

8. Краснов М.М., Шмырева В.Ф., Переверзина О.К., Шеринев В.В. Перспективы применения декомпрессионных операций на зрительном нерве при атрофиях сосудистого генеза // Вестн. офтальм. — 1990. — Т. 106, №4. — С. 22-24.

9. Линник Л.Ф., Шпак А.А., Оглезнева О.К. и др. Неинвазивная электрическая и магнитная стимуляция в лечении патологии органа зрения (восьмилетний опыт клинического использования) // Офтальмохирургия. — 1996. — №3. — С. 24-26.

10. Лоуренс Д.Р., Бенитт П.Н. Клиническая фармакология. — М.: Медицина, 1991. — Т. 2. — С. 219-221.

11. Мироненко Т.В., Чумак Е.В., Лозова С.Ф. Неврологические синдромы хронического алкоголизма // Междун. неврол. ж. — 2010. — №6. — С. 89-92.

12. Можеренков В.П., Шамсула Базаи. Токсическое поражение органа зрения // Вестн. офтальм. — 1996. — №1. — С. 54-55.

13. Немцев Г.И. Ранняя дифференциальная диагностика патологии сетчатки и зрительного нерва. — М., 1994. — 16 с.

14. Никифоров А.С., Гусева М.Р. Нейроофтальмология. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008. — С. 518-523.

15. Петруня А.М., Скальба И.М. Поражение органа зрения у пациентов, злоупотребляющих алкоголем //

Офтальм. ж. — 1995. — №1. — С. 63.

16. Прокофьева Е.Ю., Балясникова И.В., Сидоров П.И., Соловьёв А.Г. Системный подход в оценке тяжести алкогольных поражений зрительного нерва // Эколог. чел. — 2006. — №12. — С. 35-37.

17. Рубаев А.Ю., Тагаева И.Р., Хетагурова Л.Г. Этиология и патогенез атрофии зрительного нерва // Владикавказ. мед.-биол. вестн. — 2011. — Т. 12, №19. — С. 109-116.

18. Степаненко Г.В., Явтушенко В.Ф., Коротнева Е.Н. Клиническая характеристика поражений сетчатки и зрительного нерва у больных с хронической алкогольной итосикацией // Украин. ж. екстремал. мед. ім. Г.О. Можаяева. — 2005. — Т. 6, №1. — С. 100.

19. Терещенко И.В. Спорные вопросы дифференциальной диагностики атрофии зрительного нерва при первичном поражении органа зрения и симптоматической атрофии // Вестн. офтальм. — 2011. — №2. — С. 54-55.

20. Шульпина Н.Б., Рожнов В.Е., Галиаскарова Ф.Р. Алкогольная интоксикация и орган зрения // Вестн. офтальм. — 1987. — №1. — С. 62-65.

21. Tufan A.C., Abban G., Akdogan I. et al. The effect of in ovo ethanol exposure on retina and optic nerve in a chick embryo model system // *Reprod. Toxicol.* — 2007. — Vol. 23, N 1. — P. 75-82.

УДК 616.379-008.64: 618.3: 616.15: 612.017.1

006

## РОЛЬ ВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ЦИТОКИНОВ ПРИ ДИАБЕТИЧЕСКОЙ НЕФРОПАТИИ У БЕРЕМЕННЫХ С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 1-ГО ТИПА

Гульназ Рашидовна Газизова\*

Казанский государственный медицинский университет

### Реферат

Диабетическая нефропатия — одно из наиболее частых и прогностически неблагоприятных осложнений при беременности у больных сахарным диабетом. Сочетание беременности и некомпенсированного сахарного диабета с такими осложнениями, как диабетическая нефропатия, диабетическая ретинопатия, диабетическая полиневропатия, ведёт к чрезмерному образованию провоспалительных цитокинов, тромбозам и ишемическим некрозам в структуре фетоплацентарных тканей, а недостаточное поступление в кровотоки цитокинов, обладающих иммуносупрессивными эффектами в отношении воспалительных реакций, усугубляет тяжесть патологического состояния. Данный механизм может быть одной из причин угрозы прерывания беременности и невынашивания плода на ранних сроках у женщин, страдающих сахарным диабетом. Длительное время ведущие роли в формировании диабетической нефропатии отводили гипергликемии, дислипидемии, оксидативному стрессу, а также артериальной и почечной внутриклубочковой гипертензии. Диабетическую нефропатию относили к неиммунным, невоспалительным процессам. В настоящее время диабетическую нефропатию рассматривают как ряд воспалительных реакций с участием воспалительных цитокинов и хемокинов, заключающихся в миграции моноцитов/макрофагов в почки и развитии гломерулярного и интерстициального фиброза. Проведённые в последние годы исследования доказывают участие иммуновоспалительных реакций в развитии диабетического поражения почек и подтверждают, что у больных сахарным диабетом присутствует дисбаланс в содержании факторов, регулирующих обмен коллагена, даже на стадии обратимых нарушений функций почек — микроальбуминурии. Выявлена тесная взаимосвязь между наличием гипергликемии, повышенным синтезом ростовых факторов и развитием нефросклероза при сахарном диабете. Определение у больных, а особенно у беременных с сахарным диабетом, экскретируемых с мочой провоспалительных цитокинов и фиброгенных факторов роста можно использовать для своевременной диагностики и оценки процессов, протекающих в почках, изучения степени склерозирования и, как следствие, прогнозирования нарушений функций почечной ткани.

**Ключевые слова:** сахарный диабет, беременность, диабетическая нефропатия, цитокины, факторы роста.

**THE ROLE OF PRO-INFLAMMATORY CYTOKINES IN DIABETIC NEPHROPATHY IN PREGNANT WOMEN WITH TYPE 1 DIABETES MELLITUS** G.R. Gazizova, Kazan State Medical University, Kazan, Russia. Diabetic nephropathy is one of the most frequent and unfavorable complications of pregnancy in terms of prognosis in patients with diabetes mellitus. The combination of pregnancy and uncompensated diabetes with such complications as diabetic nephropathy, diabetic retinopathy, diabetic neuropathy, leads to overproduction of pro-inflammatory cytokines, thromboses and ischemic necroses of the fetoplacental tissues, and low blood level of immunosuppressive cytokines increases the severity of the disease. This mechanism may be one of the reasons of the spontaneous abortion and pregnancy loss in early pregnancy term in women

with diabetes. For a long time the leading role in diabetic nephropathy formation was acknowledged for hyperglycemia, dyslipidemia, oxidative stress, and arterial and renal intraglomerular hypertension. Diabetic nephropathy was recognized as non-immune and non-inflammatory process. Currently diabetic nephropathy is considered as a series of inflammatory reactions involving inflammatory cytokines and chemokines, consisting in the migration of monocytes or macrophages to the kidneys and glomerular and interstitial fibrosis development. Recent studies prove the role of immune-inflammatory reactions in diabetic kidney damage development and confirm an imbalance of the collagen exchange regulating factors, even at the stage of reversible renal dysfunction – microalbuminuria. The close relationship found between hyperglycemia, overproduction of growth factors and nephrosclerosis development in diabetes mellitus. The detection of pro-inflammatory cytokines and fibrogenic growth factors in the urine of patients with diabetes, especially in pregnant women with diabetes, can be used to prompt diagnosis and evaluation of processes occurring in the kidneys, to study the degree of sclerosis, and as a consequence, to predict kidney functional disorders development. **Keywords:** diabetes mellitus, pregnancy, diabetic nephropathy, cytokines, growth factors.

Сахарный диабет (СД) – группа метаболических (обменных) заболеваний, характеризующихся хронической гипергликемией, которая возникает в результате нарушения секреции инсулина, действия инсулина или обоих этих факторов. Хроническая гипергликемия при СД сопровождается повреждением, дисфункцией и недостаточностью различных органов, особенно глаз, почек, нервов, сердца и кровеносных сосудов.

В связи с эффективностью инсулинотерапии и появлением новых методов доставки инсулина, применением рациональной физиологической диеты у большинства больных СД женщин нормализовалась репродуктивная функция [10]. Однако практика показывает, что СД и беременность оказывают отрицательное влияние друг на друга. Явный СД осложняет от 0,2 до 3%, а гестационный СД – от 2 до 12% беременностей, и есть тенденция к увеличению этого показателя [15]. Проблема СД и беременности находится в центре внимания акушеров, эндокринологов и неонатологов, так как эта патология связана с большим количеством акушерских осложнений, высокой перинатальной заболеваемостью, смертностью и неблагоприятными последствиями для здоровья матери и ребёнка [1, 11]. Наиболее частые осложнения течения беременности у женщин с СД – нефропатия, угроза прерывания беременности, многоводие [10].

В настоящее время установлено, что для нормального течения имплантации, роста и развития эмбриона необходимо создание в эндометрии беременной состояния иммунной супрессии, что предотвращает отторжение плода. Физиологическое течение беременности во многом определяется соотношением иммуномодулирующих и иммуносупрессивных эффектов в организме, в реализации которых непосредственное участие принимают регуляторные протеины – компоненты цитокиновой системы. Количественный и качественный состав цитокинов имеет решающее влияние на развитие беременности [12].

Диабетическая нефропатия (ДН) – одно из наиболее частых и прогностически неблагоприятных осложнений при беременности у больных СД. Выборочные эпидемиологические исследования свидетельствуют, что среди больных СД фактическая распространённость поражения почек превышает регистрируемую в 2–3 раза [4]. ДН среди беременных с СД I-го типа выявляют

в 6% случаев, кроме того, сохраняется тенденция к ежегодному увеличению её частоты. Неудовлетворительные результаты лечения ДН связаны со сложностью патогенеза, длительным бессимптомным течением, поздней диагностикой. В числе актуальных задач – определение влияния ДН на течение беременности, а также влияния беременности на прогрессирование ДН, выделение факторов, определяющих темпы развития ДН, и поиск новых ранних маркёров данного осложнения.

Ведущую роль в патогенезе ДН играют гипергликемия и связанные с ней нарушения метаболизма: неферментативное гликирование, дислипидемия, а также артериальная и внутривенная гипертензия [4, 44, 46]. Гипергликемия – основной инициирующий метаболический фактор в развитии диабетического поражения почек. Именно гипергликемия приводит к специфическим изменениям почечной ткани при СД, диффузному и узелковому гломерулосклерозу. Гормональные перестройки при беременности, такие как активизация синтеза плацентарного лактогена, гормона роста, стероидов, плацентарной инсулиназы, факторов роста и цитокинов, приводят к формированию и прогрессированию инсулинорезистентности, сложности контроля гликемии [1]. Кроме того, усиленный липолиз с высвобождением свободных жирных кислот, холестерина и триглицеридов индуцирует повреждение липидами эндотелия капилляров клубочков, тубулоинтерстициальные повреждения с дальнейшим склерозированием почечной ткани [14]. Известно, что у больных СД под действием гипергликемии, избытка простаглицлина и оксида азота происходит дилатация приносящих артериол, а за счёт активации локального почечного синтеза ангиотензина II, эндотелина-I и катехоламинов – спазм выносящих артериол. Следствием этого становится появление внутривенной гипертензии, сопровождающейся повышением скорости клубочковой фильтрации [14]. Развитие вторичной артериальной гипертензии, как и наличие артериальной гипертензии до беременности, ведёт к прогрессированию ДН, ухудшению качества жизни и прогноза родоразрешения.

В настоящее время не вызывает сомнения тот факт, что структурные и функциональные изменения почек появляются уже в первые годы течения СД [8, 44]. Наиболее ранние признаки

поражения почек включают гиперфильтрацию и клубочковую гипертрофию, далее развиваются утолщение и нарушение структуры базальных мембран, экспансия мезангия клубочков, перигломерулярный склероз, дистрофические и атрофические изменения канальцев, фиброз интерстиция, артерий и артериол. Начальные признаки фибрирования клубочков, интерстиция и сосудов почек у больных СД 1-го типа обнаруживают уже на стадии микроальбуминурии. Это обратимые поражения, которые регрессируют при полном устранении гипергликемии. Появление макроальбуминурии подтверждает выраженное и необратимое поражение почек [14].

Таким образом, ранняя диагностика и лечение ДН имеет принципиальное значение для улучшения прогноза у всех больных СД, особенно беременных. В настоящее время стандартом обследования больных СД служит определение альбуминурии. Микроальбуминурия — наиболее ранний маркер ДН, определяемый в клинической практике [14]. Большинство случаев микроальбуминурии выявляют при длительности заболевания от 5 до 20 лет. Микроальбуминурия — значимый предиктор общей смертности больных СД 1-го типа наряду с продолжительностью СД, предшествующей макроаскулярной патологией, курением, гликемическим контролем и пульсовым давлением [8, 14]. Риск развития микроальбуминурии, а также трансформации микроальбуминурии в протеинурию повышается с ростом содержания гликированного гемоглобина (HbA<sub>1c</sub>), вариабельности гликемии и артериального давления. К увеличению экскреции альбумина с мочой могут приводить кетоацидоз, высокобелковая диета, чрезмерная физическая нагрузка, лихорадка, хроническая сердечная недостаточность, сопутствующие заболевания почек. Исследования последних лет показали, что альбуминурия коррелирует с выраженностью морфологических изменений в почках, однако начальные структурные признаки ДН появляются уже при нормальной экскреции альбумина с мочой [8, 34]. Выраженность альбуминурии — вариабельная величина, её значимость как предиктора не абсолютна [2]. В связи с этим продолжается поиск диагностических маркеров, которые бы отражали наиболее ранние стадии ДН.

Длительное время главные роли в развитии ДН отводили гемодинамическим и метаболическим факторам. В настоящее время важнейшим компонентом ДН считают воспалительный процесс с участием воспалительных цитокинов и хемокинов, заключающийся в миграции моноцитов/макрофагов в почки и развитии гломерулярного и интерстициального фиброза [2, 33]. Выявлена ассоциация ДН с воспалительными маркерами. Проведённые в последние годы исследования подтверждают, что у больных СД с наличием обратимых нарушений функций почек (микроальбуминурией) уже присутствует дисбаланс в содержании факторов, регулирующих обмен коллагена [2, 14, 22, 33].

Важнейшую роль в возникновении нефросклероза играют провоспалительные цитокины — интерлейкин-1 $\beta$  (ИЛ-1 $\beta$ ), хемокин, моноцитарный хемоаттрактантный протеин-1 (от англ. monocyte chemoattractant protein-1 — MCP-1) и хемокин, экспрессируемый и секретируемый Т-клетками при активации (RANTES, от англ. Regulated on Activation Normal T-cell Expressed and Secreted — регулятор активности нормальной экспрессии и секреции Т-клеток) [9, 26]. Цитокины — белково-пептидные факторы, осуществляющие короткодистантную регуляцию межклеточных и межсистемных взаимодействий. Цитокины определяют выживаемость клеток, стимуляцию или ингибирование их роста, дифференцировку, функциональную активацию и апоптоз клеток [9].

Гипергликемия, запускающая синтез молекул межклеточной адгезии и провоспалительных цитокинов, перечисленных выше, в клубочковых и канальцевых клетках, — наиболее вероятная причина появления мононуклеарных лейкоцитов в почках при СД [47]. Молекулы адгезии реализуют выход лейкоцитов из сосудистого русла и их проникновение в ткани. Мигрирующие в почки макрофаги, синтезирующие цитокины и факторы роста, участвуют в формировании гломерулярного и тубулоинтерстициального воспаления и фиброза [37]. При этом доказано, что выраженность гломерулосклероза у пациентов с СД зависит от количества макрофагов [44]. Показана взаимосвязь макрофагальной инфильтрации клубочков и канальцев с выраженностью почечного фиброза, альбуминурией и клиренсом креатинина на экспериментальных моделях СД [19].

Известно, что мезангиоциты клубочка играют важную роль в remodelировании мезангиального матрикса, обеспечивая синтез его компонентов (коллагена, гликозаминогликанов, фибронектина), цитокинов (ИЛ-1 $\beta$ ) и факторов роста [трансформирующий фактор роста- $\beta$  (ТФР- $\beta$ ), фактор роста соединительной ткани, инсулиноподобный фактор роста], а также образование расщепляющих матрикс ферментов (металлопротеиназ). Активизация продукции компонентов матрикса и биологически активных регуляторов в мезангиальных клетках имеет ключевое значение в формировании диабетического гломерулосклероза [23, 29]. Усиление синтетической функции клеток проксимальных канальцев, способных синтезировать компоненты внеклеточного матрикса (коллаген, фибронектин), цитокины, факторы роста и компоненты ренин-ангиотензиновой системы, вносит вклад в развитие интерстициального фиброза при ДН [27].

В то же время, гипергликемия и продукты гликирования запускают активацию внутриклеточных транскрипционных факторов (стимулирование протеинкиназы С и уменьшение экспрессии PPAR- $\gamma$ ) [22], активизируется образование цитокинов, фиброгенных факторов роста (ТФР- $\beta$ , фактор роста соединительной ткани, инсулиноподобный фактор роста, фактор роста

эндотелия сосудов) и vasoактивных факторов (ангиотензин II, эндотелин) [26]. Это приводит к снижению активности металлопротеиназ, чрезмерному образованию тканевых ингибиторов металлопротеиназ [30], что наряду с гликированием коллагена, возникающим при СД, ведёт к подавлению катаболизма коллагена и его аккумуляции в почках. Повышение внутриклеточного содержания глюкозы и обусловленное этим нарушение нормального внутриклеточного метаболизма со стойкими сдвигами внутриклеточного уровня важнейших метаболитов вызывает генерализованную дисфункцию эндотелия, что лежит в основе усиленного синтеза мезангиальными клетками таких компонентов мезангия, как коллаген IV типа, ламинин и фибронектин. Их накопление в клубочке — важный механизм формирования гломерулопатии. Кроме того, нарушение функций клеток клубочка приводит к количественным и качественным изменениям гликопротеинов и протеогликанов базальной мембраны клубочков, что также играет важную роль в патогенезе ДН [6]. Возникновение хронической гипоксии почек, вызванной прогрессирующим разрастанием соединительной ткани [32], усиление синтеза почечного матрикса, развитие воспалительных реакций в клубочках, гипертрофии и неоваскуляризации клубочков, компенсаторной гиперfiltrации почек, микро- и макроальбуминурии (как результат изменения структуры и функций щелевой диафрагмы, дефицита гепарансульфата в мезангии и базальной мембране [3]) замыкают порочный круг развития диабетического нефросклероза.

Центральным медиатором локальных и системных воспалительных реакций является цитокин ИЛ-1 [7]. Биологические свойства ИЛ-1 $\beta$  и ИЛ-1 $\alpha$  очень сходны. ИЛ-1 $\alpha$  активирует преимущественно Т-лимфоциты, обладает аутокринным и паракринным действием, в то время как ИЛ-1 $\beta$  — многофункциональный цитокин с широким спектром действия, играет ключевую роль в развитии и регуляции неспецифической защиты и специфического иммунитета, один из первых включается в ответную защитную реакцию организма при действии патогенных факторов [16]. ИЛ-1 $\beta$  инициирует и регулирует воспалительные, иммунные процессы, активирует нейтрофилы, Т- и В-лимфоциты, стимулирует синтез белков острой фазы, цитокинов (ИЛ-2, -3, -6, фактора некроза опухоли  $\alpha$ ), молекул адгезии (Е-селектина, молекул межклеточной адгезии), прокоагулянтов, простагландинов. ИЛ-1 $\beta$  повышает хемоаттаксис, фагоцитоз, гемопоэз, проницаемость сосудистой стенки, цитотоксическую и бактерицидную активность, оказывает пирогенный эффект. Обнаружено, что в самые ранние сроки после индукции СД в почечных клубочках крыс возрастает экспрессия ИЛ-1 $\beta$  [46]. При высоком содержании ИЛ-1 $\beta$  в крови у больных СД I-го типа происходит быстрое прогрессирование микроангиопатий [14].

К хемокинам относят большой субкласс ци-

токинов — растворимых низкомолекулярных гормоноподобных иммуномодуляторов, обладающих свойствами хемоаттрактантов, то есть цитокинов, которые контролируют миграцию различных видов лейкоцитов, имеющих к ним рецепторы, из кровяного русла в ткани, очаги воспаления и аутоиммунного процесса, опухоли. К хемокинам относят около 50 соединений [5]. Стимуляторами их образования могут быть продукты бактерий, вирусов, агенты, возникающие при воспалении, деструкции клеток [24].

МСР-1 проявляет наиболее сильную хемотаксическую активность по отношению к моноцитам и Т-лимфоцитам. Служит промотором миграции циркулирующих лимфоцитов из периферической крови в ткани и очаги воспаления, одновременно влияя на их активацию и прилипание к сосудистой стенке. МСР-1 стимулирует моноциты к синтезу провоспалительных цитокинов и образованию аниона перекиси водорода [18]. Особенно большое значение придают роли МСР-1 в патогенезе ДН. Показано, что для больных СД I-го типа характерно повышение содержания МСР-1 в периферической крови по сравнению со здоровыми людьми [37, 38]. Как известно, лейкоцитарный инфильтрат в поражённых гломеруло-тубулярных интерстициальных участках почек больных СД почти полностью состоит из макрофагов. Установлено, что тубулярные и мезенхимальные клетки почек секретируют в большом количестве МСР-1 — главный триггер, направляющий поток моноцитов/макрофагов в почки. После адгезии эти клетки выделяют комплекс провоспалительных цитокинов (ИЛ-6). Происходит образование молекул межклеточной адгезии, вызывающих в конечном итоге склероз гломерул и фиброз интерстициальной ткани [27, 30, 33, 39]. Выявлено, что у больных с ДН хорошая корреляция между повышением содержания МСР-1 в периферической крови и моче и выраженностью альбуминурии, степенью повреждения почек, а также длительностью заболевания [21, 31, 33]. Доказательством роли МСР-1 в патогенезе ДН служит и тот факт, что «выключение» гена МСР-1 у мышей со стрептозоциновым диабетом замедляет развитие поражения почек [45]. При этом блокада рецептора к МСР-1, который имеет критическое значение в прогрессировании ДН, улучшает течение гломерулонефроза [36].

RANTES — хемоаттрактант, неотъемлемый модулятор многих иммунологических, аллергических и воспалительных реакций, участвует в миграции и накоплении лимфоцитов, моноцитов и эозинофильных гранулоцитов в воспалительных и патологически повреждённых участках тканей и органов, является медиатором ангиогенеза [17, 20, 35, 43]. Большое значение придают участию RANTES в возникновении ДН [43]. В результате длительной, плохо контролируемой гипергликемии, оксидативного стресса, нарушения фильтрационной способности почек и возникновения микроальбуминурии происходит повышение экспрессии рецепторов хемокинов,



а затем и синтез самих хемокинов, в том числе и RANTES, в почечных канальцах и мезангиальных элементах почек. В результате этого в воспалённые участки почек мигрирует большое количество лейкоцитов, преимущественно моноцитов/макрофагов, которые секретируют спектр провоспалительных цитокинов (ИЛ-2 и -12, фактор некроза опухоли  $\alpha$ ,  $\gamma$ -интерферон и др.), вызывающих деструкцию клеток канальцев и окружающих их соединительнотканых элементов, что приводит к склерозу гломерул и фиброзу интерстициальной ткани [21, 29, 45].

Показано, что развитие ДН у больных СД 1-го типа сопровождается значительным повышением экскреции провоспалительных цитокинов и хемокинов: мочевая экскреция ИЛ-1 $\beta$  увеличивается при любой экскреции альбумина с мочой, мочевиная экскреция MCP-1 — у больных с микро- и макроальбуминурией, мочевиная экскреция RANTES — у больных с макроальбуминурией [8]. Полученные данные свидетельствуют о взаимосвязи между увеличением мочевиной экскреции провоспалительных цитокинов и нарастанием тяжести ДН. Высокий уровень мочевиной экскреции провоспалительных цитокинов, определяемый у больных с клинически явной ДН, связан со стимулирующим эффектом протеинурии на синтез цитокинов в канальцах.

Новый подход к диагностике и прогнозированию течения ДН — и определение медиаторов фиброгенеза. Активация цитокинового каскада в почках находится в тесной взаимосвязи с повышенным синтезом факторов роста, кроме того, они оказывают стимулирующее влияние на синтез друг друга, что, возможно, определяет быстрое прогрессирование нефросклероза [42].

ТФР $\beta$  рассматривают как ключевой медиатор в формировании нефросклероза, так как он связан с активацией синтеза коллагена, фибронектина и других компонентов матрикса в почках. Также ТФР $\beta$  активирует синтез фактора роста соединительной ткани — мощного стимулятора образования матрикса и предиктора развития уремии [27]. ТФР $\beta$  обладает иммуносупрессивными свойствами, подавляет синтез ИЛ-1, -6 и -8, фактора некроза опухоли  $\alpha$ , регулирует клеточный рост, адгезию и дифференцировку. Обнаружено, что экспрессия ТФР $\beta$  в почках у крыс с индуцированным СД выше, чем у здоровых крыс ( $p < 0,01$ ) [48]. У больных СД 1-го типа с начальными стадиями ДН установлены прямые корреляции между ТФР $\beta$  и толщиной базальной мембраны клубочков, а также разрастанием мезангиального матрикса [41]. Доказан и тот факт, что мочевиная экскреция ТФР $\beta$  у больных СД 1-го типа возрастает по мере увеличения выраженности ДН, причём у больных с микроальбуминурией экскреция повышена в сравнении с контролем и людьми с нормоальбуминурией ( $p=0,003$  в обоих случаях), а у больных с протеинурией экскреция ТФР $\beta$  превышает контроль в 4 раза ( $p=0,0002$ ). Кроме того, обнаружена положительная корреляция между содержанием

ТФР $\beta$  и количеством гликированного гемоглобина ( $r=0,48$ ;  $p=0,02$ ) [8]. Повышение уровня медиаторов фиброза и факторов эндотелиальной дисфункции у больных СД 1-го и 2-го типов с ДН свидетельствует об их определяющей роли в развитии тубулоинтерстициального повреждения, коррелирующего со снижением скорости клубочковой фильтрации [13].

Приведённые данные указывают на тесную взаимосвязь между наличием гипергликемии, чрезмерным синтезом ростовых факторов и развитием нефросклероза при СД. Определение у больных СД, особенно беременных, экскретируемых с мочой провоспалительных цитокинов и фиброгенных факторов роста можно использовать для своевременной диагностики и оценки процессов, протекающих в почках, изучения степени склерозирования и, как следствие, прогнозирования и лечения нарушений функций почечной ткани. Полученные данные об изменении содержания провоспалительных цитокинов и фиброгенных факторов роста, а также возможность коррекции с помощью достижения идеального уровня компенсации углеводного обмена эффективной инсулинотерапией позволяют не только планировать и вести беременность при СД на более благоприятном фоне, но и предупредить негативное влияние беременности на состояние функций почек.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Арбатская Н.Ю., Демидова И.Ю. Рациональная инсулинотерапия сахарного диабета во время беременности // Эффектив. фармакотерап. Акушер. и гинекол. — 2010. — №5-6. — С. 2-7.
2. Бгатовая Н.П., Бондарь И.А., Климонтов В.В., Надев А.П. Начальные изменения в почках у больных сахарным диабетом 1-го типа // Probl. эндокрин. — 2007. — №5. — С. 3-8.
3. Бондарь И.А., Климонтов В.В., Пауль Г.А. Экскреция сульфатированных гликозаминогликанов с мочой у больных с диабетической нефропатией // Probl. эндокрин. — 2001. — №4. — С. 35-38.
4. Балаболкин М.И., Клебанова Е.М. Роль окислительного стресса в патогенезе сосудистых осложнений диабета // Probl. эндокрин. — 2000. — №6. — С. 29-34.
5. Зак К.П., Возианов А.Ф., Бутенко А.К. Цитокины. Биологические и противопухолевые свойства. — Киев: Наукова думка, 1998. — 315 с.
6. Лака Г.П., Захарова Т.Г. Сахарный диабет и беременность. — Ростов-на-Дону: Феникс, 2006. — 125 с.
7. Левкович М.А. Современные представления о роли цитокинов в генезе физиологического и патологического течения беременности // Рос. вестн. акушер. и гинекол. — 2008. — Т. 8, №3. — С. 37-40.
8. Надев А.П., Климонтов В.В., Бондарь И.А. Мочевиная экскреция фиброгенных факторов роста и ТФР $\beta$  на ранних стадиях ДН // Терап. архив. — 2008. — №1. — С. 52-56.
9. Попова В.В., Зак К.П. Цитокины и сахарный диабет 1-го типа у человека // Укр. мед. часопис. — 2006. — №1. — С. 78-88.
10. Петрухин В.А., Фёдорова М.В., Краснополский В.И. Сахарный диабет, беременность и диабетическая фетопатия. — М.: Медицина, 2001. — 288 с.
11. Солонец Н.И. Течение беременности, родов, состояние плода и новорождённого у больных сахарным

- диабетом // Материнство и детство. — 1992. — №4-5. — С. 20-23.
12. *Чистякова Г.Н., Газиева И.А., Ремизова И.И., Черданцева Г.А.* Оценка продукции цитокинов при беременности, осложнённой угрозой прерывания в первом триместре // *Фундам. исслед.* — 2005. — №5. — С. 96-98.
  13. *Шамхалова М.Ш., Курумова К.О., Клефторова И.И., Ситкин И.И.* Факторы развития тубулоинтерстициального повреждения почек у больных сахарным диабетом // *Сахар. диабет.* — 2010. — №3. — С. 134-143.
  14. *Шестакова М.В., Дедов И.И.* Диабетическая нефропатия. — М.: Универсум Паблишинг, 2000. — 239 с.
  15. *Шулович В., Росич Б., Лазаревич Б.* Определение специфических белков в биологических жидкостях беременных, страдающих сахарным диабетом // *Акушер. и гинекол.* — 1991. — №2. — С. 32-34.
  16. *Atkinson M.A., Wilson S.B.* Fatal attraction: chemokines and type 1 diabetes // *J. Clin. Invest.* — 2002. — Vol. 110, N 11. — P. 1611-1613.
  17. *Beyan H., Drexhage H.A., De Witt H.J., Leslie D.G.* Abnormal monocyte-related biomarkers in type 1 diabetes: a study of identical twins // *Diabetologia.* — 2007. — Vol. 50. — P. 191.
  18. *Chazov E.I., Beshpalova J.D., Arefieva T.I.* The peptide analogue of MCP-1 sequence is an inhibitor of inflammation // *Can. J. Physiol. Pharmacol.* — 2007. — Vol. 85, N 3-4. — P. 332-340.
  19. *Chow F.Y., Ozols E., Nikolic-Paterson D.J.* Macrophages in mouse type 2 diabetic nephropathy: correlation with diabetic state and progressive renal injury // *Kidney Int.* — 2004. — Vol. 65, N 1. — P. 116-128.
  20. *Campbell J.J., Hedrick J., Zlotnik A.* Chemokines and the arrest of lymphocytes rolling under flow conditions // *Science.* — 1998. — Vol. 279, N 5349. — P. 381-384.
  21. *Chiarelli F., Cipollone F., Mohn A.* Circulating monocyte chemoattractant protein-1 and early development of nephropathy in type 1 diabetes // *Diabetes Care.* — 2002. — Vol. 25, N 10. — P. 1829-1834.
  22. *Chow F.Y., Ozols E., Nikolic-Paterson D.J.* Monocyte chemoattractant protein-1 promotes the development of diabetic renal injury in streptozotocin-treated mice // *Kidney Int.* — 2006. — Vol. 69, N 1. — P. 73-80.
  23. *Camussi G., Gruden G., Perin P.C.* Insight on the pathogenesis of diabetic nephropathy from the study of podocyte and mesangial cell biology // *Curr. Diabetes Rev.* — 2005. — Vol. 1. — P. 27-40.
  24. *Dewald B., Moser B.* Human chemokines: an update // *Annu. Rev. Immunol.* — 1997. — Vol. 15. — P. 675-705.
  25. *Droguett A., Mezzano S.* Renin-angiotensin system activation and interstitial inflammation in human diabetic nephropathy // *Kidney Int.* — 2003. — Vol. 86. — P. 64-70.
  26. *Mogensen C.E.* Proteinuria and interstitial fibrogenesis in diabetic nephropathy. In: *The diabetic kidney* / Eds. P. Cortes, R. Hirschberg. — Totowa, New Jersey: Humana Press, 2006. — P. 39-56.
  27. *Martin J., Chana R.S.* Monocyte adhesion to mesangial matrix modulates cytokine and metalloproteinase production // *Kidney Int.* — 2003. — Vol. 63, N 3. — P. 889-898.
  28. *Mason R.M., Wahab N.A.* Extracellular matrix metabolism in diabetic nephropathy // *Am. Soc. Nephrol.* — 2003. — Vol. 14. — P. 1358-1373.
  29. *Kagami S., Border W.A.* Angiotensin II stimulates extracellular matrix protein synthesis through induction of transforming growth factor- $\beta$  expression in rat glomerular mesangial cells // *J. Clin. Invest.* — 1994. — Vol. 93, N 6. — P. 2431-2437.
  30. *Kelly D.J., McLennan S.V.* Decreased matrix degradation in diabetic nephropathy: effects of ACE inhibition on the expression and activities of matrix metalloproteinases // *Diabetologia.* — 2002. — Vol. 45, N 2. — P. 268-275.
  30. *Kashiwagi A., Takahara N., Nishio Y.* Oxidized lipoproteins found in patients with NIDDM stimulate radical-induced monocyte chemoattractant protein-1 mRNA expression in cultured human endothelial cells // *Diabetologia.* — 1997. — Vol. 40, N 6. — P. 662-670.
  32. *Katavetin P., Miyata T.* High glucose blunts vascular endothelial growth factor response to hypoxia via the oxidative stress-regulated hypoxia-inducible factor/ hypoxia-responsive element pathway // *J. Am. Soc. Nephrol.* — 2006. — Vol. 17, N 5. — P. 1405-1413.
  33. *Ma F.Y., Chow F.Y., Nikolic-Paterson D.J.* Monocyte chemoattractant protein-1-induced tissue inflammation is critical for the development of renal injury but not type 2 diabetes in obese db/db mice // *Diabetologia.* — 2007. — Vol. 50, N 2. — P. 471-480.
  34. *Mauer M., Fioretto P., Sutherland D.E.* Remodeling of renal interstitial and tubular lesions in pancreas transplant recipients // *Kidney Int.* — 2006. — Vol. 69, N 5. — P. 907-912.
  35. *Mehrad B., Keane M.P., Strieter R.M.* Chemokines as mediators of angiogenesis // *Thromb. Haemost.* — 2007. — Vol. 97, N 5. — P. 755-762.
  36. *Matsubara T., Mima A., Kanamori H.* Inhibition of MCP-1/CCR2 pathway ameliorates the development of diabetic nephropathy // *Biochem. Biophys. Res. Commun.* — 2007. — Vol. 360, N 4. — P. 772-777.
  37. *Morii T., Fujita H., Narita T.* Association of monocyte chemoattractant protein-1 with renal tubular damage in diabetic nephropathy // *J. Diabet. Compl.* — 2003. — Vol. 17, N 1. — P. 11-15.
  38. *Matsumura M., Banda N., Nakamura T.* Possible relationship of monocyte chemoattractant protein-1 with diabetic nephropathy // *Kidney Int.* — 2000. — Vol. 58, N 2. — P. 684-690.
  39. *Stasikowska O., Wagrowska-Danilewicz M.* Chemokines and chemokine receptors in glomerulonephritis and renal allograft rejection // *Med. Sci. Monit.* — 2007. — Vol. 13, N 2. — P. 31-36.
  40. *Segeer S., Alpers C.E.* Chemokines and chemokine receptors in renal pathology // *Curr. Opin. Nephrol. Hypertens.* — 2003. — Vol. 12, N 3. — P. 267-269.
  41. *Sharma K., Ziyadeh F.N.* Hyperglycemia and diabetic kidney disease: the case for transforming growth factor- $\beta$  as a key mediator // *Diabetes.* — 1995. — Vol. 45. — P. 522-530.
  42. *Stevens R.L., Wadley R., Qi J.C.* I $\kappa$ B-16 regulation of human mast cells/basophiles and their susceptibility to HIV-1 // *J. Immunol.* — 2002. — Vol. 168, N 8. — P. 4127-4134.
  43. *Schioetz L.K., Asensio V.C., Bradley L.M.* Islet-specific Th1, but not Th2, cells secrete multiple chemokines and promote rapid induction of autoimmune diabetes // *J. Immunol.* — 1999. — Vol. 162, N 5. — P. 2511-2520.
  44. *Saito T., Furuta T.* The role of macrophage in diabetic glomerulosclerosis // *Am. J. Kidney Dis.* — 1993. — Vol. 21, N 5. — P. 480-485.
  45. *Seng F., Fornoni A.* Upregulation of type I collagen by TGF- $\beta$  in mesangial cells is blocked by PPAR- $\gamma$  activation // *Am. J. Physiol. Renal Physiol.* — 2002. — Vol. 282, N 4. — P. 639-648.
  46. *Sassy-Prigent C., Heudes D.* Early glomerular macrophage recruitment in streptozotocin-induced diabetic rats // *Diabetes.* — 2000. — Vol. 49, N 3. — P. 466-475.
  47. *Van Det N.F., Verhagen N.A.* Regulation of glomerular epithelial cell production of fibronectin and transforming growth factor- $\beta$  by high glucose, not by angiotensin II // *Diabetes.* — 1997. — Vol. 46, N 5. — P. 834-840.
  48. *Wang Z.J., Tan L.X.* The expression of pigment epithelium-derived factors, matrix metalloproteinase-2 and transforming growth factor- $\beta$ 1 and the effects of rosiglitazone in diabetic rat kidney // *Diabetologia.* — 2010. — Vol. 53, suppl. 1. — P. 481.