

Экскреция с мочой маркеров повреждения подоцитов у больных сахарным диабетом

А.А. ШУКИНА¹, И.Н. БОБКОВА¹, М.В. ШЕСТАКОВА^{1,2}, О.К. ВИКУЛОВА², З.Т. ЗУРАЕВА¹, О.В. МИХАЛЕВА¹

¹ГБОУ ВПО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России, Москва, Россия; ²Институт диабета ФГБУ «Эндокринологический научный центр» Минздрава России, Москва, Россия

Urinary excretion of markers for podocyte injury in patients with diabetes mellitus

A.A. SHCHUKINA¹, I.N. BOBKOVA¹, M.V. SHESTAKOVA^{1,2}, O.K. VIKULOVA², Z.T. ZURAEVA¹, O.V. MIKHALEVA¹

¹I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia; ²Institute of Diabetes, Endocrinology Research Center, Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia

Резюме

Цель исследования. У больных сахарным диабетом (СД) с разной степенью выраженности альбуминурии/протеинурии определить величину экскреции с мочой маркеров повреждения подоцитов и уточнить их значение для ранней диагностики диабетической нефропатии (ДН) и оценки риска ее прогрессирования.

Материалы и методы. Обследовали 74 больных СД (30 — СД 1-го и 44 — СД 2-го типа), которых в зависимости от концентрации альбумина в разовой порции мочи разделили на группы: 1-я — 41 больной с нормоальбуминурией (НАУ; <20 мг/л), 2-я — 13 пациентов с микроальбуминурией (МАУ; 20—200 мг/л), 3-я — 20 больных с протеинурией (ПУ; >200 мг/л). Контроль — 10 здоровых лиц. В моче иммуноферментным методом определяли уровни структурных белков подоцитов — нефрина и подоцина.

Результаты. Нефринурия (НУ) выявлялась у 63% пациентов с НАУ, у 77% с МАУ и у 80% с ПУ. Подоцинурия (ПДУ) выявлялась у 78% пациентов с НАУ, у 54% с МАУ и у 83% с ПУ. НУ при ДН с ПУ была достоверно выше, чем у больных СД с НАУ. Экскреция подоцина у больных в подгруппах с НАУ, МАУ, ПУ оказалась одинаково высокой и не различалась между типами СД. Выявлена прямая корреляция НУ с альбуминурией, более сильная в подгруппе с МАУ. Показатели НУ и ПДУ у больных СД с разной выраженностью альбуминурии прямо коррелировали с уровнем креатинина сыворотки в крови и обратно со скоростью клубочковой фильтрации. При СД 1-го и 2-го типов длительностью менее 5 лет НУ прямо коррелировала с уровнем гликированного гемоглобина, а у больных СД 2-го типа выявлена прямая достоверная связь систолического артериального давления с НУ.

Заключение. Определение уровней в моче нефрина и подоцина может применяться для ранней, доклинической диагностики ДН и мониторинга повреждения гломерулярного аппарата при СД.

Ключевые слова: сахарный диабет, диабетическая нефропатия, повреждение подоцитов, нефринурия, подоцинурия, протеинурия, микроальбуминурия.

Aim. To estimate the urinary excretion of markers for podocyte injury, to specify their value for the early diagnosis of diabetic nephropathy (DN), and to assess the risk of its progression in patients with diabetes mellitus (DM) with varying degrees of albuminuria/proteinuria.

Subject and methods. Seventy-four diabetic patients (30 with type 1 DM and 44 with type 2 DM) were examined and divided into 3 groups according to the urinary concentration in one urinary portion: 1) 41 patients with normal albuminuria (NAU) (<20 mg/l); 2) 13 patients with microalbuminuria (MAU) (20—200 mg/l); 3) 20 patients with proteinuria (PU) (>200 mg/l). A control group included 10 healthy individuals. The urinary levels of the podocyte structural proteins nephrin and podocin were determined by enzyme immunoassay.

Results. Nephriuria (NU) was detected in 63, 77, and 80% of the patients with NAU, MAU, and PU, respectively. Podocinuria (PDU) was found in 78, 54, and 83% of those with NAU, MAU, and PU, respectively. NU in DN with PU was significantly higher than that in DM with NAU. In the NAU, MAU, and PU subgroups, podocin excretion was equally higher and did not differ between the types of DM. There was a direct correlation of NU with albuminuria, which was stronger in the MAU subgroup. In the patients with DM with varying degrees of albuminuria, the values of NU and PDU correlated directly to serum creatinine levels and inversely with glomerular filtration rate. NU directly correlated with glycated hemoglobin levels in the patients with types 1 and 2 DM of less than 5 years' duration and a direct significant correlation of systolic blood pressure with NU was found in those with type 2 DM.

Conclusion. Determination of urinary nephrin and podocin levels may be used for the early preclinical diagnosis of DN and the monitoring of the glomerular apparatus in DM.

Key words: diabetes mellitus, diabetic nephropathy, podocyte injury, nephriuria, podocinuria, proteinuria, microalbuminuria.

АГ — артериальная гипертония
АТ-II — ангиотензин II
БМК — базальная мембрана клубочка
ГС — гломерулосклероз
ДН — диабетическая нефропатия
МАУ — микроальбуминурия
НАУ — нормоальбуминурия
НУ — нефринурия
ПДУ — подоцинурия

ПУ — протеинурия
РААС — ренин-ангиотензин-альдостероновая система
СД — сахарный диабет
СД-1 — СД 1-го типа
СД-2 — СД 2-го типа
СКФ — скорость клубочковой фильтрации
ХБП — хроническая болезнь почек
HbA_{1c} — гликированный гемоглобин

Во всем мире наблюдается стремительный рост заболеваемости сахарным диабетом (СД), принимающий характер пандемии. Согласно прогнозам Международной диабетической федерации к 2035 г. СД будут страдать 592 млн человек [1]. Россия входит в десятку стран, лидирующих по заболеваемости СД. Выявленная при активном скрининге истинная распространенность СД в России приблизительно в 3—4 раза больше официально зарегистрированной; СД страдают 9—10 млн человек (около 7% населения страны) [2, 3].

Самыми опасными последствиями глобальной эпидемии СД являются его системные сосудистые осложнения, в частности диабетическая нефропатия (ДН), приводящая к развитию хронической почечной недостаточности и являющаяся одной из основных причин инвалидности и смертности больных СД [4, 5]. В этой связи раннее выявление нефропатии на этапе потенциально обратимых изменений в почках приобретает особую актуальность. Единственным используемым в настоящее время методом ранней диагностики ДН является определение микроальбуминурии (МАУ). Однако, как показали морфологические исследования, характерные для СД изменения в ткани почек уже выявляются у пациентов с нормальной экскрецией альбумина с мочой [6], появление МАУ свидетельствует о наличии склероза не менее чем в 20—25% нефронов, а прогрессирование до стадии протеинурии (ПУ) — о потере 50—70% клубочков [5]. Это диктует необходимость поиска более информативных неинвазивных методов ранней диагностики, мониторингования течения и оценки прогноза ДН.

В определении молекулярных механизмов и ультраструктурных изменений, ведущих к развитию МАУ/ПУ, в последние годы достигнуты заметные успехи. Подтверждена ключевая роль в этих процессах подоцитов — основных компонентов щелевой диафрагмы клубочков [7, 8]. Уточнение механизмов повреждения подоцитов при СД, их связи с метаболическими и гемодинамическими нарушениями, поиск биомаркеров, отражающих выраженность дисфункции подоцитов, являются предметом пристального внимания диабетологов и нефрологов.

Цель исследования — у больных СД с разной степенью выраженности альбуминурии/ПУ определить величину экскреции с мочой структурно-функциональных белков подоцитов (нефрина и подоцина) и уточнить значение данных мочевых показателей как ранних марке-

ров поражения почек и для оценки риска прогрессирования ДН.

Материалы и методы

В исследование включили 74 пациента с диагнозом СД, в том числе 30 с СД 1-го типа и 44 с СД 2-го типа, из них 37 (50%) мужчин, 37 (50%) женщин в возрасте от 18 до 80 лет. Средний возраст пациентов с СД 1-го типа составил $36,9 \pm 17,0$ года, длительность основного заболевания $18,4 \pm 13,0$ года. Средний возраст пациентов с СД 2-го типа составил $60,5 \pm 10,0$ года, длительность заболевания — $11,5 \pm 7,5$ года. Пациенты находились на обследовании и лечении в ФГБУ «Эндокринологический научный центр» (ЭНЦ) МЗ РФ, в клинике нефрологии, внутренних и профессиональных заболеваний им. Е.М. Тареева УКБ №3 Первого МГМУ им. И.М. Сеченова. В группу контроля вошли 10 здоровых добровольцев (4 мужчин, 6 женщин в возрасте от 19 до 77 лет).

Из исследования исключали пациентов с декомпенсированным СД (уровень гликированного гемоглобина — $HbA_{1c} > 10\%$); с ПУ более 2 г/сут; с выраженной дисфункцией почек (скорость клубочковой фильтрации — СКФ < 15 мл/мин/1,73 м²); с острым воспалительным заболеванием любой этиологии на момент исследования; с острым или хроническим гломерулонефритом; с ишемической болезнью почек; с онкологической патологией, системными васкулитами, амилоидозом, сердечной недостаточностью III—IV степени (по классификации NYHA), острым нарушением мозгового кровообращения, злокачественной артериальной гипертензией (АГ) 3-й степени, беременные.

Всем больным выполняли клиническое обследование, включавшее сбор анамнеза, физическое обследование (осмотр, пальпация) с определением индекса массы тела, общеклинические анализы крови и мочи, в утренней порции мочи определяли концентрацию альбумина иммунотурбидиметрическим методом (за норму принят уровень альбумина менее 20 мг/л, МАУ — 20—200 мг/л, ПУ — более 200 мг/л) [9], в сыворотке крови оценены концентрация глюкозы, уровень HbA_{1c} , креатинина, рассчитывали СКФ по формуле СКД-ЕРП, выполняли ультразвуковое исследование почек для оценки их размеров и исключения аномалии развития, нефролитоаза.

Специальным методом исследования явилось определение в утренней порции мочи уровня структурно-функциональных белков подоцитов (нефрина и подоцина) с помощью наборов для иммуноферментного анализа (ELISA Kit) производства «CUSABIO» (Китай). Утреннюю порцию мочи центрифугировали, надосадочную ее часть замораживали в аликвотах в холодильнике при температуре -40 °С; после завершения сбора материала пробы мочи размораживали и подвергали иммуноферментному анализу.

Результаты исследования маркеров повреждения подоцитов сравнивали в группах больных СД, различающихся по выраженности альбуминурии/ПУ: 1-я группа — 41 пациент с СД 1-го (СД-1) и СД 2-го (СД-2) типов с нормоальбуминурией (НАУ), 2-я группа — 13 больных СД-1 и СД-2 с МАУ; 3-я группа — 20 пациентов с СД-1 и СД-2 с ПУ.

АГ наблюдалась у 52 (70%) из 74 обследованных, преимущественно у больных СД-2. Коррекция АГ проводилась с помощью ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента, блокаторов кальциевых каналов. Хроническая болезнь почек (ХБП) I стадии выявлена у 41 пациента, ХБП II стадии — у 25, ХБП III стадии — у 8.

Статистическая обработка полученных данных проведена с использованием компьютерной программы Statistica 10,0. При анализе уровней медиаторов в моче, имеющих отличное от нормального распределение, оценивали медиану, разброс величин

Сведения об авторах:

Шукина Анна Александровна — асп. каф. нефрологии и гемодиализа Института профессионального образования ГБОУ ВПО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова

Шестакова Марина Владимировна — д.м.н., проф., дир. Института диабета ФГБУ ЭНЦ, зав. каф. эндокринологии и диабетологии педиатрического факультета ГБОУ ВПО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова, чл.-корр. РАН

Викулова Ольга Константиновна — к.м.н., в.н.с. отд.-ния диабетической нефропатии и гемодиализа ФГБУ ЭНЦ

Зураева З.Т. — асп. каф. эндокринологии и диабетологии педиатрического факультета ГБОУ ВПО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова

Михалева О.В. — асп. каф. эндокринологии и диабетологии педиатрического факультета ГБОУ ВПО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова

Контактная информация:

Бобкова Ирина Николаевна — д.м.н., проф. каф. нефрологии и гемодиализа Института профессионального образования ГБОУ ВПО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова; e-mail: irbo.mma@mail.ru

Таблица 1. Частота выявления НУ+ и ПДУ+ у больных СД

Показатель	Группа			Всего
	1-я (СД с НАУ)	2-я (СД с МАУ)	3-я (СД с ПУ)	
НУ:				
общее число больных СД	41	13	20	74
число больных с НУ+, абс. (%)	26 (63)	10 (77)	16 (80)	52 (69)
ПДУ:				
общее число больных СД	40	13	17	70
число больных с ПДУ+, абс. (%)	31 (78)	7 (54)	14 (83)	52 (74)

Таблица 2. Средние показатели НУ+ и ПДУ+ в подгруппах больных СД (n=52)

Подгруппа больных СД	Экскреция с мочой маркеров повреждения подоцитов	
	НУ+, нг/мл	ПДУ+, нг/мл
I. СД с НАУ	7,04 (6,07; 7,22) n=26	2,5 (2,03; 3,01) n=31
II. СД с МАУ	7,36 (6,73; 9,56) n=10	2,03 (1,48; 3,04) n=7
III. СД с ПУ	7,76 (7,42; 8,49) n=16	2,7 (2,03; 3,73) n=14
IV. Здоровые	5,3 (1,0; 5,84) n=10	1,56 (1,21; 1,73) n=10
	$p_{1-3}=0,0092^*$ $p_{1-4}<0,05^*$ $p_{1-2}>0,05$ $p_{2-4}<0,05^*$ $p_{2-3}>0,05$ $p_{3-4}<0,05^*$	$p_{1-3}>0,05$ $p_{1-4}<0,05^*$ $p_{1-2}>0,05$ $p_{2-4}<0,05^*$ $p_{2-3}>0,05$ $p_{3-4}<0,05^*$

Примечание. Данные представлены в виде медианы (25-й процентиль; 75-й процентиль).

по отношению к медиане характеризовали показателем интерквартильного размаха (25-й процентиль; 75-й процентиль). При сравнении 2 групп использовали непараметрический критерий Манна—Уитни. Для выявления и оценки связей между исследуемыми показателями применяли непараметрический корреляционный анализ Спирмена. Достоверность различий частот в 2 группах оценивали с помощью критерия χ^2 с поправкой Йетса.

Результаты

Показатели нефринурии (НУ) и подоцинурии (ПДУ), превышающие 75-й процентиль в контрольной группе (т.е. практически не встречающиеся у здоровых лиц), мы принимали за «положительные» значения (НУ+ — более 5,84 нг/мл; ПДУ+ — более 1,73 нг/мл).

НУ+ выявлялась в среднем у 69% больных СД: у 63% пациентов с НАУ, у 77% — с МАУ и у 80% — с ПУ (табл. 1). ПДУ+ выявлялась у 74% общей группы больных СД, в том числе у 78% пациентов с НАУ, у 54% с МАУ и у 83% с ПУ (см. табл. 1).

Больные СД-1 и СД-2 с НУ+ и ПДУ+ в каждой подгруппе распределились практически равномерно.

Средний уровень НУ в подгруппах больных с НАУ и МАУ не различался между СД-1 и СД-2, что, по-видимому, отражает общность механизмов повреждения подоцитов при СД: 7,06 (5,98; 7,22) и 7,03 (6,07; 7,82) нг/мл у больных СД-1 и СД-2 с НАУ соответственно ($p>0,05$); 9,56 (7,66; 9,56) и 6,91 (6,73; 7,06) нг/мл у пациентов с СД-1 и СД-2 с МАУ соответственно ($p>0,05$). При клинически явной

ДН, протекающей с ПУ, экскреция нефрина с мочой была достоверно выше, чем в подгруппе с НАУ (табл. 2). НУ у пациентов с СД-1 с ПУ достоверно превышала таковую у больных СД-2 — 8,67 (8,04; 9,93) и 7,46 (7,38; 7,68) нг/мл соответственно ($p<0,05$).

Средний уровень ПДУ в подгруппах больных с НАУ, МАУ, ПУ был одинаково высоким (см. табл. 2) и не различался между СД-1 и СД-2 — 2,5 (2,1; 2,86) и 2,7 (2,4; 3,01) нг/мл у больных СД-1 и СД-2 с НАУ соответственно ($p>0,05$); 2,05 (2,03; 2,45) и 2,6 (2,0; 3,27) нг/мл у пациентов с СД-1 и СД-2 с МАУ соответственно ($p>0,05$); 2,6 (2,12; 3,09) и 2,8 (2,2; 4,24) нг/мл при СД-1 и СД-2 с ПУ соответственно ($p>0,05$).

У пациентов с СД-1 выявлена прямая корреляция НУ с альбуминурией ($r=0,47$; $p=0,03$), эта связь имела большую силу и достоверность в подгруппе больных с МАУ ($r=0,947$; $p=0,01$).

Показатели НУ и ПДУ у больных СД-1 с разной выраженностью альбуминурии/ПУ прямо коррелировали с уровнем креатинина в сыворотке крови ($r=0,489$; $p=0,009$ и $r=0,468$; $p=0,02$ соответственно) и обратно — с СКФ ($r=-0,461$; $p=0,02$ для нефрина), что отражает роль повреждения подоцитов не только в нарушении проницаемости гломерулярного фильтра, но и в развитии гломерулосклероза (ГС).

У пациентов с СКФ менее 60 мл/мин (ХБП III стадии) независимо от типа СД установлена прямая взаимосвязь уровня НУ и длительности СД ($r=0,73$; $p=0,037$).

У пациентов с длительностью СД-1 и СД-2 менее 5 лет НУ коррелировала с уровнем HbA_{1c} ($r=0,84$; $p=0,00196$), отражая важность гликемического контроля с самого начала заболевания.

На величину НУ при разной длительности СД влияла АГ. Это более четко прослеживалось у больных СД-2, у которых АГ выявлялась не только в процессе развития ДН, но часто предшествовала развитию патологии почек. У больных данной категории нами выявлена прямая достоверная связь систолического АД с выраженностью экскреции нефрина с мочой ($r=0,33$; $p=0,029$).

Обсуждение

В последние годы появились экспериментальные и клинические работы при СД, продемонстрировавшие тесную связь повышенной альбуминурии с ультраструктурными и функциональными нарушениями в подоцитах [8, 10, 11]. Показано, что эти изменения предшествуют выявлению МАУ и могут обнаруживаться даже при непродолжительном течении СД [7, 12, 13]. Полученные данные обусловили интерес исследователей к изучению маркеров повреждения данных клеток с целью разработки информативных методов ранней диагностики ДН и новых направлений воздействия для предупреждения прогрессирования поражения почек.

Сложное структурное устройство подоцита обеспечивает широкий набор его функций и приспособительных реакций в физиологических условиях, но в то же время делает эту клетку очень чувствительной к повреждению. В экспериментальных моделях ДН показано, что воздействие на подоциты различных факторов (гипергликемия, конечные продукты гликозилирования, компоненты активированной ренин-ангиотензин-альдостерновой системы — РААС, внутриклубочковая гипертония, окислительный стресс и др.) приводит к повреждению комплекса адгезивных белков, закрепляющих подоциты на базальной мембране клубочка (БМК), перестройке актинового цитоскелета, усиленному апоптозу подоцитов с последующим их отслоением от БМК и экскрецией с мочой как целых клеток (ПДУ), так и отдельных подоцитарных белков [7, 14–16].

По нашим данным, высокая экскреция маркеров повреждения подоцитов выявлялась рано, при еще нормальной экскреции альбумина с мочой, а при развитии МАУ и особенно ПУ частота обнаружения высокой НУ и ПДУ нарастала. Наиболее высокая НУ отмечалась при клинически явной ДН, характеризующейся развитием ПУ.

Полученные нами результаты согласуются с данными других исследований, свидетельствующими о раннем вовлечении подоцитов в процессы инициации повреждения почек при СД. В частности, A. Rätägi и соавт. [13] провели одномоментное обследование больных СД-1 и выявили методом иммуноблоттинга НУ у 30% больных СД с НАУ, у 17% — с МАУ, у 28% — с ПУ, тогда как в моче здоровых лиц нефрин не определялся. В работе В. Jim [17] НУ выявлялась у 54% больных с НАУ и у всех больных СД-2 с ПУ и МАУ. Средний уровень экскреции нефрина с мочой у пациентов с МАУ и особенно ПУ достоверно превышал таковой у пациентов с нормальной альбуминурией.

По нашим данным, у пациентов с СД-1 и СД-2 с длительностью заболевания менее 5 лет выявлялась

сильная высокодостоверная связь НУ с уровнем HbA_{1c} , что указывает на ключевую роль гипергликемии в формировании дисфункции подоцитов даже при непродолжительном течении СД, а также подчеркивает необходимость достижения оптимального контроля уровня глюкозы крови для профилактики развития и нарастания тяжести ДН.

Экспериментальные исследования убедительно показали, что повреждение подоцитов имеет первостепенное значение не только в нарушении проницаемости фильтрационного барьера, но и в формировании ГС [14]. При интенсивном или продолжительном воздействии повреждающих факторов происходит значительное слушивание подоцитов в мочевое пространство, что при ограниченной пролиферативной способности этих клеток приводит к подоцитопении. На месте потери подоцита БМК оголяется, срашивается с капсулой Шумлянского—Боумана, формируя очаги ГС. Потеря более 40% подоцитов в клубочке приводит к развитию глобального ГС. Кроме того, в процессе повреждения подоциты утрачивают способность экспрессировать специфические подоцитарные белки, меняют эпителиальный фенотип и начинают экспрессировать маркеры мезенхимальных клеток. Подобно фибробластам трансдифференцированные подоциты приобретают способность продуцировать матриксные белки (фибронектин, коллаген и др.), ускоряя таким образом формирование ГС и нарушение функции почек [14, 18].

На важную роль дисфункции подоцитов в механизмах прогрессирования ДН указывают и результаты нашего исследования. Так, у пациентов с СД независимо от выраженности альбуминурии/ПУ показатель экскреции с мочой нефрина прямо коррелировал с уровнем креатинина в сыворотке крови и обратно с СКФ, а у пациентов с СКФ менее 60 мл/мин выявлялась сильная прямая взаимосвязь уровня НУ с длительностью СД.

По современным представлениям, повреждающее воздействие на подоциты оказывает системная, а также внутриклубочковая гипертония, что продемонстрировано при ДН и гипертоническом нефроангиосклерозе [19–22]. Установлено, что длительное воздействие мощного гидравлического пресса приводит к механическому растяжению подоцитов, нарушению синтеза адгезивных белков, снижению экспрессии ряда структурных подоцитарных белков [23]. Кроме того, показано, что подоциты являются одним из источников синтеза компонентов РААС в почке. Под воздействием повреждающих факторов они экспрессируют рецепторы ангиотензина II (АТ-II) 1-го и 2-го типов, приобретая, таким образом, способность отвечать на действие циркулирующего АТ-II. Высокие концентрации глюкозы индуцируют синтез АТ-II самими подоцитами. Введение АТ в эксперименте у крыс помимо развития АГ сопровождалось апоптозом подоцитов и уменьшением экспрессии нефрина [24].

В нашем исследовании достоверная взаимосвязь АГ и выраженностью экскреции нефрина с мочой выявлялась у больных СД-2, при СД-1 она не достигала уровня статистической значимости, что, как мы полагаем, связано с большей частотой обнаружения АГ именно в группе больных СД-2. Больные СД-2 были старше, и многие из них уже имели АГ к моменту развития у них ДН.

Заключение

Таким образом, у большинства (от 63 до 74%) больных СД выявляется высокая экскреция с мочой маркеров повреждения подоцитов (нефрина, подоцина), предшествующая развитию клинически значимой альбуминурии, что позволяет использовать данные мочевые тесты для ранней доклинической диагностики повреждения гломерулярного аппарата при СД.

Тесные корреляции уровня в моче биомаркеров дисфункции подоцитов (в большей степени НУ) с клиническими проявлениями поражения почек (выраженностью альбуминурии/ПУ, АГ, дисфункции почек), а также уровнем HbA_{1c} крови раскрывают перспективы применения изученных мочевых тестов для неинвазивного мониторинга развивающихся при СД изменений клубочков почки и оценки риска их прогрессирования.

ЛИТЕРАТУРА

1. International Diabetes Federation. Diabetes Atlas. 6th ed. 2013.
2. Дедов И.И. Сахарный диабет: развитие технологий в диагностике, лечении и профилактике (пленарная лекция). *Сахарный диабет*. 2010;3:6-12.
3. *Результаты реализации подпрограммы «Сахарный диабет» федеральной целевой программы «Предупреждение и борьба с социально значимыми заболеваниями 2007—2012 годы»*. Под ред. Дедова И.И., Шестаковой М.В. М.; 2012:144.
4. Дедов И.И., Шестакова М.В. *Сахарный диабет и хроническая болезнь почек*. М.: Медицинское информационное агентство; 2009:482.
5. Шестакова М.В., Шамхалова М.Ш., Ярек-Мартынова И.Я., Клефтортова И.И., Сухарева О.Ю., Викулова О.К., Зайцева Н.В., Мартынов С.А., Кварацхелия М.В., Тарасов Е.В., Трубицына Н.П. Сахарный диабет и хроническая болезнь почек: достижения, нерешенные проблемы и перспективы лечения. *Сахарный диабет*. 2011;1:81-88.
6. Granier C, Makni K, Molina L. Gene and protein markers of diabetic nephropathy. *Nephrol Dial Transplant*. 2008;23:7922-7929.
7. Ziyadeh FN, Wolf G. Pathogenesis of podocytopathy and proteinuria in diabetic glomerulopathy. *Curr Diabetes Rev*. 2008;4:39-45.
8. Wolf G, Chen S, Ziyadeh FN. From the periphery of glomerular capillary wall toward the center of disease. Podocyte injury comes of age in diabetic nephropathy. *Diabetes*. 2005;54(6):1626-1634.
9. *Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом*. 6-й выпуск. Клинические рекомендации. Под ред. Дедова И.И., Шестаковой М.В. М.; 2013:120.
10. Stitt-Cavanagh E, MacLeod L, Kennedy CRJ. The podocyte in diabetic kidney disease. *Scientific World J*. 2009;9:1127-1139.
11. Reddy GR, Kotlyarevskaya K, Ransom RF. The podocyte and diabetes mellitus: is the podocyte key to the origins of diabetic nephropathy? *Curr Opin Nephrol Hypertens*. 2008;17:32-36.
12. Steffes MW, Schmidt D, McGregory R, Basgen JM. Glomerular cell number in normal subject and in type 1 diabetic patients. *Kidney Int*. 2001;59:2104-2113.
13. Pätäri A, Forsblom C, Havana M, Taipale H, Groop PH, Holtho H. Nephropathy in diabetic nephropathy of type 1 diabetes. *Diabetes*. 2003;52:2969-2974.
14. Shankland SJ. Podocyte's response to injury: role in proteinuria and sclerosis. *Kidney Int*. 2006;69:2131-2147.
15. Lewko B, Stepinski J. Hyperglycemia and mechanical stress: Targeting the renal podocyte. *J Cell Physiol*. 2009;221(2):288-295.
16. Diez-Sampedro A, Lenz O, Fornoni A. Podocytopathy in diabetes: a metabolic and endocrine disorder. *Am J Kidney Dis*. 2011;58(4):637-646.
17. Jim B, Ghanta M, Qipo A. Dysregulated nephrin in diabetic nephropathy of type 2 diabetes: A cross sectional study. *PLoS ONE*. 2012;7(5):e36041.
18. Liu Y. New Insights into Epithelial-Mesenchymal Transition in Kidney Fibrosis. *J Am Soc Nephrol*. 2010;21:212-222.
19. Cooper ME. Interaction of metabolic and haemodynamic factors in mediating experimental diabetic nephropathy. *Diabetologia*. 2001;44:1957-1972.
20. Wang G, Lai FM, Kwan BC, Lai KB, Chow KM, Szeto CC. Podocyte loss in human hypertensive nephrosclerosis. *Am J Hypertens*. 2009;22:300-306.
21. Forbes JM, Bonnet F, Russo LM, Burns WC, Cao Z, Candido R, Kawachi H, Allen TJ, Cooper ME, Jerums G, Osicka TM. Modulation of nephrin in the diabetic kidney: association with systemic hypertension and increasing albuminuria. *J Hypertens*. 2002;20(5):985-992.
22. Amazonas RB, de Almedia Sanita R, Kawachi H, Lopes de Faria JB. Prevention of hypertension with or without renin-angiotensin system inhibition precludes nephrin loss in the early stage of experimental diabetes mellitus. *Nephron Physiol*. 2007;107:57-64.
23. Lewko B, Stepinski J. Hyperglycemia and mechanical stress: targeting the renal podocyte. *J Cell Physiol*. 2009;221(2):288-295.
24. Jia J, Ding G, Zhu J, Chen C, Liang W, Franki N, Singhal PC. Angiotensin II infusion induced nephrin expression changes and podocyte apoptosis. *Am J Nephrol*. 2008;28(3):500-507.

Поступила 07.05.2015