

УДК 616.379-008.64:616.633.962.3
<https://doi.org/10.20538/1682-0363-2022-2-33-40>

Маркеры почечного повреждения, липидного обмена и карбонильного стресса у пациентов с сахарным диабетом I типа и разным уровнем альбуминурии

Даренская М.А., Чугунова Е.В., Колесников С.И., Гребенкина Л.А., Семенова Н.В., Никитина О.А., Колесникова Л.И.

Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека (НЦ ПЗСРЧ)
Россия, 664003, г. Иркутск, ул. Тимирязева, 16

РЕЗЮМЕ

Цель – изучение уровня подокаликсина, β -2-микроглобулина, показателей липидного обмена и карбонильного стресса у пациентов с сахарным диабетом (СД) I типа и разным уровнем альбуминурии.

Материалы и методы. Проведено обследование 56 мужчин репродуктивного возраста с СД I типа, разделенных на две группы: 24 пациента с альбуминурией стадии A1 (группа A1) и 32 – с альбуминурией стадии A2 (группа A2). Контрольную группу составили 28 здоровых мужчин. Оценивался уровень почечных маркеров, компонентов липидного обмена и метилглиоксаля (МГ) с использованием иммуноферментных, спектрофотометрических и флюорометрических методов.

Результаты. Установлены более высокие значения медиан общего холестерина, триацилглицеридов и липопротеидов очень низкой плотности в обеих группах с СД I типа. В данных группах отмечались также повышенные значения медианы подокаликсина и основного показателя карбонильного стресса – МГ. Проведенный корреляционный анализ в группе A1 показал наличие зависимости уровня скорости клубочковой фильтрации (СКФ) и креатинина. В группе A2 отмечались связи общепринятых показателей почечного повреждения (соотношения альбумин/креатинин и СКФ) с длительностью заболевания, показателя СКФ с уровнем креатинина и МГ. Уровень подокаликсина в данной группе коррелировал с уровнем β 2-микроглобулина, МГ, показателей липидного обмена; β 2-микроглобулин имел взаимосвязи с параметрами липидного обмена.

Заключение. У мужчин с СД I типа вне зависимости от уровня альбуминурии отмечаются значительно более высокий уровень подокаликсина, увеличенные показатели липидного обмена и МГ, а также наличие тесных взаимосвязей между этими параметрами, что может быть использовано для разработки потенциальных стратегий профилактики и ранней терапии диабетической нефропатии.

Ключевые слова: сахарный диабет I типа, мужчины, альбуминурия, подокаликсин, β -2-микроглобулин, карбонильный стресс, липиды

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Источник финансирования. Исследование выполнено в рамках государственной бюджетной темы ФГБНУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека» «Патофизиологические механизмы и генетико-метаболические предикторы сохранения репродуктивного здоровья и долголетия в различных возрастных, гендерных и этнических группах» № 121022500180-6.

Соответствие принципам этики. Все участники подписали сформированное согласие на участие в исследовании. Исследование одобрено локальным этическим комитетом НЦ ПЗСРЧ (протокол № 8.2 от 2.11.2018).

✉ Даренская Марина Александровна, marina_darenskaya@inbox.ru

Для цитирования: Даренская М.А., Чугунова Е.В., Колесников С.И., Гребенкина Л.А., Семенова Н.В., Никитина О.А., Колесникова Л.И. Маркеры почечного повреждения, липидного обмена и карбонильного стресса у пациентов с сахарным диабетом I типа и разным уровнем альбуминурии. *Бюллетень сибирской медицины*. 2022;21(2):33–40. <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2022-2-33-40>.

Markers of kidney injury, lipid metabolism, and carbonyl stress in patients with type 1 diabetes and different levels of albuminuria

Darenskaya M.A., Chugunova E.V., Kolesnikov S.I., Grebenkina L.A., Semyonova N.V., Nikitina O.A., Kolesnikova L.I.

Scientific Center for Family Health and Human Reproduction Problems
16, Timiryazeva Str., Irkutsk, 664003, Russian Federation

ABSTRACT

The **aim** of this work was to study the levels of podocalyxin and β -2-microglobulin and parameters of lipid metabolism and carbonyl stress in type 1 diabetes mellitus (T1DM) patients with different levels of albuminuria.

Materials and methods. 56 men of reproductive age with T1DM were divided into two groups: 24 patients with stage A1 albuminuria (group A1) and 32 patients with stage A2 albuminuria (group A2). The control group consisted of 28 healthy men. The levels of renal function markers, lipid metabolism parameters, and methylglyoxal were assessed using enzyme immunoassay and spectrophotometric and fluorometric methods.

Results. Higher values for total cholesterol, triacylglycerol, and very-low-density lipoprotein medians in both groups A1 and A2 were found. In these groups, increased podocalyxin and methylglyoxal medians were revealed. Correlation analysis in the group A1 showed the presence of a relationship between the glomerular filtration rate (GFR) and creatinine. In the group A2, correlations between the generally accepted parameters of kidney injury (the albumin / creatinine ratio and GFR) and the duration of the disease and between GFR and the creatinine and methylglyoxal levels in the blood were identified. The podocalyxin level in this group correlated with the β -2-microglobulin and methylglyoxal levels and lipid metabolism parameters. The level of β 2-microglobulin correlated with the lipid metabolism parameters.

Conclusion. Regardless of the level of albuminuria, men with T1DM had significantly increased levels of podocalyxin, lipid metabolism parameters, and methylglyoxal, as well as strong relationships between these parameters. The data of this study can be used for development of potential strategies for prevention and early treatment of diabetic nephropathy.

Keywords: type 1 diabetes mellitus, men, albuminuria, podocalyxin, β -2-microglobulin, carbonyl stress, lipids

Conflict of interest. The authors declare the absence of obvious or potential conflicts of interest related to the publication of this article.

Source of financing. The study was carried out within the state budget theme of the Scientific Center for Family Health and Human Reproduction Problems “Pathophysiological mechanisms and genetic and metabolic predictors of maintaining reproductive health and longevity in various age, gender, and ethnic groups” No. 121022500180-6.

Conformity with the principles of ethics. All participants signed an informed consent to take part in the study. The study was approved by the local Ethics Committee at the Scientific Center for Family Health and Human Reproduction Problems (Protocol No. 8.2 of 02.11.2018).

For citation: Darenskaya M.A., Chugunova E.V., Kolesnikov S.I., Grebenkina L.A., Semyonova N.V., Nikitina O.A., Kolesnikova L.I. Markers of kidney injury, lipid metabolism, and carbonyl stress in patients with type 1 diabetes and different levels of albuminuria. *Bulletin of Siberian Medicine*. 2022;21(1):33–40. <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2022-2-33-40>.

ВВЕДЕНИЕ

Сахарный диабет (СД) считается крайне актуальной проблемой современности по причине развития многочисленных осложнений. Важное место в их числе принадлежит диабетической нефропатии (ДН), которая приводит к ранней инвалидизации и летальности больных [1, 2]. Частота встречаемости ДН среди пациентов с СД I типа составляет 20,1% [3]. Диабетическая нефропатия представлена комплексом поражений артерий, артериол, клубочков и канальцев почек, часто приводит к развитию диффузного или узелкового гломерулосклероза, а впоследствии – к развитию хронической почечной недостаточности [4].

Диабетическая нефропатия развивается вследствие множества факторов, среди которых выделяют метаболические (гипергликемия, гиперлипидемия) и гемодинамические [2, 4]. Прогрессированию ДН способствуют плохой гликемический контроль и наследственная предрасположенность [1]. Гипергликемия может оказывать негативное влияние на почечные структуры посредством ряда факторов: активацию сорбитолового пути метаболизма глюкозы, увеличение синтеза диацилглицерола, накопление в тканях продуктов неферментативного гликозилирования белков и липидов и т.д. [5, 6]. Классически принято выделять несколько стадий развития ДН, однако, установлено, что изменения в тканях почек у пациентов с СД имеют место уже в условиях нормальной экскреции альбумина с мочой [7]. По данной причине особенно актуальным становится выяснение механизмов, способствующих ранним изменениям почечных структур при СД. В данный момент выделены основные группы новых потенциальных почечных маркеров: тубулярные маркеры, маркеры повреждения подоцитов, факторы роста, иммуновоспалительные факторы, продукты обмена внеклеточного матрикса, позволяющие прогнозировать развитие ДН с высокой специфичностью и чувствительностью [8].

Карбонильный стресс – это состояние, которое сопровождается ростом содержания карбонильных соединений, таких как альдегиды, кетоны, карбоновые кислоты, углеводы и т.д. Большая часть соединений данной природы, это альдегиды – малоновый диальдегид, 4-гидроксиноненаль, глиоксаль, метилглиоксаль (МГ), акролеины и т.д. [9]. В большинстве своем реакции, в которых происходит синтез альдегидов, протекают с участием свободных радикалов либо связаны с использованием продуктов свободно-радикального окисления, что обуславливает тесную причинно-следственную взаимосвязь между

карбонильным и окислительным стрессом [10]. В настоящее время доказано, что карбонильные соединения в условиях СД могут длительно накапливаться в организме. В совокупности с дополнительными патогенетическими механизмами это приводит к развитию серьезных дисрегуляционных процессов в почках [11, 12].

Несмотря на имеющиеся исследования, до сих пор недостаточно знаний о взаимосвязях различных факторов почечного повреждения и показателей карбонильного стресса в условиях развития СД I типа. В связи с этим целью исследования явилось изучение уровня подокаликсина, β -2-микроглобулина, показателей липидного обмена и карбонильного стресса у пациентов с СД I типа и разным уровнем альбуминурии.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В работе использованы данные 56 пациентов с СД I типа молодого репродуктивного возраста (средний возраст $30,25 \pm 8,51$ года), имеющих неудовлетворительный гликемический профиль. Данная группа в соответствии с последней классификацией была разделена на две подгруппы: пациенты с уровнем альбуминурии A1 (первая группа) ($n = 26$, средний возраст $29,38 \pm 9,78$ года) и пациенты с уровнем альбуминурии A2 (вторая группа) ($n = 32$, средний возраст $30,88 \pm 7,54$ года) [13]. По длительности заболевания, уровню гликозилированного гемоглобина (HbA1c), гликемическому профилю средние показатели данных групп не отличались между собой ($p > 0,05$).

Обследование пациентов включало комплексную оценку клинических и лабораторных данных. Производилась оценка гликемического профиля (глюкоза крови натощак, постпрандиальный уровень глюкозы – через 2 ч после еды). Концентрацию HbA1c определяли с помощью метода жидкостной ионообменной высокоэффективной хроматографии на анализаторе D-10 (Bio-Rad, США). При диагностике использовали методы оценки ранних повреждений почек (расчет скорости клубочковой фильтрации (СКФ), определение содержания альбумина, соотношения альбумин/креатинин в моче). Содержание альбумина и соотношения альбумин/креатинин в моче определялось на биохимическом анализаторе SYNCHRON CX9 PRO (Beckman Coulter, США) иммунотурбидиметрическим методом. Скорость клубочковой фильтрации рассчитывалась по формуле СКД–ЕРІ (мл/мин/1,73 м²).

Материалом исследования служили сыворотка и моча. Уровень подокаликсина в моче определяли иммуноферментным методом с помощью коммерче-

ского набора Podocalyxin ELISA Kit (США), уровень β -2-микроглобулина в моче – с помощью коммерческого набора Beta-2-microglobulin (БиоХимМак, Россия). Содержание общего холестерина (ОХС), холестерина липопротеидов высокой плотности (ХСЛПВП) и триацилглицеридов (ТАГ) в сыворотке крови определяли с использованием коммерческих наборов Bio Systems (Испания). Измерения производили на биохимическом анализаторе SYNCHRON CX9 PRO (BECKMAN COULTER, США). Уровень холестерина липопротеидов очень низкой плотности (ХСЛПОНП) вычисляли с помощью формулы $\text{ХСЛПОНП} = \text{ТАГ}/2,2$; холестерина липопротеидов низкой плотности (ХСЛПНП) по формуле $\text{ХСЛПНП} = \text{ОХС} - (\text{ХСЛПВП} + \text{ХСЛПОНП})$. Содержание показателя карбонильного стресса – МГ в сыворотке крови определяли с помощью коммерческого набора Human Methylglyoxal ELISA Kit (США). Иммуноферментный анализ осуществляли на микропланшетном ридере MultiSkan ELX808 (BioTek, США).

Данная работа выполнена с использованием оборудования ЦКП «Центр разработки прогрессивных персонализированных технологий здоровья» ФГБНУ НЦ ПЗСРЧ (г. Иркутск).

Для статистической обработки полученных результатов применялся пакет программ Statistica 8,0 (StatSoft Inc., США). На первом этапе производили определение нормальности распределения признаков (визуально-графический метод и критерии согласия Колмогорова – Смирнова с поправкой Лиллиефорса и Шапиро – Уилка). Проверка равенства генеральных дисперсий осуществлялась с помощью критерия Фишера (F-test). Далее, вследствие отличия выборки от нормального распределения, использовали непараметрический критерий Манна – Уитни. Для представления результатов приводили описательные статистики: медиану и интерквартильный размах $Me [Q_1-Q_3]$. Для корреляционного анализа использовался метод Спирмена. Критический уровень значимости принимался за 5% ($p = 0,05$).

РЕЗУЛЬТАТЫ

Анализ содержания липидов в сыворотке крови у пациентов с СД I типа в группах с различным уровнем альбуминурии представлен в табл. 1.

Согласно полученным данным, в группе А1 зафиксированы более высокие значения медианы ОХС ($p = 0,005$), ТАГ ($p = 0,007$) и ХСЛПОНП ($p = 0,007$) относительно контроля (см. табл. 1). Группа А2 отличалась от контрольных значений также более высокими показателями ОХС ($p = 0,001$), ТАГ ($p = 0,022$), ХСЛПОНП ($p = 0,022$). В отношении

остальных показателей статистически значимых различий в исследуемых группах не выявлено ($p > 0,05$) (см. табл. 1).

Таблица 1

Содержание липидов в сыворотке крови у больных с СД I типа с различным уровнем альбуминурии, $Me [Q_1-Q_3]$			
Показатель, ммоль/л	Контрольная группа	Группа А1	Группа А2
ОХС	4,21 [3,74–4,58]	4,6 [4,15–5,18]*	4,65 [4,15–5,5]*
ТАГ	0,66 [0,47–0,93]	1 [0,8–1,55]*	1,2 [0,8–1,8]*
ХСЛПВП	1,28 [1,00–1,4]	1,39 [1,1–1,5]	1,3 [1–1,7]
ХСЛПНП	2,47 [2,22–2,99]	2,44 [1,96–2,86]	2,37 [1,98–2,9]
ХСЛПОНП	0,3 [0,21–0,42]	0,46 [0,36–0,71]*	0,55 [0,36–0,82]*

* Здесь и табл. 2 статистически значимые различия с контрольной группой ($p < 0,05$).

Далее в группах А1 и А2 измерялись уровни экскреции с мочой маркеров почечного повреждения (рис. 1). Установлены более высокие значения подокаликсина в группах А1 ($p = 0,003$) и А2 ($p = 0,004$). Значимых различий в отношении β 2-микроглобулина не выявлено ($p > 0,05$).

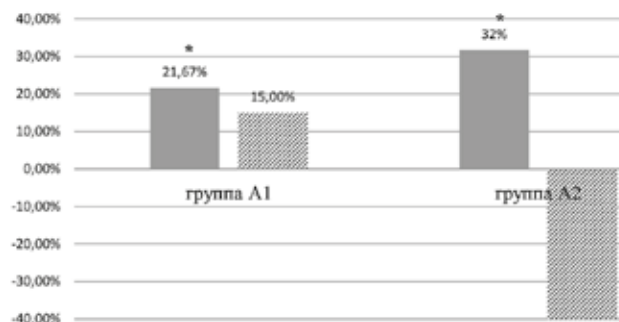


Рис. 1. Уровень экскреции с мочой подокаликсина и β -микроглобулина у больных СД I типа с различным уровнем альбуминурии, %; * статистически значимые различия с контрольной группой ($p < 0,05$). Значения контроля взяты за 0%

В таблице 2 представлены результаты оценки концентрации основного показателя карбонильного стресса – МГ в сыворотке крови у пациентов с СД I типа. Обнаружено, что у пациентов группы А1 в сравнении с контролем отмечаются более высокие значения медианы метилглиоксаля ($p = 0,031$). В группе А2 зафиксированы подобные различия ($p < 0,001$) в сравнении с контролем.

Таблица 2

Концентрация МГ, нг/мл, в сыворотке крови у больных с СД I типа и различным уровнем альбуминурии, $Me [Q_1-Q_3]$		
Контрольная группа	Группа А1	Группа А2
2,14 [1,02–3,67]	3,24 [2,6–3,51]*	3,46 [2,9–4,21]*

Корреляционный анализ, проведенный в группе А1, показал наличие единственной взаимосвязи СКФ с креатинином ($r = -0,79$; $p = 0,0001$). Группа А2 характеризовалась взаимосвязями длительности заболевания и соотношения альбумин/креатинин ($r = 0,47$; $p = 0,018$), показателя СКФ с уровнем креатинина в крови ($r = -0,44$; $p = 0,027$) и уровнем МГ ($r = 0,64$; $p = 0,043$). Уровень подокаликсина в данной группе находился в зависимости от уровня другого почечного маркера – β 2-микроглобулина ($r = 0,47$; $p = 0,018$), а также от уровня МГ ($r = 0,52$; $p = 0,008$). Кроме того, подокаликсин обнаруживал зависимости с показателями липидного обмена – ОХС ($r = 0,42$; $p = 0,036$), ТАГ ($r = 0,41$; $p = 0,04$), ХСЛПОНП ($r = 0,41$; $p = 0,04$); β 2-микроглобулин имел взаимосвязи с ОХС ($r = 0,52$; $p = 0,007$), ТАГ ($r = 0,42$; $p = 0,035$), ХСЛПОНП ($r = 0,42$; $p = 0,035$). В группе А2 отмечались также многочисленные зависимости параметров липидного обмена между собой и с остальными показателями: ОХС – ТАГ ($r = 0,62$; $p = 0,001$), ОХС – ЛПОНП ($r = 0,62$; $p = 0,001$), ТАГ – ХСЛПОНП ($r = -0,6$; $p = 0,002$), ХСЛПОНП – ХСЛПВП ($r = -0,6$; $p = 0,002$), ХСЛПВП – креатинин ($r = -0,43$; $p = 0,032$).

ОБСУЖДЕНИЕ

Оценка содержания липидов в сыворотке крови в исследуемых группах показала незначительный рост ОХС, ТАГ и ХСЛПОНП в группах А1 и А2. В настоящее время гиперлипидемия рассматривается как отдельный серьезный фактор прогрессирования ДН вследствие прямой взаимосвязи комплексных липидных нарушений с процессом формирования гломерулосклероза [4, 14]. В нашем исследовании значительных изменений в содержании липидов в обеих группах не наблюдалось, хотя определенная тенденция имеется. В качестве отдельно нефротоксического фактора гиперлипидемия стала рассматриваться совсем недавно, при этом проведена четкая параллель между процессами гломерулосклероза и атеросклерозом сосудов [15]. Выяснено, что окисленные липопротеины низкой плотности, ростовые факторы и цитокины увеличивают синтез компонентов мезангиального матрикса, ускоряя склерозирование клубочков, что способствует прогрессированию ДН [4].

Анализ уровня экскреции с мочой подокаликсина и β -микроглобулина в исследуемых группах показал наличие статистически значимых изменений только в отношении подокаликсина. Нами отмечено, что экскреция его с мочой была повышена в обеих группах относительно контроля, при этом в группе А2 – более интенсивно. Подокаликсин представляет собой специфический белок, экспрессирующийся

на поверхности подоцитов [16]. Экспериментальные исследования на моделях формирования ДН показали, что повреждение подоцитов играет ведущую роль в нарушениях проницаемости фильтрационного барьера и развитии гломерулосклероза, при этом происходит значительное смещение подоцитов в мочевое пространство [17].

В настоящее время убедительно доказана связь между количеством подоцитов в моче и почечными заболеваниями – нефропатией, системным нефритом, фокальным сегментарным гломерулосклерозом и др. [18]. Данный показатель отражает повреждения клубочкового аппарата почек, при этом происходит усиленное выделение подоцитов с мочой [19]. Исследования ряда авторов показали, что подоцитурия развивается у 74% больных с нормоальбуминурией и 54% с микроальбуминурией, с одинаковой частотой при I и II типах СД [20]. Указанные данные свидетельствуют в пользу того, что подоциты при СД повреждаются гораздо раньше нарушений проницаемости почечного фильтра, т.е. проходит две стадии альбуминурии [21]. Таким образом, наши данные подтверждают ранее проведенные исследования о росте этого показателя у больных с ДН [19, 20].

В отношении другого показателя – β -микроглобулина, в обеих группах значимых изменений не выявлено. Данный параметр характеризует повреждение почечных канальцев, и, таким образом, можно констатировать, что ярко выраженных изменений подобного рода у больных выявлено не было.

В отношении показателя карбонильного стресса – МГ у мужчин с СД I типа отмечались повышенные значения как в группе А1, так и в группе А2. Метилглиоксаль относится к карбонильным соединениям, предшественникам гликотоксина, формирующихся в результате неферментативной реакции Майяра [10, 12, 22]. Так, в условиях хронической гипергликемии отмечается значительный рост содержания внутриклеточной глюкозы, активируются патологические пути ее метаболических превращений наряду с недостаточной утилизацией [6]. Данные процессы совместно с реакциями окислительного стресса приводят к образованию стабильных продуктов Амадори из обратимых нестабильных оснований Шиффа. Продукты Амадори в ходе реакций превращаются во флуоресцентные протеины, гликотоксины, так называемые конечные продукты гликирования (КПГ).

Выяснено, что последние накапливаются, медленно разлагаются и сохраняются в течение длительного времени в сосудистом русле, даже при условии дальнейшей стабилизации уровня глюкозы – механизм «метаболической памяти» [12, 23]. Конечные

продукты гликирования участвуют в сшивке длительно живущих белков, что способствует жесткости сосудистой стенки [23]. Показана их роль в модификации митохондриальных белков, соответственно, нарушении функции митохондрий, гиперпродукции свободных радикалов [10]. В связи с этим МГ рассматривают в качестве важного биомаркера диабетических осложнений из-за его близкой связи с процессами гликирования, дисфункцией β -клеток, инсулинорезистентностью [24]. Установлено, что количество КПП прямо пропорционально связано с уровнем глюкозы в крови, даже умеренное ее повышение приводит к росту КПП.

Метилглиоксаль считается наиболее реакционным среди КПП вследствие его прямого участия в нарушении секреции и функции инсулина, а также процессах передачи сигналов. Имеются данные о том, что собственный рецептор КПП – RAGE, имеющийся на поверхности клеток, может служить важной мишенью терапевтического воздействия при наличии хронической болезни почек у больных СД, его блокада приводила к замедлению прогрессирования сосудистых осложнений [22]. Так, у мышей с нокаутом рецепторов к КПП отмечалось меньше функциональных повреждений почечных структур [23]. Также было выяснено, что увеличение уровня КПП тесно связано с различными структурно-функциональными изменениями, характерными для диабетической нефропатии, в частности с таким показателем, как СКФ [12, 22]. Считают также, что формирование митохондриальных КПП является необратимым феноменом, лежащим в основе механизма «метаболической памяти» через образование активных форм кислорода, что, в свою очередь, может способствовать развитию повреждающих эффектов в ДНК митохондрий и подавлению функционирования дыхательной цепи [24, 25].

Таким образом, повышение концентрации МГ в крови пациентов с СД I типа и начальным уровнем альбуминурии может служить неблагоприятным признаком развития СД, в условиях же А2 – отражением потенциальной роли карбонильного стресса в развитии ДН. При проведении корреляционного анализа в группе с начальным уровнем альбуминурии была обнаружена закономерная взаимосвязь СКФ с креатинином. В условиях развития второй стадии альбуминурии отмечались связи общепринятых показателей почечного повреждения (соотношения альбумин/креатинин и СКФ) с длительностью заболевания. Подокаликсин обнаруживал тесную связь с МГ, что может указывать на весомый вклад гликотоксинов в ме-

ханизмы повреждения почек при развитии альбуминурии.

Данный факт подтверждался и выявленной взаимосвязью метилглиоксала с СКФ. Хотя по средним значениям изменений в отношении β -микроглобулина в группе А2 не отмечалась связь данного показателя с подокаликсином, что свидетельствует о сходстве их действия в разных отделах почечного аппарата. Обращает на себя внимание сходство зависимостей подокаликсина и β -микроглобулина с содержанием липидов (ОХС, ТАГ и ХСЛПОНП), что, вероятно, может быть обусловлено значительным вкладом указанных компонентов в прогрессирование ДН.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Можно констатировать, что у мужчин с СД I типа отмечается увеличение подокаликсина, свидетельствующего о повреждениях клубочкового аппарата почек, а также регистрируется развитие карбонильного стресса. Данные нарушения касаются и стадии А1, когда ярко выраженных изменений функционирования почечных структур еще не происходит. Это подтверждает мнение о том, что даже на ранних стадиях заболевания создаются условия для активизации негативных факторов и прогрессирования диабетических осложнений. Это может быть использовано для разработки потенциальных стратегий профилактики и терапии развития диабетической нефропатии.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

1. Selby N.M., Taal M.W. An updated overview of diabetic nephropathy: diagnosis, prognosis, treatment goals and latest guidelines. *Diabetes, Obesity and Metabolism*. 2020;22:3–15. DOI: 10.1111/dom.14007.
2. Рыжикова Ю.А., Ворожцова И.Н., Саприна Т.В., Завадовская В.Д., Меринов А.Б., Кулагина И.В. Характеристика сердечной формы белка, связывающего жирные кислоты, интерлейкинов-6 и -8 как альтернативных маркеров прогрессирования диабетической нефропатии у пациентов с сахарным диабетом 1-го типа. *Бюллетень сибирской медицины*. 2015;14(5):61–72. DOI: 10.20538/1682-0363-2015-5-61-72.
3. Дедов И.И., Шестакова М.В., Майоров А.Ю., Шамхалова М.Ш., Никонова Т.В., Сухарева О.Ю., Пекарева Е.В. и др. Сахарный диабет I типа у взрослых. *Сахарный диабет*. 2020;23(S1):42–112. DOI: 10.14341/DM23S1.
4. Жариков А.Ю., Щекочихина Р.О. Диабетическая нефропатия. Современный взгляд на проблему. *Бюллетень медицинской науки*. 2018;2(10):24–31.
5. Vodošek Hojs N., Bevc S., Ekart R., Hojs R. Oxidative stress markers in chronic kidney disease with emphasis on diabetic nephropathy. *Antioxidants*. 2020;9(10):925. DOI: 10.3390/antiox9100925.

6. Даренская М.А., Колесникова Л.И., Колесников С.И. Окислительный стресс: патогенетическая роль в развитии сахарного диабета и его осложнений, терапевтические подходы к коррекции. *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины*. 2021;171(2):136–149. DOI: 10.47056/0365-9615-2021-171-2-136-149.
7. Шестакова М.В. Сахарный диабет и хроническая болезнь почек: возможности прогнозирования, ранней диагностики и нефропротекции в XXI веке. *Сахарный диабет*. 2016;6:84–88. DOI: 10.17116/terarkh201688684-88.
8. Kolesnikova L.I., Chugunova E.V., Darenkaya M.A., Grebenkina L.A. Modern markers of renal damage in diabetes mellitus. *International Journal of Biomedicine*. 2020;10(1):9–15. DOI: 10.21103/Article10(1)_RA1.
9. Давыдов В.В., Божков А.И. Карбонильный стресс как неспецифический фактор патогенеза (обзор литературы и собственных исследований). *Журнал Національної академії медичних наук України*. 2014;20(1):25–34.
10. Lankin V.Z., Tikhaze A.K., Konovalova G.G., Odinokova O.A., Doroshuk N.A., Chazova I.E. Oxidative and carbonyl stress as a factors of the modification of proteins and DNA destruction in diabetes. *Ter. Arkh.* 2018;90(10):46–50. DOI: 10.26442/terarkh201890104-50.
11. Hirakawa Y., Tanaka T., Nangaku M. Mechanisms of metabolic memory and renal hypoxia as a therapeutic target in diabetic kidney disease. *Journal of Diabetes Investigation*. 2017;8(3):261–271. DOI: 10.1111/jdi.12624.
12. Черников А.А., Северина А.С., Шамхалова М.Ш., Шестакова М.В. Роль механизмов «метаболической памяти» в развитии и прогрессировании сосудистых осложнений сахарного диабета. *Сахарный диабет*. 2017;20(2):126–134. DOI: 10.14341/7674.
13. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом; под ред. И.И. Дедова, М.В. Шестаковой, А.Ю. Майорова. 9-й выпуск (дополненный). *Сахарный диабет*. 2019;22 (S1):212. DOI: 10.14341/DM221S1.
14. Sahoo M.K., Gnudi L. Diabetic nephropathy: an overview. *Diabetic Nephropathy*. 2020;2067:3–7. DOI: 10.1007/978-1-4939-9841-8_1.
15. Lassén E., Daehn I.S. Molecular mechanisms in early diabetic kidney disease: glomerular endothelial cell dysfunction. *International Journal of Molecular Sciences*. 2020;21(24):9456. DOI: 10.3390/ijms21249456.
16. Лебедева Н.О., Викулова О.К. Маркеры доклинической диагностики диабетической нефропатии у пациентов с сахарным диабетом I типа. *Сахарный диабет*. 2012; 2:38–45.
17. Shankland S.J. Podocyte's response to injury: role in proteinuria and sclerosis. *Kidney Int*. 2006;69(12):2131–2147. DOI: 10.1038/sj.ki.5000410.
18. Campbell K.N., Tumlin J.A. Protecting podocytes: a key target for therapy of focal segmental glomerulosclerosis. *American Journal of Nephrology*. 2018;47(1):14–29. DOI: 10.1159/000481634.
19. Wang R., Yao C., Liu F. Association between Renal Podocalyxin Expression and Renal Dysfunction in Patients with Diabetic Nephropathy: A Single-Center, Retrospective Case-Control Study. *BioMed Research International*. 2020;2020:7350781. DOI: 10.1155/2020/7350781.
20. Щукина А.А., Бобкова И.Н., Шестакова М.В., Викулова О.К., Зураева З.Т., Михалева О.В. Экскреция с мочой маркеров повреждения подоцитов у больных сахарным диабетом. *Терапевтический архив*. 2015;87(10):62–66. DOI: 10.17116/terarkh2015871062-66.
21. Lioudaki E., Stylianou K.G., Petrakis I., Kokologiannakis G., Passam A., Mikhailidis D.P. et al. Increased urinary excretion of podocyte markers in normoalbuminuric patients with diabetes. *Nephron*. 2015;131(1):34–42. DOI: 10.1159/000438493.
22. Ларина И.И., Северина А.С., Шамхалова М.Ш., Егорова Д.Н., Никанкина Л.В., Сазонова Н.И. и др. Осложнения хронической болезни почек у пациентов с сахарным диабетом I типа после сочетанной трансплантации почки и поджелудочной железы – потенциальная роль окислительного стресса и конечных продуктов гликирования. *Сахарный диабет*. 2019;22(5):405–416. DOI: 10.14341/DM10312.
23. Rabbani N., Thornalley P.J. The critical role of methylglyoxal and glyoxalase 1 in diabetic nephropathy. *Diabetes*. 2014;63(1):50–52. DOI: 10.2337/db13-1606.
24. Hirakawa Y., Tanaka T., Nangaku M. Mechanisms of metabolic memory and renal hypoxia as a therapeutic target in diabetic kidney disease. *Journal of Diabetes Investigation*. 2017;8(3):261–271. DOI: 10.1111/jdi.12624.
25. Колесникова Л.И., Даренская М.А., Колесников С.И. Свободнорадикальное окисление: взгляд патофизиолога. *Бюллетень сибирской медицины*. 2017;16(4):16–29. DOI: 10.20538/1682-0363-2017-4-16-29.

Вклад авторов

Даренская М.А. – концепция и дизайн исследования, статистическая обработка и анализ результатов, написание и редактирование текста. Чугунова Е.В. – обследование пациентов, сбор и обработка клиничко-лабораторных данных, анализ статистических данных, написание текста статьи. Колесников С.И. – концепция и дизайн исследования, анализ результатов, написание и окончательное редактирование текста статьи. Гребенкина Л.А. – сбор и обработка клиничко-лабораторных данных. Семенова Н.В. – анализ результатов, сбор и обработка клиничко-лабораторных данных. Никитина О.А. – получение, сбор и обработка клиничко-лабораторных данных. Колесникова Л.И. – концепция и дизайн исследования, анализ результатов, написание и редактирование текста статьи. Все авторы внесли значимый вклад в проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию статьи перед публикацией.

Информация об авторах

Даренская Марина Александровна – д-р биол. наук, вед. науч. сотрудник, лаборатория патофизиологии, НЦ ПЗСРЧ, г. Иркутск, marina_darenskaya@inbox.ru, <http://orcid.org/0000-0003-3255-2013>

Чугунова Елена Владимировна – аспирант, НЦ ПЗСРЧ, г. Иркутск, iphhr@sbamsr.irk.ru, <http://orcid.org/0000-0002-2546-6320>

Колесников Сергей Иванович – д-р мед. наук, профессор, академик РАН, гл. науч. сотрудник, НЦ ПЗСРЧ, г. Иркутск, iphhr@sbamsr.irk.ru, <http://orcid.org/0000-0003-2124-6328>

Гребенкина Людмила Анатольевна – д-р биол. наук, гл. науч. сотрудник, лаборатория патофизиологии, НЦ ПЗСРЧ, г. Иркутск, iphhr@sbamsr.irk.ru, <http://orcid.org/0000-0002-1263-5527>

Семенова Наталья Викторовна – д-р биол. наук, вед. науч. сотрудник, лаборатория патофизиологии, НЦ ПЗСРЧ, г. Иркутск, iphhr@sbamsr.irk.ru, <http://orcid.org/0000-0002-6512-1335>

Никитина Ольга Андреевна – канд. биол. наук, мл. науч. сотрудник, лаборатория патофизиологии, НЦ ПЗСРЧ, г. Иркутск, iphhr@sbamsr.irk.ru, <http://orcid.org/0000-0003-1926-9694>

Колесникова Любовь Ильинична – д-р мед. наук, профессор, академик РАН, науч. руководитель НЦ ПЗСРЧ, г. Иркутск, iphhr@sbamsr.irk.ru, <http://orcid.org/0000-0003-3354-2992>

(✉) **Даренская Марина Александровна**, marina_darenskaya@inbox.ru

Поступила в редакцию 10.09.2021;
одобрена после рецензирования 20.09.2021;
принята к публикации 24.12.2021