

УДК 616.379.-008.64-06 : 616.831-005.4] : 616.61

В.П. Гавалешко

Вищий державний навчальний заклад України "Буковинський державний медичний університет", м. Чернівці

**МЕХАНІЗМИ ПОРУШЕНЬ
ФУНКЦІОНАЛЬНОГО ТА
МОРФОЛОГІЧНОГО СТАНУ НИРОК ПРИ
ЦУКРОВОМУ ДІАБЕТИ****Ключові слова:** цукровий діабет, нирки, морфофункціональний стан.**Резюме.** Узагальнено сучасні дані щодо патогенезу порушень морфофункціонального стану нирок при цукровому діабеті.

Однією з основних причиною високої інвалідизації і смертності хворих на цукровий діабет (ЦД) є діабетична нефропатія (ДН), частота якої коливається від 40 до 50 % у хворих на інсулін-залежний і від 15 до 30 % - у хворих на інсулінне-залежний ЦД [1, 2]. ДН є провідною причиною термінальної стадії ниркової недостатності у всьому світі [1, 3-5]. Основними її функціональними проявами вважається альбумінурія, зниження швидкості клубочкової фільтрації, а морфологічним еквівалентом - надлишкове утворення позаклітинного матриксу, що призводить до мезангіального розширення гломерулярних судин і тубулоінтерстиційного фіброзу [6, 7].

Обширні рандомізовані клінічні дослідження переконливо демонструють причинно-наслідковий зв'язок між гіперглікемією і пошкодженням нирок при ЦД типу 1 і типу 2 [8-10]. У свою чергу, гіперглікемія призводить до підвищення внутрішньоклітинного вмісту глюкози і порушення нормального клітинного метаболізму зі стійкими зрушеннями рівня найважливіших метаболітів і розвитком оксидативного стресу, який є однією з основних причин хронічного прогресування захворювання нирок у хворих на ЦД. За умов діабету активуються механізми, що сприяють продукції АФК, зокрема - дефіцит вітаміну С, порушення антиоксидантних механізмів, запалення, підвищення рівня кінцевих продуктів глікозилювання (КПГ) і, як наслідок, порушення ниркового кліренсу [11-13].

Як відомо, надлишкове неферментативне глікозилювання циркулюючих і структурних білків організму, що призводить до утворення КПГ, є одним із провідних ланок патогенезу ускладнень ЦД. Взаємодія між КПГ та їх рецепторами, розташованими на моноцитах, Т-лімфоцитах і ендотеліальних клітинах [11, 12, 13], підсилює NF-κB-опосередковану клітинну продукцію цитокінів, включаючи IL-1, IL-6, ФНП-α і молекули клітинної адгезії [7, 18, 19]. Ці події спричиняють зменшення активності ендотеліальної синтази оксиду азоту, що призводить до ендотеліальної дисфункції - характерної ознаки судинних ускладнень діабету [13, 20, 21].

РКПГ можуть існувати у вигляді як мембранних, так і розчинних білків (sРКПГ). Останні виконують роль пастки для циркулюючих КПГ, що обмежує їх взаємодію з мембранними рецепторами [22]. Тому вважають, що підвищення рівня sРКПГ відіграє захисну роль, оскільки при цьому знижується ризик мікросудинних ускладнень у пацієнтів із діабетом [23].

Дослідження *in vitro* показали, що взаємодії КПГ-РКПГ мембранного типу належить надзвичайно важлива роль у прогресуванні ураження нирок. Вона лежить в основі мезангіального фіброзу, склерозу, експресії ендотеліального фактора росту судин клубочка (VEGF) і моноцитарного хемоатрактивного протеїну-1 (monocyte chemoattractant protein-1) у мезангіальних клітинах, підтримуючи мезангіальну інфільтрацію моноцитів на ранній стадії ДН [24, 25]. Взаємодія КПГ-РКПГ стимулює утворення мезангіальними клітинами інсуліноподібних факторів росту 1 і 2, тромбоцитарного фактора росту (PDGF) і трансформуючого фактора росту-β (TGF-β), які надалі стимулюють мезангіальну продукцію колагену типу IV, ламініну і фібронектину [7, 10]. Крім того, взаємодія КПГ-РКПГ також збільшує експресію TGF-β у подоцитах і клітинах проксимальних каналців, що призводить до гломерулосклерозу і тубулоінтерстиційного фіброзу [25, 26]. Експерименти на щурах показали, що інфузія КПГ-альбуміну індукує гіпертрофію клубочків, надлишкову експресію колагену IV типу, ламініну В1 і TGF-β [27-30]. Інші фактори, такі як ЛПНЩ, метаболізм яких підвищений за умов діабету, також збільшують експресію TGF-β подоцитами і клітинами проксимальних каналців, що призводить до гломерулосклерозу і тубулоінтерстиційного фіброзу [10, 31].

Численні дослідження також показують, що в розвиток і прогресування ДН роблять внесок АФК, індуковані гіперглікемією та гіперліпідемією [7, 31]. Незважаючи на те, що рівень вільних жирних кислот (ВЖК) у плазмі також збільшений при діабеті, їх роль в індукції АФК в інсуліннезалежних тканинах, включаючи нирки, тривалий час була недооціненою порівняно з роллю гіперглікемії.

Продемонстровано, що ВЖК стимулюють утворення АФК через протеїнкіназа-С-залежну НАДФН-оксидазу [7, 31]. Олеат індукує в мезангіальних клітинах міофібробластний фенотип через активацію TGF- β 1 [32]. Раніше було показано, що олеат-ндуковані АФК посилюють утворення фібронектину і в мезангіальних клітинах [33]. Це свідчить, що не тільки КПП, а й підвищення вмісту ВЖК може спричинити ремоделювання екстрацелюлярного матриксу і фіброз нирок [34].

Процес окиснення жирних кислот відбувається за взаємопов'язаної участі пероксисом та мітохондрій. Пероксисоми є важливими органелами для ліпідного обміну [35]. У процесі β -окислення жирних кислот пероксисоми генерують H_2O_2 , який під впливом каталази, в основному, розкладається до води і кисню [36]. Надлишкова експресія каталази в пероксисомах, але не в мітохондріях, зменшує продукцію H_2O_2 і захищає інсулін-продукуючі клітини від ліпотоксичності, індукованої довголанцюговими жирними кислотами. H_2O_2 , утворений шляхом пероксисомного β -окислення, відіграє важливу роль у ліпотоксичності. Хоча пероксисоми містять повний набір ферментів для β -окиснення жирних кислот, скорочення пероксисомного β -окиснення призводить до їх переходу в мітохондрії для повного окиснення. Із цієї причини пероксисомний метаболізм тісно пов'язаний із мітохондріальним [37].

Ранніми механізми розвитку ДН є посилення експресії профібротичних цитокінів та маркерів епітеліально-мезенхімального перетворення [7]. Рівні експресії TGF- β 1, фактора росту сполучної тканини (CTGF), мРНК α -SMA (α -гладеньком'язового актину) і білка α -SMA були значно збільшені через 4 і 10 тижнів діабету [29, 30, 38]. Експресія CTGF і α -SMA в діабетичній нирці значно підвищувалася на 10-му тижні ЦД. З іншого боку, експресія ренопротективних цитокінів, таких як морфогенетичного білка кісткової тканини 7 (BMP7), мРНК антифіброзного цитокіну, мРНК Е-кадгерину і експресія відповідних білків у діабетичній нирці була значно знижена на 4-му і 10-му тижнях діабету [39, 40]. Імуногістохімічний аналіз підтвердив, що діабет спричиняє виражене посилення в клубочках і каналцях діабетичних мишей експресії фібронектину, а також накопичення колагену [41].

Важливим регулятором продукції АФК є член сімейства білків, які продукують АФК, NOX4 [39, 40]. Нирковий NOX4 відіграє важливу роль у збільшенні окиснювального стресу, який призводить до ДН [41]. Встановлено, що H_2O_2 активує експресію мРНК NOX4 в мезангіальних клітинах [42]. Визначення вмісту ПОЛ у сечі,

експресії мРНК NOX4 та нітротирозину в нирці в якості маркерів ниркового окисного стресу продемонструвало підвищення цих показників у динаміці розвитку ЦД [43, 44].

Окислені ліпіди ініціюють і модулюють запальні процеси [45, 46]. Встановлено, що клітинне захоплення окисдованих ЛПНЩ опосередковується CD36 через здатність розпізнавати фрагменти жирних кислот і окисленого фосфатидилхоліну. Однак недавно було показано, що в подоцитах хемокіні CXCL16 в більшій мірі, ніж CD36, здатні опосередковувати поглинання окисдованих ЛПНЩ [31]. Останні знижують експресію нефрину в культурі подоцитів. Фосфорильований нефрин асоціюється з R3K і стимулює Akt-залежний сигнальний шлях, який відіграє важливу роль у нефрин-актин-залежній активації цитоскелету, ремоделюванні та виживанні подоцитів. Посилене поглинання ВЖК подоцитами, опосередковане підвищенням експресії рецепторів С36, разом зі зменшенням β -окисдації призводить до внутрішньоклітинного накопичення ліпідів [47]. Накопичені ВЖК, потрапляючи в мітохондріальний матрикс, активують мітохондріальну продукцію АФК, посилення ліпопероксидації, пошкодження мітохондрій і їх дисфункцію чи загибель. Отже, при діабеті порушується не лише функція мітохондрій, але й зменшується їх кількість [48]. Порушений транспорт і окислення жирних кислот, паралельно з антиоксидантною недостатністю, призводить до пошкоджень структури подоцитів і гломерулопатій на ранніх стадіях ДН [49]. Поглинання мезангіальними клітинами тригліцеридів, що синтезуються у підвищеній кількості, окисдованих та глікованих ЛПНЩ, також може сприяти розвитку діабетичної гломерулопатії [10, 34]. Встановлено, що CXCL16 є основним посередником для поглинання окисдованих ЛПНЩ подоцитами, тоді як CD36 відіграє основну роль у клітинах каналцевої системи нирок [31].

Отже, окиснювальні процеси є ключовими подіями в пошкодженні ниркових каналців і епітеліальних клітин, що зазнають дії окисдованих ЛПНЩ.

Хоча метаболічні та гемодинамічні фактори є основними причинами ДН, існує маса експериментальних та клінічних доказів, що це страждання є запальним процесом і в його розвиток можуть бути залучені імунні клітини [50, 51]. Гіперглікемія може спричинити продукцію макрофагами IL-12, який стимулює продукцію клітинами CD4 IFN γ ; ВЖК, гіперглікемія і ожиріння можуть активувати ядерний фактор kB(NF-kB), який через ПКС і АФК швидко стимулює експ-

ресію цитокінів [52]. Після активації NF- κ B транслюється в ядро, стимулюючи подальшу транскрипцію генів, таких як ендотеліну-1 (ET-1), VCAM-1, молекул міжклітинної адгезії-1 (ICAM-1), IL-6 і TNF- α , які сприяють розвитку ДН. Вплив КППГ на активовані лімфоцити підвищує експресію IFN- γ , що може прискорити імунні реакції, які сприяють розвитку ДН [19]. Крім того, при клінічному дослідженні хворих на ЦД типу 2 виявлено позитивні кореляції між плазмовим рівнем IFN- γ , протеїнурією і швидкістю клубочкової фільтрації [53]. До того ж, підвищення в плазмі вмісту IL-2R у хворих на ЦД із ДН було суттєвішим, ніж у пацієнтів без явної нефропатії; виявлена також позитивна кореляція між вмістом цього інтерлейкіну і протеїнурією [54].

У дослідженнях *in vitro* показано, що КППГ ініціюють ряд запальних реакцій, у тому числі хемотаксис і синтез прозапальних цитокінів [22, 24, 54]. У хворих на ЦД така роль КППГ у розвитку ДН підтверджується спостереженнями, які свідчать, що формування КППГ при ДН відбувається прискореними темпами і їх вміст корелює з рівнем неоптерину і TNF- α [52]. В епітеліальних клітинах ниркових каналців КППГ-модифікований альбумін ініціює запальні реакції, в основному, за рахунок взаємодії з рецепторами, такими як РКППГ [55]. Недавно продемонстровано новий механізм прозапальної дії КППГ в тубулоінтерстиційних компонентах нирки, який реалізується через активацію TLRs сигналів за допомогою зв'язування з рецепторами TLR або на поверхні клітин або з внутрішньоклітинними адаптерними білками TLRs. Враховуючи, що TLR опосередковують вроджені імунні відповіді, ці дані свідчать, що взаємодія ЛПНЩ з TLR4 і TLR2 в клітинах проксимальних каналців нирок активує дані механізми через TLRs сигнальні шляхи [56].

Тяжкі органічні зміни в нирках за умов ЦД призводять до функціональних зрушень, які виникають уже в перші дні захворювання, завдяки до розвитку ДН, і проявляються підвищенням клубочкової фільтрації (КФ) і появою мікроальбумінурії (МА) [57, 58]. Показано, що в основі гіперфільтрації при ЦД лежать, передусім, внутрішньониркові гемодинамічні зрушення з посиленням внутрішньоклубочкового плазмотоку (гіперперфузія) і підвищенням внутрішньоклубочкового гідростатичного тиску. Гіперфільтрація супроводжується підвищеним проходженням через клубочковий фільтр альбумінів [7, 49, 59]. Таким чином, виникає МА, під якою розуміють екскрецію альбуміну більше 30 і менше 300 мг/добу. Показано, що рання, первинна МА при ЦД обумовлена саме посиленням КФ у нефроні і не

означає пошкодження проникності клубочкового фільтра для білка. Вважають, що в її основі лежить посилення дифузії альбуміну в порожнину Боуенової капсули через неушкоджений клубочковий фільтр, що обумовлено підвищенням внутрішньоклубочкового тиску [60, 61]. Саме тому ця МА зникає паралельно з нормалізацією КФ після корекції рівня глікемії. Оскільки в задачі нашого дослідження не входило вивчення порушень функціонального стану нирок, ми вважаємо за доцільне обмежитися констатацією і не будемо детально зупинятися на характеристиках їх механізмів.

Література. 1. Диабетическая нефропатия: достижения в диагностике, профилактике и лечении / М.В. Шестакова, Л.А. Чугунова, М.Ш. Шамхалова И.И. Дедов // Сахарный диабет. - 2005. - №3. - С. 22-25. 2. Comparison of the CKD epidemiology collaboration (C KD-EPI) and modification of diet in renal disease (MDRD) study equations: prevalence of and risk factors for Diabetes Mellitus in CKD in the Kidney Early Evaluation Program (KEEP) / S. I. McFarlane, P. A. McCullough, J. R. Sowers [et al.] // Am. J. Kidney Dis. - 2011. - Vol. 57, Is.3, Suppl. 2. - P. 24-31. 3. Ballantyne C. M. Adolescent type 1 Diabetes cardio-renal Intervention Trial (AdDIT) / C. M. Ballantyne // BMC Pediatr. - 2009. - Vol. 9, №1. - P. 79-86. 4. The case for chronic kidney disease, diabetes mellitus, and myocardial infarction being equivalent risk factors for cardiovascular mortality in patients older than 65 years / A. Rashidi, A.R. Sehgal, M. Rahman, A.S. O'Connor // Am. J. Cardiol. - 2008. - Vol. 102, №12. - P. 1668-1673. 5. Cardiovascular Disease, Chronic Kidney Disease, and Type 2 Diabetes Mellitus: Proceeding with Caution at a Dangerous Intersection / T. Kanda, S. Wakino, K. Hayashi, J. Plutzky // J. Am. Soc. Nephrol. - 2008. - Vol. 19, №1. - P. 4-7. 6. Diabetes Complications: The MicroRNA Perspective / P. Kantharidis, Bo Wang, R. M. Carew, H.-Y. Lan // Diabetes. - 2011. - Vol. 60, №7. - P. 1832-1837. 7. Лобода О.М. Механізми розвитку та прогресування діабетичної нефропатії / О.М. Лобода, І.О. Дудар // Клиническая аллергология. Иммунология. Инфектология. - 2010. - №9-10. - С. 46-50. 8. The role of hyperglycemia in the induction of oxidative stress and inflammatory process / F.C. Vidigal, P.G. Cocate, L.G. Pereira, R.C.G. Alfenas // Nutr. Hosp. - 2012. - Vol. 27, №5. - P. 1391-1398. 9. Overexpression of glyoxalase-I reduces hyperglycemia-induced levels of advanced glycation end products and oxidative stress in diabetic rats / O. Brouwers, P.M. Niessen, I. Ferreira [et al.] // J. Biol. Chem. - 2011. - Vol. 286, №2. - P. 1374-1380. 10. Suppression of XBP1S Mediates High Glucose-Induced Oxidative Stress and Extracellular Matrix Synthesis in Renal Mesangial Cell and Kidney of Diabetic Rats / D. Shao, J. Liu, J. Ni [et al.] // PLoS One. - 2013. - Vol. 8, №2. - e56124. 11. Yao D. Hyperglycemia-induced reactive oxygen species increase expression of the receptor for advanced glycation end products (RAGE) and RAGE ligands / D. Yao, M. Brownlee // Diabetes. - 2010. - Vol. 59, №1. - P. 249-255. 12. Chelation: a fundamental mechanism of action of AGE inhibitors, AGE breakers, and other inhibitors of diabetes complications / R. Nagai, D.B. Murray, T.O. Metz // Diabetes. - 2012. - Vol. 61, №3. - P. 549-559. 13. Involvement of RAGE, NADPH oxidase, and Ras/Raf-1 pathway in glycated LDL-induced expression of heat shock factor-1 and plasminogen activator inhibitor-1 in vascular endothelial cells / G.V. Sangle, R. Zhao, T.M. Mizuno, G.X. Shen // Endocrinology. - 2010. - Vol. 151, №9. - P. 4455-4466. 14. Boghdady N.A. Evaluation of oxidative stress markers and vascular risk factors in patients with diabetic peripheral neuropathy / N.A. Boghdady, G.A. Bard // Cell. Biochem. Funct. - 2012. - Vol. 30, №4. - P. 328-334. 15. Glycated hemoglobin, diabetes, and cardiovascular risk in non-diabetic adults / E. Selvin, M.W. Steffes, H. Zhu [et al.] // N. Engl. J. Med. - 2010. - Vol. 362, №9. - P. 800-811. 16. Eriksson M. The disparity in long-term survival after a first stroke in patients with and without diabetes persists: the Northern Sweden MONICA study / M. Eriksson, B. Carlberg, M.

- Eliasson // *Cerebrovasc. Dis.* - 2012. - Vol.34, №2. - P. 153-160.
17. Mortality from heart disease in a cohort of 23,000 patients with insulin-treated diabetes / S.P. Laing, A.J. Swerdlow, S.D. Slater [et al.] // *Diabetologia.* - 2003. - Vol.46, №6. - P.760-765.
18. Chung A.C. Chemokines in renal injury / A.C. Chung, H.Y. Lan // *J. Am. Soc. Nephrol.* - 2011. - Vol. 22, №5. - P. 802-809.
19. Duffield J. S. Macrophages and immunologic inflammation of the kidney / J. S. Duffield // *Semin. Nephrol.* - 2010. - Vol.30, №3. - P. 234-254.
20. Apocynin restores endothelial dysfunction in streptozotocin diabetic rats through regulation of nitric oxide synthase and NADPH oxidase expressions / M. Olukman, C.E. Orhan, F.G. Zelenk, S. Ulker // *J. Diabet. Complicat.* - 2010. - Vol.24, №6. - P. 415-423.
21. Hyperglycemia inhibits anesthetic-induced postconditioning in the rabbit heart via modulation of phosphatidylinositol-3-kinase/Akt and endothelial nitric oxide synthase signaling / J. Raphael, Y. Gozal, N. Navot, Z.J. Zuo // *Cardiovasc. Pharmacol.* - 2010. - Vol.55, №4. - P. 348-357.
22. Severity of diabetic microvascular complications is associated with a low soluble RAGE level / N. Grossin, M.P. Wautier, T. Meas [et al.] // *Diabetes Metab.* - 2008. - Vol. 34, №4, Pt1. - P. 392-395.
23. Yan S.F. The RAGE axis: a fundamental mechanism signaling danger to the vulnerable vasculature / S.F. Yan, R. Ramasamy, A.M. Schmidt // *Circ. Res.* - 2010. - Vol. 106, №5. - P. 842-853.
24. Ramasamy R. Receptor for AGE (RAGE): signaling mechanisms in the pathogenesis of diabetes and its complications / R. Ramasamy, S.F. Yan, A.M. Schmidt // *Ann. N. Y. Acad. Sci.* - 2011. - Vol.1243. - P. 88-102.
25. Фактори міжклітинної кооперації імунної системи (цитокіни та VCAM-1) у хворих на хронічну хворобу нирок I-III стадій, діабетичну нефропатію / В.С. Дряньська, Г.М. Дранник, М.І. Мариненко [та ін.] // *Імунологія та алергологія: наука і практика.* - 2010. - № 1. - С.95-98.
26. Топчий И. И. Роль ингибитора активатора плазминогена-1 в развитии фиброзирующих процессов в почках при сахарном диабете II типа / И. И. Топчий // *Український терапевтичний журнал.* - 2010. - № 1. - С. 42-48.
27. Lan H. Y. Diverse roles of TGF-beta/Smads in renal fibrosis and inflammation / H. Y. Lan // *Int. J. Biol. Sci.* - 2011. - Vol.7, №7. - P. 1056-1067.
28. AGEs activate mesangial TGF-beta-Smad signaling via an angiotensin II type I receptor interaction / K. Fukami, S. Ueda, S. Yamagishi [et al.] // *Kidney Int.* - 2004. - Vol.66, №6. - P. 2137-2147.
29. Lack of type VIII collagen in mice ameliorates diabetic nephropathy / U. Hopfer, H. Hopfer, C. Meyer-Schwesinger [et al.] // *Diabetes.* - 2009. - Vol.58, №7. - P. 1672-1681.
30. Type VIII collagen modulates TGF- β 1-induced proliferation of mesangial cells / I. Loeffler, U. Hopfer, D. Koczan, G. J. Wolf // *Am. Soc. Nephrol.* - 2011. - Vol.22, №4. - P. 649-663.
31. Nosadini R. Role of oxidized low density lipoproteins and free fatty acids in the pathogenesis of glomerulopathy and tubulointerstitial lesions in type 2 diabetes / R. Nosadini, G. Tonolo // *Nutr. Metab. Cardiovasc. Dis.* - 2011. - Vol.21, №2. - P. 79-85.
32. Barnes J.L. Myofibroblast differentiation during fibrosis: role of NAD(P)H oxidases / J.L. Barnes, Y. Gorin // *Kidney Int.* - 2011. - Vol.79, №9. - P. 944-956.
33. Mycophenolic acid inhibits oleic acid-induced mesangial cell activation through both cellular reactive oxygen species and inosine monophosphate dehydrogenase 2 pathways / K.H. Huh, H.J. Ahn, J. Park [et al.] // *Pediatr. Nephrol.* - 2009. - Vol.24, №4. - P. 737-745.
34. Association of microalbuminuria with oxidized LDL and TGF-beta in type 2 diabetic patients: a case-control study / M. Nakhjavani, A. Esteghamati, O. Khalilzadeh [et al.] // *Int. Urol. Nephrol.* - 2010. - Vol.42, №2. - P. 487-492.
35. Elsner M. Peroxisome-generated hydrogen peroxide as important mediator of lipotoxicity in insulin-producing cells / M. Elsner, W. Gehrman, S. Lenzen // *Diabetes.* - 2011. - Vol.60, №1. - P. 200-208.
36. Role of peroxisomes in ROS/RNS-metabolism: implications for human disease / M. Fransen, M. Nordgren, B. Wang, O. Apanaset // *Biochim. Biophys. Acta.* - 2012. - Vol.1822, №9. - P. 1363-1373.
37. Intraperoxisomal redox balance in mammalian cells: oxidative stress and interorganellar cross-talk // O. Ivashchenko, P.P. Van Veldhoven, C. Brees [et al.] // *Mol. Biol. Cell.* - 2011. - Vol.22, №9. - P. 1440-1451.
38. Оцінка ролі трансформуючого фактору росту-бета у формуванні діабетичної нефропатії у дітей, хворих на цукровий діабет / Г.О. Леженко, О.Є. Пашкова, А.В. Каменщик [та ін.] // *Проблеми ендокринної патології.* - 2010. - № 1. - С. 56-61.
39. Nox4 NAD(P)H oxidase mediates hypertrophy and fibronectin expression in the diabetic kidney / Y. Gorin, K. Block, J. Hernandez [et al.] // *J. Biol. Chem.* - 2005. - Vol.280, №47. - P. 39616-39626.
40. Sestrin 2 and AMPK connect hyperglycemia to Nox4-dependent eNOS uncoupling and matrix protein expression / A.A. Eid, D.Y. Lee, L.J. Roman [et al.] // *Mol. Cell. Biol.* - 2013. - Vol.33, №17. - P. 23439-3460.
41. Liu Y. Cellular and molecular mechanisms of renal fibrosis / Y. Liu // *Nat. Rev. Nephrol.* - 2011. - Vol.7, №12. - P. 684-696.
42. Critical role of Nox4-based NADPH oxidase in glucose-induced oxidative stress in the kidney: implications in type 2 diabetic nephropathy / M. Sedeek, G. Callera, A. Montezano [et al.] // *Am. J. Physiol. Renal Physiol.* - 2010. - Vol.299, №6. - P. 1348-1358.
43. Renoprotective antioxidant effect of alagebrium in experimental diabetes / J. Park, M.K. Kwon, J.Y. Huh [et al.] // *Nephrol. Dial. Transplant.* - 2011. - Vol.26, № 11. - P. 3474-3484.
44. Renoprotective effects of a novel Nox1/4 inhibitor in a mouse model of Type 2 diabetes. Sedeek M., Gutsol A., Montezano A.C. // *Clin. Sci.* - 2013. - Vol.124, №3. - P.191-202.
45. Пчелин И. Ю. Роль системного и локального воспаления в развитии диабетической нефропатии / И.Ю. Пчелин, А.Н. Шишкина, О.А. Лаптева // *Нефрология.* - 2011. - Т.15, №4. - С. 21-26.
46. Oxidized high-density lipoprotein enhances inflammatory activity in rat mesangial cells / M. Zhang, X. Gao, J. Wu [et al.] // *Diabetes Metab. Res. Rev.* - 2010. - Vol.26, №6. - P. 455-463.
47. Wada J. Inflammation and the pathogenesis of diabetic nephropathy / J. Wada, H. Makino // *Clin. Sci.* - 2013. - Vol.124, №3. - P. 139-152.
48. Elucidation of the effects of lipoperoxidation on the mitochondrial electron transport chain using yeast mitochondria with manipulated fatty acid content / C. Cortes-Rojo, E. Calderon-Cortes, M. Clemente-Guerrero [et al.] // *J. Bioenerg. Biomembr.* - 2009. - Vol.41, №1. - P.15-28.
49. Маньковский Б. М. Вплив гіполіпідемічної терапії симвастатином на мікроальбумінурію у хворих на цукровий діабет / Б.М. Маньковский, О.В. Малиновська // *Серце і судини.* - 2010. - № 1. - С. 41-45.
50. Pathogenic perspectives for the role of inflammation in diabetic nephropathy / C. Rivero, M. Mora, J. Muros [et al.] // *Clin. Sci.* - 2009. - Vol.116, №6. - P. 479-492.
51. Inflammatory molecules and pathways in the pathogenesis of diabetic nephropathy / J. F. Navarro-Gonzalez, C. Mora-Fernandez, M. M. De Fuentes, J. Garcia-Perez // *Nat. Rev. Nephrol.* - 2011. - Vol.7, № 6. - P. 327-340.
52. Mima A. Inflammation and Oxidative Stress in Diabetic Nephropathy: New Insights on Its Inhibition as New Therapeutic Targets [Електронний ресурс] / A. Mima // *Journal of Diabetes Research Volume 2013 (2013), Article ID 248563, 8 pages.* - Режим доступу до журн. :<http://dx.doi.org/10.1155/2013/248563>.
53. The inflammatory cytokines TWEAK and TNF α reduce renal klotho expression through NF κ B // J.A. Moreno, M.C. Izquierdo, M.D. Sanchez-Nino [et al.] // *J. Am. Soc. Nephrol.* - 2011. - Vol.22, №7. - P.1315-1325.
54. Aberrant cytokines/chemokines production correlate with proteinuria in patients with overt diabetic nephropathy / C.-C. Wu, J.-S. Chen, K.-C. Lu [et al.] // *Clin. Chim. Acta.* - 2010. - Vol. 411, № 9-10. - P. 700-704.
55. Protective effects of GLP-1 on glomerular endothelium and its inhibition by PKC β activation in diabetes / A. Mima, J. Hiraoka-Yamamoto, Q. Li [et al.] // *Diabetes.* - 2012. - Vol. 61, № 12. - P. 2967-2979.
56. AGE-LDL activates Toll like receptor 4 pathway and promotes inflammatory cytokines production in renal tubular epithelial cells / A. Cheng, Y. Dong, F. Zhu [et al.] // *J. Int. J. Biol. Sci.* - 2013. - Vol.9, №1. - P. 94-107.
57. Advanced glycation endproduct crosslink breaker (alagebrium) improves endothelial function in patients with isolated systolic hypertension / S.J. Ziemann, V. Melenovsky, L. Clattenburg [et al.] // *J. Hypertens.* - 2007. - Vol.25, №3. - P. 577-583.
58. Effects of alagebrium, an advanced glycation endproduct breaker, on exercise tolerance and cardiac function in patients with chronic heart failure / J.W. Hartog, S. Willemsen, D.J. van Veldhuisen [et al.] // *Eur. J. Heart Fail.* - 2011. - Vol.13, №8. - P. 899-908.
59. Role of altered insulin signaling pathways in the pathogenesis of podocyte malfunction and microalbuminuria / A. Jauregui, D.H. Mintz, P. Mundel, A. Fornoni // *Curr. Opin. Nephrol. Hypertens.* - 2009. - Vol.18, №6. - P. 539-545.
60. Салтыков, Б. Б. Механизмы развития диабетической нефропатии / Б.Б. Салтыков // *Архив патологии.* - 2008. - № 5. - С. 38-42.
61. Nasrallah R. Chronic COX inhibition reduces diabetes-induced hyperfiltration, proteinuria, and renal pathological markers in 36-week B6-Ins2(Akita) mice / R. Nasrallah, S.J. Robertson, R.L. Hebert // *Am. J. Nephrol.* - 2009. - Vol.30, №4. - P. 346-353.

**МЕХАНИЗМЫ НАРУШЕНИЙ ФУНКЦИОНАЛЬНОГО
И МОРФОЛОГИЧЕСКОГО СОСТОЯНИЯ ПОЧЕК
ПРИ САХАРНОМ ДИАБЕТЕ**

В.П. Гавалешко

Резюме. Обобщены современные данные о патогенезе нарушений морфофункционального состояния почек при сахарном диабете.

Ключевые слова: сахарный диабет, почки, морфофункциональное состояние.

**MECHANISMS OF DISORDERS OF THE
FUNCTIONAL AND MORPHOLOGICAL CONDITION
OF KIDNEYS IN CASE OF DIABETES MELLITUS**

V.P. Gavaleshko

Abstract. In the work modern data on mechanisms of diabetic violation of morphological and functional state of kidneys are overviewed.

Key words: diabetes mellitus, kidneys, morphological and functional state.

**Higher State Educational Establishment of Ukraine
"Bukovinian State Medical University", Chernivts**

Clin. and experim. pathol. - 2015. - Vol. 14, №4 (54). - P.198-202.

Надійшла до редакції 17.11.2015

Рецензент – проф. В.Ф. Мислицький

© В.П. Гавалешко, 2015