

На правах рукописи

КОРБУТ АНТОН ИВАНОВИЧ

**ПОВРЕЖДЕНИЕ ПОДОЦИТОВ
ПРИ САХАРНОМ ДИАБЕТЕ 2 ТИПА: МАРКЕРЫ
И ВОЗМОЖНОСТИ КОРРЕКЦИИ**

14.01.02 – эндокринология

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Новосибирск – 2021

Работа выполнена в Научно-исследовательском институте клинической и экспериментальной лимфологии – филиале Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики Сибирского отделения Российской академии наук», г. Новосибирск

Научный руководитель:

доктор медицинских наук, профессор РАН

Климонтов Вадим Валерьевич

Научный консультант:

доктор биологических наук, профессор

Бгатова Наталия Петровна

Официальные оппоненты:

доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой эндокринологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Казанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Валеева Фарида Вадутовна

доктор медицинских наук, профессор кафедры эндокринологии и диабетологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Московский государственный университет имени А.И. Евдокимова» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Маркова Татьяна Николаевна

Ведущая организация: Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Москва.

Защита диссертации состоится «___» _____ 2021 года в 14:00 на заседании совета на соискание ученой степени кандидата наук, на соискание ученой степени доктора наук Д 003.011.02 на базе федерального государственного бюджетного научного учреждения «Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики Сибирского отделения Российской академии наук» по адресу: 630089, г. Новосибирск, ул. Б. Богаткова, 175/1.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке Научно-исследовательского института терапии и профилактической медицины – филиала Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики Сибирского отделения Российской академии наук» по адресу: 630089, г. Новосибирск, ул. Б. Богаткова, 175/1 и на сайте <https://iimed.ru/>.

Автореферат разослан «___» февраля 2021 года

Ученый секретарь диссертационного совета доктор медицинских наук
Мустафина Светлана Владимировна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования. Сахарный диабет (СД) 2 типа относится к приоритетам медицины ввиду стремительного распространения, прогрессирующего течения и тяжести осложнений. В 2019 г. число больных СД в мире достигло 463 млн, к 2045 г. эксперты Международной федерации диабета (IDF) прогнозируют дальнейшее увеличение до 700 млн (IDF Diabetes Atlas, 2019). В России на 01.01.2019 г. зарегистрировано 4,58 млн. больных СД, что соответствует 3,1% населения страны, при этом доля СД 2 типа составляет 92% (Дедов И.И. и соавт., 2019).

Диабетическая нефропатия (ДН) – специфическое поражение почек при СД, потенциальным исходом которого является терминальная почечная недостаточность с необходимостью диализа либо трансплантации почки (Дедов И.И. и соавт., 2019). Именно ДН является основной причиной терминальной почечной недостаточности у больных СД 2 типа (Bell S. и соавт., 2015). Кроме того, наличие хронической болезни почек (ХБП) у больных СД 2 типа увеличивает частоту сердечно-сосудистых осложнений, таких как инфаркт миокарда, ишемический инсульт и хроническая сердечная недостаточность (ХСН) (Lessey G. и соавт., 2019; Currie S.J. и соавт., 2019; Wetmore J.V. и соавт., 2019; Дедов И.И. и соавт., 2020).

Накапливающиеся данные указывают на изменение течения ХБП при СД 2 типа, а именно на увеличение числа больных с нормоальбуминурической хронической болезнью почек (НА-ХБП) (Porrini E. и соавт., 2015; Chen C. и соавт., 2017; Viazzi F. и соавт., 2019). Среди пациентов с СД 2 типа со снижением скорости клубочковой фильтрации (СКФ) на долю НА-ХБП приходится 40-70% случаев (Penno G. и соавт., 2011; Coll-de-Tuero G. и соавт., 2012; Svensson, M.K. и соавт. 2013). НА-ХБП может быть более благоприятным вариантом с точки зрения риска терминальной почечной недостаточности (Buyadaa O. и соавт., 2020), однако данный вариант ассоциирован с повышенным риском сердечно-сосудистых осложнений (Pugliese G. и соавт., 2014).

Таким образом, изучение патогенеза, идентификация факторов риска, разработка подходов к ранней диагностике и лечению альбуминурических и неальбуминурических вариантов ХБП при СД 2 типа является актуальной задачей эндокринологии.

Степень разработанности темы исследования. В настоящее время механизмы, определяющие развитие вариантов ХБП при СД 2 типа, недостаточно ясны. Показано, что альбуминурия у больных СД 2 типа ассоциировано с признаками гломерулопатии, в то время как НА-ХБП связана с интерстициальными изменениями и артериосклерозом (Ekinci E.I. и соавт., 2013; Di Vincenzo A. и соавт., 2020). Особенности патоморфологии вариантов ХБП позволяют предполагать различия в факторах риска и биомаркерах.

Дисфункция и повреждение подоцитов рассматривается как важнейший механизм развития альбуминурии при патологии почек (Бобкова И.Н. и соавт., 2015; Lin J.S., Susztak K., 2016; Maestroni S., Zerbini G., 2018). Подоцитопатия при ДН характеризуется отслойкой подоцитов от гломерулярной базальной мембраны (ГБМ), слиянием малых отростков, активацией апоптоза и дедифференцировкой подоцитов (Бобкова И.Н. и соавт., 2015; Lin J.S., Susztak K., 2016). Подобные изменения выявлены в эксперименте (Филинова С.О. и соавт., 2019) и у больных СД (Бондарь И.А. и соавт., 2007; Fufaa G.D. и соавт., 2016). В клинических исследованиях обнаружено увеличение мочевой экскреции белков щелевой диафрагмы нефрина и подоцина у больных СД и ХБП (Wada Y. и соавт., 2016; Бобкова И.Н. и соавт., 2017; Яркова Н.А., Боровков Н.Н., 2017; El-Shazly A.A. и соавт., 2019). В этой связи, подоциты рассматриваются как таргетные клетки для нефропротекции (Бобкова И.Н. и соавт., 2015).

Ингибиторы дипептидилпептидазы 4 типа (ДПП-4) – относительно новый класс сахароснижающих препаратов, перспективный с точки зрения влияния на почки (Дедев И.И. и соавт., 2016; Шестакова М.В. и соавт., 2017; Gupta S., Sen U., 2019). Среди представителей данного класса препаратов особое место занимает линаглиптин – единственный ингибитор ДПП-4 с внепочечным механизмом выведения (Дедев И.И. и соавт., 2016; Лазарева Н.Б., 2016). В крупном рандомизированном клиническом исследовании CARMELINA линаглиптин продемонстрировал антиальбуминурические свойства у больных СД 2 типа (Rosenstock J. и соавт., 2019). В тоже время, механизмы антиальбуминурического эффекта ингибиторов ДПП-4 требуют изучения. В частности, представляет интерес оценка влияния препаратов данного класса на подоцитопатию.

С учетом этого, существует необходимость уточнения значимости повреждения подоцитов в формировании разных вариантов течения ХБП при СД 2 типа, идентификации факторов, ассоциированных с подоцитопатией, и установление влияния ингибиторов ДПП-4 на выраженность подоцитопатии при СД.

Цель исследования – выявить факторы, ассоциированные с повреждением подоцитов, у больных сахарным диабетом 2 типа с различными вариантами течения хронической болезни почек и в модели заболевания у мышей линии *db/db*, определить возможности коррекции подоцитопатии ингибитором дипептидилпептидазы 4 типа линаглиптином в эксперименте.

Задачи исследования:

1. Дать клинико-лабораторную характеристику альбуминурического и неальбуминурического вариантов течения хронической болезни почек у больных сахарным диабетом 2 типа.

2. Исследовать мочевую экскрецию маркеров повреждения подоцитов (нефрина, подоцина) при альбуминурическом и неальбуминурическом вариантах течения хронической болезни почек у больных сахарным диабетом 2 типа.

3. Оценить структурные признаки подоцитопатии и изменения гломерулярной экспрессии нефрина, изучить их взаимосвязи с гормональными, метаболическими нарушениями, функцией почек, мочевой экскрецией альбумина в модели сахарного диабета 2 типа у мышей *db/db*.

4. Определить влияние ингибитора дипептидилпептидазы 4 типа линаглиптина на динамику альбуминурии, функцию почек, структурные изменения подоцитов и гломерулярную экспрессию нефрина в модели сахарного диабета 2 типа у мышей *db/db*.

Научная новизна. Впервые проведена комплексная оценка факторов риска альбуминурического и нормоальбуминрического вариантов ХБП у больных СД 2 типа. Показано, что НА-ХБП ассоциирована с женским полом, возрастом 65 лет и старше, длительностью СД 15 лет и более и приемом диуретиков; факторами риска альбуминурии без снижения СКФ являются мужской пол, значение индекса «талия-бедро» более 1,0 и величина гликированного гемоглобина (HbA_{1c}) более 8,0%; альбуминурический вариант ХБП ассоциирован с длительностью СД 15 лет и более и использованием блокаторов медленных кальциевых каналов.

Впервые определены маркеры дисфункции подоцитов при различных вариантах течения ХБП у больных СД 2 типа. Установлено, что развитие альбуминурических вариантов ХБП ассоциировано с увеличением мочевой экскреции подоцитарных белков – нефрина и подоцина.

Впервые изучены взаимосвязи проявлений подоцитопатии с изменениями композитного состава тела (КСТ), углеводного и липидного обмена, концентрацией гормонов энтеропанкреатической оси и жировой ткани в модели СД 2 типа у мышей *db/db*. Дана характеристика экспериментальной модели с учетом динамики КСТ (массы жировой ткани, безжировой массы тела (БЖМТ)), гормонов энтеропанкреатической оси (инсулина, грелина) и гормонов жировой ткани (лептина, резистина, PAI-1). Выявлено, что слияние малых отростков подоцитов ассоциировано со снижением доли БЖМТ, гипергликемией и гиперхолестеринемией.

Впервые проведено сопоставление экспрессии нефрина в клубочках со структурно-функциональными характеристиками ДН у мышей *db/db*. Выявлено, что уменьшение гломерулярной экспрессии нефрина ассоциировано с гипертрофией почек, морфологическими проявлениями подоцитопатии и ростом альбуминурии.

Впервые определено влияние ингибитора ДПП-4 линаглиптина на экспрессию нефрина в почечных клубочках и проявления подоцитопатии. Установлено, что введение линаглиптина мышам *db/db* в дозе 10 мг/кг массы тела с 8-ю по 16-ю неделю жизни увеличивает гломерулярную экспрессию нефрина и уменьшает ретракцию малых отростков подоцитов. Уменьшение проявлений подоцитопатии и увеличение гломерулярной экспрессии нефрина ассоциированы с уменьшением выраженности гипертрофии почек, снижением экспансии мезангиума и уменьшением экскреции альбумина с мочой.

Теоретическая значимость работы состоит в оценке значимости подоцитопатии в развитии альбуминурических вариантов ХБП при СД 2 типа, идентификации факторов, ассоциированных с повреждением подоцитов, а также в разработке нового подхода к коррекции подоцитопатии с использованием ингибитора ДПП-4 линаглиптина. Проведена идентификация и ранжирование факторов риска вариантов течения ХБП у больных СД 2 типа. Уточнена значимость пола, возраста, качества контроля гликемии, абдоминального ожирения и характеристик гипотензивной терапии для развития альбуминурического и нормальбуминурического варианта ХБП. Установлено, что формирование альбуминурических вариантов ХБП у больных СД 2 типа ассоциировано с дисфункцией подоцитов. Показан вклад гипергликемии и длительности СД в формирование дисфункции подоцитов при СД 2 типа. Уточнены связи между изменениями подоцитов, гломерулярной экспрессией нефрина и другими структурными параметрами ДН. Дополнена характеристика мышей *db/db* – одной из наиболее распространенных экспериментальных моделей СД 2 типа, – данными по динамике КСТ и гормональных изменений. Уточнены механизмы антиальбуминурического эффекта ингибиторов ДПП-4 при СД с учетом эффекта на экспрессию нефрина в почечных клубочках.

Практическая значимость работы состоит в идентификации факторов риска различных вариантов ХБП у больных СД 2 типа, определении диагностической значимости мочевой экскреции подоцитарных белков (нефрина и подоцина) у больных СД 2 типа с различными вариантами ХБП, обосновании возможности использования ингибитора ДПП-4 линаглиптина с целью коррекции подоцитопатии у больных СД 2 типа. Полученные результаты могут быть использованы для выявления групп высокого риска, дифференцированного прогноза и профилактики различных вариантов ХБП при СД 2 типа.

Методология и методы исследования. Работа является клинико-экспериментальным исследованием. Клиническая часть проведена как наблюдательное, одноцентровое, одномоментное (поперечное) исследование с оценкой клинико-лабораторных параметров и мочевой экскреции маркеров подоцитарной дисфункции (нефрина и подоцина) у больных СД 2 типа и лиц без СД, ожирения, сердечно-сосудистых заболеваний и заболеваний почек. Экспериментальная часть представляет собой сравнительное, рандомизированное, плацебо-контролируемое исследование в параллельных группах с оценкой клинико-лабораторных параметров и морфологических изменений клубочков и подоцитов у мышей *db/db* с генетически детерминированным ожирением и СД.

Положения, выносимые на защиту:

1. Нормоальбуминурический вариант хронической болезни почек у больных сахарным диабетом 2 типа ассоциирован с женским полом, пожилым возрастом, длительностью заболевания и приемом диуретиков; вариант изолированной альбуминурии без снижения почечной функции связан с мужским полом, курением, абдоминальным ожирением и неадекватным гликемическим контролем; вероятность развития альбуминурического варианта хронической болезни почек повышают длительность сахарного диабета и прием блокаторов медленных кальциевых каналов.

2. У больных сахарным диабетом 2 типа увеличение мочевой экскреции белков щелевой диафрагмы (нефрина и подоцина) ассоциировано с альбуминурическими вариантами хронической болезни почек, длительностью СД и качеством контроля гликемии.

3. Структурные признаки подоцитопатии (увеличение толщины и уменьшение линейной плотности малых отростков подоцитов) и уменьшение гломерулярной экспрессии нефрина в модели сахарного диабета 2 типа у мышей *db/db* ассоциированы с аккумуляцией жировой ткани, гиперинсулинемией, выраженностью гипертрофии почек, мезангиальной экспансии и увеличением экскреции альбумина с мочой.

4. Введение ингибитора дипептидилпептидазы 4 типа линаглиптина обуславливает увеличение содержания нефрина в клубочках, сопровождающееся снижением альбуминурии, уменьшением экспансии мезангия и уменьшением проявлений подоцитопатии в виде уменьшения толщины и увеличения численной плотности малых отростков подоцитов.

Степень достоверности и апробация результатов. Достоверность и обоснованность результатов клинической части исследования определяется соответствием дизайна цели и задачам, достаточным объемом выборок, наличием контрольной группы, строгостью критериев включения и исключения, полнотой обследования больных, адекватными методами статистического анализа. Достоверность результатов экспериментальной части исследования определяется использованием мышей *db/db* как стандартной модели СД 2 типа, соответствием дизайна эксперимента цели и задачам, достаточным количеством экспериментальных животных и их однородностью по полу и возрасту, наличием контрольных групп, применением современных специальных методов (ИФА, мультиплексный анализ, МРТ, световая и электронная микроскопия, иммуногистохимическое исследование с морфометрическим анализом) и адекватных методов статистической обработки результатов.

Основные положения диссертации доложены и обсуждены на международных и российских конгрессах и конференциях: 53–55-м ежегодных конгрессах Европейской ассоциации по изучению СД (Лиссабон, 2017 г., Берлин, 2018 г., Барселона, 2019 г., соответственно), 78–79-м ежегодных конгрессах Американской диабетической ассоциации (Орlando, 2018 г., Сан-Франциско, 2019 г.), VII (XXIV) Всероссийском конгрессе эндокринологов «Достижения персонализированной медицины сегодня –

результат практического здравоохранения завтра» (Москва, 2016 г.), VIII (XXV) Всероссийском диабетологическом конгрессе «Сахарный диабет – пандемия XXI века» (Москва, 2018 г.), международный симпозиуме «Systems Biology and Biomedicine (SBioMed-2016)» и «Systems Biology and Biomedicine (SBioMed-2018)» (Новосибирск, 2016 и 2018 гг.), II и III Российской мультидисциплинарной конференции «Сахарный диабет: от мониторинга к управлению» (Новосибирск, 2017 и 2019 гг.), конгрессе молодых ученых «Актуальные вопросы фундаментальной и клинической медицины» (Томск, 24-25 мая 2018 г.).

Результаты исследования внедрены в учебный процесс на кафедре внутренних болезней Института медицины и психологии В. Зельмана Новосибирского государственного национального исследовательского университета. Материалы исследования включены в учебное пособие «Хроническая болезнь почек при сахарном диабете» (ИПЦ НГУ, 2020). Полученные результаты используются в работе эндокринологического и консультативного отделений клиники НИИКЭЛ – филиала ИЦиГ СО РАН.

Апробация работы состоялась на заседании научно-клинического совета НИИКЭЛ – филиала ИЦиГ СО РАН «09» июня 2020 г.

Публикации: По материалам диссертации опубликовано 22 печатные работы, из них 4 статьи в рецензируемых журналах, рекомендованных ВАК, 10 публикаций в журналах, индексируемых в Scopus и/или Web of Science.

Объем и структура диссертации. Диссертация состоит из введения, обзора литературы, характеристики больных, дизайна и методов исследования, четырех глав собственных исследований, обсуждения результатов, выводов и практических рекомендаций. Работа изложена на 173 страницах, содержит 25 таблиц и 10 рисунков. Список литературы содержит 292 источника, из них 52 – русскоязычных.

Соответствие диссертации паспорту научной специальности. Диссертационное исследование проведено в соответствии с формулой специальности 14.01.02 – «Эндокринология», изучающей этиологию и патогенез сахарного диабета 2 типа, клинические проявления заболевания, способы профилактики осложнений, методы диагностики с использованием клинических, лабораторных, инструментальных и других методов исследования.

Личный вклад автора заключается в участии в разработке дизайна, формулировке цели и задач исследования. Автором самостоятельно проведены анализ литературы, отбор и клиническое обследование пациентов, экспериментальная работа с животными, морфологическое исследование почек, подготовка материала и интерпретация результатов специальных лабораторных исследований, статистическая обработка и анализ полученных данных.

Диссертация выполнена в соответствии с государственным заданием по фундаментальным и поисковым научным исследованиям НИИКЭЛ – филиала ИЦиГ СО РАН. Отдельные фрагменты исследования поддержаны компанией *Boehringer Ingelheim Pharma* (Германия).

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Дизайн клинической части исследования – наблюдательное, одноцентровое, одномоментное (поперечное) исследование. Критерии включения: СД 2 типа длительностью не менее 10 лет с момента постановки диагноза, наличие информированного добровольного согласия на участие в исследовании. Критерии исключения: ХБП недиабетического генеза; заместительная почечная терапия; инфекция мочевых путей, высокобелковая диета на момент включения в исследование; онкологические или системные аутоиммунные заболевания в анамнезе; терапия ингибиторами ДПП-4, агонистами глюкагоноподобного пептида 1 типа или ингибиторами натрий-глюкозного котранспортера 2 типа, кетоацидоз, гиперосмолярное состояние в течение 3 месяцев до включения в исследование. Обследование больных проводилось согласно Алгоритмам оказания специализированной медицинской помощи больным СД (Дедов И.И. и соавт., 2019).

Лица с СКФ ≥ 60 мл/мин $\times 1,73$ м² и отношением альбумин/креатинин мочи (АКМ) $< 3,0$ мг/ммоль составили группу СД без признаков ХБП (СД без ХБП, n=89). Участники исследования с СКФ < 60 мл/мин $\times 1,73$ м² и АКМ $< 3,0$ мг/ммоль вошли в группу НА-ХБП (n=111). Больные СД 2 типа с СКФ ≥ 60 мл/мин $\times 1,73$ м² и АКМ $\geq 3,0$ мг/ммоль были отнесены в группу изолированной альбуминурии (А-ХБП-, n=87). Пациенты с СКФ < 60 мл/мин $\times 1,73$ м² и АКМ $\geq 3,0$ мг/ммоль сформировали группу альбуминурической ХБП (А-ХБП+, n=73).

Для определения мочевой экскреции нефрина и подоцина в группах больных СД сформированы подгруппы из 35 человек, сопоставимые по возрасту, полу и характеристикам сахароснижающей терапии.

Проведение клинической части исследования одобрено локальным этическим комитетом НИИКЭЛ – филиала ИЦиГ СО РАН (протокол №88 от 22.11.2012 г.).

Дизайн экспериментальной части исследования – сравнительное, рандомизированное, плацебо-контролируемое исследование в параллельных группах. В качестве модели СД использовались мыши *db/db* (BKS.Cg-Dock7m^{+/+}Lepi^{db/J}) статуса SPF (specific pathogen free). В исследовании приняло участие 16 мышей-самцов *db/db* и 10 мышей-самцов *db/+* (контроль без СД). Животные размещались со свободным доступом к пище (*Ssniff*, Германия) и воде, при освещении 14/10 часов светлого/темного времени суток и температуре воздуха $23 \pm 2^\circ\text{C}$. Мыши опытной группы получали линаглиптин (*Берингер Ингельхайм*, Германия) в дозе 10 мг/кг массы животного (N=6) в 200 мкл физиологического раствора. Мыши группы сравнения (N=10) и контроль без СД (N=9) получали по 200 мкл физиологического раствора. Введения осуществляли внутривентрально в течение 56 дней (8 недель) с 8 по 16 неделю жизни ежедневно. На 8, 12 и 16 недели жизни животных проводилось измерение массы тела и определение КСТ, на 8 и 16 недели жизни – забор крови и мочи. По окончании эксперимента осуществлялся забор почек.

Протокол экспериментальной части исследования утвержден локальным этическим комитетом НИИКЭЛ – филиала ИЦиГ СО РАН (протокол № 1/2 от 01.04.2014 г.) и Межинститутской комиссией по биоэтике ИЦиГ СО РАН (разрешение №21 от 01.04.2014 г.).

Клиническая характеристика обследованных больных. В исследование включено 360 больных СД 2 типа (100 мужчин и 260 женщин). Возраст обследованных составил от 43 до 88 лет (медиана 66 лет), длительность СД – от 10 до 48 лет (медиана 17 лет). Для обследованных больных была характерна избыточная масса тела либо ожирение (медиана ИМТ 33,3 кг/м², межквартильный диапазон (IQR) 29,4–37,3 кг/м²). Избыточная масса тела определялась у 81 пациента, ожирение I степени – у 130 пациентов, ожирение II степени – у 70 пациентов, у 58 – ожирение III степени. Среди обследованных лиц 36 человек (10%) курили на момент включения в исследование. Больные, включенные в исследование, характеризовались гипергликемией натощак (медиана 9,1 ммоль/л, IQR 7,1–11,0 ммоль/л) и после еды (медиана 11,8 ммоль/л, IQR 9,4–14,1 ммоль/л); медиана HbA_{1c} составила 8,7%, IQR 7,5–10,1%. Среди обследованных 314 больных получали препараты инсулина, из них 71 человек получал препараты базального инсулина, 65 – препараты комбинированного инсулина, 178 – базис-болюсную инсулинотерапию. Метформин применялся у 224 обследованных, препараты сульфонилмочевины – у 91 пациента.

ХБП верифицирована у 271 пациента: ХБП С1 и С2 – у 176, ХБП С3А – у 150, ХБП С3Б – у 33. Нормальная экскреция альбумина с мочой была выявлена у 111 пациентов, ХБП А2 – у 70, ХБП А3 – у 28. Диабетическая ретинопатия выявлена у 256 участников исследования. Лазерная коагуляция сетчатки выполнялась 68 больным. Дислипидемия была выявлена у 346 обследованных пациентов, из которых 164 пациента получали липидснижающую терапию (150 – статины, 4 – фибраты, 10 – комбинация статинов и фибратов). Артериальная гипертензия (АГ) имела место у 355 пациентов, в т.ч. АГ 1 степени – у 6, 2 степени – у 63, 3 степени – у 286. Медикаментозное лечение АГ проводилось у 335 больных и включало ингибиторы АПФ (n=138), блокаторы рецепторов ангиотензина II (n=157), β-адреноблокаторы (n=180), дигидропиридиновые блокаторы медленных кальциевых каналов (n=135), диуретики (n=192), антагонисты имидазолиновых рецепторов (n=35). Ишемическая болезнь сердца на момент проведения исследования была диагностирована у 186 участников. У 27 человек имела место ХСН III либо IV ФК по NYHA. 63 участника перенесли инфаркт миокарда, у 35 – острое нарушение мозгового кровообращения (ОНМК) в анамнезе.

Диабетическая периферическая полинейропатия была диагностирована у всех обследованных, автономная нейропатия – у 257. У 139 обследованных диагностирован атеросклероз брахиоцефальных артерий, у 260 – атеросклероз артерий нижних конечностей. У 42 пациентов имелись трофические язвы стопы, 21 – ампутации нижней конечности в анамнезе. Неалкогольная жировая болезнь печени выявлена у 212 пациентов, у 10 – выявлено повышение уровня трансаминаз.

В контрольную группу вошли 20 лиц от 50 до 74 лет (медиана 62,5 года), 11 мужчин и 19 женщин, без СД, ожирения и сердечно-сосудистых, аутоиммунных и онкологических заболеваний и заболеваний почек. Контрольная группа была сопоставима по полу и возрасту больными СД 2 типа (все $p > 0,05$).

Лабораторные методы клинической части исследования. Пациентам проведены общий и биохимический анализ крови, исследование гемостаза. Креатинин сыворотки и мочи, альбумин мочи определялись фотоколориметрически на анализаторе AU480 (*Beckman Coulter*, США). Расчет СКФ проведен по формуле СКД-ЕРІ (2009). Концентрация нефрина и подоцина в моче определялась ИФА (*Cloud-Clone Corp.*, США) с последующим нормированием на уровень креатинина мочи.

Лабораторные и инструментальные методы экспериментальной части исследования. Биохимическое исследование плазмы проведено на анализаторе AU480 (*Beckman Coulter*, Германия). Исследование фруктозамина и гликированного альбумина плазмы проведено с помощью ИФА (*MyBioSource Inc.*, США). Концентрация лептина, инсулина, грелина, резистина и PAI-1 плазмы определялись мультиплексным анализом (*BioRad*, США). АКМ определялась ИФА (*Cristal Chem*, США). Определение КСТ проводилось МР-томографом EchoMRI-100 (США).

Световая микроскопия. Для светооптического исследования ткани почки окрашивались гематоксилином и эозином. Для ИГХ использовались антитела к нефрину (*ab58968*, *Abcam*, Великобритания) и система детекции HRP/DAВ (ABC) (*ab64264*, *Abcam*, Великобритания). Для негативного контроля вместо антител к нефрину использовался раствор детергента.

Электронная микроскопия. Ультратонкие срезы коркового вещества почки контрастированы раствором уранилацетата и цитрата свинца и визуализированы на электронном микроскопе JEM-1400 (*JEOL*, Япония) при увеличении 25 тыс. и 100 тыс.

Морфометрический анализ изображений, полученных при световой и электронной микроскопии, проводился с помощью программы *Image J* (США).

Статистический анализ проводился с помощью программы Statistica 12.0 (*Dell*, США). Размер выборок рассчитан при уровне значимости $\alpha = 0,05$ и необходимой мощности исследования $1 - \beta = 90\%$. Для сравнения двух независимых, двух взаимосвязанных, более двух взаимосвязанных выборок по количественным показателям, а также несвязанных выборок по качественным показателям использовались критерии Манна-Уитни, Уилкоксона, Фридмана и χ^2 , соответственно. Корреляционный анализ проводился с расчетом рангового коэффициента корреляции Спирмена. Для оценки вклада исследованных факторов в развитие альбуминурии определенного варианта ХБП либо выявления экскреции нефрина и подоцина в пределах верхнего квартиля использовалась логистическая регрессия. Статистически достоверными результаты признавались при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Клинико-лабораторная характеристика альбуминурического и неальбуминурического вариантов ХБП при СД 2 типа. Доля женщин была наибольшей в группе НА-ХБП ($p < 0,001$ в сравнении с СД без ХБП), доля мужчин – в группе А-ХБП– ($p = 0,01$ в сравнении с группой СД без ХБП). Больные со снижением СКФ (НА-ХБП и А-ХБП+) были в среднем старше лиц из групп СД без ХБП и А-ХБП– (все $p < 0,01$). Масса тела была наибольшей в группе А-ХБП– и наименьшей – в группе НА-ХБП ($p = 0,04$ между НА-ХБП и А-ХБП–). Группа А-ХБП– характеризовалась большим значением индекса «талия-бедро» по сравнению с другими группами больных ($p = 0,04$ и $p < 0,001$ в сравнении с НА-ХБП и А-ХБП+, соответственно).

Больные с НА-ХБП и А-ХБП+ имели наибольшую длительность СД ($p = 0,03$). Наибольшая частота использования инсулина зафиксирована при А-ХБП+ ($p = 0,02$). Перенесенный инфаркт миокарда чаще регистрировался в группах лиц, имеющих альбуминурию, ОНМК – в группах больных со снижением СКФ (все $p < 0,05$). Более высокая распространенность атеросклероза артерий нижних конечностей отмечена при А-ХБП+ ($p = 0,03$ в сравнении с СД без ХБП). Наиболее частое использование диуретиков отмечено при НА-ХБП ($p < 0,001$, $p = 0,002$, $p = 0,02$ в сравнении с ХБП–, А-ХБП– и А-ХБП+), дигидропиридиновых блокаторов медленных кальциевых каналов – при А-ХБП+ ($p = 0,01$ в сравнении с СД без ХБП).

Группа А-ХБП– характеризовалась более высокой гликемией натощак ($p = 0,01$ в сравнении с СД без ХБП), постпрандиальной гликемией ($p = 0,03$ в сравнении с НА-ХБП) и HbA_{1c} ($p = 0,007$, $p < 0,0001$ и $p = 0,02$ в сравнении с ХБП–, НА-ХБП и А-ХБП+, соответственно). Наименьшие значения HbA_{1c} зафиксированы в группе НА-ХБП ($p < 0,001$ в сравнении с А-ХБП–). Наименьший уровень гемоглобина наблюдался при НА-ХБП ($p = 0,007$ в сравнении с А-ХБП–), наименьшее содержание эритроцитов – при НА-ХБП и А-ХБП+ (все $p < 0,05$).

Возраст ≥ 65 лет (OR=3,16, 95% ДИ 1,76–5,70, $p < 0,001$), длительность СД ≥ 15 лет (OR=2,81, 95% ДИ 1,53–5,17, $p < 0,001$), женский пол (OR=2,19, 95% ДИ 1,02–4,69, $p = 0,04$) и использование диуретиков (OR=2,80, 95% ДИ 1,56–5,00, $p < 0,001$) были ассоциированы с НА-ХБП. Мужской пол (OR=2,32, 95% ДИ 1,20–2,48, $p = 0,01$), курение (OR=3,49, 95% ДИ 1,31–9,28, $p = 0,01$), индекс «талия-бедро» $> 1,0$ (OR=3,64, 95% ДИ 1,32–9,99, $p = 0,01$), $HbA_{1c} > 8\%$ (OR=2,67, 95% ДИ 1,35–5,27, $p = 0,005$) увеличили риск А-ХБП–. Длительность СД ≥ 15 лет (OR=2,32, 95% ДИ 1,19–4,53, $p = 0,01$) и применение дигидропиридиновых антагонистов кальция (OR=2,23, 95% ДИ 1,17–4,25, $p = 0,01$) были связаны с А-ХБП+.

Таким образом, наше исследование выявило различия в клинических характеристиках и факторов риска различных вариантов течения ХБП у больных СД 2 типа. Выявленные особенности структуры факторов риска и клинических характеристик могут быть обусловлены различиями в патогенезе вариантов ХБП.

Мочевая экскреция маркеров повреждения подоцитов при ХБП у больных СД 2 типа. Контрольная группа без СД характеризовалась следовой мочевой экскрецией нефрина и низким уровнем экскреции подоцина (Рисунок 1). Все участники с СД имели повышенный уровень мочевой экскреции нефрина и подоцина ($p < 0,001$).

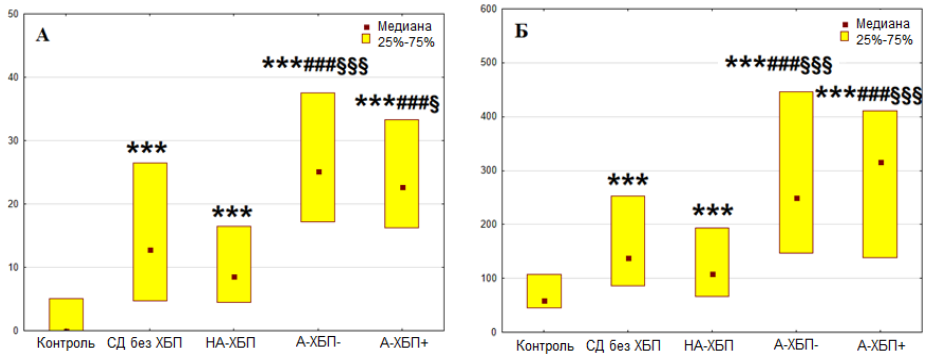


Рисунок 1 – Мочевая экскреция нефрина (А) и подоцина (Б), *** – $p < 0,001$ в сравнении с контролем без СД, ### – $p < 0,001$ в сравнении с СД без ХБП, § – $p < 0,05$, \$\$\$ – $p < 0,001$ в сравнении с НА-ХБП (непараметрический медианный критерий)

Повышенная мочевая экскреция нефрина отмечалась в группе СД без ХБП и при НА-ХБП ($p < 0,001$ в сравнении контролем без СД). Больные СД без ХБП и НА-ХБП не различались по уровню экскреции нефрина и подоцина. В группе А-ХБП– медиана экскреции нефрина и подоцина была выше в 1,97 ($p = 0,001$) и 1,81 раза ($p = 0,006$) по сравнению с СД без ХБП и в 2,91 и 2,30 раза в сравнении с НА-ХБП ($p < 0,001$). Группа А-ХБП+ характеризовалась повышенной экскрецией нефрина в 1,77 раза по сравнению с СД без ХБП ($p = 0,04$) и в 2,59 раза по сравнению с контролем без СД ($p < 0,001$). При А-ХБП+ уровень экскреции подоцина в моче увеличился в 2,27 раза по сравнению с СД без ХБП ($p = 0,002$) и в 2,9 раза по сравнению с НА-ХБП ($p < 0,001$).

Экскреция нефрина и подоцина положительно коррелировала с АКМ ($r = 0,38$, $p < 0,001$ для обоих маркеров), возрастом ($r = 0,28$, $p < 0,001$ и $r = 0,30$, $p < 0,001$, соответственно) и длительностью СД ($r = 0,32$, $p < 0,001$ и $r = 0,31$, $p < 0,001$, соответственно).

Больные СД 2 типа и экскрецией нефрина в пределах верхнего квартиля в сравнении с больными СД 2 типа и экскрецией нефрина в пределах нижнего квартиля характеризовались большей долей женщин ($p = 0,04$), большей длительностью СД ($p = 0,03$) и меньшей частотой назначения препаратов сульфонилмочевины ($p = 0,04$). Больные с СД 2 типа и экскрецией нефрина и подоцина, соответствующей верхнему квартилю, в сравнении с больными СД 2 типа и экскрецией подоцина, соответствующей нижнему квартилю, имели более высокие значения HbA_{1C} ($p = 0,03$ и $p = 0,04$ для нефрина и подоцина, соответственно) и большие значения АКМ ($p = 0,002$ и $p = 0,003$, соответственно).

В логистической регрессионной модели факторами риска нефринурии в пределах верхнего квартиля были величина HbA_{1c} (OR=1,58, 95% ДИ 1,09–2,28, $p=0,01$) и длительность СД (OR=1,09, 95% ДИ 1,00–1,17, $p=0,04$), факторами риска подоцинурии в пределах верхнего квартиля – HbA_{1c} (OR=1,70, 95% ДИ 1,23–2,36, $p=0,001$) и СКФ (OR=0,83, 95% ДИ 0,69–0,99, $p=0,04$ на каждые 5 мл/мин \times 1,73 м²).

Таким образом, больные СД 2 типа длительностью 10 лет и более характеризуются повышенным уровнем мочевой экскреции нефрина и подоцина, ассоциированным с повышением АКМ. Высокие значения экскреции нефрина связаны с большей длительностью СД и недостаточным контролем гликемии, тогда как высокие значения подоцинурии – с недостаточным контролем гликемии в сочетании со снижением почечной функции.

Структурные признаки подоцитопатии и изменения гломерулярной экспрессии нефрина в модели альбуминурического варианта ХБП при СД 2 типа у мышей *db/db*. У мышей *db/db* в сравнении с контролем без СД (*db/+*) выявлена большая масса тела и масса жировой ткани, меньшая БЖМТ и меньшее содержание воды ($p<0,0001$). В начале эксперимента у мышей *db/db* зарегистрировано выраженное увеличение уровня глюкозы в плазме (в 3 раза) по сравнению с контролем без СД *db/+* ($p<0,0001$). Кроме того, у мышей *db/db* в начале эксперимента наблюдались более высокие концентрации фруктозамина и гликированного альбумина плазмы ($p<0,001$) с последующим ростом в динамике ($p=0,005$). На 8 и 16 неделе жизни в сравнении с контролем *db/+*, у мышей *db/db* наблюдалось значительное увеличение уровня лептина и инсулина плазмы ($p<0,001$) и снижение концентрации грелина ($p=0,005$). Повышение концентрации PAI-1 было достоверным на 8 неделе жизни ($p=0,02$).

У мышей *db/db* на 16 неделе зарегистрирован более уровень креатинина плазмы в сравнении с контролем *db/+* ($p=0,005$). В течение эксперимента у мышей *db/db* наблюдалось значимое повышение альбуминурии. У мышей *db/db* зарегистрированы большие значения массы почек и отношения масса почек/БЖМТ ($p=0,04$ и $p<0,001$, соответственно, Таблица 1).

Таблица 1 – Морфологические параметры почечных клубочков у мышей *db/db* с генетически детерминированным ожирением и СД и контролем *db/+* без СД

Параметр	Генотип	
	<i>db/db</i>	<i>db/+</i>
Масса почек абсолютная, мг	406 (344–508)*	365 (336–437)
Масса почек/БЖМТ, %	2,65 (1,89–2,89)***	1,76 (1,69–1,94)
Относительный объем мезангиума клубочков, %	38,6 (34,5–42,7)***	14,4 (9,8–18,5)
Толщина ГБМ, нм	163 (135–03)*	135 (116–157)
Ширина малых отростков подоцитов, нм	372 (299–426)**	220 (191–242)
Линейная плотность малых отростков подоцитов, мкм ⁻¹	2,73 (1,92–3,51)*	3,39 (3,00–3,79)

* – $p<0,05$, ** – $p<0,01$, *** – $p<0,001$ в сравнении с контролем *db/+* без ожирения и СД (критерий Манна-Уитни). Данные представлены как медианы (минимум – максимум).

У мышей *db/db* наблюдались морфологические признаки ДН: гипертрофия почечных клубочков и расширение мезангиального матрикса ($p=0,002$ в сравнении с контролем *db/+*), утолщение ГБМ ($p=0,04$) и слияние малых отростков подоцитов ($p=0,003$ для ширины и линейной плотности малых отростков подоцитов, Таблица 1).

У мышей *db/db* средняя толщина малых отростков подоцитов показала положительные корреляционные связи с массой почек ($r=0,54$, $p=0,04$), отношением масса почек/БЖМТ ($r=0,72$, $p<0,001$), долей мезангиума в клубочке ($r=0,71$, $p<0,001$), толщиной ГБМ ($r=0,78$, $p<0,001$) и АКМ ($r=0,50$, $p=0,04$). Отрицательные корреляционные связи выявлены между N_A малых отростков подоцитов с долей мезангиума ($r=-0,75$, $p<0,001$) и толщиной ГБМ ($r=-0,80$, $p<0,001$).

Величина АКМ показала отрицательные корреляции с массой тела ($r=-0,83$, $p<0,001$) и долей жировой ткани ($r=-0,70$, $p=0,007$), БЖМТ ($r=-0,65$, $p=0,02$) и воды ($r=-0,65$, $p=0,02$). Отношение масса почек/БЖМТ также отрицательно коррелировало с массой тела ($r=-0,74$, $p=0,004$), БЖМТ ($r=-0,68$, $p=0,01$) и массой воды ($r=-0,68$, $p=0,01$). Объем мезангиума отрицательно коррелировал с массой тела ($r=-0,72$, $p=0,009$) и долей жировой ткани ($r=-0,76$, $p=0,005$). Были также обнаружены сильные отрицательные корреляционные связи между N_A малых отростков подоцитов с БЖМТ ($r=-0,78$, $p=0,01$) и массой воды ($r=-0,80$, $p=0,01$) и уровнем инсулина плазмы ($r=-0,67$, $p=0,03$) и средние отрицательные корреляционные связи с уровнем общего холестерина ($r=-0,62$, $p=0,03$). Средняя толщина малых отростков подоцитов положительно коррелировала с уровнем инсулина плазмы ($r=0,87$, $p<0,001$). Толщина ГБМ продемонстрировала сильные положительные корреляционные связи с уровнем инсулина плазмы ($r=0,72$, $p=0,008$). Кроме того, концентрации фруктозамина и гликированного альбумина плазмы имели умеренные позитивные корреляции с креатинином ($r=0,62$, $p=0,02$ и $r=0,59$, $p=0,03$, соответственно). Концентрации общего холестерина и грелина положительно коррелировали с долей мезангиума ($r=0,82$, $p=0,001$ и $r=0,72$, $p=0,008$, соответственно). Выявлена отрицательная корреляция между плазменной концентрацией резистина и отношением масса почек/БЖМТ ($r=-0,56$, $p=0,04$).

Таким образом, мыши *db/db* имеют изменения биохимических параметров, КСТ и гормонов жировой ткани и энтеро-панкреатической оси, характерные для СД 2 типа человека. Изменения клубочков в виде экспансии мезангия, альбуминурии, умеренного увеличения уровня креатинина плазмы у мышей *db/db* соответствуют альбуминурической ХБП при СД. Повреждение подоцитов у мышей *db/db* проявляется слиянием малых отростков подоцитов, увеличением средней толщины и уменьшением линейной плотности. Выявленные изменения ассоциированы как с параметрами, характеризующими выраженность ДН (почечная гипертрофия, экспансия мезангия, альбуминурия), а также с изменениями КСТ, дегидратацией, гиперхолестеринемией и гиперинсулинемией.

Влияние ингибитора ДПП-4 линаглиптина на структурные изменения подоцитов и гломерулярную экспрессию нефрина в модели СД 2 типа. По результатам иммуногистохимического исследования, у мышей *db/db* выявлено значимое уменьшение доли нефрин-положительных полей в клубочке нефрона в сравнении с контролем без СД *db/+* ($p=0,009$, Рисунок 2). Эти изменения были ассоциированы с альбуминурией, гипертрофией почек и слиянием малых отростков подоцитов (АКМ: $r=-0,85$, $p<0,001$; отношение масса почек/БЖМТ: $r=-0,64$, $p=0,04$; средняя толщина малых отростков подоцитов: $r=-0,70$, $p=0,02$; N_A малых отростков подоцитов: $r=0,72$, $p=0,01$).

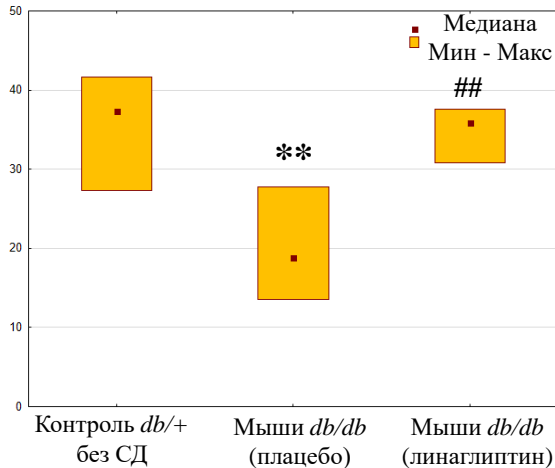


Рисунок 2 – Доля нефрин-положительных полей в клубочках у мышей линии *db/+* и *db/db*. Данные представлены как медиана (минимальное – максимальное значение). ** – $p<0,01$ в сравнении с контролем *db/+*, ## – $p<0,01$ в сравнении с группой плацебо.

На фоне введения линаглиптина в течение 8 недель наблюдалось увеличение доли нефрин-положительных полей в клубочке нефрона ($p=0,002$, Рисунок 2).

Изменения экспрессии нефрина, выявленные у мышей *db/db*, получавших линаглиптин, сочетались с уменьшением экспансии мезангия и уменьшением изменений подоцитов и гломерулярного барьера. У мышей *db/db*, получавших линаглиптин, в сравнении с мышами *db/db* из группы контроля отмечалось снижение доли мезангиума клубочка с 38,6% до 31,1% ($p=0,002$) и снижение толщины ГБМ со 163 до 150 нм ($p=0,04$). Уменьшение выраженности слияния малых отростков проявлялось их меньшей средней толщиной (медианы 189 нм и 372 нм для групп линаглиптина и плацебо, $p=0,006$) и большей N_A (медианы 3,33 $\mu\text{км}^{-1}$ и 2,73 $\mu\text{км}^{-1}$ для групп линаглиптина и плацебо, $p=0,04$). При этом доля нефрин-положительных полей клубочка у мышей *db/db* отрицательно коррелировала с АКМ ($r=-0,74$, $p=0,006$), отношением масса почек/БЖМТ ($r=-0,78$, $p=0,003$), объемной долей мезангиума ($r=-0,68$, $p=0,02$) и средней толщиной отростков подоцитов ($r=-0,67$, $p=0,03$) и положительно – с N_A малых отростков подоцитов ($r=0,64$, $p=0,048$).

Таким образом, у мышей *db/db* наблюдается уменьшение гломерулярной экспрессии белка щелевой диафрагмы нефрина, ассоциированное с почечной гипертрофией, морфологическими проявлениями подоцитопатии и увеличением АКМ. На фоне введения ингибитора ДПП-4 линаглиптина в течение 8 недель у мышей *db/db* наблюдается увеличение гломерулярной экспрессии нефрина и уменьшение проявлений подоцитопатии, с которыми ассоциированы уменьшение почечной гипертрофии, степени расширения мезангиума и уменьшение альбуминурии.

ВЫВОДЫ

1. Выраженность подоцитопатии у больных СД 2 типа и у мышей линии *db/db* (модель СД 2 типа) ассоциирована с повышением экскреции альбумина с мочой и качеством контроля гликемии.

2. Факторами риска развития нормоальбуминурического варианта ХБП у больных СД 2 типа являются: женский пол (OR=2,19, 95% ДИ 1,02–4,69, $p=0,04$), возраст >65 лет (OR=3,16, 95% ДИ 1,76–5,70, $p=0,001$), длительность СД ≥ 15 лет (OR=2,81, 95% ДИ 1,53–5,17, $p=0,0009$) и приём диуретиков (OR=2,80, 95% ДИ 1,56–5,00, $p=0,0005$); факторами риска альбуминурии при нормальной скорости клубочковой фильтрации являются мужской пол (OR=2,32, 95% ДИ 1,20–2,48, $p=0,01$), курение (OR=3,49, 95% ДИ 1,31–9,28, $p=0,01$), значение индекса «талия/бедро» >1 (OR=3,64, 95% ДИ 1,32–9,99, $p=0,01$) и уровень $HbA_{1c} > 8\%$ (OR=2,67, 95% ДИ 1,35–5,27, $p=0,005$); альбуминурический вариант ХБП ассоциирован с длительностью СД ≥ 15 лет (OR=2,32, 95% ДИ 1,19–4,53, $p=0,01$), использованием дигидропиридиновых блокаторов медленных кальциевых каналов (OR=2,16, 95% ДИ 1,13–4,12, $p=0,02$).

3. У больных с длительным СД 2 типа наблюдается повышение мочевой экскреции белков щелевой диафрагмы подоцитов нефрина и подоцина (в 7,5 раза, $p=0,00004$ и 10,9 раза, $p=0,008$, соответственно), наиболее выраженное при альбуминурических вариантах ХБП; экскреция нефрина и подоцина ассоциирована с уровнем HbA_{1c} .

4. Структурно-функциональные изменения подоцитов у мышей линии *db/db* с генетически детерминированным ожирением и СД 2 типа проявляется увеличением средней толщины и уменьшением численной плотности малых отростков подоцитов (в 1,7 раза, $p=0,02$ и 1,2 раза, $p=0,009$), уменьшением площади и иммуногистохимической реакции на нефрин в клубочках (в 1,8 раза, $p=0,02$); выраженность этих изменений ассоциирована с аккумуляцией жировой ткани, гипергликемией, гиперинсулинемией, гипертрофией почек, мезангиальной экспансией и ростом альбуминурии.

5. Введение ингибитора ДПП-4 линаглиптина (10 мг/кг/сут интрагастрально в течение 8 недель) мышам линии *db/db* приводит к уменьшению выраженности гипертрофии почек ($p=0,03$), экспансии мезангиума клубочков ($p=0,002$), средней толщины гломерулярной базальной мембраны ($p=0,04$) и малых отростков подоцитов ($p=0,01$), увеличению линейной плотности малых отростков ($p=0,04$) и гломерулярной экспрессии нефрина ($p=0,005$). Благоприятные эффекты линаглиптина на проявления подоцитопатии носят глюкозо-независимый характер и ассоциированы с уменьшением экскреции альбумина с мочой.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Рекомендуется учитывать пол, возраст, длительность СД, наличие абдоминального ожирения, качество контроля гликемии, прием диуретиков и дигидропиридиновых антагонистов кальция в прогнозе развития альбуминурических и нормоальбуминурического варианта ХБП у больных СД 2 типа.

2. Рекомендуется использовать определение мочевой экскреции белков щелевой диафрагмы нефрина и подоцина у больных СД 2 типа в качестве маркера дисфункции / повреждения подоцитов.

3. Наличие альбуминурического варианта ХБП у больных СД 2 типа целесообразно рассматривать как дополнительный критерий для включения в сахароснижающую терапию ингибитора ДПП-4 линаглиптина.

4. Мыши *db/db* могут использоваться в научных исследованиях как модель альбуминурического варианта ХБП при СД 2 типа.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. **Корбут, А.И.** Терапия, основанная на инкретинах: почечные эффекты / **А.И. Корбут, В.В. Климонтов** // **Сахарный диабет.** – 2016. – Т. 19, № 1. – С. 53-63. (Scopus, WoS, ВАК).

2. Климонтов, В.В. Нормоальбуминурическая хроническая болезнь почек при сахарном диабете / В.В. Климонтов, **А.И. Корбут** // **Терапевтический архив.** – 2018. – Т. 90, № 10. – С. 94-98. (Scopus, WoS, ВАК).

3. **Корбут, А.И.** Взаимосвязи между композитным составом тела и уровнями гормонов поджелудочной железы, желудочно-кишечного тракта и жировой ткани в плазме крови у мышей линии *db/db* – модели сахарного диабета 2-го типа / **А.И. Корбут, В.В. Климонтов, Н.Б. Орлов, А.С. Хоцкина, Е.Л. Завьялов** // **Бюллетень экспериментальной биологии и медицины.** – 2019. – Т. 167, № 3. – С. 294-298. (Scopus, WoS, ВАК).

4. Климонтов, В.В. Клинико-лабораторная характеристика вариантов хронической болезни почек у больных сахарным диабетом 2 типа / Климонтов В.В., **Корбут А.И.**, Фазуллина О.Н., Виноградов И.В., Романов В.В. // **Сахарный диабет.** – 2019. – Т. 22, № 6. – С. 515-525. (Scopus, WoS, ВАК).

5. Klimontov, V.V. Albuminuric and non-albuminuric patterns of chronic kidney disease in type 2 diabetes / Klimontov V.V., **Korbut A.I.** // **Diabetes Metab. Syndr.** – 2019. – Vol. 13, N.1. – P. 474-479. (Scopus, WoS).

6. **Korbut, A.I.** Risk factors and urinary biomarkers of non-albuminuric and albuminuric chronic kidney disease in patients with type 2 diabetes / **A.I. Korbut**, V.V. Klimontov, I.V. Vinogradov, V.V. Romanov // **World J. Diabetes.** – 2019. – Vol. 10, N. 11. – P. 517-533. (WoS).

7. **Korbut, A.** Empagliflozin and linagliptin ameliorate podocyte injury and enhance autophagy in a model of type 2 diabetic nephropathy / **A. Korbut**, V. Klimontov, I. Taskaeva, N. Bgatova, E. Zavyalov // 11th International Conference Bioinformatics of Genome Regulation and Structure\Systems Biology, BGRS\SB 2018 – Proceedings 11. –2018. – P. 28-32. (Scopus)

8. **Korbut, A.I.** Linagliptin alleviates podocyte injury and enhances glomerular nephrin expression in a model of type 2 diabetes / **A.I. Korbut**, V.V. Klimontov, N.P. Bgatova, Y.S. Gavrilova, I.Y. Ischenko, N.B. Orlov, A.S. Dozenko, E.I. Zavyalov // **Diabetologia.** – 2017. – Vol. 60, N. S1. – P. S550. (WoS).

9. **Korbut, A.I.** Empagliflozin and linagliptin alleviate glomerular changes in a model of diabetic nephropathy/ **A.I. Korbut**, V.V. Klimontov, Yu.S. Taskaeva, N.P. Bgatova, I.Yu. Ishchenko, E.L. Zavyalov // **Diabetes.** – 2018. – Vol. 67, N. S1. – P. 511. (WoS).

10. **Korbut, A.I.** Clinical phenotypes and biomarkers of non-albuminuric and albuminuric patterns of chronic kidney disease in subjects with type 2 diabetes / **A.I. Korbut**, I.V. Vinogradov, V.V. Klimontov // **Diabetologia.** – 2019. – Vol. 62, N. S1. – P. S479. (WoS).

11. **Korbut, A.I.** 2233-PUB: Clinical features and biomarkers of nonalbuminuric and albuminuric patterns of chronic kidney disease in subjects with type 2 diabetes / **A.I. Korbut**, V.V. Klimontov // **Diabetes.** – 2019. – Vol. 68, N. S1. – P. 2233. (WoS).

12. Гаврилова, Ю.С. Линаглиптин повышает экспрессию нефрина в клубочках почек в модели сахарного диабета 2 типа / Ю.С. Гаврилова, Н.П. Бгатова, В.В. Климонтов, И.Ю. Ищенко, **А.И. Корбут**, Н.Е. Мякина, С.В. Мичурина, Е.Л. Завьялов // В кн.: Достижения персонализированной медицины сегодня – результат практического здравоохранения завтра. Тезисы VII Всероссийского конгресса эндокринологов. – ФГБУ "ЭНЦ"; МЗ РФ; ОО "РАЭ". – М.: 2016. – С. 136.

13. Gavrilova, Yu.S. Linagliptin alleviates podocyte injure and increases glomerular nephrin expression in a model of type 2 diabetic nephropathy / Yu.S. Gavrilova, N.P. Bgatova, **A.I. Korbut**, V.V. Klimontov, I.Yu. Ischenko, N.E. Myakina, S.V. Michurina, E.L. Zavyalov // The international symposium systems biology and biomedicine (SBioMed-2016). Abstracts. – 2016. – P. 31.

14. **Корбут, А.И.** Динамика гормонов энтеро-панкреатической оси, жировой ткани и композитного состава тела у мышей линии *db/db* на фоне введения эмпаглифлозина и линаглиптина / **А.И. Корбут**, В.В. Климонтов, А.С. Доценко, Е.Л. Завьялов, Н.Б. Орлов // В кн.: Сахарный диабет - 2017: от мониторинга к управлению. Материалы II Российской мультидисциплинарной конференции. – Новосибирск: 2017. – С. 63-66.

15. **Корбут, А.И.** Мочевая экскреция медиаторов воспаления и фиброгенеза в модели сахарного диабета 2 типа / **А.И. Корбут**, А.П. Лыков, Е.Л. Завьялов, Г.В. Концевая // В кн: Сахарный диабет-2017: от мониторинга к управлению. Материалы II Российской мультидисциплинарной конференции. – Новосибирск: 2017. – С. 67-69.

16. **Корбут, А.И.** Структурно-функциональные проявления диабетической нефропатии у мышей *db/db*: взаимосвязь с изменениями композитного состава тела и уровнем гормонов / **А.И. Корбут**, В.В. Климонтов, Ю.С. Таскаева, Н.П. Бгатова, Н.Б. Орлов, Г.В. Концевая, А.С. Доценко, Е.Л. Завьялов // В кн.: Сахарный диабет – пандемия XXI века. Тезисы VIII (XXV) Всероссийского диабетологического конгресса. – ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» МЗ РФ; ОО «РАЭ». – 2018. – М.: С. 238-239.

17. **Корбут, А.И.** Эмпаглифлозин и линаглиптин уменьшают структурные изменения клубочков почек в модели сахарного диабета 2 типа / **А.И. Корбут**, В.В. Климонтов, Н.П. Бгатова, Н.Б. Орлов, А.П. Лыков // В кн.: Актуальные вопросы фундаментальной и клинической медицины. Материалы конгресса молодых ученых. – Томск: 2018. – С. 468-470.

18. **Корбут, А.И.** Эмпаглифлозин и линаглиптин уменьшают структурные изменения клубочков почек в модели сахарного диабета 2 типа / **А.И. Корбут**, В.В. Климонтов, Н.П. Бгатова // В кн.: Сахарный диабет - пандемия XXI века. Сборник тезисов VIII (XXV) Всероссийского диабетологического конгресса. – ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» МЗ РФ; ОО «РАЭ». – М.: 2018. – С. 510-511.

19. **Korbut A.I.** Empagliflozin and linagliptin demonstrate antifibrogenic activity in *db/db* mice, a model of type 2 diabetes / **Korbut A.I.**, Klimontov V.V., Taskaeva Yu.S., Bgatova N.P., Dozenco A.D., Zavyalov E.L. // Systems Biology and Biomedicine (SBioMed-2018) Symposium, Abstracts. – 2018. – P. 70.

20. **Корбут А.И.** Маркеры повреждения подоцитов при разных вариантах течения хронической болезни почек у больных сахарным диабетом 2 типа / **А.И. Корбут**, В.В. Климонтов, В.В. Романов // В кн.: Сборник тезисов VIII (XXVI) Национального конгресса эндокринологов «Персонализированная медицина и практическое здравоохранение». – М.: 2019. – С. 654-655.

21. **Корбут А.И.** Факторы риска и биомаркеры альбуминурического и неальбуминурического варианта хронической болезни почек у больных сахарным диабетом 2 типа / **А.И. Корбут**, В.В. Климонтов, В.В. Романов, И.В. Виноградов // В кн.: Сахарный диабет-2019: от мониторинга к управлению. Материалы III Российской мультидисциплинарной конференции – Новосибирск: 2019. – С. 66-70.

22. Климонтов, В. В. Хроническая болезнь почек при сахарном диабете: учеб. пособие / В.В. Климонтов, **А.И. Корбут**; Новосиб. гос. ун-т. – Новосибирск: ИПЦ НГУ, 2020. – 58 с.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АКМ	– отношение альбумин/креатинин мочи
АГ	– артериальная гипертензия
А-ХБП–	– альбуминурия без снижения почечной функции
А-ХБП+	– альбуминурический вариант ХБП
БЖМТ	– безжировая масса тела
ГБМ	– гломерулярная базальная мембрана
ДН	– диабетическая нефропатия
ДПП-4	– дипептидилпептидаза 4 типа
ИМТ	– индекс массы тела
КСТ	– композитный состав тела
ЛПВП	– липопротеиды высокой плотности
ЛПНП	– липопротеиды низкой плотности
НА-ХБП	– нормоальбуминурическая хроническая болезнь почек
ОНМК	– острое нарушение мозгового кровообращения
рСКФ	– расчетная скорость клубочковой фильтрации
СД	– сахарный диабет
СКФ	– скорость клубочковой фильтрации
ХБП	– хроническая болезнь почек
ХСН	– хроническая сердечная недостаточность
HbA _{1c}	– гликированный гемоглобин, гемоглобин A _{1c}
IQR	– межквартильный диапазон
N _A	– численная плотность
OR	– отношение шансов
PAI-1	– ингибитор активации плазминогена 1 типа