

ВОСПАЛЕНИЕ В ДИАБЕТИЧЕСКОЙ НЕФРОПАТИИ

Жаббаров О.О., Саипова Д.С., Эркинова Л.О.

ДИАБЕТИК НЕФРОПАТИЯДА ЯЛЛИҒЛАНИШ

Жаббаров О.О., Саипова Д.С., Эркинова Л.О.

INFLAMMATION IN DIABETIC NEPHROPATHY

Jabbarov A.A., Saipova D.S., Erkinova L.O.

Ташкентская медицинская академия

Диабетик нефропатия буйрак тўқималарининг склеротерапияси ва бошқа буйрак функцияларининг бузилиши кузатилади. Охирги тадқиқотлар шуни кўрсатадики, диабетик нефропатия кучли яллиғланиш элементи метаболик ўзгаришлар, оқсиллар алмашинуви ва гемодинамик бузилишлар сабабли ўз ичига олади.

Калит сўзлар: диабетик нефропатия, яллиғланиш, яллиғланишолди цитокинлар.

Diabetic nephropathy is a specific kidney damage in diabetes mellitus, characterized by gradual sclerosis of renal tissue, which leads to loss of filtration, nitrogen excretory and other kidney functions. According to recent studies, diabetic nephropathy contains severe inflammatory element caused by metabolic disorders, protein overload and hemodynamic disorders.

Key words: diabetic nephropathy, inflammation, proinflammation cytokines

Диабетическая нефропатия, которая встречается примерно у одной трети пациентов с сахарным диабетом, характеризуется значительными сердечно-сосудистыми рисками и высокими показателями смертности. Несмотря на современные методы коррекции диабетической нефропатии, распространенность ее увеличивается в связи с увеличением частоты сахарного диабета в общей популяции, а высокий риск смерти при диабетической нефропатии коррелирует с прогрессированием диабетической нефропатии.

В мире в 2000 году насчитывалось 171 млн больных диабетом, в 2013 году их число равнялось уже 382 млн, а к 2035 году, согласно прогнозам, достигнет 592 млн [20], т.е. 8-10% населения нашей планеты. В результате расходы на лечение диабета будут составлять не менее 548 млрд долларов. Диабет типа 2 встречается почти в 85-95% всех случаев диабета [19]. Только в США в 2011 году число детей и взрослых, страдающих сахарным диабетом, составляло 25,8 млн, а 79 млн имели преддиабетическое состояние [5].

Диабетическая нефропатия характеризуется структурными и функциональными изменениями. На начальных стадиях диабетической нефропатии присутствует трубчатая гипертрофия, но в дальнейшем, наряду с артериолярным гиалинозом [53], развивается интерстициальный фиброз с трубчатой атрофией. Дальнейшее прогрессирование приводит к инфильтрации макрофагами и Т-лимфоцитами. В ультраструктурной области наблюдаются потеря подоцитов и уменьшение расстояния между эндотелиальными клетками [46-50].

Функционально существует ранняя гломерулярная гиперфилтрация и повышенная экскреция альбумина с развитием нефропатии, увеличением протеинурии и снижением скорости клубочковой фильтрации (СКФ).

Недавние исследования показали, что при диабетической нефропатии развивается тяжелый воспалительный элемент, вызванный метаболическими нарушениями [52], перегрузкой белка [37] и гемодинамическими сдвигами [22-35].

При диабете в почках развивается ранняя гипертрофия как клубочковой, так и тубулоэпителиальной структуры. Механизмы этих процессов включают в себя выработку различных факторов роста и вазоактивных веществ,

таких как трансформирующий фактор роста b, ангиотензин II, эндотелин, тромбоксан A2, инсулиноподобный фактор роста-1, фактор роста фибробластов и тромбоцитарный фактор роста [29].

При диабетической нефропатии происходит восстановление и активация врожденных иммунных клеток и выработка провоспалительных цитокинов. Макрофаги и Т-клетки накапливаются в клубочках и интерстиции даже на ранних стадиях заболевания.

Набор лейкоцитов включает три стадии:

(а) селектив-зависимую прокачку лейкоцитов на эндотелии, (б) хемокин-зависимую активацию интегрина и адгезию лейкоцитов;

(в) трансмиграцию лейкоцитов через эндотелий [25].

Провоспалительные цитокины, продуцируемые лейкоцитами, такими как интерлейкин-1 (ИЛ-1), фактор некроза опухолей (TNF-) и интерферон- (INF-), могут индуцировать собственные почечные клетки для продуцирования спектра хемокинов. Элементы диабетической среды, к которым относятся гипергликемия и конечные продукты гликирования, также являются мощными стимуляторами продуцирования хемокинов. Эти хемокины включают в себя интерлейкин-8, моноцит-хемоаттрактантный белок-1, INF-индуцируемый белок, макрофагальный воспалительный белок-1 (MIP-1/CCL3) и RANTES (CCL5). Выработанные хемокины далее направляют миграцию дополнительных лейкоцитов в почку и формируют воспалительный цикл [16].

Макрофаги являются ключевыми воспалительными клетками, опосредующими воспаление почек как при экспериментальном, так и при сахарном диабете. Активированные макрофаги продуцируют множество провоспалительных, профибротических и антиангиогенных факторов. Эти продукты, полученные из макрофага, включают, TNF-, ИЛ-1, ИЛ-6, активные формы кислорода (ROS), ингибитор-активатор плазминогена-1 (PAI-1), матриксные металлопротеиназы, трансформирующий фактор роста (TGF- α), тромбоцитарный фактор роста (PDGF), ангиотензин II и эндотелин, но не ограничиваются ими [31].

F. Chow и соавт. [7] в эксперименте на мышах выявили, что накопление и активация макрофагов связаны с дли-

тельной гипергликемией, оседанием в клубочках иммунных комплексов, увеличением производства хемокинов и прогрессирующим фиброзом.

Экспериментально на моделях диабета 1-го и 2-го типов отмечалась повышенная экспрессия в почках молекулы межклеточной адгезии-1 (ICAM-1). ICAM-1 служит лигандом для LFA-1 на моноцитах, что облегчает адгезию лейкоцитов и трансмиграцию. При диабете у мышей блокирование ICAM-1 привело к значительному снижению альбуминурии, клубочкового и тубулоинтерстициального повреждения в связи с уменьшением накопления макрофагов в почках [6].

Многие исследования показали, что инфильтрационные макрофаги связаны с хроническим воспалением местного уровня. Макрофаги могут взаимодействовать с почечными клетками и создавать провоспалительную среду, которая усиливает повреждение тканей и способствует образованию рубцов. Было выявлено, что опосредованное макрофагами повреждение поддается новым стратегиям вторичной профилактики [12].

F. Imani и соавт. [18] выявили, что Т-лимфоциты человека и крыс экспрессируют рецепторы конечных продуктов гликирования. Активация CD4+ и CD8+Т-клеток с помощью конечных продуктов гликирования может инициировать INF-секрецию Т-клетками, что вызывает дальнейшее воспаление и окислительный стресс в тканях почек.

Анализ 567 биопсий почек у пациентов с диабетом 1-го и 2-го типов показал, что около 30% клубочковых поражений индуцировано иммунным комплексом и вторичным фокальным гломерулосклерозом [17]. Ряд модифицированных белков, развивающихся при диабете, потенциально иммуногенные. Это включает иммунные реакции человека на окисленные липопротеины низкой плотности (ЛПНП), которые впоследствии могут привести к образованию антиокислированных иммунных комплексов ЛПНП [25]. Окисленные иммунные комплексы ЛПНП способны также активировать классический путь комплемента и индуцировать продуцирование провоспалительных цитокинов человеческими макрофагами, включая ИЛ-1, ИЛ-6 и TNF-α [1,4,3]. Эти иммунные комплексы в исследованиях *in vitro* способствовали гломерулярному фиброзу путем стимулирования продуцирования коллагена мезангиальными клетками [12].

в макрофаг. Активированные иммунные клетки, действующие как воспалительные клетки, продуцируют провоспалительные цитокины и активные формы кислорода, которые инициируют каскад сигнальной клетки, опосредуемый стресс-активированными протеинкиназами, p38 MAPK и JNK. Эти клетки почек затем реагируют продуцированием хемокинов, таких как MCP-1 и CSF-1, и профибротических факторов, таких как TGF-, которые увеличивают продукцию внеклеточного матрикса мезангиальными клетками и интерстициальными фибробластами. В конечном итоге в диабетической почке развивается повреждение клеток почки и прогрессирует фиброз [2].

Согласно последним данным, в патогенезе диабетической нефропатии принимают участие множество воспалительных цитокинов. Некоторые из основных воспалительных цитокинов, которые, как полагают, играют важную роль в диабетической нефропатии, приведены в таблице.

Таблица 1

Цитокины, участвующие в воспалении при диабетической нефропатии

Цитокин	Роль воспаления в почках при диабете
ICAM-1	Молекула адгезии, облегчающая адгезию лейкоцитов в эндотелии и проникновение в диабетическую почку
VCAM-1	Молекула адгезии, облегчающая адгезию лейкоцитов в эндотелии и проникновение в диабетическую почку
MCP-1	Хемоаттрактант, стимулирующие миграцию макрофагов в диабетическую почку
TNF-	Способствует производству реакционноспособных видов кислорода, индуцирует повреждение клеток и увеличивает проницаемость эндотелия
ИЛ-1	Стимулирует экспрессию молекул клеточной адгезии и профибротических факторов роста и увеличивает проницаемость эндотелия
ИЛ-6	Способствует мезангиальной пролиферации, гломерулярной гипертрофии, производству фибронектина и увеличивает проницаемость эндотелия
ИЛ-18	Увеличивает производство других цитокинов (ICAM-1, ИЛ-1, TNF-) и индуцирует апоптоз эндотелиальных клеток
Адипонектин	Снижает окислительный стресс, продукцию TNF- и лейкоцитарно-эндотелиальной адгезии
Лептин	Вызывает окислительный стресс, воспаление, гипертрофию и пролиферацию сосудистых гладкомышечных клеток и нарушает работу эндотелия
Ресистин	Способствует экспрессии MCP-1, VCAM-1, эндотелина-1 и пролиферации сосудистых гладкомышечных клеток

Примечание. [2].

Фактор некроза ткани (TNF-α) в основном производится моноцитами, макрофагами и Т-клетками. Однако собственные клетки почек также способны продуцировать TNF-α, включая мезангиальные, гломерулярные, эндотелиальные, дендритные и почечные трубчатые клетки [4]. TNF-α участвует в превращении моноцита в макрофаги, снижая СКФ путем гемодинамических изменений [13], а также изменяя эндотелиальную проницаемость [28]. Согласно данным эксперимента, у пациентов с диабетом 2-го типа сывороточный уровень TNF-α в 3-4 раза больше, чем у недиабетических пациентов, при этом эти показатели у пациентов с диабетом с микроальбуминурией выше, чем у лиц с нормальными показателями мочи [54].

Моноцитный хемоаттрактантный протеин 1 (MCP-1) способствует миграции и активации моноцитов и макрофагов [15], повышает экспрессию молекул адгезии и способствует экспрессии других провоспалительных цитокинов [21]. Он продуцируется различными клетками в почках, включая моноцит-макрофаги, мезангиальные клетки, подоциты и трубчатые клетки [14,38]. T. Morii и соавт. [33] наблюдали высокие уровни MCP-1 в моче у пациентов с диабетом 2-го типа и диабетической нефропатией, что коррелирует с

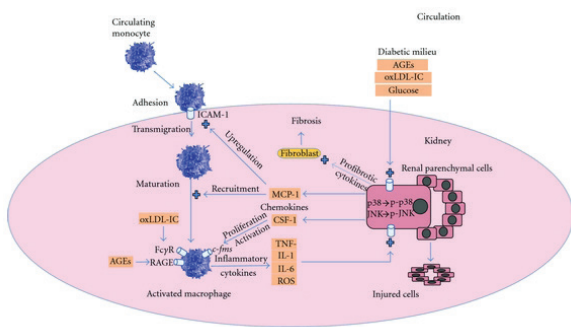


Рисунок. Цикл воспалительных реакций в диабетической почке. Циркулирующие иммунные клетки, такие как моноциты, собираются в диабетической почке из-за активации молекул адгезии, например, ICAM-1. Хемокины (MCP-1) действуют как хемоаттрактанты, способствующие накоплению иммунных клеток в почках. Эти иммунные клетки активируются многочисленными сигналами с помощью CSF-1 – рецептора конечных продуктов гликирования с помощью этих продуктов и рецепторов Fcγ антиоксидантными иммунными комплексами LDL. CSF-1 также способствует созреванию и пролиферации моноцита

эксекрецией альбуминурии и N-ацетил-D-глюкозаминидазы (NAG) в качестве маркера трубчатой травмы [51].

Молекула адгезии сосудистых клеток-1 (VCAM-1) представляет собой еще одну молекулу, участвующую в адгезии лейкоцитов и эндотелия, что облегчает миграцию лейкоцитов в почки во время воспаления. Уровень VCAM-1 увеличивается в почках пациентов с диабетической нефропатией [33].

Во время диабета экспрессия VCAM-1 обнаруживается в сосудистом эндотелии и в клетках, находящихся в почках [34]. Увеличение уровней растворимого VCAM-1 в плазме связано с прогрессированием альбуминурии у пациентов с диабетом 1-го и 2-го типов [25].

Интерлейкин-1. В работах A.F. Rubio-Guegrra и соавт. и J.F. Navarго и соавт. было выявлено повышенная экспрессия ИЛ-1 при экспериментальной диабетической нефропатии [42]. Кроме того, ИЛ-1 способен повышать проницаемость эндотелиальных клеток [8], изменять гломерулярную гемодинамику путем синтеза простагландинов, стимулировать пролиферацию мезангиальных клеток и фибробластов и индуцировать продукцию TGF- β 1 [41].

Интерлейкин-6. ИЛ-6 продуцируется эндотелиальными клетками, лейкоцитами, адипоцитами и мезангиальными клетками. В эксперименте в почках обнаружена избыточная экспрессия ИЛ-6 при диабете, которая коррелирует с гипертрофией почек и экскрецией альбумина [9]. Предполагают, что ИЛ-6 опосредует эндотелиальную проницаемость, мезангиальную пролиферацию и повышенную экспрессию фибробектина [36]. Уровень ИЛ-6 повышается у пациентов с диабетом 1-го и 2-го типов с диабетической нефропатией [45], а уровень ИЛ-6 выше у пациентов с явной протеинурией в отличие от лиц с микроальбуминурией или нормоальбуминурией [3].

Интерлейкин-18. ИЛ-18 является мощным воспалительным цитокином, который индуцирует IFN- γ [39] и продуцирует другие провоспалительные цитокины (ИЛ-1 и TNF- α), обеспечивает повышение активности ICAM-1 [10], а также апоптоз эндотелиальных клеток [34]. Трубочатые эпителиальные клетки являются основным источником ИЛ-18, но в недавних исследованиях показана продукция ИЛ-18 из моноцит-макрофагов и Т-клеток [48,49]. A. Nakamura и соавт. [35] выявили, что уровень сывороточного и мочевого ИЛ-18 увеличиваются у пациентов с диабетом типа 2, коррелируя с экскрецией альбумина в моче.

Адипокины. Адипонектин, лептин и резитин представляют собой цитокины, продуцируемые жировой тканью [11]. Адипонектин регулирует чувствительность к инсулину, а также обладает противовоспалительными и антиоксидантными свойствами. Адипонектин подавляет индуцируемую ФНО-ФП стимуляцию адгезии молекул эндотелиальных клеток и препятствует миграции и адгезии лейкоцитов [40]. При сахарном диабете типа 1 и 2 повышенный уровень адипонектина в сыворотке крови положительно коррелирует как с альбуминурией, так и с креатинином сыворотки [44]. Другое исследование показало, что у пациентов с микро- и макроальбуминурией с диабетом 2-го типа уровень лептина выше, чем у пациентов с нормоальбуминурией [8,21].

Выводы

1. Воспаление играет существенную роль в прогрессировании диабетической нефропатии. Полученные в последние годы данные свидетельствуют о том, что основным движущим фактором в воспалительном ответе при диабете в почках является не адаптивный, а врожденный иммунитет. Основные компоненты этого иммунного ответа (типы инфильтрирующих клеток, цитокины, сигнальные пути) показывают, что элементы диабетической среды (гипергликемия, конечные продукты гликирования,

иммунные комплексы) могут активировать клетки почек посредством индукции стресс-активируемой протеинкиназы, приводя к высвобождению хемокинов и повышению активности молекул клеточной адгезии. Эти события способствуют инфильтрации почек моноцитами и лимфоцитами, которые активируются в диабетической почке и выделяют вредные молекулы, такие как провоспалительные цитокины и реакционноспособные виды кислорода.

2. Лейкоцитарная активность усиливает воспалительный ответ и способствует повреждению клеток и развитию фиброза. Ожидается, что лучшее понимание воспалительной реакции в диабетических почках поможет выбрать новые противовоспалительные стратегии для потенциального лечения диабетической нефропатии.

Литература

1. Abdelsamie S.A., Li Y., Huang Y. et al. Oxidized LDL immune complexes stimulate collagen IV production in mesangial cells via Fc gamma receptors I and III // *Clin. Immunol.* – 2011. – Vol. 139, №3. – P. 258-266.
2. Andy K., Lim H., Gregory H. Tesch. Inflammation in Diabetic Nephropathy // *Hind. Publ. Corpor.* – 2012. – Vol. 2012. – P. 12.
3. Aso Y., Yoshida N., Okumura K.I. et al. Coagulation and inflammation in overt diabetic nephropathy: association with hyperhomocysteinemia // *Clin. Chim. Acta.* – 2004. – Vol. 348, №1-2. – P. 139-145, 2004.
4. Baud L., Ardaillou R. Tumor necrosis factor in renal injury // *Mineral Electrolyte Metab.* – 2005. – Vol. 21, №4-5. – P. 336-341.
5. Centers for Disease Control and Prevention. National diabetes fact sheet: national estimates and general information on diabetes and prediabetes in the United States. Atlanta, GA // US Department of Health and Human Services. – 2014.
6. Chow F.Y., Nikolic-Paterson D.J., Ozols E. et al. "Intercellular adhesion molecule-1 deficiency is protective against nephropathy in type 2 diabetic db/db mice // *J. Amer. Soc. Nephrol.* – 2005. – Vol. 16, №6. – P. 1711-1722.
7. Chow F., Ozols E., Nikolic-Paterson D.J. et al. Macrophages in mouse type 2 diabetic nephropathy: correlation with diabetic state and progressive renal injury // *Kidney Intern.* – 2004. – Vol. 65, №1. – P. 116-128.
8. Clausen P., Jacobsen P., Rossing K. et al. Plasma concentrations of VCAM1 and ICAM-1 are elevated in patients with Type 1 diabetes mellitus with microalbuminuria and overt nephropathy // *Diab. Med.* – 2000. – Vol. 17, №9. – P. 644-649.
9. Coleman D.L., Ruef C. Interleukin-6: an autocrine regulator of mesangial cell growth // *Kidney Intern.* – 1992. – Vol. 41, №3. – P. 604-606.
10. Dai S.M., Matsuno H., Nakamura H. et al. Interleukin-18 enhances monocyte tumor necrosis factor α and interleukin-1 β production induced by direct contact with T lymphocytes: implications in rheumatoid arthritis // *Arthr. Rheum.* – 2004. – Vol. 50, №2. – P. 432-443.
11. Fruehwald-Schultes B., Kern W., Beyer J. et al. Elevated serum leptin concentrations in type 2 diabetic patients with microalbuminuria and macroalbuminuria // *Metabolism: Clin. Exper.* – 1999. – Vol. 48, №10. – P. 1290-1293.
12. Galkina E., Ley K. Leukocyte recruitment and vascular injury in diabetic nephropathy // *J. Amer. Soc. Nephrol.* – 2006. – Vol. 17, №2. – P. 368-377.
13. Gomez-Chiarri M.A., Ortiz J., Lerma L. et al. Involvement of tumor necrosis factor and platelet-activating factor in the pathogenesis of experimental nephrosis in rats // *Lab. Invest.* – 1994. – Vol. 70, №4. – P. 449-459.
14. Gruden G., Setti G., Hayward A. et al. Mechanical stretch induces monocyte chemoattractant activity via an NF- κ B-dependent monocyte chemoattractant protein-1-mediated pathway in human mesangial cells: inhibition by rosiglitazone // *J. Amer. Soc. Nephrol.* – 2005. – Vol. 16, №3. – P. 688-696.
15. Gu L., Tseng S. C., Rollins B.J. Monocyte chemoattractant protein-1 // *Chem. Immunol.* – 1999. – Vol. 72. – P. 7-29.
16. Ha H., Lee H.B. Reactive oxygen species as glucose signaling molecules in mesangial cells cultured under high glucose... // *Kidney Int. Suppl.* – 2000. – Vol. 77. – P. S19-S25.
17. Haider D.G., Peric S., Friedl A. et al. Kidney biopsy in patients with diabetes mellitus // *Clin. Nephrol.* – 2011. – Vol. 76, №3. – P. 180-185.
18. Imani F., Horii Y., Suthanthiran M. et al. Advanced glycosylation endproduct-specific receptors on human and rat T-lymphocytes mediate synthesis of interferon γ : role in tissue remodeling // *J. Exper. Med.* – 1993. – Vol. 178, №6. – P. 2165-2172.
19. Ina K., Kitamura H., Okeda T. et al. Vascular cell adhesion molecule-1 expression in the renal interstitium of diabetic KKAy mice // *Diab. Res. Clin. Pract.* – 1999. – Vol. 44, №1. – P. 1-8.

20. International Diabetes Federation. IDF Diabetes Atlas; 6th ed. – Brussels, Belgium: International Diabetes Federation, 2013.
21. Kato K, Osawa H, Ochi M. et al. Serum total and high molecular weight adiponectin levels are correlated with the severity of diabetic retinopathy and nephropathy // *Clin. Endocrinol.* – 2008. – Vol. 68, №3. – P. 442-449.
22. Kato S, Luycx V.A., Ots M. et al. Renin-angiotensin blockade lowers MCP-1 expression in diabetic rats // *Kidney Intern.* – 1999. – Vol. 56, №3. – P. 1037-1048.
23. Lai K.N., Leung J.C., Tang S.C. The renin-angiotensin system // *Contrib. Nephrol.* – 2011. – Vol. 170. – P. 135-44.
24. Lim A.K., Tesch G.H. Inflammation in diabetic nephropathy // *Mediators Inflamm.* – 2011. – Vol. 157. – P. 146-154.
25. Lopes-Virella M.F., Virella G. The role of immune and inflammatory processes in the development of macrovascular disease in diabetes // *Front. Biosci.* – 2003. – Vol. 8. – P. s750-s768.
26. Ma F.Y., Liu J., Nikolic-Paterson D.J. The role of stressactivated protein kinase signaling in renal pathophysiology // *Braz. J. Med. Biologic. Res.* – 2009. – Vol. 42, №1. – P. 29-37.
27. Mariño E., Cardier J.E. Differential effect of IL-18 on endothelial cell apoptosis mediated by TNF- α and Fas (CD95) // *Cytokine.* – 2003. – Vol. 22, №5. – P. 142-148.
28. Marsden P.A., Brenner B.M. Transcriptional regulation of the endothelin-1 gene by TNF- α // *Amer. J. Physiol. Cell Physiol.* – 1992. – Vol. 262, №4. – P. C854-C861.
29. Melnikov V.Y., Ecdar T., Fantuzzi G. et al. Impaired IL-18 processing protects caspase-1-deficient mice from ischemic acute renal failure // *J. Clin. Invest.* – 2001. – Vol. 107, №9. – P. 1145-1152.
30. Melnikov V.Y., Faubel S., Siegmund B. et al. Neutrophil-independent mechanisms of caspase-1- and IL-18-mediated ischemic acute tubular necrosis in mice // *J. Clin. Invest.* – 2002. – Vol. 110, №8. – P. 1083-1091.
31. Mezzano S., Aros C., Droguett A. et al. NF-kappa B activation and over expression of regulated genes in human diabetic nephropathy // *Nephrol. Dial. Transplant.* – 2004. – Vol. 9, №10. – P. 2505-2512.
32. Mogyoro'si A., Ziyadeh F.N. Update on pathogenesis, markers and management of diabetic nephropathy // *Curr. Opin. Nephrol. Hypertens.* – 1996. – Vol. 5. – P. 243-253.
33. Morii T., Fujita H., Narita T. et al. Association of monocyte chemoattractant protein-1 with renal tubular damage in diabetic nephropathy // *J. Diab. Compl.* – 2003. – Vol. 17, №1. – P. 11-15.
34. Moriwaki Y., Yamamoto T., Shibutani Y. et al. Elevated levels of interleukin-18 and tumor necrosis factor- α in serum of patients with type 2 diabetes mellitus: relationship with diabetic nephropathy // *Metab. Clin. Exper.* – 2003. – Vol. 52, №5. – P. 605-608.
35. Nakamura A., Shikata K., Hiramatsu M. et al. Serum interleukin-18 levels are associated with nephropathy and atherosclerosis in Japanese patients with type 2 diabetes // *Diab. Care.* – 2005. – Vol. 28, №12. – P. 2890-2895.
36. Navarro J.F., Milena J., Mora C. et al. Renal pro-inflammatory cytokine gene expression in diabetic nephropathy: effect of angiotensin-converting enzyme inhibition and pentoxifylline administration // *Amer. J. Nephrol.* – 2007. – Vol. 26, №6. – P. 562-570.
37. Navarro J.F., Mora C., Macía M., García J. Inflammatory parameters are independently associated with urinary albumin in type 2 diabetes mellitus // *Amer. J. Kidney Dis.* – 2003. – Vol. 42, №1. – P. 53-61.
38. Navarro-González J.F., Mora-Fernández C. The role of inflammatory cytokines in diabetic nephropathy // *J. Amer. Soc. Nephrol.* – 2008. – Vol. 19, №3. – P. 433-442.
39. Okamura H., Tsutsui H., Komatsu T. et al. Cloning of a new cytokine that induces IFN- γ production by T-cells // *Nature.* – 1995. – Vol. 378 (6552). – P. 88-91.
40. Ouedraogo R., Gong Y., Berzins B. et al. Adiponectin deficiency increases leukocyte-endothelium interactions via upregulation of endothelial cell adhesion molecules in vivo // *J. Clin. Invest.* – 2007. – Vol. 117, №6. – P. 1718-1726.
41. Royall J.A., Berkow R.L., Beckman J.S. et al. Tumor necrosis factor and interleukin 1 α increase vascular endothelial permeability // *Amer. J. Physiol. Lung Cell. Mol. Physiol.* – 1989. – Vol. 257, №6. – P. L399-L410.
42. Rubio-Guerra A.F., Vargas-Robles H., Lozano Nuevo J.J., Escalante-Acosta B.A. Correlation between circulating adhesion molecule levels and albuminuria in type-2 diabetic hypertensive patients // *Kidney Blood Pressure Res.* – 2009. – Vol. 32, №2. – P. 106-109.
43. Saad A.F., Virella G., Chassereau C. et al. OxLDL immune complexes activate complement and induce cytokine production by MonoMac 6 cells and human macrophages // *J. Lipid Res.* – 2006. – Vol. 47, №9. – P. 1975-1983.
44. Saraheimo M., Teppo A.M., Forsblom C. et al. Diabetic nephropathy is associated with lowgrade inflammation in Type 1 diabetic patients // *Diabetologia.* – 2003. – Vol. 46, №10. – P. 1402-1407.
45. Saraheimo M., Forsblom C., Fagerudd J. et al. Serum adiponectin is increased in type 1 diabetic patients with nephropathy // *Diab. Care.* – 2005. – Vol. 28, №6. – P. 1410-1414.
46. Sassy-Prigent C., Heudes D., Mandet C. et al. Early glomerular macrophage recruitment in streptozotocin induced diabetic rats // *Diabetes.* – 2000. – Vol. 49, №3. – P. 466-475.
47. Seron D., Cameron J.S., Haskard D.O. Expression of VCAM-1 in the normal and diseased kidney // *Nephrol. Dial. Transplant.* – 1991. – Vol. 6, №12. – P. 917-922.
48. Stuyt R.J., Netea L., Geijtenbeek T.B. et al. Selective regulation of intercellular adhesion molecule-1 expression by interleukin-18 and interleukin-12 on human monocytes // *Immunology.* – 2003. – Vol. 110, №3. – P. 329-334.
49. Thomson S.C., Deng A., Bao D. et al. Ornithine decarboxylase, kidney size, and the tubular hypothesis of glomerular hyperfiltration in experimental diabetes // *J. Clin. Invest.* – 2001. – Vol. 107, №2. – P. 217-224.
50. Toyoda M., Najafian B., Kim Y. et al. Podocyte detachment and reduced glomerular capillary endothelial fenestration in human type 1 diabetic nephropathy // *Diabetes.* – 2007. – Vol. 56, №8. – P. 2155-2160.
51. Vesey D.A., Cheung C., Cuttle L. et al. Interleukin-1 β stimulates human renal fibroblast proliferation and matrix protein production by means of a transforming growth factor- β -dependent mechanism // *J. Laborator. Clin. Med.* – 2002. – Vol. 140, №5. – P. 342-350.
52. Viedt C., Orth S. R. Monocyte chemoattractant protein-1 (MCP-1) in the kidney: does it more than simply attract monocytes? // *Nephrol. Dial. Transpl.* – 2002. – Vol. 17, №12. – P. 2043-2047.
53. Wada J., Makino H. Inflammation and the pathogenesis of diabetic nephropathy // *Clin. Sci. (Lond).* – 2013. – Vol. 124, №3. – P. 139-152.
54. Weil E.J., Lemley K.V., Mason C.C. et al. Podocyte detachment and reduced glomerular capillary endothelial fenestration promote kidney disease in type 2 diabetic nephropathy // *Kidney Int.* – 2012. – Vol. 82, №9. – P. 1010-1017.
55. Wójciak-Stothard B., Entwistle A., Garg R., Ridley A.J. Regulation of TNF- α -induced reorganization of the actin cytoskeleton and cell-cell junctions by Rho, Rac, and Cdc42 in human endothelial cells // *J. Cell. Physiol.* – 1998. – Vol. 176, №1. – P. 150-165.

ВОСПАЛЕНИЕ В ДИАБЕТИЧЕСКОЙ НЕФРОПАТИИ

Жаббаров О.О., Саипова Д.С., Эркинова Л.О.

Диабетическая нефропатия представляет собой специфическое поражение почек при сахарном диабете, характеризующееся постепенным склерозированием почечной ткани, что приводит к потере фильтрационной, азотовыделительной и других функций почек. По последним данным, диабетическая нефропатия содержит тяжелый воспалительный элемент, вызванный метаболическими нарушениями, перегрузкой белка и гемодинамическими нарушениями.

Ключевые слова: диабетическая нефропатия, воспаление, провоспалительные цитокины.