1,93
σПМ (пф.ед)-среднеквадратичное отклонение амплитуды колебания перфузии от среднеарифметического значения	1,8±0,18*	1,9±0,23
Kv(%) коэффициент вариации, характеризует соотношение между изменчивостью перфузии и средней перфузией в зондируемом участке	12.8±1,27*	11.0±1,19

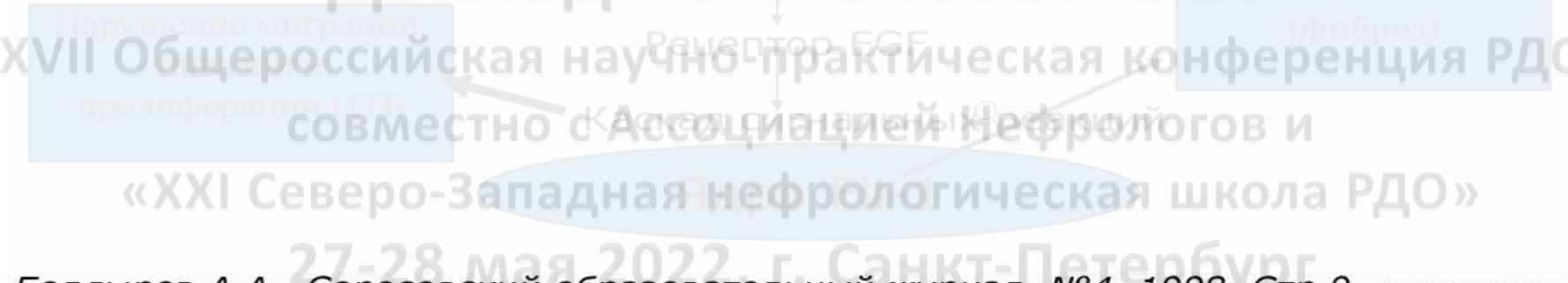
- Снижение перфузии тканей происходит вследствие стойкого повышения всех компонентов сосудистого тонуса: миогенного, нейрогенного и эндотелий-зависимого.
- Миогенный тонус возрастает в значительной степени за счет повышения концентрации МБГ.

Прямое прессорное действие КС

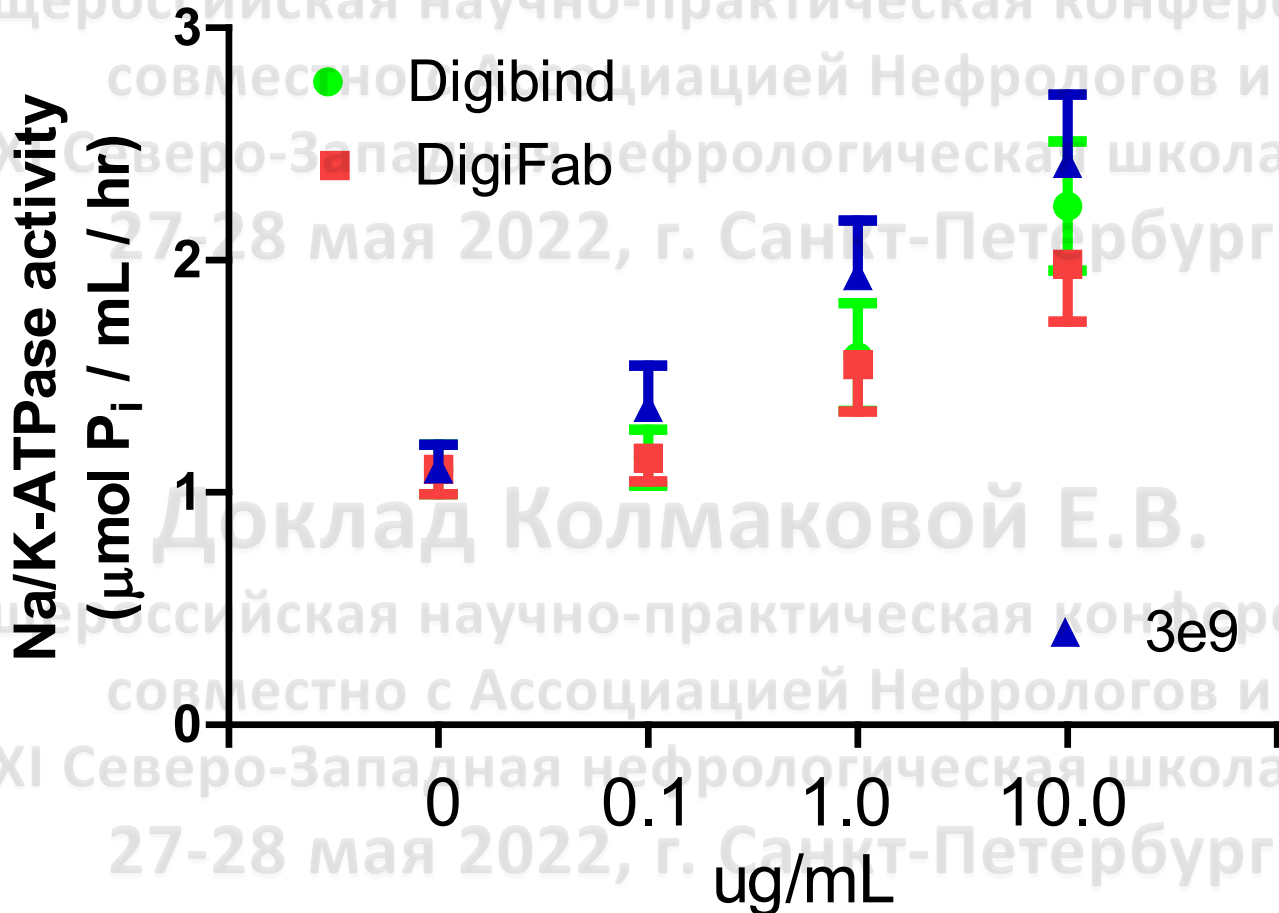
Доклад Колмаковой Е.В.



Доклад Колмаковой Е.В.



Антитела Digibind, DigiFab и анти-МБГ 3E9 восстанавливают активность Na/K-ATPase в эритроцитах больных с ХБП



Внутриклеточная сигнализация

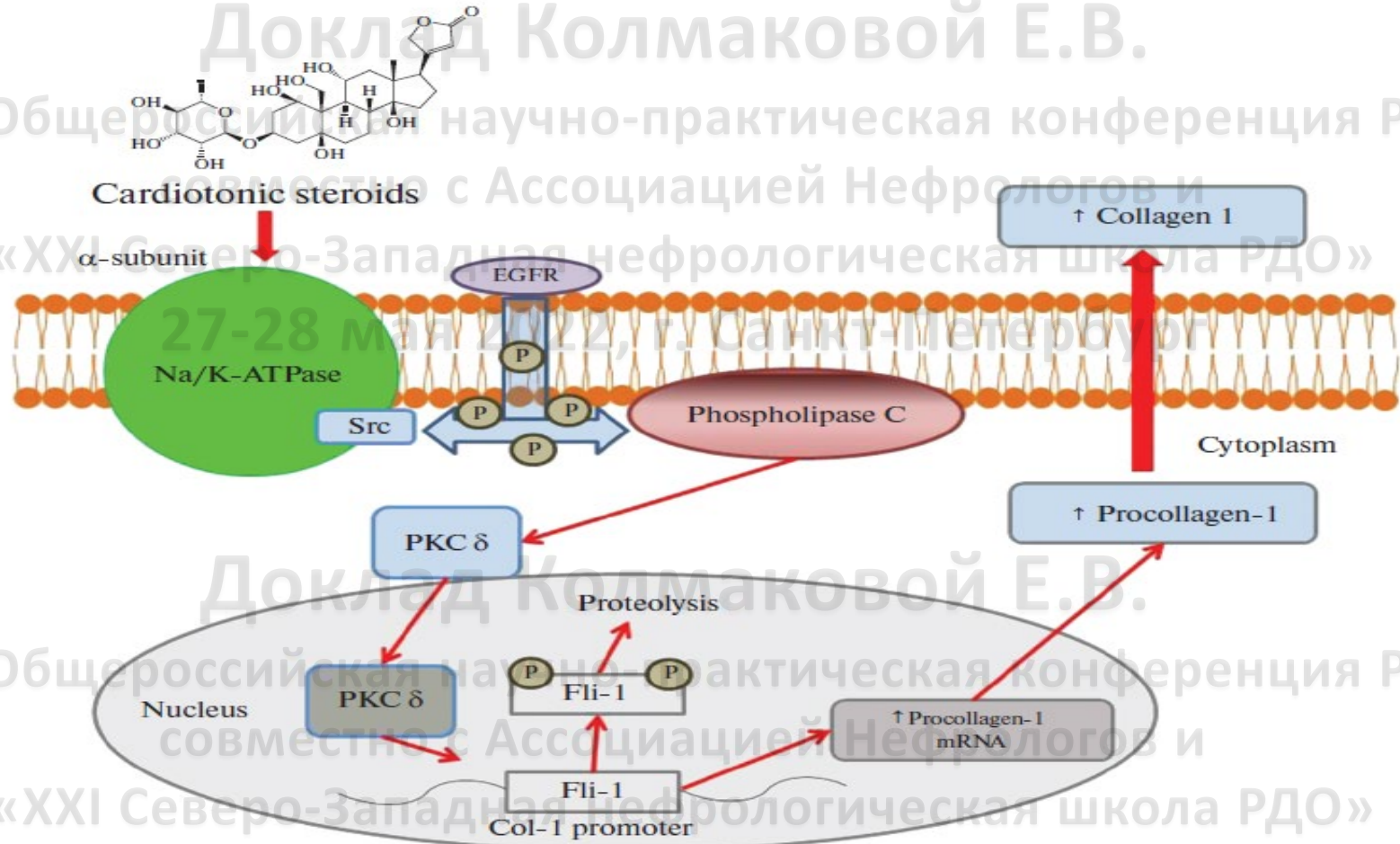
Доклад Колмаковой Е.В.

«XVII Общероссийская научно-практическая конференция РДО»

совместно с Ассоциацией Нефрологов и

«XXI Северо-Западная нефрологическая школа РДО»

27-28 мая 2022, г. Санкт-Петербург



Доклад Колмаковой Е.В.

«XVII Общероссийская научно-практическая конференция РДО»

совместно с Ассоциацией Нефрологов и

«XXI Северо-Западная нефрологическая школа РДО»

27-28 мая 2022, г. Санкт-Петербург

EGFR-рецептор эпидермального фактора роста

Src—протоонкоген тирозин протенкиназы

Fli-1- ядерный фактором транскрипции, негативно регулирующим экспрессию промоутера гена про-коллагена.

Иммунонейтрализация МБГ у крыс после субтотальной нефрэктомии 3E9 приводит к восстановлению уровня Fli1 и к снижению уровня коллагена-1 в ЛЖ

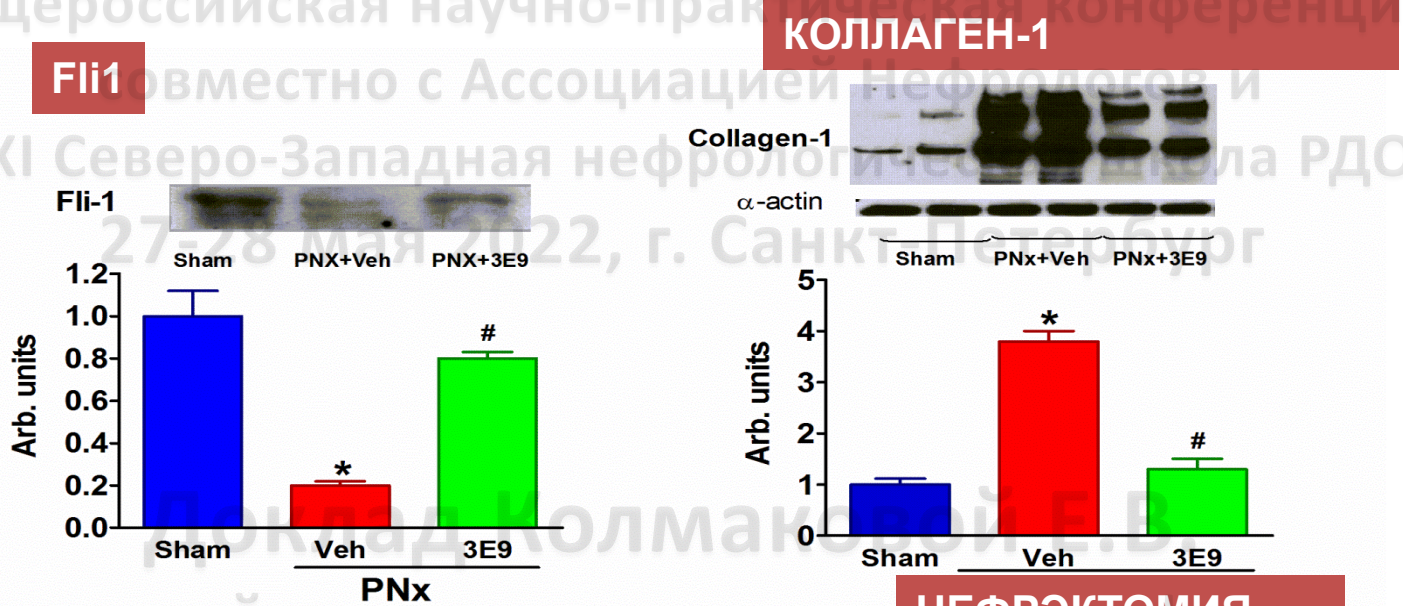
Доклад Колмаковой Е.В.

«XVII Общероссийская научно-практическая конференция РДО»

совместно с Ассоциацией Нефрологов и

«XXI Северо-Западная нефрологическая конференция РДО»

27-28 мая 2022, г. Санкт-Петербург



КОНТРОЛЬ

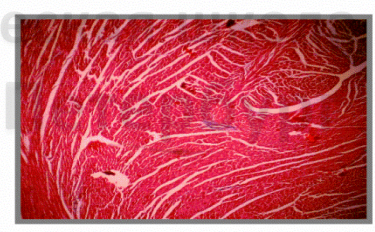
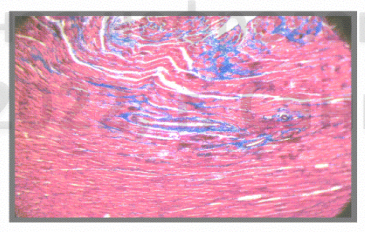
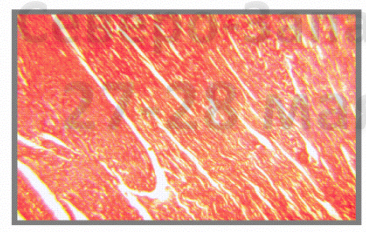
НЕФРЭКТОМИЯ

**НЕФРЭКТОМИЯ
3E9 аМБГ антитела**

«XVII Общероссийская научно-практическая конференция РДО»

совместно с Ассоциацией Нефрологов и

«XXI Северо-Западная нефрологическая конференция РДО»



У крыс после субтотальной нефрэктомии иммунизация к МБГ приводит к редукции фиброза ЛЖ. Введение МБГ здоровым животным индуцирует фиброз

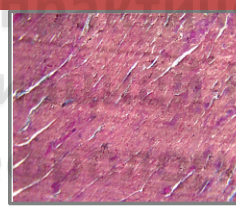
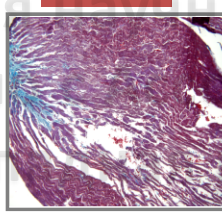
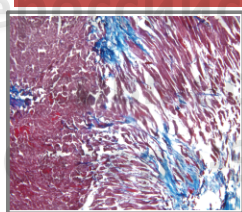
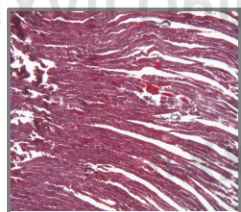
Доклад Колмаковой Е.В.

КОНТРОЛЬ

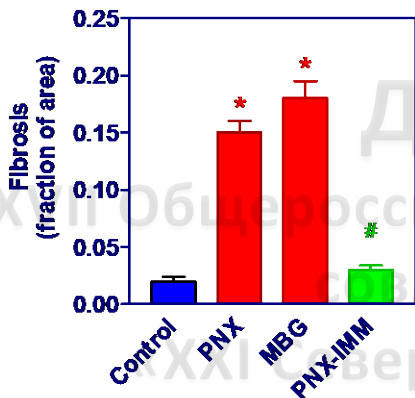
НЕФРЭКТ

МБГ

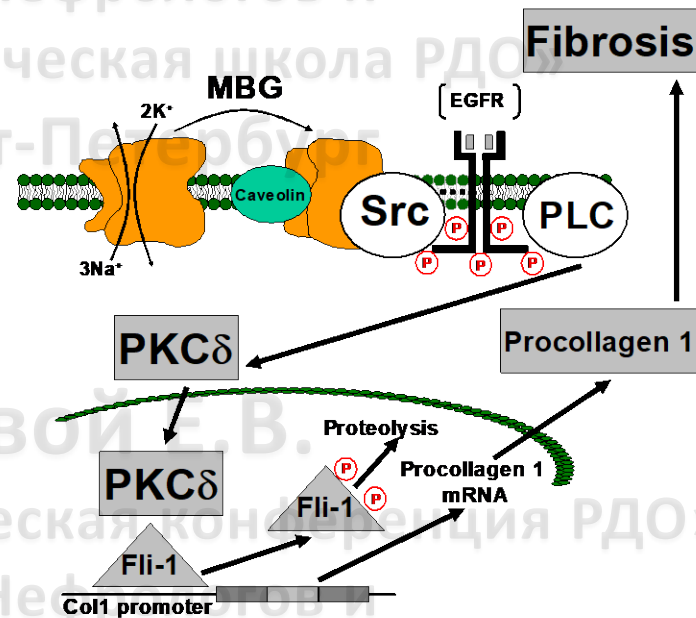
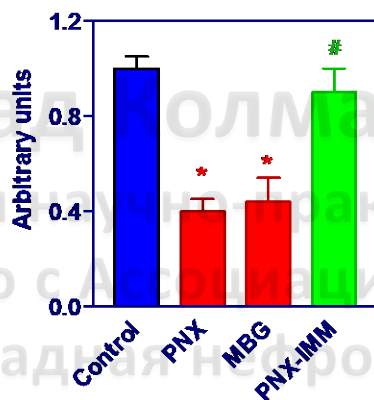
НЕФРЭКТ +МБГ АТ



LV collagen



LV Fli-1 expression

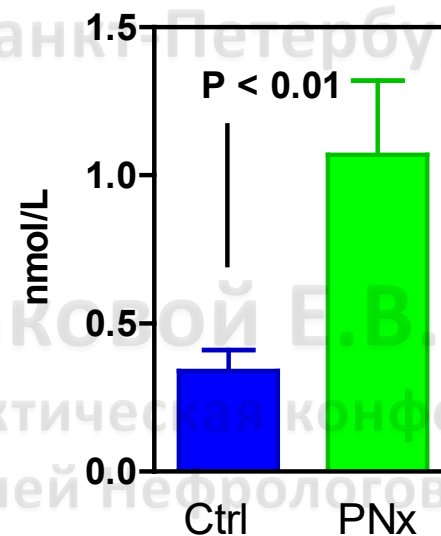
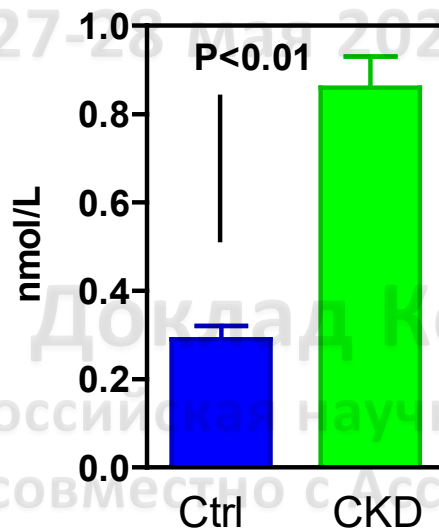


МБГ в плазме крови у пациентов с ХБП5 и у крыс после субтотальной нефрэктомии

Доклад Колмаковой Е.В.

Пациенты с ХБП

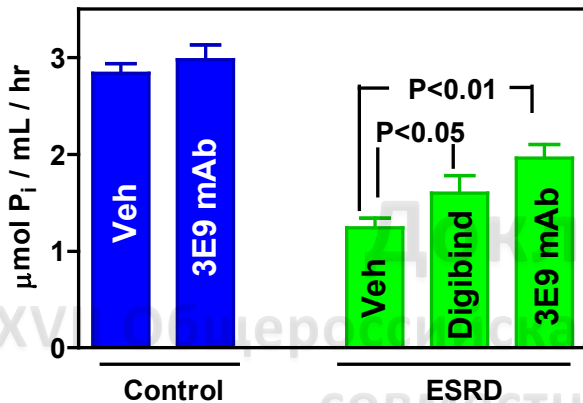
Крысы после нефрэктомии



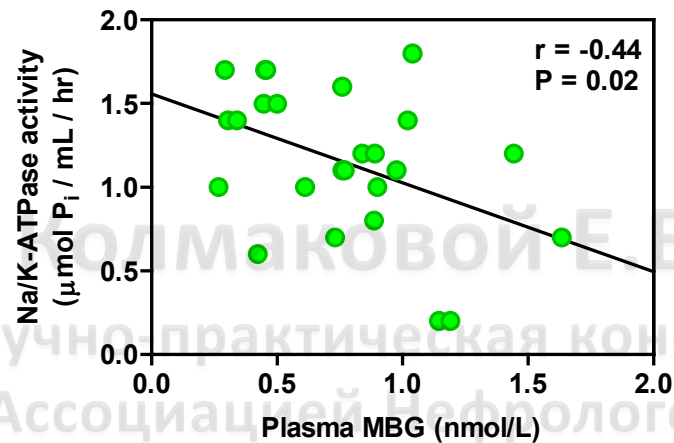
27-28 мая 2022, г. Санкт-Петербург

У пациентов с ХБП *in vitro* 3E9 и Digibind восстанавливают активность Na/K-АТФазы в эритроцитах, а повышенный уровень МБГ ассоциирован с увеличением маркера синтеза коллаген - PIP

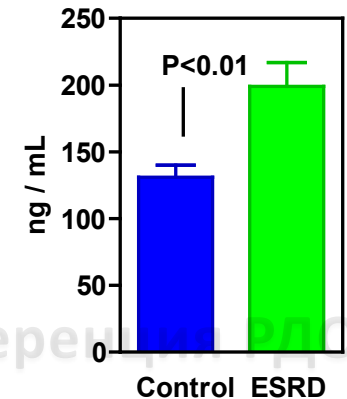
Na/K-АТФаза в эритроцитах



МБГ и Na/K-АТФаза



ПРОКОЛЛАГЕН-С ПЕПТИД (PIP)



27-28 мая 2022, г. Санкт-Петербург

Выводы

1. Увеличение жесткости сосудистой стенки является независимым предиктором сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности.
2. Сосудистая жесткость является важным звеном патогенеза артериальной гипертензии при ХБП.
3. Эндогенные кардиотонические стероиды (маринобуфагенин) стимулирует синтез коллагена в сосудах, что приводит к увеличению их жесткости.
4. Нейтрализация маринобуфагенина приводит к снижению фиброза сосудов и может явится дополнительным фактором снижения сердечно-сосудистой заболеваемости у больных с ХБП.

27-28 мая 2022, г. Санкт-Петербург

У кого есть вопросы?

Спасибо за внимание.

С Днем города!!!