

ВОСПАЛИТЕЛЬНЫЙ КОМПОНЕНТ ПРИ ДИАБЕТИЧЕСКОЙ НЕФРОПАТИИ — НОВЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ В РЕНОПРОТЕКЦИИ?

И.И. Топчий

Институт терапии им. А.Т. Малой АМН Украины, Харьков

Ключевые слова: диабетическая нефропатия, ангиотензин II, макрофаги, цитокины, оксид азота.

Диабетическая нефропатия (ДН) — поражение почек при сахарном диабете (СД) — одна из основных причин развития терминальной стадии почечной недостаточности в странах Европы и в Соединенных Штатах Америки [3, 35]. При диабетической нефропатии определены три главных гистологических признака изменений в нефроне: мезангиальная экспансия; утолщение гломерулярной базальной мембраны, склероз клубочков [2, 4, 14]. В инициации и прогрессировании нефросклероза принимают участие множество механизмов, в том числе генетическая предрасположенность, недостаточно эффективный метаболический контроль диабета, активация ростовых факторов, гиперфилтрация, гипертензия и др., приводящие к нарушению кровотока в почках и протеинурии [4, 30]. Установлено, что при сахарном диабете в различных сосудистых бассейнах обнаруживают нарушение функции эндотелия, а связь между эндотелиальной дисфункцией и развитием ангиопатии может быть опосредована активизированной ренин-ангиотензиновой системой (РАС) [13, 16]. Появляется все больше доказательств, свидетельствующих о том, что ангиотензин (АТ) II — не только вазоактивный белок, но также истинный цитокин, который регулирует рост клетки, воспаление и фиброз. Во многих исследованиях показано, что этот белок играет активную роль в прогрессировании почечного повреждения — индуцированные АТ II эффекты запускают цепочку событий со стимуляцией макрофагов и синтезом большого количества факторов роста как при воспалительных заболеваниях почек так и при диабетической нефропатии [18, 20, 29]. В пользу таких представлений свидетельствует бесспорная эффективность ингибиторов АПФ или блокаторов их рецепторов при основных прогрессирующих заболеваниях почек, диабетической нефропатии, гипертонической болезни и ИБС [9, 25, 27].

Механизм, которым диабетическое микроокружение модулирует ответы на АТ II, в значительной степени не изучены. АТ II, главный белок РАС,

рассматривается как фактор роста, который регулирует пролиферацию клеток, апоптоз и фиброз. Нарастающий поток информации способствует подтверждению представления, что АТ II является провоспалительным медиатором, который участвует в воспалительных реакциях при различных патологических процессах [11, 20]. В моделях почечного повреждения блокада АТ II ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента (АПФ) или антагонистами рецепторов АТ уменьшают протеинурию, воспалительное проникновение клеток, фиброз, экспрессию генов матричного протеина и факторов роста [12, 20]. Роль АТ II в воспалительном ответе показана в работе Ruitz-Ortega и соавторов (2001). Ангиотензин II стимулирует синтез нескольких провоспалительных медиаторов, включая адгезивные молекулы и хемокины, и также может модулировать некоторые ответы иммунных и воспалительных клеток, в частности хемотаксис, пролиферацию и дифференциацию моноцитов в макрофаги [37].

Некоторые данные позволяют предположить, что АТ II может регулировать синтез фактора некроза опухоли (TNF- α) — провоспалительного цитокина с широким спектром биологических действий. TNF- α производится различными типами клеток, включая проксимальные каналы, мезангиальные клетки, клубочковые эпителиоциты и эндотелиальные клетки [23], но первичный источник этих цитокинов — моноциты/макрофаги [38]. Повышенный уровень выработки TNF- α в почках был описан как при экспериментальном нефрите, так и при нефрите у людей. Эти цитокины регулируют несколько клеточных ответов, включая пролиферацию клетки, синтез других цитокинов и провоспалительных медиаторов (хемокины и адгезивные молекулы) [31]. Системная инфузия АТ II приводит к повреждению почек с инфильтрацией тканей воспалительными клетками, при этом установлено, что увеличение содержания цитокинов и хемокинов связано с повышением уровня ядерного фактора транскрипции генов NF- κ B, играющего су-

ществленную роль в прогрессировании повреждения почек [36]. Имеющиеся данные свидетельствуют о потенциальной роли Nf-kB как медиатора AT II-индуцированного воспалительного процесса — через Nf-kB AT II повышает экспрессию провоспалительных генов, включая цитокины (IL-6, TNF- α), хемокины (MCP-1 и RANTES), адгезивные молекулы и ангиотензиноген [13, 38]. В некоторых моделях почечного повреждения ингибиторы АПФ уменьшали активность Nf-kB в почках, снижали содержание хемокинов (MCP-1, RANTES и OPN) и адгезивных молекул, что сопровождалось уменьшением инфильтрации мононуклеарными клетками ткани почек [11, 12]. В зависимости от типа клетки, в активизацию Nf-kB вовлечены различные рецепторы AT II. Все эти данные свидетельствуют, что AT II через синтез хемокинов резидентными почечными клетками может играть центральную роль в регуляции привлечения воспалительных клеток при патологии почек. Предполагается, что в воспалительном ответе в почечных и сосудистых тканях участвуют и AT₁ и AT₂-рецепторы. Эти данные показывают, что AT II действует как истинный цитокин, принимая участие в регуляции многих факторов, способствующих воспалительному ответу при заболевании почек.

Секреция ренина юктагломерулярными клетками — уровень-лимитированный шаг для образования циркулирующего AT II. Однако компоненты РАС выделяются во многих тканях, где AT II производится в местном масштабе [21]. Существуют не-АПФ обусловленные пути образования AT II, которые включают хемостатин — AT-II-образующий фермент, сериновые протеазы, химазы, катепсин G, тонин, активаторы тканевого плазминогена [16]. В человеческой почке фактически вся генерация AT I ренинзависимая, но почти 40% ангиотензина-I может преобразоваться в AT II другими путями чем АПФ. Вклад не-АПФ зависимого пути образования AT I и AT II может существенно увеличиваться при сахарном диабете — по нашим данным содержание химазы у больных диабетической нефропатией превышало показатели в группе сравнения почти в 2 раза (0,0166 \pm 0,0036) г/(л·ч) и (0,0293 \pm 0,0034) г/(л·ч) (P>0,05) соответственно, а применение препаратов, улучшающих почечную гемодинамику позволяло снизить ее активность до нормальных показателей [6].

Влияние на РАС в почке могут гипергликемия, повышенное содержание свободных жирных кислот и уменьшение (при I типе) или увеличение (при II типе) уровня инсулина. Однако прямых доказательств активизации локальной РАС при ДН все еще недостаточно. Количество АПФ увеличивается в клубочке и может быть уменьшено в проксимальных канальцах при развитии ДН. Эффекты AT II при ДН как и при воспалении опосредованы через активизацию двух его рецепторов — AT₁ и AT₂. Экспрессия обоих в почках при ДН нарушена [32]. Но повышенная чувствительность к AT II или к его блокаторам при ДН свидетельствует о том, что передача AT₁-обусловленных сигналов регули-

руют другие медиаторы, такие как окись азота (NO) [33]. Дифференциальная регуляция экспрессии почечных рецепторов AT₂ является клеточно-зависимой. Установлено: в мезангиальных клетках AT II уменьшает mRNA и уровень белка AT₁-рецепторов; противоположные эффекты были показаны в эпителиоцитах проксимальных канальцев [26]. AT₁-рецепторы в мезангиальной клетке опосредуют их сокращения, увеличение синтеза и уменьшение деградации внеклеточного матрикса, гипертрофию и увеличение синтеза факторов роста. В подоцитах рецепторы к AT₁ могут стимулировать сокращение ножек подоцитов и регулировать клубочковую фильтрацию. AT₁-рецепторы поддерживают апоптоз в фибробластах мышечной, а также синтез хемокина RANTES в эндотелиальных клетках клубочков крысы [13]. Предполагается, что они играют определенную роль в проникновении воспалительных клеток в клубочки при сахарном диабете. В эпителиоцитах проксимальных канальцев активизация AT₁-рецепторов поддерживает синтез белка, способствуя гипертрофии и интерстициальной экспансии матрикса. Имеются косвенные доказательства, что AT II изменяет сборку белка щелевой диафрагмы подоцитов, регулируя таким образом полупроницаемость клубочковых капилляров. Однако роль протеинов щелевой диафрагмы подоцитов в развитии ДН исследована недостаточно. У крыс со спонтанной протеинурией, замыкающий поясок, существующая составная часть ножек подоцитов, перераспределен от его нормального мембранного местоположения до цитоплазмы [27]. Назначение ингибиторов АПФ предотвращает как клубочковое перераспределение, так и протеинурию, что свидетельствует о влиянии AT II на регуляцию клубочковой полупроницаемости [14]. Кроме того, у крыс со спонтанной гипертензией (СГК) при диабете развивается недостаточность нефрина, который восстанавливается при назначении ирбесартана с уменьшением альбуминурии [12]. В экспериментальной модели ДН установлено уменьшение количества щелевидных пор на единицу длины клубочковой базальной мембраны при расширении ножек подоцитов, ИАПФ и БРА уменьшали эти ультраструктурные изменения. Такие данные позволяют предположить, что предохранение архитектуры подоцита способствует ренопротективному влиянию блокады РАС при ДН [20].

Гипергликемическая окружающая среда может усиливать трофические эффекты AT II, возможно, через аддитивное влияние на протеинкиназу C и экспрессию трансформирующего фактора роста β (TGF- β) [18]. AT II и высокий уровень глюкозы оказывают сходное действие на синтез тромбоцитарного фактора роста (PDGF) и TGF- β , также как на накопление компонентов внеклеточного матрикса. AT II и гипергликемия ингибируют внутриклеточные протеиназы и синтазы окиси азота (NO-синтазы) в проксимальных канальцах [33]. В гладкомышечных клетках сосудов гипергликемия увеличивает активизацию ангиотензином II проте-

инкиназы [18]. Кроме того, имеется много доказательств, свидетельствующих о том, что АТ II индуцирует генерирование реактивной разновидности кислорода, играющей большую роль в гипертрофии и накоплении матрикса при ДН: увеличенное незнзимное гликозилирование ведет к формированию окисленных липидов и продуктов окисления глюкозы, который увеличивает экспрессию факторов роста и снижению синтеза оксида азота эндотелием [8, 29]. У всех обследованных нами больных ДН было установлено снижение уровня L-аргина в плазме крови значительно ниже нормы — $(0,085 \pm 0,014)$ мкМ/мл ($N = 0,37—2,4$ мкМ/мл). Такие изменения могут быть связаны как с истощением запасов L-аргина при перенапряжении системы L-аргинин / оксид азота, так и с влиянием оксидантного стресса. При II типе СД накопление в почках жирных кислот и холестероловых эфиров наблюдается одновременно с прогрессированием тубулоинтерстициального фиброза и гломерулосклероза с увеличением синтеза TGF- β , АТ II и альбуминурии [43]. В дополнение к регулированию ростовых факторов АТ II, непосредственно взаимодействуя с инсулиновыми рецепторами, обеспечивающими проведение сигнала на уровне фосфорилирования тирозина инсулинового рецептора и активизации фосфатидилинозитол-3-киназы, блокирует инсулин-индуцированный белковый синтез в эпителиальных клетках проксимальных канальцев [18, 46].

Таким образом у больных сахарным диабетом уже на ранних стадиях заболевания нарушаются функциональные свойства форменных элементов крови и снижается содержание предшественника оксида азота L-аргина, что приводит к наруше-

нию почечного кровотока, увеличению проницаемости клубочковых мембран и появлению протеинурии и прогрессированию нефропатии (рисунок).

Подходы к пониманию запутанной взаимосвязи между этими системами и механизмами, с помощью которых они изменяют функцию эндотелия и приводят к структурным изменениям в почках, являются областью усиленных исследований. Так, чрезвычайно интересные и обнадеживающие данные получены недавно Utimura R. и соавторами, которые показали, что мусорphenolate mofetil (MMF) предотвращает повреждение клубочков у крыс с диабетом. [44]. Такие результаты не «вписываются» в традиционные представления об «иммунной» или «неиммунной» природе поражения почек. Каким путем лекарственное средство, применяемое в нефрологии для предотвращения отторжения трансплантата, предотвращает повреждение сосудов клубочка, вызванное недостатком инсулина? В более ранних исследованиях показано, что MMF ограничивает склероз клубочков у крыс, подвергшихся удалению одной почки [17, 34]. Это свидетельствует о том, что те же самые клеточные механизмы участвуют как в «иммунном» так и «неиммунном» повреждении. Следовательно, иммуносупрессивные препараты можно бы использовать в лечении различных по механизмам развития заболеваний почек. Необходимо подчеркнуть, что положительный эффект MMF не связан с уменьшением клубочкового давления или улучшением гликемического профиля и был эффективен на ранней стадии болезни, когда видимое повреждение ограничено клубочком — в группе сравнения у нелеченых крыс на этом этапе не отмечено интерстициального инфильтрата и



Рисунок. Локальный воспалительный компонент при доклинической стадии диабетической нефропатии

выраженной протеинурии. Таким образом, в этом исследовании ММФ предотвращал повреждение, не прерывая обычного пути интерстициального воспаления и фиброза, который, как полагают, ускоряет потерю нефронов при протеинурических гломерулопатиях. Почему ММФ оказывал ренопротективный эффект? Одно из предположений: диабетическая нефропатия имеет воспалительный компонент, представленный накоплением макрофагов в клубочках. Количество доказательств, что макрофаги участвуют в клубочковом повреждении, неуклонно возрастает. Макрофаги обнаруживаются в клубочках и у здоровых лиц, однако при заболеваниях почек количество их увеличивается во много раз [37, 43]. Экспансия макрофагов повышается при индуцировании нефропатии токсинами, указывая на то, что отложение иммунных комплексов не является обязательным условием для их накопления. Следовательно, циркулирующие моноциты, которые являются предшественниками тканевых макрофагов, привлекаются к местам клеточного повреждения независимо от вида антигенов. Очевидно, что при этом срабатывает врожденный иммунитет, который с точки зрения эволюции «старше» чем антиген-зависимые иммунные реакции [22]. Макрофаги обоих типов принимают участие в деструкции опасно поврежденных клеток, стимулируют их пролиферацию и синтез тканевого матрикса для репарации тканей. Однако активизация макрофагов, хотя и положительна во многих ситуациях, может приводить к протеинурии и склерозу клубочков — их количество у крыс с диабетом повышается еще до развития протеинурии.

По нашим данным активизация нейтрофилов и моноцитов у больных сахарным диабетом развивается задолго до появления клинических признаков нефропатии и связана с постпрандиальной гипергликемией — отмечалось увеличение исследуемых показателей с максимальными значениями на 40-й минуте после приема пищи: экспрессия VCAM увеличивалась на 38,8%, ICAM — на 16,5%, L-selectin — на 47,8% соответственно, спонтанная адгезия нейтрофилов — на 25,3% ($P < 0,05$). Снижение показателей ICAM и VCAM, L-selectin и адгезии нейтрофилов к исходным значениям отмечалось на 120-й минуте.

Сравнение структуры почек при экспериментальном сахарном диабете и других моделях заболевания почек показало, что количество макрофагов в клубочках связано с темпом их повреждения [39]. Обнаружение дополнительного количества макрофагов в клубочках, которые кажутся нормальными, имеет, на первый взгляд, небольшое значение, но повреждение клубочков при диабете у крыс такой же медленный процесс как и у людей. Только спустя 8 месяцев у крыс с одной почкой и диабетом развилось повреждение 15% клубочков, проявляющееся незначительной альбуминурией [17].

Таким образом, наличие макрофагов в сосудах почек на ранних стадиях ДН предполагает, что

повреждение клубочков при диабете может быть разделено на два этапа. На первом — эндотелиальные клетки клубочков повреждаются в связи с активизацией макрофагов, обусловленной комбинацией метаболических нарушений и экспозицией с измененными протеинами, а на втором — развиваются гемодинамические нарушения по В. Brenner [10]. На первом этапе эти изменения не причиняют видимых структурных нарушений, но приводят к вторичной экспрессии цитокинов и других факторов, которые привлекают моноциты/макрофаги, то есть развивается локальный воспалительный процесс. По нашим данным у больных диабетической нефропатией на стадии микроальбуминурии на нейтрофилах отмечается повышение экспрессии рецепторов к ICAM и VCAM на 180 и 150% соответственно ($P < 0,05$), а максимальная активизация нефрофилов отмечалась на стадии протеинурии ICAM — 280%, VCAM — 180%, $P < 0,05$) [5]. По-видимому, положительный эффект от применения ММФ в работе Utimura R. был связан с предупреждением активизации макрофагов. Несомненно, ММФ может предотвращать макрофагальное участие в повреждении клубочка. Мусорphenolic кислота (МРА), активный метаболит ММФ, была выбрана в качестве лекарственного средства, поскольку она ингибирует индуцированную изоформу инозин монофосфат дегидрогеназы, с помощью которой лимфоциты и моноциты синтезируют гуанин [7]. В результате снижения содержания гуаниновых нуклеотидов не только ингибируется пролиферация, но и ограничивается экспрессия адгезивных молекул на поверхности моноцитов [19]. Нарушение адгезии моноцитов к участкам повреждения отражается на эффективности ММФ при предотвращении отторжения трансплантата [7]. Такое же объяснение может быть применено при анализе эффективности ММФ в предупреждении накопления макрофага в гломерулах крыс с диабетом. Вместе с тем, положительное влияние ММФ можно было бы объяснить, допуская, что лекарственное средство действует непосредственно на клетки клубочков, а не только ингибирует действие макрофага, однако идентификация МРА как преимущественного ингибитора синтеза гуанозина в лимфоцитах указывает именно на этот механизм действия препарата. Действие МРА не ограничено только иммунными клетками. Другие типы клетки также ингибируются МРА в различной степени. Показано, что МРА предотвращает пролиферацию мезангиальных клеток также эффективно, как и в лимфоцитах [19]. Возможно, мусорphenolate-индуцированное истощение гуанозина могло не только предупреждать пролиферацию мезангиальных клеток, но также блокировать другие морфологические изменения при диабете, которые привлекают макрофаги. Utimura R. и соавторы показали, что ММФ делает невозможным рост клубочков у крыс с диабетом. Однозначно мы не можем сказать, предотвращал ли ММФ диабетическое повреждение почек у крыс прямым влиянием на клубочки или путем ограничения иммунной реакции в ответ на

диабетиндуцированные морфологические изменения в почечной паренхиме. В любой ситуации, данные Utimura R. очень обнадеживающие — результаты этой работы, засвидетельствовавшей эффективность ММФ в начальной фазе экспериментальной диабетической нефропатии, будут мотивировать новые клинические исследования по разработке методов профилактики ДН уже на первом этапе поражения почек.

Вместо заключения

Несмотря на установление алгоритма специфических изменений при диабетической нефропатии общие механизмы, которыми гипергликемия вызывает повреждение тканей, все еще полностью не определены. Кроме генетических детерминант, которые смогут объяснить различия в частоте и структуре гипергликемических повреждений, развитие окислительного и карбонильного стресса, по-видимому, являются ведущими факторами развития диабетических осложнений. Окислительный стресс может привести к модификации белков или под влиянием непосредственно продуктов окислительных реакций с формированием окисленных аминокислот, или косвенно под воздействием реактивных карбонильных соединений, формирующихся при самоокислении углеводов, липидов или аминокислот (карбонильный стресс). Окислительный стресс в связи с увеличением пероксидов может представить патофизиологическую связь между гипергликемией и другими механизмами, ответственными за диабетические осложнения. Так, гипергликемия сама по себе в эксперименте *in vitro* на артериальных эндотелиальных клетках быстро увеличивает внутриклеточное образование продуктов перекисного окисления липидов, малонового диальдегида и гомоцистеина [26, 40]. Гипергомоцистеинемия — признанный компонент эндотелиальной дисфункции у больных диабетом. Гомоцистеин усиливает повреждающее действие оксидантов на сосудистый эндотелий, ухудшает секрецию эндотелием оксида азота и может изменять коагулянтные свойства крови [28]. Кислородные радикалы также способны стимулировать протеинкиназу С в клетках сосудистого эндотелия через увеличение образования диацилглицерола. Активизированная протеинкиназа С усиливает продукцию цитокинов и внеклеточного матрикса, ингибитора активатора плазминогена и эндотелина-1. Кроме того, протеинкиназа С опосредует активизацию сосудистого эндотелиального фактора роста. Эти изменения могут привести к уплотнению базальной мембраны, сосудистой окклюзии, повышению сосудистой проницаемости и повышенному ангиогенезу [41].

Формирование АТ II — процесс физиологический, но при сахарном диабете установлено его существенное ускорение вследствие гипергликемии — неферментативное, необратимое гликозилирование белков и липидов по реакции Maillard приводит к генерации АПФ, которые связываются с белками и накапливаются в клетках и тканях. Уровни АПФ

в ткани коррелируют с усредненной по времени концентрацией глюкозы в крови и тяжестью диабетических осложнений, включая нефропатию и ретинопатию. Важная роль АПФ в развитии диабетической микро- и макроангиопатии подтверждена иммуногистохимически — они определяются в стенке сосудов [40]. Кроме того, исследования *in vitro* показали, что АПФ взаимодействуют через специфические рецепторы с моноцитами/макрофагами и эндотелиальными клетками. Наиболее изучены в настоящее время рецепторы RAGE. Через эти рецепторы присходит передача сигнала по генерированию радикалов кислорода внутрь клетки путем активизации фактора транскрипции NfκB. В активизированных клетках усиливается синтез цитокинов и факторов роста, что способствует увеличению формирования патологического внеклеточного матрикса и патологической пролиферации клеток, в том числе гладкомышечных. Изменения в эндотелиальных клетках заключаются в усилении прокоагулянтных свойств, увеличении экспрессии лейкоцит-связывающей адгезивной молекулы VCAM-1 и тканевых факторов. Одновременная стимуляция адгезивных свойств клеток белой крови приводит к прикреплению их к эндотелию с развитием локальных воспалительных реакций и ангиопатии. Центральная роль АПФ и RAGE при диабетических осложнениях была подтверждена в различных исследованиях *in vivo*. В нескольких исследованиях на животных аминогуанид, ингибитор формирования комплексов продуктов гликозилирования и RAGE способствовал предотвращению диабетических повреждений капилляров клубочков в почках, сетчатке и нервных волокнах [24]. Кроме того, назначение рекомбинантного RAGE, который «вмешивался» во взаимодействие системы — конечные продукты гликолиза/RAGE — предупреждало сосудистые поражения у животных с экспериментальным диабетом [15]. Однако клинические испытания с аминогуанидом были остановлены вследствие тяжелых побочных эффектов. Продолжающиеся исследования в различных областях имеют целью определить сложную генетическую основу и молекулярные связи между хронической гипергликемией и развитием артериальной гипертензии при сахарном диабете. Но несмотря на прогресс в ряде научных направлений, полученные данные до настоящего времени не имели значительного влияния на клинические результаты. Связь гипергликемии и артериальной гипертензии имеет огромное значение для разработки методов профилактики осложнений диабета, и все же то, как диабет воздействует на систему регулирования давления крови, остается неясным. Важную роль играет нарушение обмена натрия в почках, вызванное изменением активности допамина и снижением ренальной вазодилатации или увеличением реабсорбции в проксимальных канальцах с ингибированием TGF и вторичной гиперфилтрацией. Нормализация кровяного давления, предпочтительно ингибиторами АПФ, антагонистов рецепторов к ангио-

тензину II и оптимальный контроль гипергликемии представляют два главных инструмента предотвращения микроваскулярных повреждений и нефропатии у больных диабетом. Доказание патогенетической роли конечных продуктов гликолиза и окислительного стресса в инициации и развитии диабетических осложнений позволит определить будущие терапевтические подходы. Кроме гипотензивных и антипролиферативных свойств инги-

биторы АПФ могут иметь несколько дополнительных полезных эффектов вследствие их влияния на обмен натрия и антиоксидантную активность. Наблюдения Utimura R. позволяют предположить, что в принципе возможна разработка лекарственного средства, которое подобно ММФ может оказывать действие на сосудистую стенку и предотвращать ее повреждение при диабете без подавления иммунной системы в целом.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Гальчинская В.Ю., Кондаков И.К., Топчий И.И., Семеновых П.С. Влияние антагонистов кальция на миграцию моноцитов у больных диабетической нефропатией. В кн.: Міжнар. наук.-практ. конф. «Клінічна фармація: 10 років в Україні». — Харків, 2003. — С. 105.
2. Дегов И.И., Шестакова М.В. Диабетическая нефропатия. — М.: Универсиум Паблишинг, 2000. — 239 с.
3. Пиріг Л.А. Вторинні нефропатії // Діагностика та лікування. — 2002. — № 2. — С. 31—35.
4. Сергієнко О.О., Ефімов А.С. Диабетичні нейропатії: сучасний погляд на проблему (огляд літератури та власних досліджень) // Журнал академії медичних наук України. — 2002. — Т. 8. — С. 487—506.
5. Топчий И.И., Зарицкая Г.А. Функциональные свойства нейтрофилов и экспрессия молекул адгезии у больных диабетической нефропатией в динамике лечения / В кн.: Сучасні напрямки розвитку ендокринології (Треті Данилевські читання). Матер. наук.-практ. конф. з міжнародною участю. — 2004. — С. 168—169.
6. Топчий И.И., Денисенко В.П., Несен А.О. Стан гемодинаміки та показників активності ферменту АПФ-незалежного шляху утворення ангіотензину-II у хворих на цукровий діабет із артеріальною гіпертензією та нефропатією в динаміці лікування кардіололом та кардіталом // Мистецтво лікування. — 2003. — № 6. — С. 55—60.
7. Allison A.C., Fugui E.M. Mycophenolate mofetil and its mechanisms of action // Immunopharmacology. — 2000. — Vol. 47. — P. 85—118.
8. Amiri F. Activation of the JAK/STAT pathway by hyperglycemia and/or ANG II may be of importance in the increased mesangial cell growth and collagen IV synthesis in DN // Kidney Int. — 2002. — Vol. 61. — P. 1605—1616.
9. Andersen S., Tarnov I., Rossing P. et al. Renoprotective effects of angiotensin II receptor blockade in type 1 diabetic patients with diabetic nephropathy // Kidney Int. — 2000. — Vol. 57. — P. 601—606.
10. Brenner Barry M. RAS Blockade opens the road to remission of renal disease // Lecture in the Special Session «AMGEN International Prize for Therapeutic Advances in Nephrology». World Congress of Nephrology. — June 9, 2003. — Berlin.
11. Benigni A., Tomason I.S., Gagliardini F. et al. Blocking angiotensin II synthesis/activity preserves glomerular nephrin in rats with severe nephrosis // J. Am. Soc. Nephrol. — 2001. — Vol. 12. — P. 941—948.
12. Bonn T.F., Cooper M.E., Kawachi H. et al. Irbesartan normalizes the deficiency in glomerular nephrin expression in a model of diabetes and hypertension // Diabetologia. — 2001. — Vol. 44. — P. 874—877.
13. Burns K.D. Angiotensin II and its receptors in the diabetic kidney // Am. J. Kidney Dis. — 2000. — Vol. 36. — P. 449—467.

14. Cooper M.E. Interactions of metabolic and haemodynamic factors in mediating experimental diabetic nephropathy // Diabetologia. — 2001. — Vol. 44. — P. 1957—1972.
15. Dunlop M. Aldose reductase and the role of the polyol pathway in diabetic nephropathy // Kidney Int 2000. — Vol. 58 [Suppl. 77]. — P. 3—12.
16. Dzau V.J., Bernstein K., Celemajer D. et al. The relevance of tissue angiotensin converting enzyme: Manifestations in mechanistic and endpoint data // Am. J. Cardiol. — 2001. — Vol. 88. — P. 1—20.
17. Fujinara C.K., Malheiros D.M., Zatz R. Mycophenolate mofetil attenuates renal injury in the rat remnant kidney // Kidney Int. — 1998. — Vol. 54. — P. 1510—1519.
18. Gorin Y., Kim N.H., Feeters D. et al. Angiotensin II activates Akt/ protein kinase B by an arachidonic acid/redox-dependent pathway and independent of phosphoinositide-3-kinase // FASEB J. — 2001. — Vol. 15. — P. 1909—1920.
19. Hauseria L., Renders L. Mycophenolate mofetil inhibits rat and human mesangial cell proliferation by guanosine depletion // Nephrol Dial Transplant. — 1999. — Vol. 14. — P. 58—63.
20. Hill C., Flyvbjerg A., Grunauak H. et al. The renal expressor transforming growth factor-beta isoforms and their receptor acute and chronic experimental diabetes in rats // Endocrine. — 2000. — Vol. 141. — P. 1196—1208.
21. Hollenberg N.K. Implications of species difference for clinical investigation. Studies on the renin-angiotensin system // Hypertension. — 2000. — Vol. — 35. — P. 150—154.
22. Janeway C.A., Medzhitov R. Innate immune recognition // Ann. Rev Immunol. — 2002. — Vol. 21. — P. 2—7.
23. Imazumi T., Itava H., Fujita K. et al. Expression of tumor necrosis factor- α in cultured human endothelial cells stimulated with lipopolysaccharide or interleukin-1 // Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol. — 2000. — Vol. 20. — P. 410—415.
24. Kelly D.J., Gilbert R.E., Cox A.J. et al. Aminoguanidine ameliorates overexpression of pro-sclerotic growth factors and collagen action in experimental diabetic nephropathy // Am. Soc. Nephrol. — 2001. — Vol. 10. — P. 2098—2107.
25. Lansang M.C., Price D.A., Laffe I. et al. Renal vascular responses to captopril and to candesartan in patients with type 1 diabetes mellitus // Kidney Int. — 2001. — Vol. 59. — P. 1432—1438.
26. Leehf-Y D.J., Sinuh A.K., Alavi N., Singh R. Role of angiotensin II in diabetic nephropathy // Kidney Int. — 2000. — Vol. 58 (Suppl 60). — P. 93—98.
27. Macconi D., Ghilardi M., Bonassi M. et al. Effect of angiotensin-converting enzyme inhibition on glomerular basement membrane permeability and distribution of zonula occludens-1 in MWF rats // J. Am. Soc. Nephrol. — 2000. — Vol. 11. — P. 477—489.
28. Maxwell S.R. Coronary artery disease-free radical damage, antioxidant protection and the role of homocysteine // Basic Res Cardiol. — 2000. — Vol. 95 [Suppl]. — P. 65—71.

29. Mezzano S.A., Ruiz-Ortega M., Egido J. Angiotensin II and renal fibrosis // *Hypertension*.— 2001.— Vol. 38.— P. 635—638.
30. Mitsui S.A., Allen T.J., Bertram J.F. et al. Podocyte foot process broadening in experimental diabetic nephropathy: Amelioration with renin-angiotensin blockade // *Diabetologia*.— 2000.— Vol. 44.— P. 878—882.
31. Nakamura A., Johns E.J., Imaizumi A. et al. Effect of beta(2)-adrenoreceptor activation and angiotensin II on tumour necrosis factor and interleukin 6 gene transcription in the rat renal resident macrophage cells // *Cytokine*.— 1999.— Vol. 11.— P. 759—765.
32. Nishikawa T., Edestein L., Brownlee M. The missing link: A single unifying mechanism for diabetic complications // *Kidney Int*.— 2000.— Vol. 58 (Supp 77).— P. 26—30.
33. Onozato M.L., Tojo A., Goto A. et al. Oxidative stress and nitric oxide synthase in rat diabetic nephropathy: Effects of ACEI ARB // *Kidney Int*.— 2002.— Vol. 61.— P. 186—194.
34. Romero F., Rodriguez B., Parrara G. et al. Mycophenolate mofetil prevents the progressive renal failure induced by 5/6 renal ablation in rats // *Kidney Int*.— 1999.— Vol. 55.— P. 945—955.
35. Ritz E., Rychili I., Locatelli F., Halimi S. End-stage renal failure in type 2 diabetes: A medical catastrophe of worldwide dimensions // *Am. J. Kidney Dis*.— 1999.— Vol. 34.— P. 795—808.
36. Ruiz-Ortega M., Lorenzo O., Ruperes M. et al. Systemic infusion of angiotensin II into normal rats activates nuclear factor-KB and AP-1 in the kidney. Role of AT2 and AT1 receptors // *Am. J. Pathol*.— 2001.— Vol. 158.— P. 1743—1756.
37. Ruiz-Ortega M., Lorenzo O., Suzuki et al. Proinflammatory actions of angiotensin II // *Curr. Opin. Nephrol. Hypertens*.— 2001.— Vol.— P. 321—329.
38. Ruiz-Ortega M., Lorenzo O. Angiotensin II increases MCP-1 and activates NF-kappaB and AP-I in cultured mesangial and mononuclear cells // *Kidney Int*.— 2000.— Vol. 57.— P. 2285—2298.
39. Sassy-Prigent C., Hendes D., Mandi C. Early glomerular macrophage recruitment in streptozocin induced diabetic rats // *Diabetes*.— 2000.Vol. 49.— P. 466—475.
40. Schinzel R., Munch G., Heidland A. Advanced glycation end products in end-stage renal disease and their removal // *Nephron*.— 2001.— Vol. 87.— P. 295—303.
41. Scherthauer G. Progress in the prevention and treatment of diabetic nephropathy in type 2 diabetes // *Diabetes and Kidney disease (Lecture in Award symposium of the DAGKN)*. World Congress of Nephrology.— June 9, 2003.— Berlin.
42. Tsuchida K., Makita Z., Yamagishi S. et al. Suppression of forming growth factor beta and vascular endothelial growth in diabetic nephropathy in rats by a novel advanced glycation product inhibitor, OPB9195 // *Diabetologia*.— 1999.— Vol. 42.— P. 579—588.
43. Uesugi N., Sakaia N., Nagai R. et al. Glycoxidation-modified macrophages and lipid peroxidation products are associated with progression of human diabetic nephropathy // *Am J. Kidney*.— 2001.— Vol. 38.— P. 1016—1024.
44. Utimura R., Fujihara C.K., Maitar A.L. et al. Mycophenolate mofetil prevents the development of glomerular injury in experimental diabetes // *Kidney Int*.— 2003.— Vol. 63.— P. 209—216.
45. Williams B. The renin angiotensin system in the pathogenesis of diabetic complications. In: *The Kidney and Hypertension in Diabetes (5th ed)*, edited by Mogensen C.E., Norwell, Kluwer Academic Publishers, 2000.— 654 p.
46. Zhane S.L. To C., Chen X. et al. Essential role(s) of the intrarenal renin-angiotensin system in transforming growth factor-β1 gene expression and induction of hypertrophy of rat kidney proximal tubular cells in high glucose // *J. Am. Soc. Nephrol*.— 2002.— Vol. 13.— P. 302—312.
47. Ziswiler R., Steinmann K., Kaipeler A. et al. Mycophenolic acid: a new approach to the therapy of experimental mesangial proliferative glomerulonephritis // *Am. Soc. Nephrol*.— 1998.— Vol. 9.— P. 2055—2066.

ЗАПАЛЬНИЙ КОМПОНЕНТ ПРИ ДІАБЕТИЧНІЙ НЕФРОПАТІЇ — НОВІ МОЖЛИВОСТІ РЕНОПРОТЕКЦІЇ?

I.I. Топчий

В огляді узагальнено публікації, присвячені патогенетичній ролі макрофагів у пошкодженні нирок при діабетичній нефропатії. Особливу увагу надано взаємозв'язку лейкоцитів з адгезивними молекулами та ендотелієм, порушенням синтезу ангіотензину II та оксиду азоту. Розглянуто деякі питання терапевтичного застосування інгібіторів АПФ та Mycophenolate mofetil для профілактики ускладнень цукрового діабету.

INFLAMMATORY COMPONENT AT DIABETIC NEPHROPATHY — NEW OPPORTUNITIES IN RENOPROTECTION?

I.I. Topchiy

The aim of this review was generalization of publications devoted to the pathogenic role of macrophages in renal injury at diabetic nephropathy. The special attention was given to interrelation between leukocytes, adhesion molecules and endothelium, disturbances of angiotensin II and nitric oxide synthesis. Some aspects of therapeutic application of ACE-inhibitors and Mycophenolate mofetil for prevention of diabetes mellitus prevention have been considered.