

РОЛЬ ОКИСЛИТЕЛЬНОГО СТРЕССА В ПАТОГЕНЕЗЕ ХРОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ ПОЧЕК У ПАЦИЕНТОВ С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ ПЕРВОГО ТИПА

Осиков М.В.^{1,2}, Эфрос Л.А.^{1,2}, Журавлева Л.Ю.^{1,2}, Федосов А.А.³

¹ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Челябинск, e-mail: milana_1610@mail.ru;

²ГБУЗ «Челябинская областная клиническая больница», Челябинск;

³ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы», Москва

Цель исследования – провести критический анализ данных в источниках, индексируемых в РИНЦ, Pubmed, Medline за период преимущественно 2017–2024 гг., посвященных роли окислительного стресса в патогенезе хронической болезни почек у пациентов с сахарным диабетом первого типа. Хроническая болезнь почек является одним из наиболее значимых осложнений сахарного диабета, в том числе первого типа. Окислительный стресс служит результатом дисбаланса между про- и антиоксидантными системами, проявляется избыточным образованием активных форм кислорода, активных форм азота, угнетением антиоксидантной защиты и лежит в основе патогенеза многих заболеваний. При сахарном диабете в условиях гипергликемии или вариабельности гликемического профиля патогенез окислительного стресса включает активацию полиолового и гексозаминового путей метаболизма глюкозы, активацию протеинкиназы С, формирование провоспалительного статуса с активацией прооксидантных ферментов, снижением синтеза и активности ферментов антиоксидантной защиты. В условиях окислительного стресса при сахарном диабете в почечной ткани происходит повреждение клеток и компонентов интерстиция, запускающее апоптоз, некроз, аутофагию, пироптоз, ферроптоз, купроптоз, стресс эндоплазматического ретикулума, дисфункцию митохондрий, формируются эндотелиальная дисфункция, оксивоспаление; наблюдаются расширение и изменение тонуса сосудов мезангия, гипертрофия на уровне клубочкового аппарата, эпителиально-мезенхимальный переход, разрастание соединительной ткани за счет эффектов фактора роста фибробластов, фактора роста эндотелия сосудов, ангиотензина-II и других факторов, что проявляется прогрессирующим снижением скорости клубочковой фильтрации и альбуминурией. Маркеры окислительного стресса могут быть полезны для раннего выявления, мониторинга терапии и профилактики, прогноза прогрессирования и исходов хронической болезни почек при сахарном диабете первого типа. К числу наиболее информативных и доступных в клинической практике маркеров относят определяемые в крови и моче продукты окислительной деструкции липидов, белков, а также показатели выраженности воспалительного процесса.

Ключевые слова: сахарный диабет первого типа, хроническая болезнь почек, патогенез, окислительный стресс.

THE ROLE OF OXIDATIVE STRESS IN THE PATHOGENESIS OF CHRONIC KIDNEY DISEASE IN PATIENTS WITH TYPE I DIABETES MELLITUS

Osikov M.V.^{1,2}, Efros L.A.^{1,2}, Zhuravleva L.Yu.^{1,2}, Fedosov A.A.³

¹Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education «South-Ural State Medical University» of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Chelyabinsk, e-mail: milana_1610@mail.ru;

²State Budgetary Healthcare Institution «Chelyabinsk Regional Clinical Hospital», Chelyabinsk;

³Peoples' Friendship University of Russia named after Patrice Lumumba, Moscow

The aim of the study is to conduct a critical analysis of data in sources indexed in the RSCI, Pubmed, Medline for the period mainly 2017–2024 on the role of oxidative stress in the pathogenesis of chronic kidney disease in patients with type I diabetes mellitus. Chronic kidney disease is one of the most significant complications of diabetes mellitus, including type 1. Oxidative stress is the result of an imbalance between the pro- and antioxidant systems, manifested by excessive formation of reactive oxygen species, reactive nitrogen species, inhibition of antioxidant protection and underlies the pathogenesis of many diseases. In diabetes mellitus under conditions of hyperglycemia or glycemic profile variability, the pathogenesis of oxidative stress includes activation of the polyol and hexosamine pathways of glucose metabolism, activation of protein kinase C, formation of a proinflammatory status with activation of prooxidant enzymes, decreased synthesis and activity of antioxidant protection enzymes. Under conditions of oxidative stress in diabetes mellitus, damage to cells and components of the interstitium occurs in the renal tissue, triggering apoptosis, necrosis, autophagy, pyroptosis, ferroptosis, cuproptosis, endoplasmic reticulum stress, mitochondrial dysfunction, endothelial dysfunction, oxyinflammation is formed; expansion and change in the tone of mesangial vessels, hypertrophy at the level of the glomerular apparatus, epithelial-mesenchymal transition, proliferation of connective tissue due to the effects

of fibroblast growth factor, vascular endothelial growth factor, angiotensin-II and other factors are observed, which is manifested by a progressive decrease in the glomerular filtration rate and albuminuria. Oxidative stress markers can be useful for early detection, monitoring of therapy and prevention, prognosis of progression and outcomes of chronic kidney disease in type 1 diabetes mellitus. The most informative and accessible in clinical practice include the products of oxidative destruction of lipids, proteins, as well as indicators of the severity of the inflammatory process, determined in the blood and urine.

Keywords: type I diabetes mellitus, chronic kidney disease, pathogenesis, oxidative stress.

Введение

По данным федерального регистра, численность пациентов с сахарным диабетом (СД) первого типа (СД1), состоящих на диспансерном учете на 21.04.2024 г., составила 292,2 тысячи человек, или 5,6% от всех зарегистрированных в РФ пациентов с СД. СД является одной из основных причин развития хронической болезни почек (ХБП). При СД1 ХБП встречается у 25–75% больных и остается ведущим микрососудистым осложнением, частота нефропатии при СД1 в 2023 г. составила 25,9%, в 2016 г. – 23% [1]. Пожизненный риск заболевания почек при СД1 традиционно оценивается примерно в 50%, но может превышать 70%. Средний возраст дебюта ХБП у лиц с СД1 составляет 40,4 года, длительность заболевания до момента диагностики ХБП – 14,2 года. В структуре смертности пациентов с СД1 терминальная стадия ХБП составляет 5,6%, более 70% пациентов с диабетической болезнью почек (ДБП) умирают в течение пяти лет [2]. Кроме этого, ХБП при СД усложняет лечение и повышает смертность, связанную с сердечно-сосудистыми заболеваниями, новообразованиями, инфекциями, включая вирус иммунодефицита человека и тяжелый острый респираторный синдром при новой коронавирусной инфекции [3].

Накоплено значительное количество экспериментальных и клинических данных, подтверждающих, что окислительный стресс (ОС) прямо или косвенно играет роль в патогенезе, инициировании и прогрессировании хронических осложнений при СД, включая ХБП [4]. Гипергликемия может быть как причиной, так и следствием ОС, который вызывает инсулинорезистентность у пациентов с СД, приводит к дисфункции β -клеток, что усложняет патогенез СД [5]. Использование определенных, обоснованных с патогенетических позиций биомаркеров ОС может иметь значение в прогнозе прогрессирования ХБП, возникновении ее осложнений, оценке эффективности терапии и профилактики. В литературе данная проблема преимущественно освещается при СД второго типа (СД2) с учетом его большей распространенности, однако СД1 встречается у молодых, потенциально трудоспособных пациентов, скорость развития осложнений у них выше, чем при СД2, а их патогенез, включая ХБП, изучен недостаточно, данные о роли про- и антиоксидантных факторов при СД1 противоречивы и разрознены. Понимание молекулярных и клеточных механизмов патогенеза ХБП у пациентов с СД1, связанных с ОС, имеет решающее прикладное значение

для разработки маркеров диагностики, прогрессирования, контроля терапии и профилактики, а также эффективных терапевтических подходов.

Цель исследования – провести критический анализ данных, посвященных роли окислительного стресса в патогенезе хронической болезни почек у пациентов с сахарным диабетом первого типа.

Материалы и методы исследования

Для проведения систематического обзора в базах данных Pubmed, РИНЦ, Medline произведен поиск соответствующих исследований за 2017–2024 гг. по ключевым словам: «сахарный диабет первого типа», «хроническая болезнь почек», «диабетическая болезнь почек», «окислительный стресс», «патогенез», «маркеры окислительного стресса». Всего было проанализировано 268 источников литературы, из них в статье использовано 50. Авторы руководствовались современными принципами подготовки обзоров [6].

Результаты исследования и их обсуждение

Окислительный стресс и его роль в организме. ОС возникает, когда баланс между про- и антиоксидантной системами изменяется в пользу первой за счет образования активных форм кислорода (АФК) и азота (АФА) и/или угнетения антиокислительной защиты (АОЗ) [7]. К наиболее значимым АФК относятся супероксид-анион, гидроксильный радикал, диоксид водорода, оксид азота (II). Взаимодействие свободных радикалов друг с другом приводит к образованию нерадикальных соединений, а их атака на нерадикальные молекулы запускает цепные реакции. Примерами нерадикальных окислителей являются перекись водорода, озон, синглетный кислород, хлорноватистая кислота, пероксинитрит, перекиси липидов и др. Избыточная продукция АФК возникает в результате активации ферментных систем, таких как семейство NOX (NADPH-оксидаза), комплексы I и III электронтранспортной цепи митохондрий, монооксигеназы (при участии цитохром P450), ксантиноксидаза, синтаза оксида азота (II), миелопероксидаза. ОС возникает на фоне нарушения АОЗ, включая ферментативные (активность супероксиддисмутазы (СОД), каталазы, глутатионпероксидазы (ГПО), глутатионредуктазы) и неферментативные (липоевая кислота, глутатион, L-аргинин, коэнзим Q10, мелатонин, мочевая кислота, билирубин, трансферрин и др.) эндогенные пути. Экзогенные, поступающие в организм с продуктами питания, антиоксиданты включают витамины E и C, каротиноиды, ликопин, микроэлементы селен, марганец, цинк, флавоноиды, омега-3 и омега-6 жирные кислоты.

Двойственную роль в организме играют АФК и АФА: в небольших концентрациях (окислительный эустресс) они выступают как вторичные мессенджеры, регулируя рост, дифференцировку клеток, апоптоз, удаление опухолевых клеток, патогенных агентов при воспалении, детоксикацию ксенобиотиков, синтез простагландинов и лейкотриенов и иное

(рис. 1); при высоких концентрациях (окислительный дистресс) прооксиданты изменяют внутриклеточную сигнализацию через пути Nrf2/Keap1 и NF-κB, инактивируют ферменты гликолиза, цикла Кребса и электронтранспортной цепи митохондрий, становятся токсичными, вызывая повреждение биомолекул (липидов, белков и нуклеиновых кислот), и в конечном итоге клеток и тканей, что нарушает функционирование организма в целом [8]. Пероксидация липидов изменяет проницаемость и свойства мембран клетки, окисление ядерной или митохондриальной ДНК приводит к разрыву нитей, aberrантному сшиванию и образованию аддуктов ДНК, окисление белков (включая важнейшие ферменты) вызывает потерю их биологических свойств. Доказана роль ОС при старении, в патогенезе СД, неоплазии, заболеваний воспалительного и аутоиммунного генеза, атеросклероза, ишемической болезни сердца, цереброваскулярной патологии и др. [9].

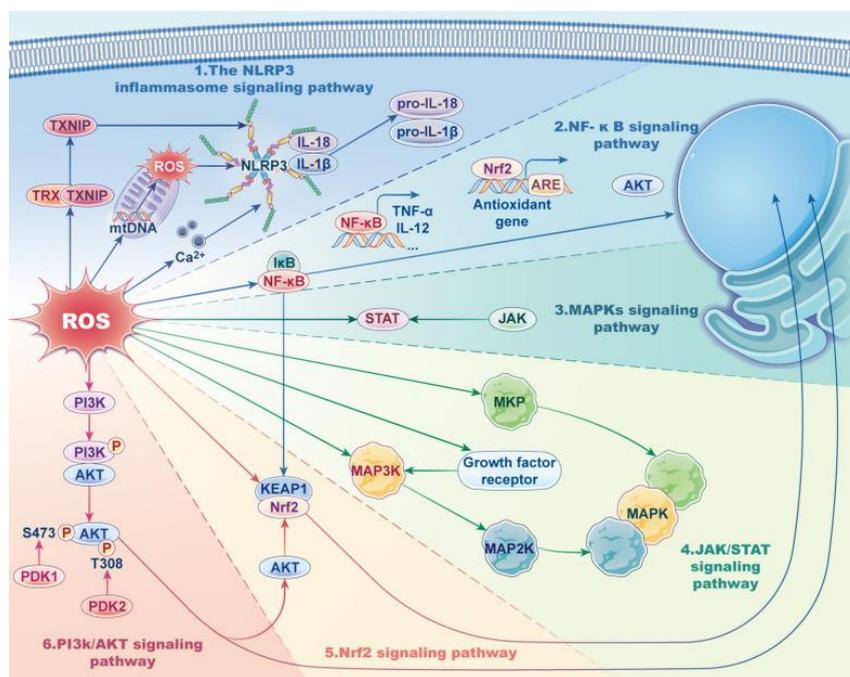


Рис. 1. АФК как вторичные мессенджеры в регуляции воспаления через сигнальные пути: NLRP3, NF-κB, MAPKs, JAK/STAT, сигнальный путь Nrf2 и PI3K/AKT [10]

Патогенез окислительного стресса при СД является сложным и многофакторным, ключевой механизм – изменение концентрации глюкозы в плазме, при этом имеют значение как стойкая гипергликемия (верифицируемая по определению HbA1c), так и колебания (вариабельность) гликемического профиля и гипогликемия в условиях терапии СД [8]. При гипергликемии избыточная генерация АФК обусловлена активацией окисления глюкозы в цикле Кребса и, как следствие, потока электронов в составе НАДН и ФАДН₂ в электронтранспортную цепь митохондрий, где после достижения критического порога электрохимического потенциала Н⁺ избыток электронов взаимодействует с О₂ с образованием супероксид-анион радикала [11]. При гипергликемии снижается активность

ключевого гликолитического фермента глицеральдегид-3-фосфатдегидрогеназы с последующим накоплением глицеральдегид-3-фосфата и его метаболитов – метилглиоксаля и диацилглицерола. В свою очередь, метилглиоксаль является источником конечных продуктов гликирования (AGE), а диацилглицерол активирует протеинкиназу С. AGE образуются в результате неферментативных реакций (реакция Майяра) между карбонильными группами глюкозы, галактозы, рибозы и фруктозы, продуктами метаболизма глюкозы (рибозо-5-фосфат, глюкозо-6-фосфат, глицеральдегид, фруктозо-6-фосфат, дезоксирибоза-5-фосфат) с аминогруппой и образованием продуктов Амадори, а затем метилглиоксаля, глиоксаля и малонового диальдегида [12]. AGE после взаимодействия с рецепторами на мембране (RAGE), а также протеинкиназа С через активацию NF-κB увеличивают синтез цитокинов, хемокинов, адгезивных молекул для лейкоцитов, НАДФН-оксидазы, что приводит к эскалации ОС. AGE запускают каскад внутриклеточных путей MAPK, JNK, фосфоинозитид-3-киназы, ингибируют антиоксидантные системы и нарушают гомеостаз железа, иницируя ферроптоз клеток [13]. Протеинкиназа С активирует другие ферменты прооксидантного статуса – синтазу оксида азота (NOS), ксантиноксидазу (ХО) и липоксигеназу В [14]. В условиях гипергликемии активируется полиоловый путь метаболизма глюкозы с образованием сорбитола и снижением внутриклеточного содержания NADPH – кофактора глутатионредуктазы, необходимой для восстановления глутатиона и реализации антиоксидантного потенциала глутатионпероксидазы. Дальнейший метаболизм сорбитола до фруктозы сопряжен с образованием фруктозо-6-фосфата, фруктозо-3-фосфата и далее 3-дезоксиглюкозы и 3-дезоксиглюкозона, взаимодействие которых с аминогруппами белков приводит к формированию AGE. Фруктозо-3-фосфат включается в гексозаминовый путь метаболизма с образованием глюкозамин-6-фосфата, гликозилированием белков, нарушением гомеостаза кальция и генерацией АФК как отражение стресса эндоплазматического ретикулума. Роль гипергликемии и сопряженных метаболических путей в патогенезе ОС при СД резюмирована на рисунке 2 [14].

Вариабельность гликемии с эпизодами гипер- и гипогликемии различной частоты и выраженности, нередко наблюдаемая у больных с СД1, связана с патогенезом ОС за счет активации НАДФН-оксидазы с образованием супероксид-анион радикала и повреждением микрососудов, формированием нефропатии [15]. Вариабельный гликемический профиль при СД приводит к поляризации макрофагов в M1 провоспалительный фенотип через сигнальный путь TLR4-IRF5, секреции IL-1β, TNF-α, IL-6, моноцитарного хемоаттрактантного белка-1 и, как следствие, увеличению генерации АФК фагоцитами [16]. Средняя амплитуда и стандартное отклонение уровня гликемии при СД1 имеют сильную положительную корреляцию с концентрацией в плазме оксистерола – продукта

неэнзиматического окисления холестерина и надежного биомаркера ОС [17]. Эпизоды гипогликемии у больных СД1 представляют не меньшую опасность в отношении формирования ОС за счет активации симпатoadреналовой системы и выделения катехоламинов, которые вызывают ишемию и гипоксию тканей с последующей реперфузией и, как следствие, активацию свободнорадикального окисления, повышают активность тромбоцитов, их секрецию АФК и вклад в ишемию тканей [18]. В условиях гипогликемии формируется лейкоцитоз, увеличиваются активность фагоцитов и НАФН-зависимая генерация АФК, синтез и секреция провоспалительных цитокинов. При гипогликемии в митохондриях обнаружено увеличение АФК, а в крови накапливаются продукты ПОЛ.

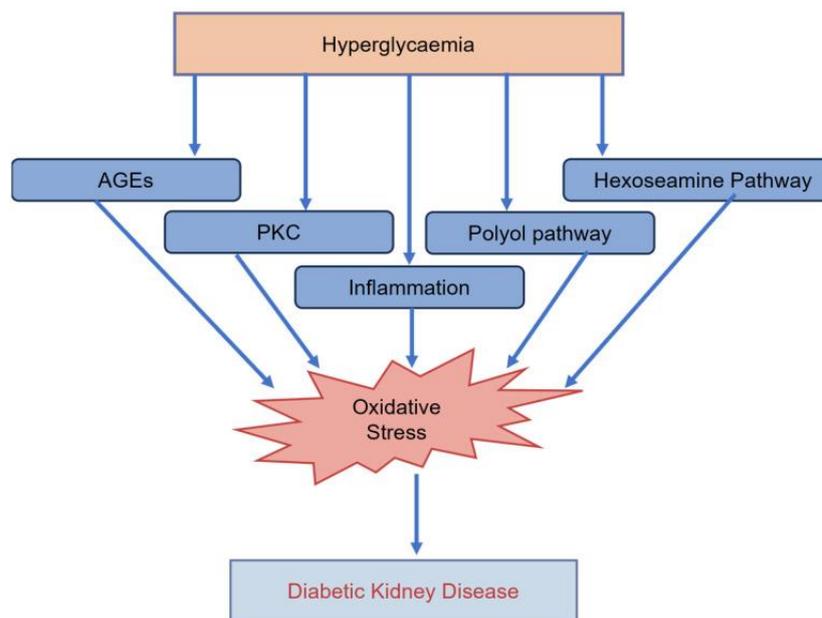


Рис. 2. Роль гипергликемии и сопряженных метаболических путей в патогенезе ОС при СД [14]

Провоспалительный статус при СД реализуется за счет рецептор-опосредованной активации AGE внутриклеточных сигнальных путей NF-κB, Nrf2, MAPK и иных, что приводит к аккумуляции, активации лейкоцитов, секреции ими провоспалительных цитокинов (IL-1β, TNF-α, IL-6, IL-23, MCP-1, MIP-1β, GM-CSF и др.), АФК, АФА и отражает феномен оксивоспаления (oxi-Inflammation) при СД, когда ОС и воспаление потенцируют друг друга в условиях гипергликемии и инсулинорезистентности и участвуют в патогенезе осложнений при СД (рис. 3) [19]. Показана роль NOD-подобного рецептора (NLR) в реализации воспаления при СД за счет синтеза цитокинов и повреждении почек [20]. Таким образом, при СД генерация АФК ассоциирована с провоспалительными изменениями гомеостаза, активностью НАДФН-оксидазы (особенно изоформы NOX4) и протеинкиназы С, полиоловым и гексозаминовым путями метаболизма глюкозы, образованием AGE.

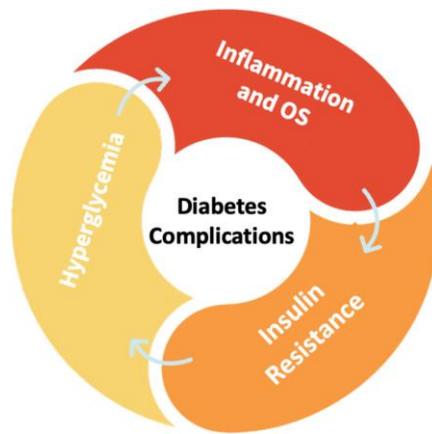


Рис. 3. Порочные круги ОС, воспаления, инсулинорезистентности и гипергликемии в патогенезе осложнений при СД [19]

В патогенезе ОС при СД, помимо усиления генерации АФА и АФА, имеет значение снижение активности АОЗ. Так, активация полиолового пути метаболизма глюкозы при СД ассоциирована не только с увеличением продукции АФК, но и со снижением активности ферментов АОЗ, таких как супероксиддисмутаза и каталаза. При СД гипергликемия приводит к гликированию и последующей инактивации СОД, а полиоловый путь метаболизма глюкозы – к истощению NADPH и снижению активности ГПО и глутатионредуктазы [11]. До определенного момента формирование ОС при СД сдерживается активацией компонентов АОЗ редокс-чувствительным транскрипционным ядерным эритроид-2-подобным фактором (Nrf2) и FoxO, что ограничивает повреждение подоцитов, клеток мезангия, фиброгенез в почках при СД [21]. Nrf2 активирует экспрессию генов факторов АОЗ: Cu, Zn-СОД, пероксиредоксинов, тиоредоксинов, ГПО/глутатионредуктазы, глутатион-S-трансферазы, глутаматцистеинлигазы, гемоксигеназы-1 и др. Определенное значение в активации АОЗ при СД имеет система факторов транскрипции FoxO [22]. Установлена роль однонуклеотидных полиморфизмов генов антиоксидантов Mn-СОД, каталазы и ГПО в патогенезе ОС при СД и диабетической нефропатии [23]. В условиях СД эскалация ОС связана со снижением активности ферментов АОЗ за счет эпигенетических изменений – метилирования ее ДНК [24]. Однако роль эпигенетических изменений компонентов редокс-статуса при СД, включая метилирование ДНК, модификацию гистонов и хроматина, некодирующие РНК, дискутабельна: они могут быть как причиной, так и следствием изменений гомеостаза [25]. Примечательно, что некоторые эпигенетические изменения, вызванные гипергликемией, сохраняются в клетках-мишенях даже после нормализации глюкозы, что поддерживает ОС при СД, несмотря на гликемический контроль, и рассматривается как метаболическая память при диабетической нефропатии [26].

Роль окислительного стресса в патогенезе ХБП при СД. Накопление AGE, продуктов полиолового и гексозаминового путей метаболизма глюкозы, активация НАДФН-оксидазы и протеинкиназы С, снижение активности АОЗ, ассоциированные с ОС при СД, приводят к формированию низкоинтенсивного системного воспаления, гемодинамическим, метаболическим изменениям, активации синтеза соединительной ткани, которые, в свою очередь, запускают формирование ДБП и соответствующие патоморфологические изменения: воспаление в почечной ткани, расширение и изменение тонуса сосудов мезангия, гипертрофию на уровне клубочкового аппарата, нефрофиброз и гломерулосклероз [21]. При ОС в условиях СД первыми мишенями для АФК и АФА в почках выступают базальные мембраны и клетки мезангия, эндотелиоциты, подоциты [27].

Центральным звеном инициации ДБП выступает опосредованное ОС повреждение подоцитов, запускающее апоптоз, некроз, аутофагию, пироптоз, ферроптоз, купроптоз и подоптоз (рис. 4) [28].

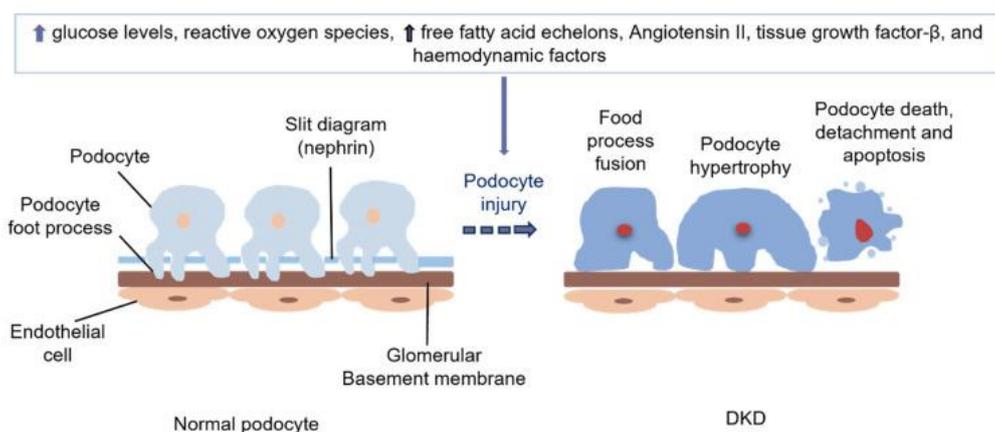


Рис. 4. Патофизиологические аспекты повреждения подоцитов при СД [21]

Одним из механизмов необратимого повреждения подоцитов в патогенезе диабетической нефропатии выступает стресс эндоплазматического ретикулума (ЭПР) – связующее звено ОС, воспаления и митохондриальной дисфункции [29].

Индукторами стресса ЭПР выступают гипергликемия, свободные жирные кислоты, окисленные липопротеины и другие продукты ОС, а его последствия в виде нарушения конформации белков и выхода Ca^{2+} вызывают митохондриальную дисфункцию и повышение генерации АФК, замыкая таким образом порочный круг.

Почки являются постоянно функционирующим активным органом, клетки которого богаты митохондриями, что делает их уязвимыми для повреждений, вызванных ОС при СД, ускорения формирования ХБП [11]. Плотность митохондрий в почке является одной из самых высоких в организме, что связано с высокими энергетическими потребностями для реализации функций [30]. У пациентов с СД наблюдается дисфункция митохондрий в

почках, что рассматривается не только как ключевой механизм ОС, но и как фактор патогенеза диабетической нефропатии [31]. Данные многих исследований свидетельствуют о сильной связи между возникновением и прогрессированием ДБП и глюкозо-индуцированной и не связанной с гипергликемией митохондриальной дисфункцией [32]. Кроме гипергликемии, факторами митохондриальной дисфункции выступают свободные жирные кислоты, уровень которых при СД повышается. В условиях гипергликемии при СД в клетках почек зафиксирован эффект Варбурга с подавлением митохондриального дыхания и переключением метаболизма глюкозы на анаэробный путь, что, в свою очередь, ассоциировано с активацией метаболических путей с образованием сорбитола и гексозамина – источников AGE [14, 33]. Как следствие митохондриальной дисфункции снижается синтез АТФ и увеличивается генерация АФК – молекулярные механизмы повреждения подоцитов и прогрессирования диабетической нефропатии [24]. Кроме подоцитов, показана роль митохондриальной дисфункции при СД в повреждении эпителиоцитов канальцев нефрона, эндотелиоцитов почечных капилляров, иммунных клеток в почках [34].

Локальное воспаление в почках, инициируемое АФК, АФА, AGE и иными факторами, запускает повреждение и гибель клеток, связано с активацией ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, что потенцирует развитие ДБП и ухудшение функции почек. Триада ОС, хронического воспаления (оксивоспаления) и эндотелиальной дисфункции при СД формирует еще один порочный круг хронического повреждения в почках, усугубляет существующие нарушения и приводит к системным осложнениям, включая дисфункцию сердечно-сосудистой системы [35]. ОС при СД вызывает эндотелиальную дисфункцию, повышение проницаемости сосудов, активацию тромбообразования, дестабилизацию микроциркуляции в почках, что усугубляет ишемические повреждения, приводит к прогрессированию ХБП [36]. ОС влияет на метаболизм липидов: у пациентов с СД1 изменяется липидный профиль, повышается образование окисленных липопротеинов низкой плотности (oxLDL), которые потенцируют воспаление в почках [37]. Гипергликемия, AGE, ангиотензин II и альдостерон повреждают паренхиматозные клетки почек, вызывают их дисфункцию, поддерживают хроническое воспаление [38].

В условиях хронического оксивоспаления в почках формируются гломерулосклероз, атрофия клеток канальцев, интерстициальный фиброз, альбуминурия и прогрессирующая утрата функции почек, а ОС рассматривается как мишень ограничения нефрофиброза при ДБП [21, 39]. С активацией при СД протеинкиназы C связаны синтез фактора роста фибробластов, фактора роста эндотелия сосудов, TGF- β 1, фибронектина, коллагена IV типа, которые играют решающую роль в развитии нефрофиброза [40].

Ряд исследователей акцентируют внимание на TGF- β 1 в патогенезе диабетической нефропатии [41]. Патоморфологическим эквивалентом поражения почек при СД выступает индуцируемый фиброгенными медиаторами, такими как TGF- β 1, сигнальными путями TGF- β /Smad, Wnt/ β -catenin и Notch, а также АФК, продуктами ОС AGE эпителиально-мезенхимальный переход со снижением экспрессии эпителиальных клеточных маркеров, например E-кадгерина, и повышением фибронектина, виментина, фибробласт-специфического белка-1 (α -SMA, S100A4) и других мезенхимальных маркеров [42].

Маркеры окислительного стресса при ХБП у больных СД1. Расчетная скорость клубочковой фильтрации (рСКФ) и альбуминурия являются общепризнанными и наиболее часто используемыми маркерами утраты почечной функции, однако в настоящее время накапливаются данные, ставящие под сомнение их надежность и ограниченность применения при ДБП [43]. Так, при начальных стадиях ХБП при СД1, а по некоторым данным – у 30% пациентов с СД, не наблюдается альбуминурия вплоть до терминальной ХБП, в связи с чем сформировалось представление о неальбуминурической форме ДБП [44].

У части больных с ДБП может быть регрессия альбуминурии, хотя обычно альбуминурия ассоциирована со снижением рСКФ [45]. При этом принципиально важно для начала терапии раннее, до появления альбуминурии, выявление поражения почек при СД. Более информативным для диагностики ДБП является индекс в моче альбумин/креатинин [46]. Как и альбуминурия, рСКФ также имеет важные ограничения в качестве прогностического биомаркера ХБП при СД [47]. Не достигнуто единого мнения о скорости снижения рСКФ при СД [46]. Учитывая феномен гиперфильтрации на начальном этапе ДБП, снижение рСКФ не отражает изменение количества функционирующих нефронов. При этом нормоальбуминурическая гиперфильтрация является фактором риска быстрого снижения функции почек при СД1.

Таким образом, существует острая необходимость в новых биомаркерах дисфункции почек при СД для надежного прогнозирования ее возникновения и прогрессирования [48]. В этом отношении перспективны метаболиты редокс-статуса, учитывая многофакторный патогенез ОС при ХБП в условиях СД1, перекрестные взаимодействия ОС, воспаления, эндотелиальной дисфункции, нарушения микроциркуляции и гемодинамики. Большинство исследователей полагают, что совокупность биомаркеров представляет большую информативность, диагностическую и прогностическую ценность при диабетической нефропатии, чем единичные биомаркеры [41].

Из-за нестабильности и короткого времени жизни АФК и АФА их прямое измерение затруднительно, поэтому для оценки редокс-статуса используют долгоживущие продукты окисления. В качестве маркеров ОС могут выступать AGE, 3-дезоксиглюкозон,

метилглиоксаль, метионинсульфоксид, 2-аминоадипиновая кислота, которые продемонстрировали прогностическую значимость в отношении прогрессирования ХБП при СД. Биомаркерами ОС при ХБП у больных с СД1 выступают миелопероксидаза, которая была связана с высоким уровнем HbA1c (9,6%), а также Nrf2 [48].

Повышение уровня митохондриальной ДНК в крови и в моче отражает дисфункцию митохондрий и тяжесть поражения почек при СД [49]. Однако из-за сложных методов, необходимых для детекции указанных факторов, они редко используются на практике, в этом отношении представляют интерес такие маркеры ОС в сыворотке, моче и иных биологических средах, как продукты перекисного окисления липидов (4-гидроксиноненаль, малоновый диальдегид, 8-изопростан, диеновые конъюгаты, кетодиены и сопряженные триены), окисления ДНК (8-ОН-дезоксигуанозин (8-ОНdG)) и продукты окислительной деструкции (карбонилирования) и окисления белков (расширенный спектр альдегид- и кетондинитрофенилгидразонов) [50].

Информативным маркером ОС при диабетической нефропатии является концентрация в моче 8-ОНdG, его высокий уровень ассоциирован с прогрессированием ХБП и смертностью при СД1 [42]. Показаны предикторная роль расширенного спектра маркеров окислительной деструкции (карбонилирования) белков в отношении дебюта ХБП при СД, положительная корреляция их уровня в крови с концентрацией глюкозы, HbA1c, креатинина, СКФ. Среди антиоксидантов установлена прогностическая роль поражения почек при СД1 в отношении СОД, а также общей антиоксидантной активности плазмы. При ДБП биомаркеры воспаления позволяют опосредованно судить об интенсивности ОС и проводить скрининг поражения почек, к их числу относят TNF- α и его рецепторы TNFR-1, TNFR-2, IL-6, IL-18, нейтрофильный желатиназно-ассоциированный липокалин (NGAL), катепсин S макрофагального происхождения, С-РБ, церулоплазмин, Е-селектин, моноцитарный хемоаттрактантный белок-1, sP-селектин, нейтрофильные внеклеточные ловушки [39, 47].

Заключение. ОС является результатом дисбаланса между про- и антиоксидантной системами, проявляется избыточным образованием АФК, АФА, угнетением АОЗ и лежит в основе патогенеза многих заболеваний, в том числе СД. При СД в условиях гипергликемии или вариабельности гликемического профиля патогенез ОС включает активацию полиолового и гексозаминового путей метаболизма глюкозы, образование AGE, активацию протеинкиназы С, формирование провоспалительного статуса с активацией НАДФН-оксидазы, миелопероксидазы, ксантинооксидазы, NO-синтазы и иных прооксидантных ферментов, снижение синтеза и активности, в том числе за счет полиморфизма генов и эпигенетических изменений ферментов АОЗ – Cu, Zn- и Mn-супероксиддисмутазы, каталазы, глутатионпероксидазы, глутатионредуктазы, гемоксигеназы-1 и др. В условиях ОС при СД в

почечной ткани происходит повреждение клеток и компонентов интерстиция, запускающее апоптоз, некроз, аутофагию, пироптоз, ферроптоз, купроптоз, стресс эндоплазматического ретикулума, дисфункцию митохондрий, формируются эндотелиальная дисфункция, оксивоспаление; наблюдаются расширение и изменение тонуса сосудов мезангия, гипертрофия на уровне клубочкового аппарата, эпителиально-мезенхимальный переход, разрастание соединительной ткани за счет эффектов фактора роста фибробластов, фактора роста эндотелия сосудов, TGF- β 1, ангиотензина-II и иных факторов, что проявляется прогрессирующим снижением СКФ и альбуминурией. Маркеры ОС могут быть полезны для раннего выявления, мониторинга терапии и профилактики, прогноза прогрессирования и исходов ХБП при СД1. К числу наиболее информативных и доступных в клинической практике относят определяемые в крови и моче продукты окислительной деструкции липидов (малоновый диальдегид, 8-изопропан, диеновые конъюгаты, кетодиены и сопряженные триены), ДНК (8-ОН-дезоксигуанозин), белков (расширенный спектр альдегид- и кетондинитрофенилгидразонов), а также показатели выраженности воспалительного процесса (TNF- α и его рецепторы, IL-6, С-РБ, церулоплазмин и др.).

Список литературы

1. Федеральный регистр больных сахарным диабетом ГНЦ РФ ФГБУ «НМИЦ эндокринологии Минздрава России [Электронный ресурс]. URL: <https://sd.diaregistry.ru/> (дата обращения 16.12.2024).
2. Шамхалова М.Ш., Викулова О.К., Железнякова А.В., Исаков М.А., Шестакова М.В., Дедов И.И., Мокрышева Н.Г. Эпидемиология хронической болезни почек у пациентов с диабетом в Российской Федерации по данным Федерального регистра сахарного диабета (2010–2022 гг.) // Сахарный диабет. 2023. Т. 26, № 5. С. 404-417. DOI: 10.14341/DM13090.
3. Trends and perspectives for improving quality of chronic kidney disease care: conclusions from a Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Controversies Conference Eckardt, Kai-Uwe Al-Aly, Ziyad et al. // Kidney International. 2023. Vol. 104 (5). P. 888-903.
4. Papachristoforou E., Lambadiari V., Maratou E., Makrilakis K. Association of Glycemic Indices (Hyperglycemia, Glucose Variability, and Hypoglycemia) with Oxidative Stress and Diabetic Complications // J. Diabetes Res. 2020. Vol. 12. P. 7489795. DOI: 10.1155/2020/7489795.
5. Bahjat M., Ahmed M. H., Hassan, M. Diabetes And Chronic Renal Failure: A Relationship // Journal of Advanced Sciences and Nanotechnology. 2022. Vol. 1(4). P. 141–146. DOI: 10.55945/joasnt.2022.1.4.141-146.

6. Белобородов В.А., Воробьев В.А., Семинский И.Ж., Калягин А.Н. Порядок выполнения систематического обзора и мета-анализа по протоколу PRISMA // Система менеджмента качества: опыт и перспективы. 2023. Вып. 12. С. 5-9.
7. Thorley J. Unraveling the redox code to improve physiological research in human health and disease // *Physiol Rep.* 2024. Vol. 12(21). P. e70105. DOI: 10.14814/phy2.70105.
8. Papachristoforou E., Lambadiari V., Maratou E., Makrilakis K. Association of Glycemic Indices (Hyperglycemia, Glucose Variability, and Hypoglycemia) with Oxidative Stress and Diabetic Complications // *J. Diabetes Res.* 2020. Vol. 12. P. 7489795. DOI: 10.1155/2020/7489795.
9. Yoshikawa T., You F. Oxidative Stress and Bio-Regulation // *Int. J. Mol. Sci.* 2024. Vol. 25(6). P. 360. DOI: 10.3390/ijms25063360.
10. Liu J., Han X., Zhang T., Tian K., Li Z., Luo F. Reactive oxygen species (ROS) scavenging biomaterials for anti-inflammatory diseases: from mechanism to therapy // *J. Hematol. Oncol.* 2023. Vol. 16(1). P. 116. DOI: 10.1186/s13045-023-01512-7.
11. González P., Lozano P., Ros G., Solano F. Hyperglycemia and Oxidative Stress: An Integral, Updated and Critical Overview of Their Metabolic Interconnections // *Int. J. Mol. Sci.* 2023. Vol. 24(11). P. 9352. DOI: 10.3390/ijms24119352.
12. Amorim R.G., Guedes G.D.S., Vasconcelos S.M.L., Santos J.C.F. Kidney Disease in Diabetes Mellitus: Cross-Linking between Hyperglycemia, Redox Imbalance and Inflammation // *Arq. Bras. Cardiol.* 2019. Vol. 112. P. 577–587. DOI: 10.5935/abc.20190077.
13. Chen Y., Meng Z., Li Y., Liu S., Hu P., Luo E. Advanced glycation end products and reactive oxygen species: uncovering the potential role of ferroptosis in diabetic complications // *Mol. Med.* 2024. Vol. 30(1). P. 141. DOI: 10.1186/s10020-024-00905-9.
14. Efiog E.E., Bazireh H., Fuchs M., Amadi P.U., Effa E., Sharma S., Schmaderer C. Crosstalk of Hyperglycaemia and Cellular Mechanisms in the Pathogenesis of Diabetic Kidney Disease // *Int. J. Mol. Sci.* 2024. Vol. 25(20). P. 10882. DOI: 10.3390/ijms252010882.
15. Bombaci B., Passanisi S., Lombardo F., Salzano G. Clinical relevance of short-term glycemic variability in children and adolescents with type 1 diabetes: a narrative review // *Transl. Pediatr.* 2024. Vol. 13(7). P. 1231-1241. DOI: 10.21037/tp-24-114.
16. Al-Rashed F., Sindhu S., Arefanian H., Al Madhoun A., Kochumon S., Thomas R., Al-Kandari S., Alghaith A., Jacob T., Al-Mulla F., Ahmad R. Repetitive Intermittent Hyperglycemia Drives the M1 Polarization and Inflammatory Responses in THP-1 Macrophages Through the Mechanism Involving the TLR4-IRF5 Pathway // *Cells.* 2020. Vol. 9(8). P. 1892. DOI: 10.3390/cells9081892.

17. Ünlütürk U., Bahçecioğlu A.B., Samadi A., Lay I., Bayraktar M., Dağdelen S. Glycemic variability leads to higher levels of auto-oxidized oxysterol species in patients with type 1 diabetes mellitus // *J. Endocrinol. Invest.* 2023. Vol. 46(12). P. 2547-2554.
DOI: 10.1007/s40618-023-02110-7.
18. Kaur J., Seaquist E.R. Hypoglycaemia in type 1 diabetes mellitus: risks and practical prevention strategies // *Nat. Rev. Endocrinol.* 2023. Vol. 19(3). P. 177-186.
DOI: 10.1038/s41574-022-00762-8.
19. Weinberg Sibony R., Segev O., Dor S., Raz I. Overview of oxidative stress and inflammation in diabetes // *J. Diabetes.* 2024. Vol. 16(10). P. e70014. DOI: 10.1111/1753-0407.70014.
20. Ren Y., Cui S., Hong Q., Shen W., Li Q., Wu L., Fu B., Wang X., Ma Q., Liu J., Bai X., Chen X. Role of NOD-Like Receptors in a Miniature Pig Model of Diabetic Renal Injuries // *Mediators Inflamm.* 2022. Vol. 2022. P. 5515305. DOI: 10.1155/2022/5515305.
21. Tian S., Yang X., Lin Y., Li X., Zhou S., Yu P., Zhao Y. PDK4-mediated Nrf2 inactivation contributes to oxidative stress and diabetic kidney injury // *Cell. Signal.* 2024. Vol. 121. P. 111282. DOI: 10.1016/j.cellsig.2024.111282.
22. Parmar U.M., Jalgaonkar M.P., Kansara A.J., Oza M.J. Emerging links between FOXOs and diabetic complications // *Eur. J. Pharmacol.* 2023. Vol. 960. P. 176089.
DOI: 10.1016/j.ejphar.2023.176089.
23. Begum F., Lakshmanan K. Association of MnSOD, CAT, and GPx1 Gene Polymorphism with Risk of Diabetic Nephropathy in South Indian Patients: A Case-Control Study // *Biochem Genet.* 2024. Vol. 12. DOI: 10.1007/s10528-024-10910-6.
24. Li X., Lu L., Hou W., Huang T., Chen X., Qi J., Zhao Y., Zhu M. Epigenetics in the pathogenesis of diabetic nephropathy // *Acta Biochim Biophys Sin (Shanghai).* 2022. Vol. 54(2). P. 163-172. DOI: 10.3724/abbs.2021016.
25. Sandholm N., Dahlström E.H., Groop P.H. Genetic and epigenetic background of diabetic kidney disease // *Front Endocrinol (Lausanne).* 2023. Vol. 14. P. 1163001.
DOI: 10.3389/fendo.2023.1163001.
26. Chen Z., Malek V., Natarajan R. Update: the role of epigenetics in the metabolic memory of diabetic complications // *Am. J. Physiol. Renal. Physiol.* 2024. P. 327(3). P. F327-F339.
DOI: 10.1152/ajprenal.00115.2024.
27. Pelle M.C., Provenzano M., Busutti M., Porcu C.V., Zaffina I., Stanga L., Arturi F. Up-Date on Diabetic Nephropathy // *Life.* 2022. Vol. 12. P. 1202. DOI: 10.3390/life12081202.

28. Yang H., Sun J., Sun A., Wei Y., Xie W., Xie P., Zhang L., Zhao L., Huang Y. Podocyte programmed cell death in diabetic kidney disease: Molecular mechanisms and therapeutic prospects // *Biomed Pharmacother.* 2024. Vol. 177. P. 17140. DOI: 10.1016/j.biopha.2024.117140.
29. Wu T., Ding L., Andoh V., Zhang J., Chen L. The Mechanism of Hyperglycemia-Induced Renal Cell Injury in Diabetic Nephropathy Disease: An Update // *Life (Basel).* 2023. Vol. 13(2). P. 539. DOI: 10.3390/life13020539.
30. Bhargava P., Schnellmann R.G. Mitochondrial energetics in the kidney // *Nat. Rev. Nephrol.* 2017. Vol. 13. P. 629–646. DOI: 10.1038/nrneph.2017.107.
31. Wang X.L., Li L., Meng X. Interplay between the Redox System and Renal Tubular Transport // *Antioxidants (Basel).* 2024. Vol. 13(10). P. 1156. DOI: 10.3390/antiox13101156.
32. Ito M., Gurumani M.Z., Merscher S., Fornoni A. Glucose- and Non-Glucose-Induced Mitochondrial Dysfunction in Diabetic Kidney Disease // *Biomolecules.* 2022. Vol. 12(3). P. 351. DOI: 10.3390/biom12030351.
33. Baek J., Lee Y.H., Jeong H.Y., Lee S.Y. Mitochondrial quality control and its emerging role in the pathogenesis of diabetic kidney disease // *Kidney Res. Clin Pract.* 2023. Vol. 42(5). P. 546-560. DOI: 10.23876/j.krcp.22.233.
34. Barrows I.R., Ramezani A., Raj D.S. Inflammation, immunity, and oxidative stress in hypertension—partners in crime? // *Advances in chronic kidney disease.* 2019. Vol. 26 (2). P. 122-130. DOI: 10.1053/j.ackd.2019.03.00.
35. 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. Т. 66 (1). С. 47-55. DOI: 10.14341/probl12212.
36. Roumeliotis S., Georgianos P.I., Roumeliotis A., Eleftheriadis T., Stamou A., Manolopoulos V.G., Panagoutsos S., Liakopoulos V. Oxidized LDL modifies the association between proteinuria and deterioration of kidney function in proteinuric diabetic kidney disease // *Life.* 2021. Vol. 11 (6). P. 504. DOI: 10.3390/life11060504.
37. Rotariu D., Babes E.E., Tit D.M., Moisi M., Bustea C., Stoicescu M., Radu A-F., Vesa C.M., Dehl T., Bungau A.F., Bungau S.G. Oxidative stress - complex pathological issues concerning the hallmark of cardiovascular and metabolic disorders // *BioMed Pharmacother.* 2022. Vol. 152. P. 113238. DOI: 10.1016/j.biopha.2022.113238.
38. Patera F., Gatticchi L., Cellini B., Chiasserini D., Reboldi G. Kidney Fibrosis and Oxidative Stress: From Molecular Pathways to New Pharmacological Opportunities // *Biomolecules.* 2024. Vol. 14(1). P. 137. DOI: 10.3390/biom14010137.

39. Downie M.L., Desjarlais A., Verdin N., Woodlock T., Collister D. Precision Medicine in Diabetic Kidney Disease: A Narrative Review Framed by Lived Experience // *Can J. Kidney Health Dis.* 2023. Vol. 30. P. 10. DOI: 10.1177/20543581231209012.
40. Balakumar P. Unleashing the pathological role of epithelial-to-mesenchymal transition in diabetic nephropathy: The intricate connection with multifaceted mechanism // *World J. Nephrol.* 2024. Vol. 13(2). P. 95410. DOI: 10.5527/wjn.v13.i2.95410.
41. Khanijou V., Zafari N., Coughlan M.T., MacIsaac R.J., Ekinici E.I. Review of potential biomarkers of inflammation and kidney injury in diabetic kidney disease // *Diabetes Metab. Res. Rev.* 2022. Vol. 38(6). P. e3556. DOI: 10.1002/dmrr.3556.
42. Concepción M., Quiroz J., Suarez J., Paz J., Roseboom P., Ildefonso S., Cribilleros D., Zavaleta F., Coronado J., Concepción L. Novel Biomarkers for the diagnosis of diabetic nephropathy. // *Caspian J. Intern Med.* 2024. Vol. 15(3). P. 382-391. DOI: 10.22088/cjim.15.3.382.
43. Masuda T., Katakami N., Watanabe H., Taya N., Miyashita K., Takahara M., Kato K., Kuroda A., Matsuhisa M., Shimomura I. Evaluation of changes in glycemic control and diabetic complications over time and factors associated with the progression of diabetic complications in Japanese patients with juvenile-onset type 1 diabetes mellitus // *J Diabetes.* 2024. Vol. 16(2). P. e13486. DOI: 10.1111/1753-0407.13486.
44. Młynarska E., Buławska D., Czarnik W., Hajdys J., Majchrowicz G., Prusinowski F., Stabrawa M., Rysz J., Franczyk B. Novel Insights into Diabetic Kidney Disease // *Int. J. Mol. Sci.* 2024. Vol. 25(18). P. 10222. DOI: 10.3390/ijms251810222.
45. Jung C.Y., Yoo T.H. Novel biomarkers for diabetic kidney disease // *Kidney Res. Clin. Pract.* 2022. Vol. 41(2). P. S46-S62. DOI: 10.23876/j.krcp.22.084.
46. Fujii M., Ohno Y., Ikeda A., Godai K., Li Y., Nakamura Y., Yabe D., Tsushita K., Kashihara N., Kamide K., Kabayama M. Current status of the rapid decline in renal function due to diabetes mellitus and its associated factors: analysis using the National Database of Health Checkups in Japan // *Hypertens Res.* 2023. Vol. 46(5). P. 1075-1089. DOI: 10.1038/s41440-023-01185-2.
47. Rico-Fontalvo J., Aroca-Martínez G., Daza-Arnedo R., Cabrales J., Rodríguez-Yanez T., Cardona-Blanco M., Montejo-Hernández J., Rodelo Barrios D., Patiño-Patiño J., Osorio Rodríguez E. Novel Biomarkers of Diabetic Kidney Disease // *Biomolecules.* 2023. Vol. 13(4). P. 633. DOI: 10.3390/biom13040633.
48. Alshairi N.A. Diagnostic Biomarkers of Microvascular Complications in Children and Adolescents with Type 1 Diabetes Mellitus-An Updated Review // *Pediatr Rep.* 2024. Vol. 16(3). P. 763-778. DOI: 10.3390/pediatric16030064.

49. Huang Y., Chi J., Wei F., Zhou Y., Cao Y., Wang Y. Mitochondrial DNA: A New Predictor of Diabetic Kidney Disease // *Int. J. Endocrinol.* 2020. Vol. 15. P. 3650937.
DOI: 10.1155/2020/3650937.
50. Beniwal A., Jain J.C., Jain A. Lipids: A Major Culprit in Diabetic Nephropathy // *Curr. Diabetes Rev.* 2024. Vol. 20(8). P. 60-69. DOI: 10.2174/0115733998259273231101052549.