

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2021

Попыхова Э.Б., Иванов А.Н., Степанова Т.В., Лагутина Д.Д., Савкина А.А.

ДИАБЕТИЧЕСКАЯ НЕФРОПАТИЯ — ВОЗМОЖНОСТИ РАННЕЙ ЛАБОРАТОРНОЙ ДИАГНОСТИКИ И ПРОГНОЗИРОВАНИЕ ТЕЧЕНИЯ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

ФГБОУ ВО Саратовский ГМУ им. В. И. Разумовского Минздрава РФ, 410012, Саратов, Россия

Медико-социальная значимость сахарного диабета определяется быстрым ростом частоты заболевания, а также ранним развитием инвалидизирующих и снижающих качество жизни макро- и микрососудистых осложнений в частности, развитием диабетической нефропатии (ДН), которая развивается у трети больных СД 1 и 2 типа. Она занимает лидирующие позиции среди причин смерти, уступая лишь заболеваниям сердечно-сосудистой системы и онкологии. В связи с этим выявление ДН на доклинической стадии представляет собой важную задачу, как с позиций профилактики, так и более благоприятного прогноза течения СД. В настоящем обзоре представлены данные о возможностях ранней диагностики ДН с использованием биомаркеров крови и мочи, а также информация об их диагностической и прогностической ценности. Проведен анализ интерпретации показателя микроальбуминурии при СД 1-го и 2-го типа. Кроме того, приводятся литературные данные последних лет об информативности определения маркеров повреждения подоцитов, о роли продуктов окислительного стресса, иммунновоспалительных факторов, фактора роста эндотелия сосудов в процессе возникновения и развития ДН. Обсуждается возможность их практического использования для диагностики ДН в клинической практике. Поиск литературы при написании настоящего обзора осуществляли по базам данных РИНЦ, CyberLeninka, Scopus, Web of Science, MedLine, PubMed за период с 2011 по 2021 гг. с использованием следующих ключевых слов: сахарный диабет, диабетическая нефропатия, маркеры диабетической нефропатии; повреждение почек, ранняя диагностика диабетической нефропатии.

Ключевые слова: сахарный диабет; диабетическая нефропатия; хроническая болезнь почек; биомаркеры диабетической нефропатии; повреждение почек; обзор.

Для цитирования: Попыхова Э.Б., Иванов А.Н., Степанова Т.В., Лагутина Д.Д., Савкина А.А. Диабетическая нефропатия — возможности ранней лабораторной диагностики и прогнозирования течения (обзор литературы). *Клиническая лабораторная диагностика*. 2021; 66 (10): 593-602. DOI: <https://dx.doi.org/10.51620/0869-2084-2021-66-10-593-602>

Для корреспонденции: Попыхова Эра Борисовна, канд. биол. наук., ст. науч. сотр. центральной научно-исследовательской лаборатории; e-mail: PopykhovaEB@mail.ru

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Работа выполнена в рамках государственного задания ФГБОУ ВО «Саратовский государственный медицинский университет им. В. И. Разумовского» Минздрава РФ «Разработка технологий медикаментозной и немедикаментозной коррекции микроциркуляторных нарушений при сахарном диабете, сопровождающемся абсолютной недостаточностью инсулина, в условиях эксперимента» (регистрационный номер АААА-А19-119021190053-0).

Поступила 20.04.2021

Принята к печати 12.05.2021

Popykhova E.B., Ivanov A.N., Stepanova T.V., Lagutina D.D., Savkina A.A.

DIABETIC NEPHROPATHY – POSSIBILITIES OF EARLY LABORATORY DIAGNOSTICS AND COURSE PREDICTION (REVIEW OF LITERATURE)

Saratov State Medical University named after V. I. Razumovsky, 410012, Saratov, Russia

The medical and social significance of diabetes mellitus is determined by a progressive increase in the incidence of the disease, as well as the development of disabling and reducing the quality of life of macro- and microvascular complications in patients of working age, in particular, with the development of diabetic nephropathy (DN), which develops in one third of patients with type 1 and 2 diabetes. DN is the third leading cause of death after diseases of the cardiovascular system and oncological pathologies. In this regard, the identification of DN at the early stages is an important task both from the standpoint of prevention and a more favorable prognosis of the course of diabetes. This review presents data on the possibilities of early diagnosis of DN using blood and urine biomarkers, as well as information on their diagnostic and prognostic value. The analysis of the interpretation of the indicator of microalbuminuria in type 1 and 2 diabetes was carried out. In addition, the literature data of recent years on the informative value of determining markers of podocyte damage, on the role of oxidative stress products, immune-inflammatory factors, and vascular endothelial growth factor in the process of the onset and development of DN are presented. The possibility of their practical use for the diagnosis of DN in clinical practice is discussed. The literature search for this review was carried out using the databases of the RSCI, CyberLeninka, Scopus, Web of Science, MedLine, PubMed for the period from 2011 to 2021. using the following keywords: diabetes mellitus, diabetic nephropathy, markers of diabetic nephropathy; kidney damage, early diagnosis of diabetic nephropathy.

Key words: diabetes mellitus; diabetic nephropathy; chronic kidney disease; biomarkers of diabetic nephropathy; kidney damage; overview.

For citation: Popykhova E.B., Ivanov A.N., Stepanova T.V., Lagutina D.D., Savkina A.A. Diabetic Nephropathy – possibilities of early laboratory diagnostics and course prediction (review of literature). *Klinicheskaya Laboratornaya Diagnostika (Russian Clinical Laboratory Diagnostics)*. 2021; 66 (10): 593-602 (in Russ.). DOI: <https://dx.doi.org/10.51620/0869-2084-2021-66-10-593-602>

For correspondence: Popykhova E.B., Senior Research Assistant of the Central Scientific Research Laboratory; e-mail: PopykhovaEB@mail.ru

Information about authors:

Pohykhova E., <https://orcid.org/0000-0002-7662-4755> ;
Ivanov A., <https://orcid.org/0000-0003-4061-5221> ;
Stepanova T., <https://orcid.org/0000-0001-8439-8033> ;
Lagutina D., <https://orcid.org/0000-0001-6219-3846> ;
Savkina A., <https://orcid.org/0000-0003-2357-400x>.

Conflict of interests. *The authors declare absence of conflict of interests.*

Acknowledgment. *The study was performed in the framework of the state assignment of the «Saratov State Medical University named after V. I. Razumovsky» Ministry of Health of Russia «Development of technologies for drug and non-drug correction of microcirculatory disorders in diabetes mellitus, accompanied by absolute insulin deficiency, in experimental conditions» (registration number AAAA-A19-119021190053-0).*

Received 20.04. 2021

Accepted 12.05. 2021

Введение. Сахарный диабет (СД) является широко распространенным заболеванием. Прошлые столетия вошли в историю диабетологии как период интенсивного развития представлений о патогенезе и этиологии, а также модернизации методов лечения СД [1]. Но, несмотря на это, в настоящее время, СД и его макро- и микро-сосудистые осложнения, в частности, диабетическая нефропатия (ДН), считаются хроническими неинфекционными заболеваниями, которые по скорости роста распространенности приобрели характер неинфекционной эпидемии [2,3]. Гломерулосклероз, развивающийся при диабетической нефропатии (ДН), вызывает нарушение фильтрационной функции почек, терминальной стадией развития которой является хроническая почечная недостаточность [4,5]. В связи с этим ранняя диагностика ДН на доклинической стадии представляет собой задачу, важность которой обусловлена определяющей ролью для профилактики, эффективности лечения и прогноза течения СД.

Существует несколько теорий, объясняющих патогенез ДН: метаболическая, гемодинамическая и генетическая [6]. Однако большинство исследователей сходятся во мнении о том, что важную роль в ее возникновении и прогрессии играет перманентная гипергликемия. Она, запуская «порочный круг» событий, являющихся ключевым звеном в возникновении и развитии ДН и включающий нарушения, обусловленные процессами гликозилирования белков, реакции окислительного стресса, а также субклиническое воспаление [3]. В настоящее время ДН не относится к фатальным осложнениям диабета, поскольку ее развитие можно предупредить [5]. Тем не менее, еще несколько десятилетий назад ее выявляли у каждого второго больного СД. Развитие протеинурии являлось первым лабораторным показателем ДН и свидетельствовало о необратимости патологического процесса в почках. При этом отсутствовали методы ее ранней диагностики [6]. В 1969 г. в своей работе Н. Кееп и соавт. [7] описал ДН на «до-протеинурической» стадии. Он впервые использовал термин «микроальбуминурии» (МАУ), т.е. увеличение экскреции альбумина с мочой в отсутствие протеинурии в клинических анализах мочи, и «макроальбуминурии», соответствующей понятию протеинурии. Также, им был предложен метод измерения альбуминурии (АУ), однако, в мировой практике он получил признание, как метод ранней диагностики ДН, лишь в 1980 году.

К настоящему времени разработано и стандартизировано достаточное количество способов лабораторной оценки экскреторной и фильтрационной способности почек. Тем не менее, ранняя диагностика ДН является

актуальной проблемой современной медицины. В последние годы исследования протеома мочи с использованием методов капиллярного электрофореза и масс-спектрометрии позволили идентифицировать в ней биомаркеры, прогнозирующие развитие ДН у больных СД на 5 лет раньше, появления АУ. В настоящее время получен набор высокочувствительных и специфических биомаркеров, который позволяет оценить функцию почек и прогнозировать развитие ДН [8,9].

В этой связи целью настоящего обзора являлось рассмотрение патогенетической и диагностической значимости маркеров ДН.

В процессе написания статьи использовались следующие базы данных: РИНЦ, CyberLeninka, Scopus, Web of Science, MedLine, PubMed за период с 2011 по 2021 гг. Поиск проводился по ключевым словам: сахарный диабет, диабетическая нефропатия, маркеры диабетической нефропатии; повреждение почек, ранняя диагностика диабетической нефропатии.

Микроальбуминурия при СД 1 и 2 типа. В настоящее время значительно расширились возможности диагностики ДН на доклинической стадии. И, хотя, МАУ по-прежнему является главным клиническим показателем и «золотым стандартом» лабораторной диагностики возникновения и прогрессирования ДН при СД (особенно при СД 1 типа), тем не менее, ее диагностическая значимость весьма ограничена. Все чаще в научной литературе появляется информация о более специфичных, чем МАУ биомаркерах-предикторах поражения почек при СД [3]. Ограниченная прогностическая ценность МАУ связана, прежде всего, с тем, что ее высокий уровень не всегда специфичен для повреждения почек, поскольку на концентрацию белка влияет множество не ренальных факторов (интенсивные физические нагрузки, диета с высоким содержанием белка, недостаточность кровообращения, артериальная гипертензия, инфекции мочевыделительного тракта и др.) [10]. Так, интерпретация показателя МАУ при СД 2 типа претерпела значительные изменения. Научно доказано, что при СД 2 типа МАУ не является специфическим тестом ДН, а свидетельствует о развитии эндотелиальной дисфункции и сердечно-сосудистой патологии [5]. Также, при СД 2 типа была продемонстрирована высокая вариабельность мочевой экскреции альбумина при последовательно выполненных измерениях, и было доказано, что его выделение с мочой не всегда ассоциировано с изменением фильтрационной функции почек, о чем свидетельствует низкая скорость клубочковой фильтрации (СКФ) на фоне нормоальбуминурии [11].

Давно ведутся споры о том, что точнее описывает функциональное состояние почек: проницаемость по-

чечного фильтра или состояние фильтрационной функции почек. А. Krolewski [12] в своей работе показал, что у диабетических больных быстрое снижение СКФ на стадии нормоальбинурии является маркером-предиктором развития терминальной стадии ДН. Определить патогенетическую первопричину раннего прогрессирования ДН довольно трудно. Это предопределяет необходимость поиска и внедрения в практику маркеров-предикторов, позволяющих проводить раннюю диагностику ДН и мониторировать ее терапию и течение. Также, специалистами возлагаются определенные надежды на современные протеомные, пептидомные и метаболомные исследования мочи у диабетических больных, которые помогут выявить высокоспецифичные и чувствительные биомаркеры ДН [13].

Авторы предлагают различные классификации биомаркеров ДН [8,9], в соответствии с которыми можно выделить: 1) маркеры тубулярного повреждения; 2) гломерулярные маркеры и продукты обмена внеклеточного матрикса; 3) иммуновоспалительные факторы; 4) маркеры оксидативного стресса; 5) другие биомаркеры. Для ранней диагностики почечной дисфункции весьма перспективным является определение концентрации данных веществ в биологических жидкостях человека (кровь и моча).

Маркеры тубулярного повреждения. Определение в крови и моче концентрации маркеров тубулярного повреждения может быть весьма полезно в оценке повреждения почек на доклинической стадии развития ДН, поскольку эти маркеры позволяют диагностировать нарушение функции канальцевого аппарата почек вследствие развития ДН на доклинической стадии, т.е. до появления МАУ [14], а также хорошо зарекомендовали себя у пациентов с нормоальбинурической ДН.

Цистатин С – это белок синтезируемый всеми клетками организма. Малая молекулярная масса позволяет ему легко проходить через почечный фильтр и полностью выводиться почками. На уровень цистатина С в биологических жидкостях не оказывают влияние возраст, пол и мышечная масса [15]. Его уровень в крови коррелирует с тяжестью ренальной патологии [16]. Доказано, что цистатин С является более чувствительным маркером, по сравнению с креатинином, отражающим нарушение фильтрационной функции почек [8], особенно в случае умеренного снижения СКФ, когда отсутствует пропорциональность между креатинином и СКФ [16]. В этом случае используют формулы, позволяющие оценивать СКФ по концентрации цистатина С в крови, а не по уровню креатинина [16, 17].

При повреждении тубулярного аппарата весьма информативно определение уровня содержания цистатина С в сыворотке крови [9], в то время как повышение его концентрации в моче указывает на нарушение реабсорбции в проксимальных канальцах [15].

Данные о повышении уровня цистатина С у пациентов с МАУ, по сравнению с пациентами с нормоальбинурией представили авторы в работе [14]. На основании полученных результатов был сделан вывод о том, что цистатин С может быть использован в качестве прогностического маркера прогрессии ДН.

При СД 2 типа на стадии нормоальбинурии мочевого уровень цистатина С может быть использован в качестве, свидетельствующего о нарушении ренальной функции [15]. Другими авторами в работе [8] показана корреляция между содержанием цистатина С в сыво-

ротке крови, NAG в моче, активностью лактатдегидрогеназы, щелочной фосфатазы и уровнем креатинина в сыворотке.

Таким образом, определение цистатина С в сыворотке и моче является весьма информативным показателем ранней диагностики нефропатии при СД 2 типа [14].

N-ацетил-β-D-глюкозаминидаза (NAG, N-acetyl-beta-D-glucosaminidase) – это лизосомальный фермент с молекулярной массой порядка 150 кДа, обнаруживаемый во многих тканях организма. В почках NAG секретируется эпителием проксимальных канальцев и участвует в разрушении внеклеточного матрикса. Высокая молекулярная масса не позволяет NAG проходить через почечный фильтр. Повреждение тубулярного аппарата почек вызывает увеличение концентрации фермента в моче и коррелирует с тяжестью его повреждения [6].

Повышение уровня мочевого экскреция NAG на фоне нормоальбинурии и прогрессивное ее увеличение до проявления МАУ показана у пациентов СД 2 типа [17,18]. При СД 1 типа низкая мочевого экскреция NAG на фоне МАУ свидетельствует о регрессе альбинурии до нормы, в то время как повышенное содержание NAG в моче является предиктором прогрессии МАУ до макроальбинурии [14,15,18]. Таким образом, при СД 1 типа определение уровня NAG в моче служит информативным маркером развития ДН. В работе [17] была показана положительная взаимосвязь между уровнем мочевого экскрецией NAG, продолжительностью СД, уровнем гликированного гемоглобина и уровнем глюкозы крови натощак.

Нейтрофильный желатиназо-ассоциированный липокалин (NGAL, Neutrophil gelatinase-associated lipocalin) – это белок семейства липокалинов весом 24 кДа, ассоциированный с желатиназой нейтрофилов. В физиологических условиях NGAL синтезируется различными клетками организма. Он проходит через почечный фильтр и реабсорбируется в проксимальных канальцах. NGAL оказывает стимулирующий эффект на почечный эпителий при его повреждении, а также оказывает протекторный эффект при бактериальных инфекциях. Повреждение почечной ткани вызывает повышение уровня NGAL в крови, которое коррелирует с тяжестью патологии. С мочой экскретируется NGAL синтезируемый в дистальных отделах нефрона [15]. Повреждение почек ишемического и токсического генеза приводит к многократному увеличению экспрессии и экскреции NGAL с мочой, опережая на 24–48 часов повышение концентрации сывороточного креатинина. Это дало основание авторам предложить NGAL в качестве биомаркера острого почечного повреждения и предиктора возможной трансформации его в хроническую форму [19].

Мочевого уровень NGAL используют для оценки повреждения канальцев при СД. Повышение его экспрессии наблюдается у пациентов на доклинической стадии ДН на фоне нормоальбинурии [15].

При СД 1 типа высокий уровень NGAL в моче предшествует МАУ [20,21]. Повышение уровня NGAL в моче также наблюдается у пациентов, страдающих СД 2 типа на стадии нормоальбинурии, МАУ и макроальбинурии [15]. У пациентов с преддиабетом повышение мочевого уровня NGAL свидетельствует о развитии повреждения тубулярного аппарата почек [22]. При СД 2 типа определение концентрации NGAL в моче может быть весьма ценным прогностическим маркером развития ДН [8].

Молекула повреждения почек-1 (Kidney Injury Molecule-1, KIM-1) – это трансмембранный белок эпителия проксимальных канальцев, впервые описанный в 1998 г. Характерной особенностью KIM-1 является низкий уровень экспрессии в интактной почке и повышение экспрессии в первые 12 часов ишемического повреждения [9]. При этом его повышение не всегда ассоциировано с увеличением концентрации азота мочевины и креатинина в сыворотке крови [23]. Таким образом, KIM-1 — это маркер острого почечного повреждения, отражающий степень тубулярного нарушения. В настоящее время KIM-1 исследуется в качестве маркера повреждения почек при различных хронических заболеваниях.

Результаты исследований мочевой экскреции KIM-1 при СД неоднозначны. Так, при СД 2 типа наблюдается повышенное мочевое содержание KIM-1, при этом у пациентов с МАУ концентрация KIM-1 в моче выше, чем у пациентов с нормоальбуминурией [24, 25]. Другие авторы в работе [14] продемонстрировали отсутствие прогностической ценности определения KIM-1 в моче у больных СД 2 типа. Однако, у пациентов с СД 1 типа и МАУ низкий уровень KIM-1 и NGAL в моче являлись предикторами последующего регресса альбуминурии [8].

Альфа-1-микроглобулин (A1M) представляет собой белок с молекулярной массой 27 кДа, обнаруживаемый в различных жидкостях организма. Он свободно проходит через клубочковый барьер, и большая его часть реабсорбируется в проксимальных канальцах. Поэтому повышенный уровень A1M в моче является ранним признаком поражения проксимальных канальцев почек [9]. В частности показано [8,17], повышение мочевого уровня A1M при СД на фоне нормоальбуминурии по сравнению со здоровыми лицами, что свидетельствует о возможности использования A1M мочи в качестве маркера-предиктора развития ДН до стадии альбуминурии. Также было показано [27,28], что высокий уровень A1M в моче у больных СД положительно коррелирует с концентрацией альбумина мочи и цистатина С сыворотки крови и отрицательно с СКФ [28, 29]. На уровень A1M в моче оказывает влияние длительность течения диабета и гликемический контроль [9]. Повышение концентрации A1M в моче предшествует возникновению альбуминурии, это свидетельствует о том, что A1M можно использовать в диагностике возникновения и развития ДН у пациентов СД 2 типа [26]. Т.о., определение мочевого уровня A1M представляет собой неинвазивную диагностическую альтернативу для диагностики и мониторинга заболеваний мочевыводящих путей, то есть для раннего выявления канальцевых нарушений при ДН.

Ретинол-связывающий белок (RBP, retinol binding protein) и В2-микроглобулин (B2-microglobulin) представляет собой белок складчатой структуры, способный специфически связывать ретиноиды, в частности витамин А. В2-микроглобулин – это поверхностный белок-антиген клеточных ядер [26]. В2-микроглобулин принимает участие в регуляции пролиферации лимфоцитов [18]. В связи с тем, что оба пептида реабсорбируются в проксимальных канальцах, в нормальных условиях их содержание в моче минимально [26].

Увеличение мочевой экскреции данных пептидов наблюдается при повреждении тубулярного аппарата почек [18]. В частности, показана прямая зависимость между уровнем содержания В2-микроглобулина и степенью ДН при СД 1 и 2 типов [8, 29]. В исследовании

[30] показано повышение мочевого уровня RBP и В2-микроглобулина при СД 1 типа по сравнению с концентрацией данных белков в моче у здоровых лиц, а также ассоциация между их мочевои концентрацией и продолжительностью диабета и уровнем гликемии.

Белок, связывающий жирные кислоты, печеночная форма (LFABP, liver-type fatty acid-binding protein) – это транспортный белок с молекулярной массой порядка 15 кДа. Он экспрессируется гепатоцитами и эпителием проксимальных и дистальных канальцев почек и участвует во внутриклеточном метаболизме и транспорте жирных кислот [18]. Предполагают, что LFABP в почках играет роль эндогенного антиоксиданта, подавляющего тубулоинтерстициальные нарушения [8]. Повреждение клеток проксимальных канальцев вызывает активацию гена LFABP, что приводит к увеличению его экспрессии вследствие чего усиливается экскреция LFABP с мочой [18]. При иммуногистохимическом окрашивании образцов биоптатов почек при лупус-нефрите и ДН было показано, что выделение в мочу LFABP связано со структурным и функциональным нарушением канальцев [8, 9].

Экспериментально была продемонстрирована, корреляция между мочевои концентрацией LFABP и степенью тубулоинтерстициального повреждения при СД [18]. По мнению ряда авторов [8,17,18], мочевои уровень LFABP может быть полезен для прогнозирования течения острого почечного повреждения и перехода его в хроническую форму. Значительное повышение мочевои уровня этого белка при ДН позволяет рассматривать его в качестве маркера ранней диагностики почечной патологии при СД [9,31]. Показано, что LFABP, является более чувствительным, по сравнению с KIM-1 и NGAL, маркером снижения фильтрационной функции почек и не зависит от уровня альбуминурии [19,31]. R. Maeda и соавт. [18] показали, что мочевои уровень LFABP, а также соотношение альбумин/креатинин в моче может быть весьма полезно в оценке риска развития сердечно-сосудистых поражений на фоне ДН у пациентов с СД 2 типа, поскольку данные показатели положительно коррелировали с повышением сердечных маркеров и с отклонениями электрокардиограммы.

Гломерулярные биомаркеры и продукты обмена внеклеточного матрикса. Перманентная гипергликемия лежит в основе нарушения превращения компонентов внеклеточного матрикса, что в итоге приводит к развитию гломерулосклероза. Также нарушение деградации этих компонентов является патогенетической основой развития фиброза. В связи с этим, пристальное внимание исследователей приковано к продуктам обмена внеклеточного матрикса и они активно изучаются в качестве маркеров ДН.

Трансферрин мочи – это белок с молекулярной массой 76,5 кДа, который легко фильтруется через гломерулярный барьер почек [9].

Установлена взаимосвязь между мочевои экскрецией трансферрина и прогрессией ДН, а также положительная корреляция с альбумино-креатининовым соотношением и отрицательная с СКФ [8]. Повышенная концентрация этого маркера наблюдается при инсулинорезистентности, плохом гликемическом контроле и повышенном уровне триглицеридов [17].

В работе [14] показано, что у пациентов с МАУ мочевои уровень трансферрина был выше, чем у пациентов с нормоальбуминурией [8]. В тоже время показано, что у

пациентов с исходно высоким уровнем экскреции трансферрина с мочой МАУ развивалась чаще, чем у пациентов с нормальным его уровнем [8]. Другими авторами в работе [32] продемонстрировано повышение мочевого уровня трансферрина у пациентов с СД 2 типа на фоне нормоальбуминурии, которое коррелировало с высокой концентрацией церулоплазмينا и IgG, что дало основание авторам рассмотреть трансферрин в качестве маркера-предиктора ДН. Повышение содержания трансферрина в моче у пациентов с СД 2 типа также наблюдалось при сосудистой патологии: артериальной гипертензии и диабетической ретинопатии [32].

Иммуноглобулин G (IgG) в моче. Антитела IgG – представляют собой анионные белки плазмы с молекулярной массой порядка 150 кДа, которые трудно фильтруются гломерулярным аппаратом почки [8]. В исследовании [26] у пациентов с СД 2 типа на фоне нормоальбуминурии была показана повышенная мочевая экскреция IgG, церулоплазмينا, трансферрина и оросомукоида по сравнению со здоровыми лицами. Пр продемонстрировано [17], что при СД повышенная мочевая экскреция IgG коррелировала с клинической стадией ДН. У пациентов при нормоальбуминурическом диабете 2 типа повышение мочевой экскреции IgG являлось предиктором развития МАУ [8]. При этом, следует отметить, что скорость прогрессии МАУ была значительно выше у пациентов с повышенным уровнем IgG в моче, чем у пациентов с нормальным его содержанием, это свидетельствует о том, что определение концентрации IgG в моче может быть использовано в качестве маркера-предиктора развития ДН у нормоальбуминурических пациентов с диабетом 2 типа. Но, экскреция IgG с мочой может также наблюдаться и до стадии МАУ. Так, авторами в исследовании [33] обнаружено, что уровни трансферрина, церулоплазмينا и IgG в моче у пациентов СД с нормоальбуминурией были повышены, по сравнению со здоровыми лицами. Это указывает на то, что комплексное определение мочевого уровня альбумина, трансферрина, церулоплазмينا и IgG может быть использовано в качестве чувствительного и изменениям фильтрационной функции почек комплекса маркеров на до-протеинурической стадии развития ДН.

Иммуноглобулин M (IgM) и фибронектин в моче. Фибронектин — это высокомолекулярный белок, который является компонентом внеклеточного матрикса клубочкового аппарата почек [14]. IgM секретируется плазматическими клетками и является самым тяжелым антителом (молекулярный вес порядка 990 кДа) в крови у человека. Из-за большого молекулярного веса появление IgM в моче указывает на серьезный дефект селективности по размеру в стенке капилляров клубочков [34]. Результаты исследований мочевой экскреции IgM и фибронектина неоднозначны и требуется дальнейшее изучение информативности данных показателей и их вклада в патогенез нефропатии при СД. Однако, в ряде работ [8,9] была показана корреляция между нарушением функции почек у больных СД и высоким уровнем IgM и фибронектина в моче.

Церулоплазмин мочи. Церулоплазмин — это отрицательно заряженный медь-транспортующий сывороточный белок, который с трудом фильтруется через почечный фильтр [14]. Поэтому повышенное содержание в моче церулоплазмينا у пациентов с СД 2 типа с нормоальбуминурией дает основание рассмотреть его наряду с мочевым трансферрином и IgG в качестве мар-

кера-предиктора ДН [8,9,35]. По данным авторов работы [35] скорость мочевой экскреции церулоплазмينا взаимосвязана с прогрессией альбуминурии.

Коллаген IV типа (Type-IV collagen) – это фибриллярный белок с молекулярной массой порядка 540 кДа, участвующий в формировании мезангиального матрикса гломерулярного аппарата почек. Из-за большой массы коллаген не может преодолеть почечный фильтр. Известно 28 типов коллагена, но в качестве маркера-предиктора ДН большинство авторов рассматривает коллаген IV типа [36].

Гипергликемия запускает каскад метаболических, гемодинамических, иммуновоспалительных и профиброгенных процессов, способствующих избыточному накоплению коллагена IV типа, что вызывает склерозирование клубочкового аппарата почек. При этом показана тесная взаимосвязь между уровнем мочевой экскреции коллагена и фильтрационной функцией почек [14], а также степенью морфологических изменений тубулярного, гломерулярного аппарата почек и интерстиция [8,9]. Гистологическое исследование образцов биоптатов почек продемонстрировало [8,17], что накопление коллагена IV типа наиболее характерно для диабетического гломерулосклероза, чем для гломерулопатий другой этиологии. Показано, что аккумуляция коллагена IV типа предшествует развитию гипертрофии клубочков и гиперфильтрации на ранних стадиях ДН [8,37]. Также продемонстрировано увеличение его мочевой экскреции при СД [26, 8] и показана прямая взаимосвязь между уровнем мочевой экскреции коллагена IV типа и клинической стадией ДН [8,18]. По мнению ряда авторов, коллаген IV типа может быть более специфичным маркером ДН, чем МАУ, развитие которой связывают не только с ДН, но и с рядом других не ренальных патологий [9, 17].

Ламинин в моче. Ламинин это компонент клубочковой базальной мембраны. Его мочевая экскреция повышается при СД 2 типа даже на стадии нормоальбуминурии и коррелирует с мочевым уровнем NAG, A1M и коллагена IV типа [39].

Гликозаминогликаны в моче. Гликозаминогликаны – это компоненты базальной мембраны клубочков. Наибольший интерес из семейства глизаминогликанов при развитии почечной патологии представляет **гепарансульфат**. Отрицательно заряженные молекулы гепарансульфата препятствуют диффузии через почечный фильтр одноименно заряженного альбумина. Повреждение клубочкового аппарата почек и снижение уровня гепарансульфата приводит к потере отрицательного заряда мембраной и, как следствие, она становится проницаемой для альбумина и других белков. У пациентов с СД даже при нормоальбуминурии увеличивается содержание в моче гликозаминогликанов [40]. В работе [8] у больных СД продемонстрирована корреляция между концентрацией гепарансульфата в моче и мочевым уровнем уромулина.

Простагландин-D-синтаза липокалинового типа (L-PGDS) — это биомаркер, отражающий повышенную проницаемость капилляров стенки клубочков [8]. Многими авторами он рассматривается в качестве маркера-предиктора поражения почек, а не в качестве раннего маркера ДН [41]

Матриксные металлопротеиназы (MMP, Matrix metalloproteinases) – это ферменты семейства цинк-зависимых эндопептидаз, участвующих в процессах

деградации внеклеточного матрикса. В настоящее время изучено более 30 MMP, которые характеризуются определенной молекулярной структурой, тканевой и субстратной специфичностью. Наиболее изученными являются MMP-2 и MMP-9. Они участвуют в разрушении компонентов внеклеточного матрикса и коллагена IV типа в почках. Ферментативная активность MMP регулируется тканевыми ингибиторами металлопротеиназ (TIMP). Нарушение баланса в системе синтеза и разрушения MMP служит патогенетической основой возникновения и развития целого ряда острых и хронических ренальных патологий [8, 17]. Длительное протекание диабета и неадекватный гликемический контроль вызывает снижение активности и скорости синтеза MMP [17]. Это в свою очередь провоцирует снижение скорости катаболизма продуктов внеклеточного матрикса и создает основу для фиброзного перерождения клубочкового аппарата и интерстиция почек [15].

В работах [42, 43] показана корреляция между мочевой экскрецией MMP-2 и MMP-9 и нарастанием активности хронического гломерулонефрита. Экспериментально на грызунах было продемонстрировано повышение мочевой экскреции MMP-2 при СД, однако не было выявлено связи между повышением активности фермента и развитием альбуминурии [9]. У пациентов СД 1 типа показана повышенная активность MMP-2 в моче, которая коррелировала с наличием гиперfiltrации и МАУ. В другом исследовании [42] при СД 1 типа с ДН было продемонстрировано повышение активности MMP-8 и MMP-14 в моче по сравнению со здоровыми лицами. На грызунах с индуцированным СД экспериментально было показано увеличение мочевой концентрации MMP-9 и NGAL, которое предшествовало развитию альбуминурии [43].

Таким образом, продемонстрирован сложный механизм взаимодействия в системе MMP и их специфических ингибиторов, лежащий в основе регуляции деградации компонентов внеклеточного матрикса, нарушение которого, особенно в условиях гипергликемии, способствует развитию и прогрессии фиброза клубочков и тубулоинтерстиция почек.

Иммуновоспалительные факторы. В последние годы показано, что в патогенезе ДН играют важную роль иммуновоспалительные реакции [9]. Современное понимание формирования и протекания воспалительного процесса основывается на изучении патогенетической роли в нем клеточных медиаторов воспаления, а именно цитокинов, которые играют ключевую роль в процессах воспаления и регенерации тканей, клеточной пролиферации и апоптоза [9,44,47]. Так, в последние годы пристальное внимание исследователей привлекает тесная взаимосвязь уровня провоспалительных цитокинов в крови и моче и выраженность изменений в почках при СД [8, 44].

Цитокины (cytokines) представляют собой небольшие пептидные молекулы, которые осуществляют короткодистантную регуляцию межклеточных и межсистемных взаимодействий. К цитокинам относятся различные типы интерлейкинов (IL, interleukins).

В 1991г. G. Hasegawa и соавт. [44] впервые доказали участие провоспалительных цитокинов в патогенезе ДН. Авторы продемонстрировали, что перитонеальные макрофаги, культивируемые с базальными мембранами клубочков от диабетических крыс, продуцировали бо-

лее высокий уровень провоспалительных цитокинов, а именно, фактора некроза опухоли альфа (ФНО- α) и IL-1, по сравнению с теми, которые культивировались с базальными мембранами клубочков от здоровых крыс. При этом наблюдалась взаимосвязь между уровнем цитокинов и прогрессией нефропатии, а также была обнаружена независимая корреляция между воспалением и экскрецией альбумина с мочой, что позволило предположить участие этих цитокинов в патогенезе ДН.

Установлено, что у больных СД 1 типа на стадии МАУ, повышается экскреция IL-1 β [39]. В исследовании [44] показано, что у больных СД 1 типа с нормоальбуминурией и МАУ мочевая экскреция IL-8 повышается по мере снижения функции почек. Показано, что у пациентов повышенный в несколько раз уровень экскреции двух или более провоспалительных цитокинов, по сравнению с пациентами с нормальным уровнем их экскреции, свидетельствует о высоком риске раннего снижения СКФ [8].

ФНО- α – это цитокин, который продуцируется моноцитами, макрофагами, Т-клетками, а также мезангиальными, гломерулярными, эндотелиальными, тубулярными и дендритными клетками. ФНО- α играет ключевую роль в возникновении и развитии реакции воспаления. Активация ядерного фактора транскрипции под действием ФНО- α , вызывает увеличение экскреции эндотелина-1 мезангиальными клетками почек, что в свою очередь приводит к активации процессов пролиферации и склероза в почечной ткани [45]. В мезангиальных клетках ФНО- α индуцирует активные формы кислорода, что приводит к изменению барьерной функции гломерулярной капиллярной стенки и повышает ее проницаемость для альбумина [46]. В экспериментальной модели ДН у крыс выявлено повышение экспрессии мРНК, кодирующей ФНО- α , и высокое содержание белка в гломерулярных клетках и клетках проксимальных канальцев [44]. Эти данные свидетельствуют о важной роли ФНО- α в возникновении и развитии ДН. Также, ФНО- α способен вызывать повреждение почечной ткани, апоптоз и некроз клеток [46], изменять внутриклубочковый кровоток, СКФ за счет гемодинамического дисбаланса между вазоконстрикторами и вазодилаторами, а также изменять проницаемость эндотелия.

Хемокины (Chemokines). Моноцитарный хемотрактантный белок-1 (MCP-1, monocyte chemoattractant protein-1): ишемия почечной паренхимы при ДН запускает субклинический воспалительный процесс с возможным его исходом в нефросклероз. MCP-1 обеспечивает миграцию мононуклеаров и лейкоцитов в область воспаления, а также участвует в инициации и поддержании воспаления путем стимуляции выработки провоспалительных цитокинов. Так, показана повышенная экспрессия MCP-1 при СД обоих типов [17]. При СД 1 типа на фоне МАУ наблюдается повышенное, по сравнению со здоровыми лицами и диабетическими пациентами на стадии нормоальбуминурии, содержание MCP-1 в крови [47]. Также показана повышенная мочевая экскреция MCP-1 при СД 1 типа даже на фоне нормоальбуминурии и ее корреляция с клинической стадией АУ [48]. Таким образом, мониторинг мочевой экскреции MCP-1 может быть использован для оценки процесса фиброгенеза в интерстиции почек как при хронических нефропатиях, так и при их травматическом поражении [9, 26].

Орозомукоид (или альфа-1-кислый гликопротеин, UOER) — это гликопротеин, участвующий в воспалительных реакциях. Мочевой уровень орозомукоида значительно повышен у пациентов с ДН по сравнению со здоровыми лицами [9] и наблюдается прямая корреляция между его мочевой экскрецией и клинической стадией ДН [8]. Кроме того, показана прямая взаимосвязь между мочевой экскрецией орозомукоида и альбумина, а также сывороточным уровнем креатинина и С-реактивного белка [17]. Ряд авторов полагают [8,9], что повышенный мочевой уровень орозомукоида свидетельствует о высоком риске развития ДН.

4. Биомаркеры оксидативного стресса. Оксидативный стресс (ОС) — это состояние дисбаланса между про- и антиоксидантами в биологических системах (клетках, тканях и органах) в сторону преобладания оксидантов. Он способствует возникновению и развитию различных патологических состояний. В настоящее время является общепризнанным факт того, что ОС, инициированный гипергликемией, является важным патогенетическим звеном, в возникновении и развитии диабетических сосудистых осложнений. В частности, доказано, что ОС является ключевым звеном в патогенезе и прогрессии ДН [49].

8-оксо-7,8-дигидро-2'-деоксигуанозин (8-oxodG) — это маркер ОС. Известно, что при диабете ОС играет важную роль в прогрессии и самого СД, и его сосудистых осложнений, например таких как ДН [9,49]. Представляют интерес данные о корреляции между содержанием 8-oxodG, продукта окислительного разрушения ДНК в моче и лейкоцитах и тяжестью развития ДН [18]. В исследовании [49] авторы изучали, связано ли содержание 8-oxodG в моче или лейкоцитах с прогрессией ДН. Полученные ими экспериментальные данные подтвердили предположение о важной роли ОС в патогенезе ДН и о том, что уровень содержания 8-oxodG в моче может быть использован для прогнозирования развития и прогрессии ДН у больных СД.

5. Другие биомаркеры. Исследователями было предложено большое количество маркеров мочи для оценки ранних проявлений ДН. Некоторые из них введены в употребление только в последнее время.

Подоциты и маркеры их повреждения. Повреждение клеток-подоцитов, которые являются основными компонентами щелевой диафрагмы клубочков, вызывает повышение мочевой экскреции специфических подоцитарных белков — нефрина и подоцина. В работе [9] исследовалась нефринурия и подоцинурия у больных СД 1 и 2 типов на разных стадиях ДН. Было показано увеличение мочевой экскреции нефрина и подоцина у больных СД даже при нормоальбуминурии, по сравнению со здоровыми лицами. Имеются данные свидетельствующие о том, что при СД подоциты повреждаются раньше, чем нарушается проницаемость клубочкового фильтра [5]. Следовательно, определение концентрации в моче нефрина и подоцина может использоваться для диагностики ДН на доклинической стадии, а также для и мониторинга дисфункции гломерулярного аппарата при СД [32,55].

Фактор роста эндотелия сосудов (VEGF, vascular endothelial growth factor). СД вызывает повреждение тканей гипоксического генеза, что запускает процесс ремоделирования сосудистого русла в пораженном участке, которое в данном случае выполняет адаптивную функцию. Одним из важнейших регуляторов ангиогенеза является VEGF. Это цитокин, который играет ключевую роль в физиологическом ангиогенезе, одновременно принимает участие в процессах неоваскуляризации при патологии [51,52] и увеличивает проницаемость эндотелия [18]. На экспрессию VEGF оказывает влияние множество проангиогенных ростовых факторов (эпидермальный ростовой фактор, тромбоцитарный ростовой фактор и IL-1 и др.), а также на его продукцию влияет pH, уровень глюкозы, липопротеидов и другие метаболические факторы [53]. При СД доказано отрицательное влияние VEGF на барьерную функцию клубочкового аппарата почек, за счет повышения его проницаемости для белков и, таким образом, усугубления течения протеинурии [14]. Так, у пациентов с СД наблюдается повышенная мочевая экскреция VEGF даже на стадии нормоальбуминурии [8,9]. На стадии микро- и МАУ у пациентов с диабетом типа 1 наблюдается значительное увеличение экскреции VEGF с мочой [18]. Также, при СД 2 типа показано увеличение мочевой экскреции VEGF по мере прогрессии ДН [14]. В работе [54], авторами было показано повышение продукции VEGF у грызунов с экспериментальным СД.

Хроническая гипергликемия инициирует образование гипергликозилированных конечных продуктов (advanced glycosylation end products, AGE), которые накапливаются в почках и выделяются в мочу [9]. D. Walcher и соавт. [49], установили, что связывание AGE с рецептором (RAGE) приводит к выделению провоспалительных цитокинов эндотелиоцитами, что вызывает развитие микро- и макроангиопатий. Продукты AGE при ДН оказывают системное повреждение действие на эндотелий, что способствует снижению его барьерной функции для низкомолекулярных веществ, а также усиленному синтезу и экскреции прокоагулянтных факторов, которые вызывают тромботическую окклюзию капилляров и способствуют развитию коагулопатий [8]. Таким образом под действием AGE происходит нарушение внутривисцеральной гемодинамики, что провоцирует возникновение и развитие гиперфильтрации [49]. В работе [14] проводили оценку диагностической значимости экскретируемых с мочой продуктов AGE, в качестве биомаркеров ДН у пациентов с СД 1 и 2 типа. Так, была установлена ассоциация между степенью альбуминурии и уровнем AGE, что позволило сделать вывод о том, что выделяемые в мочу продукты AGE, могут быть использованы в качестве биомаркеров, коррелирующих с альбуминурией при СД 1 или 2 типа, но не с гломерулярными нарушениями почечной функции.

Микро-РНК — это короткие (21–25 нуклеотидов) некодирующие молекулы РНК. Они выполняют функцию регулирования посттранскрипционной экспрессии генов и блокировании трансляции белков и/или способствуют разрушению матричной РНК (мРНК). В настоящее время известно пять специфичных для ренальной патологии микро-РНК, которые классифицируются по месту синтеза — преимущественно в корковом слое и преимущественно в мозговом. Их количественное определение в моче и крови может быть использовано для ранней диагностики ДН [55]. Молекулярные механизмы, инициирующие развитие ДН, у разных пациентов различны, поэтому для специалистов представляет определенный интерес исследование у каждого пациента индивидуального профиля микро-РНК, поскольку это может способствовать развитию персонализированного подхода к диагностике и мониторингу лечения ДН.

599

М. Kato и соавт. [56] в своей работе впервые показал взаимосвязь между уровнем микро-РНК и развитием ДН. Им было экспериментально установлено, что уровень микро-РНК-192 у животных со стрептозотоцин-индуцированным СД выше, чем у здоровых особей [56]. Более подробное исследование молекулярных механизмов, лежащих в основе регуляции ренальной функции позволило использовать микро-РНК в качестве маркера, отражающего нарушение функции почек, в т.ч. при СД, на ранней доклинической стадии [55].

Было показано [35], что при СД 2 типа на фоне ДН уровень мочевой экскреции микро-РНК-133b, микро-РНК-342 и микро-РНК-30a повышен и, при этом, наблюдалась прямая зависимость между повышенной экспрессией данных микро-РНК и высоким уровнем гликированного гемоглобина, холестерина липопротеинов низкой плотности, креатинина, систолического АД, соотношением альбумин/креатинин в моче и расчетной СКФ. Изменение экспрессии микро-РНК в экзосомах мочи свидетельствовало об изменениях на молекулярном уровне, которые предшествовали появлению альбуминурии.

Разработка и внедрение новых методов лечения СД и ДН на основе регуляции синтеза отдельных белков (инсулина, провоспалительных цитокинов, факторов роста и др.), которое возможно осуществить с помощью микро-РНК многим специалистам представляются весьма перспективными [56].

Заключение. В настоящее время возможности диагностики и прогнозирования развития диабетического поражения почек существенно расширились и позволяют диагностировать их на доклинической стадии. Теперь, используя методы молекулярной диагностики можно прогнозировать риск развития нефропатии до появления МАУ (эталонного маркера ДН). При этом для повышения точности ранней диагностики, персонализированной терапии и профилактики ДН клиническое обследование пациентов должно включать оптимальную комбинацию биомаркеров, которая отражает патологические процессы в гломерулярном и/или тубулярном отделах почек, либо свидетельствует о поражении интерстиция. Вместе с тем клиническая значимость некоторых потенциальных маркеров ДН нуждается в уточнении. Усилия по диагностике ДН на доклинической стадии необходимы для выделения среди пациентов с СД групп высокого риска развития нефропатии для того, чтобы была возможна выбора эффективной превентивной персонализированной терапии с использованием современных сахароснижающих препаратов с нефропротекторным эффектом.

ЛИТЕРАТУРА (пп. 4, 7-9, 11, 12, 14, 15, 18, 20-22, 24-44, 47-49, 55 см. REFERENCES)

1. Дедов И.И., Шестакова М.В., Викулова О.К. Сахарный диабет в Российской Федерации: распространенность, заболеваемость, смертность, параметры углеводного обмена и структура сахароснижающей терапии по данным федерального регистра сахарного диабета, статус 2017 г. *Сахарный диабет*. 2018;21(3):144-59.
2. Дедов И.И., Шестакова М.В., Викулова О.К. Эпидемиология сахарного диабета в Российской Федерации: клинико-статистический анализ по данным Федерального регистра сахарного диабета. *Сахарный диабет*. 2017;20(1):13-41.
3. Шестакова М.В., Шамхалова М.Ш., Ярек-Мартьянова И.Я., Клефторова И.И., Сухарева О.Ю., Викулова О.К. Сахарный диабет и хроническая болезнь почек: достижения, нерешенные про-

- блемы и перспективы лечения. *Сахарный диабет*. 2011;(1):81-8. doi: 10.14341/2072-0351-6254.
5. Шестакова М.В. Сахарный диабет и хроническая болезнь почек: возможности прогнозирования, ранней диагностики и нефропротекции в XXI веке. *Терапевтический архив*. 2016;6:84-8. doi:10.17116/terarkh201688684-88.
6. Маркова Т.Н., Садовская В.В., Беспятова М.Ю. Современные возможности диагностики хронической болезни почек при сахарном диабете. *Сахарный диабет*. 2017; 20(6): 454-60. doi: 10.14341/DM9268.
10. Захарова Н.Б., Пастушкова Л.Х., Ларина И.М., Каширина Д.Н., Лях Р.Н., Попков В.М. Значение протеомного состава мочи при заболеваниях мочевыводящих путей (обзор литературы). *Экспериментальная и клиническая урология*. 2017;(1):22-9.
13. Сучков С.В., Гнатенко Д.А., Костюшев Д.С., Крынский С.А., Пальцев М.А. Протеомика как фундаментальный инструмент доклинического скрининга, верификации анализов и оценки применяемой терапии. *Вестник РАМН*. 2013; (1): 65-71. <https://doi.org/10.15690/vgramn.755>.
16. Вельков В.В. Цистатин С и NGAL — маркеры преклинической ренальной дисфункции и субклинического острого повреждения почек. *Лабораторная служба*. 2015;2:38-43. doi:10.17116/labs20154238-43.
17. Лебедева Н.О., Викулова О.К. Маркеры доклинической диагностики диабетической нефропатии у пациентов с сахарным диабетом 1 типа. *Сахарный диабет*. 2012;(2):38-45.
19. Еремеева А.В., Длин В.В., Корсунский А.А., Зайкова Н.М., Бондаренко Е.Д. Клиническое значение определения липокалина-2, ассоциированного с нейтрофильной желатиной, у пациентов с хронической болезнью почек (обзор литературы) *Нефрология*. 2018;22(4):50-6. DOI:10.24884/1561-6274-2018-22-4-50-56.
23. Уразаева Л.И., Максудова А.Н. Биомаркеры раннего повреждения почек: обзор литературы. *Практическая медицина*. 2014; 1(4):125-30.
45. Куценко Л.В., Зорин И.В., Вялков А.А. Патогенетические механизмы формирования нефропатии при сахарном диабете 1 типа. *Лечащий врач*. 2018;6:58-61.
46. Ракитянская И.А., Рябов С.И., Азанчевская С.В., Рябова Т.С., Попова В.Б., Черноуцкая Е.И. и др. Роль фактора некроза опухоли-альфа в развитии диабетической нефропатии у больных сахарным диабетом 2-го типа. *Клиническая больница*. 2014;1(07):20-5.
50. Попыхова Э.Б., Степанова Т.В., Лагутина Д.Д., Кириязи Т.С., Иванов А.Н. Роль сахарного диабета в возникновении и развитии эндотелиальной дисфункции. *Проблемы эндокринологии*. 2020;66(1):47-55. <https://doi.org/https://doi.org/10.14341/probl12212>.
51. Никольский Ю.Е., Чехонацкая М.Л., Захарова Н.Б., Попыхова Э.Б., Понукалин А.Н. Магнитно-резонансная томография и биомаркеры сыворотки крови и мочи в диагностике рака почки. *Саратовский научно-медицинский журнал*. 2016; 12(1):52-6.
52. Ребров А.П., Захарова Н.Б., Попыхова Э.Б. Биомаркеры воспаления и фактор роста эндотелия сосудов (VEGF) как факторы прогноза у больных раком молочной железы (РМЖ). *Клиническая лабораторная диагностика*. 2014; 59(9):39.
53. Пронина Е.А., Масляков В.В., Степанова Т.В., Попыхова Э.Б., Иванов А.Н. Анализ механизмов регенерации при аутоотрансплантации. *Российский медико-биологический вестник имени академика И.П. Павлова*. 2019;27(3):393-406. DOI:10.23888/PAVLOVJ2019273393-406.
54. Попыхова Э.Б., Иванов А.Н., Степанова Т.В., Пронина Е.А., Лагутина Д.Д. Взаимосвязь нарушений углеводного обмена и маркеров дисфункции эндотелия у животных с абсолютной недостаточностью инсулина при биостимуляции аутоотрансплантацией кожного лоскута. *Саратовский научно-медицинский журнал*. 2019; 15(2):379-82.
56. Камышова Е.С., Бобкова И.Н., Кутырина И.М. Современные представления о роли микроРНК при диабетической нефропатии: потенциальные биомаркеры и мишени таргетной терапии. *Сахарный диабет*. 2017;20(1):42-50 doi: 10.14341/DM8237.

REFERENCES

1. Dedov I.I., Shestakova M.V., Vikulova O.K. Diabetes mellitus in Russian Federation: prevalence, morbidity, mortality, parameters of glycaemic control and structure of glucose lowering therapy according to the federal diabetes register, status 2017. *Sakharnyi diabet.* 2018;21(3):144-59. (in Russian)
2. Dedov I.I., Shestakova M.V., Vikulov O.K. Epidemiology of diabetes in the Russian Federation: clinical and statistical analysis according to the Federal register of diabetes. *Sakharnyi diabet.* 2017;20(1):13-41. (in Russian)
3. Shestakova M.V., Shamkhalova M.S., Yarek-Martynova I.Y., Klefortova I.I., Sukhareva O.Y., Vikulova O.K. Diabetes mellitus and chronic kidney disease: achievements, unresolved problems, and prospects for therapy. *Sakharnyi diabet.* 2011;(1):81-8. (in Russian)
4. International Diabetes Federation. IDF Diabetes Atlas, 7 ed. Brussels, Belgium: International Diabetes Federation, 2019.
5. Shestakova M.V. Diabetes mellitus and chronic kidney disease: Possibilities of prediction, early diagnosis, and nephroprotection in the 21st century. *Terapevticheskiy arkhiv.* 2016;6:84-8. (in Russian)
6. Markova T.N., Sadovskaya V.V., Bespyatova M.Y. Modern methods of diagnosing chronic kidney disease in patients with diabetes mellitus. *Sakharnyi diabet.* 2017;20(6):454-60. (in Russian)
7. Viberti G., Karalliedde J. Commentary: The birth of microalbuminuria: a milestone in the history of medicine. *Int. J. Epidemiol.* 2014;43(1):18-20.
8. Gluhovschi C., Gluhovschi G., Petrica L., Timar R., Velciov S., Ionita I. et al. Urinary Biomarkers in the Assessment of Early Diabetic Nephropathy. *J. Diabetes Res.* 2016;2016:4626125. doi: 10.1155/2016/4626125.
9. Uwaezuoke S.N. The role of novel biomarkers in predicting diabetic nephropathy: a review International. *Int. J. Nephrol. Renov. Dis.* 2017;10:221-31.
10. Zakharova N.B., Pastushkova L.H., Larina I.M., Kashirina D.N., Lyah R.N., Popkov V.M. The importance of the proteomic composition of urine in urinary tract diseases (review of literature). *Experimental'naya I klinicheskaya urologiya.* 2017;(1): 22-9. (in Russian)
11. Tuttle K.R., Bakris G.L., Bilous R.W. Diabetic Kidney Disease: A Report From an ADA Consensus Conference. *Diabetes Care.* 2014;37:2864-883.
12. Krolewski A.S. Progressive renal decline: the new paradigm of diabetic nephropathy in type 1 diabetes. *Diabetes Care.* 2015;38(6):954-62.
13. Suchkov S.V., Kostushev D.S., Krynskiy S.A., Gnatenko D.A., Paltsev M.A. Proteomics as a fundamental tool for subclinical screening, tests verification and assessment of applied therapy. *Vestnik Rossiyskoy akademii meditsinskikh nauk.* 2013; (1): 65-71. (in Russian)
14. Currie G., McKay G., Delles C. Biomarkers in diabetic nephropathy: Present and future. *World J. Diabetes.* 2014;5(6):763-76.
15. Satirapoj B. Tubulointerstitial Biomarkers for Diabetic Nephropathy. *J. Diabetes Res.* 2018;3:1-6. Article ID 2852398. https://doi.org/10.1155/2018/2852398.
16. Velkov V.V. Cystatin C and NGAL — the Markers of Preclinical Renal Dysfunction and Subclinical Acute Kidney Injury. *Laboratornaya sluzhba.* 2015;2:38-43. (in Russian)
17. Lebedeva N.O., Vikulova O.K. Pre-clinical markers for diagnosis of diabetic nephropathy in patients with type 1 diabetes mellitus. *Sakharnyi diabet.* 2012;(2):38-45. (in Russian)
18. Lousa, I., Reis F., Beirão I., Alves, R., Belo L., Santos-Silva A. New Potential Biomarkers for Chronic Kidney Disease Management—A Review of the Literature. *Int. J. Mol. Sci.* 2021; 22: 43. https://dx.doi.org/10.3390/ijms22010043.
19. Ereemeeva A.V., Dlin V.V., Korsunsky A.A., Zaikova N.M., Bondarenko E.D. Clinical significance of determination of lipocalin-2 associated with neutrophilic gelatinase in patients with chronic kidney disease (literature review). *Nefrologiya.* 2018; 22(4): 50-6. (in Russian)
20. Yildirim Z.Y., Nayir A., Yilmaz A., Gedikbas A., Bundak R. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin as an early sign of diabetic kidney injury in children. *J. Clin. Res. Pediatr Endocrinol.* 2015;7(4): 274-9.
21. Lacquaniti A., Donato V., Pintaudi B. Normoalbuminuric diabetic nephropathy: tubular damage and NGAL. *Acta Diabetol.* 2013; 50(6): 935-42.
22. Garg V., Kumar M., Mahapatra H.S., Chitkara A., Gadpayle A.K., Sekhar V. Novel urinary biomarkers in prediabetic nephropathy. *Clin. Exp. Nephrol.* 2015; 19(5): 895-900.
23. Urazayeva L.I., Maksudova A.N. Biomarkers of early renal injury: review of literature. *Prakticheskaya meditsina.* 2014;1(4):125-30. (in Russian)
24. Petrica L., Vlad A., Gluhovschi G., Gadalean F., Dumitrascu V., Gluhovschi C. et al Proximal tubule dysfunction is associated with podocyte damage biomarkers nephrin and vascular endothelial growth factor in type 2 diabetes mellitus patients: a cross-sectional study, *PLoS ONE.* 2014; 9(11): Article ID e112538.
25. de Carvalho A., Tatsch E., Hausen B.S. Urinary kidney injury molecule-1 and neutrophil gelatinase-associated lipocalin as indicators of tubular damage in normoalbuminuric patients with type 2 diabetes. *Clin. Biochem.* 2016; 49(3): 232-36.
26. Fiseha T., Tamir Z. Urinary Markers of Tubular Injury in Early Diabetic Nephropathy. *Int. J. Nephrol.* Vol.2016;ArticleID4647685:10p ages ttp://dx.doi.org/10.1155/2016/4647685G.
27. Nikolov M., Boncheva, T. Gruev, S. Biljali, O. Stojceva Taneva, E. Masim-Spasovska Urinary biomarkers in the early diagnosis of renal damage in diabetes mellitus patients. *Scr. sci med.* 2013;45(3):58-64.
28. Petrica L., Vlad A., Gluhovschi G. Glycated peptides are associated with proximal tubule dysfunction in type 2 diabetes mellitus. *Int. J. Clin. Exp. Med.* 2015;8(2): 2516-25.
29. Saif A., Soliman N. Urinary α 1-microglobulin and albumin excretion in children and adolescents with type 1 diabetes. *Diabetes.* 2016; 9(1):61-4. https://doi.org/10.1111/1753-0407.12383.
30. Noverly E., Susanah S., Rachmadi D. The correlation of urine retinol binding protein-4 and serum HbA1c with glomerular filtration rate in type 1 (insulin-dependent) diabetic children: a perspective on the duration of diabetes. *Open Journal of Pediatrics.* 2015;5(2):134-40.
31. Tsai I.T., Wu C.C., Hung W.C., Lee T.L., Hsuan C.F., Wei C.T. et al. FABP1 and FABP2 as markers of diabetic nephropathy. *Int. J. Med. Sci.* 2020; 17(15): 2338-345. doi: 10.7150/ijms.49078.
32. Quiroga B., Arroyo D., de Arriba G. Present and future in the treatment of diabetic kidney disease. *J. Diabetes Res.* 2015; 2015, Article ID 801348: 13 pages.
33. Zhang D, Ye S, Pan T. The role of serum and urinary biomarkers in the diagnosis of early diabetic nephropathy in patients with type 2 diabetes. 2019; *PeerJ.*7:e7079. DOI 10.7717/peerj.7079.
34. Liu L., Guo Q., Li C., Dong W., Sun G. Novel Biomarkers for Early Diagnosis and Progression of Diabetic Nephropathy. *International Journal of Diabetes and Endocrinology (IJDE).* 2015;1(1):14-30.
35. Reda M., Amin H.K. Mini-review: clinical and molecular markers in early diabetic nephropathy. *MOJ Drug Des. Develop. Ther.* 2018;2(3):88-92. DOI: 10.15406/mojddt.2018.02.00034.
36. Mahendran K.B., Bhaskar M. V., Santha K., Immozhi R., Perumal K.K. Plasma and Urinary Type IV Collagen Levels for Early Detection of Nephropathy in Type 2 Diabetes Mellitus Patients. *Int. J. Health Sci (Qassim).* 2016; 10(4): 492-8.
37. Miner, J.H. Type IV collagen and diabetic kidney disease. *Nat. Rev. Nephrol.* 2020;16:3-4. https://doi.org/10.1038/s41581-019-0229-1.
38. Kishi F., Nagai K., Takamatsu N., Tominaga T., Tamaki M., Shibata E. et al. Urinary type IV collagen excretion is involved in the decline in estimated glomerular filtration rate in the Japanese general population without diabetes: A 5-year observational study. *PLoS ONE.* 2018; 13(4): e0195523. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0195523.
39. Nielsen H.S., Rasmussen G.K. D., Brix S., Fenton A., Jesky M., Ferro C.J. et al. A novel biomarker of laminin turnover is associated with disease progression and mortality in chronic kidney disease. *PLoS ONE.* 2018; 13(10):e0204239. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0204239.
40. Kopel J., Pena-Hernandez C., Nugent K. Evolving spectrum of diabetic nephropathy. *World J. Diabetes.* 2019; 10(5): 269-79.
41. Ullah N., Jing K., Xukun L., Li H., Lu W., Zhong Z. et al. Insights into predicting diabetic nephropathy using urinary biomarkers. *BBA – Proteins and Proteomics.* 2020; 1868(10): 140475. https://doi.org/10.1016/j.bbapap.2020.140475.

42. N.Garcia-Fernandez, C. Jacobs-Cachá, J. M. Mora-Gutiérrez, A. Vergara, J. Orbe, M. J. Soler Matrix Metalloproteinases in Diabetic Kidney Disease. *J Clin Med*. 2020, 9, 472; doi:10.3390/jcm9020472.
43. O.Zakiyanov, M. Kalousová, T. Zima, V. Tesář MMP in Renal Diseases. *Kidney Blood Press Res*. 2019;44:298–330. DOI: 10.1159/000499876.
44. Donate-Correa J.J., Ferri C.M., Sánchez-Quintana F., Pérez-Castro A., González-Luis A., Martín-Núñez E. et al. Inflammatory Cytokines in Diabetic Kidney Disease: Pathophysiologic and Therapeutic Implications. *Front Med*. 2021; 7:628289. doi:10.3389/fmed.2020.628289.
45. Kutsenko L.V., Zorin I.V., Vyalkova A.A. Patogeneticheskie mekhanizmy formirovaniya nefropatii pri saharhom diabete 1 tipa. *Lechashchiy vrach*. 2018;6:58-61. (in Russian)
46. Rakityanskaya I.A., Ryabov S.I., Azanchevskaya S.V., Ryabova T.S., Popova V.B., Chernorutskaya E.I. et al. The role of tumor necrosis factor-alpha in the development of diabetic nephropathy in patients with type 2 diabetes. *Klinicheskaya bol'nitsa*. 2014;1(07): 20-5. (in Russian)
47. Pérez-Morales R.E., Dolores del Pinob M., Valdivielso J.M., Ortíz A., Mora-Fernández C., Navarro-González J.F. Inflammation in Diabetic Kidney Disease. *Nephron*. 2019;143:12–16 DOI: 10.1159/000493278.
48. Tam F.W.K., Ong A.C.M. Renal monocyte chemoattractant protein-1: an emerging universal biomarker and therapeutic target for kidney diseases? *Nephrol. Dial. Transplant*. 2020;35(2):198–203. <https://doi.org/10.1093/ndt/gfz082>.
49. Hojs N.V., Bevc S., Ekart R., Hojs R. Oxidative Stress Markers in Chronic Kidney Disease with Emphasis on Diabetic Nephropathy. *Antioxidants*. 2020;9(10):925; doi:10.3390/antiox9100925.
50. Popykhova E.B., Stepanova T.V., Lagutina D.D., Kiriiazi T.S., Ivanov A.N. The Role of Diabetes in the Onset and Development of Endothelial Dysfunction. *Problemy endokrinologii*. 2020;66(1):47-55. (in Russian)
51. Nickolsky Yu.Ye., Chekhonatskaya M.L., Zakharova N.B., Popykhova E.B., Ponukalin A.N. Magnetic resonance imaging and biomarkers of serum and urine wile diagnostics of kidney cancer. *Saratovskiy nauchno-meditsinskiy zhurnal*. 2016; 12(1):52–6. (in Russian)
52. Rebrov A.P., Zakharova N.B., Popykhova E.B. Biomarkery vospaleniya i faktor rosta endoteliya sosudov (VEGF) kak faktory prognoza u bol'nyh rakom molochnoj zhelezy (RMZH). *Klinicheskaya laboratornaya diagnostika*. 2014; 59(9):39. (in Russian)
53. Pronina E.A., Maslyakov V.V., Stepanova T.V., Popykhova E.B., Ivanov A.N. Analysis of regeneration mechanisms in autotransplantation. *Rossiyskiy mediko-biologicheskiy vestnik imeni akademika I.P. Pavlova*. 2019; 27(3):393-406. (in Russian)
54. Popykhova E.B., Ivanov A.N., Stepanova T.V., Pronina E.A., Lagutina D.D. The relation of carbohydrate metabolism disorders and markers of endothelial dysfunction in animals with absolute insulin deficiency at biostimulation by autotransplantation of the skin flap. *Saratovskiy nauchno-meditsinskiy zhurnal*. 2019;15 (2): 379–82. (in Russian)
55. Rysz J., Gluba-Brzózka A., Franczyk B., Jabłonowski Z., Ciałkowska-Rysz A. Novel Biomarkers in the Diagnosis of Chronic Kidney Disease and the Prediction of Its Outcome *Int. J. Mol. Sci*. 2017, 18, 1702; doi:10.3390/ijms180817.
56. Kamyshova E.S., Bobkova I.N., Kutyrina I.M. New insights on microRNAs in diabetic nephropathy: potential biomarkers for diagnosis and therapeutic targets. *Sakharnyi diabet*. 2017;20(1):42-50. (in Russian)