

РОЛЬ ИНТРАРЕНАЛЬНОЙ ЭКСПРЕССИИ МОЛЕКУЛ МЕЖКЛЕТОЧНОЙ АДГЕЗИИ-1 В РАЗВИТИИ ДИАБЕТИЧЕСКОЙ НЕФРОПАТИИ ПРИ САХАРНОМ ДИАБЕТЕ 2 ТИПА

Рябова Т.С.¹, Ракитянская И.А.²

¹ Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова, Санкт-Петербург, e-mail: tita74@mail.ru;

² Амбулаторное отделение аллергологии-иммунологии и клинической трансфузиологии
«Городская поликлиника № 112», Санкт-Петербург

Работа посвящена изучению роли экспрессии молекул межклеточной адгезии-1 в гломерулярном эндотелии и перитубулярных капиллярах в развитии гистопатологических изменений при диабетической нефропатии у больных сахарным диабетом 2 типа. Проведен анализ 50 образцов почечных биоптатов, полученных у больных с диабетической нефропатией на фоне сахарного диабета 2 типа и исследованных с помощью световой и иммунофлуоресцентной микроскопии. Анамнез сахарного диабета 2 типа составлял $17,7 \pm 0,3$ года. Период времени от появления стойкой микроальбуминурии до проведения биопсии почки и верификации диабетической нефропатии составил $1,6 \pm 0,3$ года. Согласно международной классификации, были идентифицированы все четыре класса диабетической нефропатии. Учитывая цель работы, все биопсийные блоки больных были оценены на экспрессию молекулы межклеточной адгезии-1 (использовались моноклональные антитела, меченные Fitc). Показано, что интенсивность экспрессии молекулы межклеточной адгезии-1 уменьшается по мере прогрессирования диабетической нефропатии от IIa до IV класса. Полученные результаты корреляционного анализа и линейной регрессии продемонстрировали большую значимость экспрессии молекул межклеточной адгезии-1 в развитии тубулоинтерстициального фиброза по сравнению с гломерулярным. На основании полученных данных было высказано предположение о том, что интенсивность экспрессии молекулы межклеточной адгезии-1 является предиктором развития микрососудистых осложнений в ткани при диабетической нефропатии и может быть использована в качестве маркера прогрессирования заболевания.

Ключевые слова: сахарный диабет 2 типа, диабетическая нефропатия, молекула межклеточной адгезии-1, биопсия почки, тубулоинтерстициальный фиброз.

THE ROLE OF INTRARENAL EXPRESSION OF INTERCELLULAR ADHESION MOLECULES-1 IN THE DEVELOPMENT OF DIABETIC NEPHROPATHY IN TYPE 2 DIABETES MELLITUS

Ryabova T.S.¹, Rakityanskaya I.A.²

¹ S.M. Kirov Military Medical Academy, Saint Petersburg, e-mail: tita74@mail.ru;

² Department of Allergology, Immunology and Clinical Transfusiology,
Municipal Outpatient Hospital no. 112, Saint Petersburg

The work is devoted to the study of the role of intercellular adhesion molecule-1 expression in the glomerular endothelium and peritubular capillaries in the development of histopathological changes in diabetic nephropathy in patients with type 2 diabetes mellitus. An analysis of 50 renal biopsy samples obtained from patients with diabetic nephropathy against the background of type 2 diabetes mellitus and examined using light and immunofluorescence microscopy was carried out. The history of type 2 diabetes mellitus was 17.7 ± 0.3 years. The time period from the appearance of persistent microalbuminuria to kidney biopsy and verification of diabetic nephropathy was 1.6 ± 0.3 years. According to the international classification, all four classes of diabetic nephropathy were identified. Given the purpose of the work, all biopsy blocks of patients were assessed for the expression of intercellular adhesion molecule-1 (monoclonal antibodies labeled with Fitc were used). It was shown that the intensity of intercellular adhesion molecule-1 expression decreases as diabetic nephropathy progresses from IIa to IV class. The obtained results of correlation analysis and linear regression demonstrated the greater significance of intercellular adhesion molecule-1 expression in the development of tubulointerstitial fibrosis compared to glomerular fibrosis. Based on the obtained data, it was suggested that the intensity of intercellular adhesion molecule-1 expression is a predictor of the development of microvascular complications in tissue in diabetic nephropathy and can be used as a marker of disease progression.

Keywords: type 2 diabetes mellitus, diabetic nephropathy, intercellular adhesion molecule-1, kidney biopsy, tubulointerstitial fibrosis.

Введение

В мире сахарным диабетом (СД) 1 и 2 типа страдают более 8% населения планеты (около 350 миллионов человек). Так же как и в других странах мира, в Российской Федерации (РФ) отмечается неуклонный рост распространенности СД - с 2000 г. численность пациентов с СД увеличилась более чем в 2 раза. В работе Дедова И.И. с соавторами приведены данные Росстата, которые указывают на увеличение количества пациентов с СД в РФ до 5 млн 168,8 тыс. человек на период окончания 2021 года [1]. По данным Международной федерации диабета, предполагается, что к 2045 году более 10,5% взрослого населения во всем мире будут болеть СД, что приведет к повреждению почек у 100-250 миллионов человек [2]. По данным Федерального регистра СД от 2022 года, в РФ общая численность пациентов с СД и хронической болезнью почек (ХБП) составляет около 1 млн [3]. За последние годы одной из основных причин развития терминальной почечной недостаточности (ТПН) выступает поражение почек при СД. Показано, что примерно 12–55% случаев ТПН вызваны диабетом [4]. Диабетическая нефропатия (ДН) - одно из основных микрососудистых осложнений СД, характеризуется структурными и функциональными изменениями. Морфологические изменения, наблюдаемые в почках при ДН, затрагивают почти все структуры нефрона: гликокаликс и клубочковые эндотелиальные клетки, гломерулярную базальную мембрану (ГБМ), подоциты и щелевые мембраны, мезангиальный матрикс, почечный интерстиций и почечные каналы. Утолщение ГБМ, мезангиальная экспансия и гиалиноз артериол относятся к самым ранним морфологическим признакам развития ДН. Поражение клубочков происходит вместе со специфическими поражениями сосудов, включая артериоларный гиалиноз, в результате накопления гиалинового материала, продукта экссудации белков плазмы, который обычно имеет место как в структуре афферентных, так и эфферентных артериол [5]. В результате хронической гипергликемии развиваются патологические изменения в сосудистой стенке, увеличивается частота микро- и макрососудистых осложнений, связанных с заболеваемостью и смертностью среди пациентов с СД. Однако точный механизм сосудистых осложнений в настоящее время ясен не полностью [6]. Было показано, что окислительный стресс является результатом гипергликемии, а продукция и секреция провоспалительных цитокинов жировой тканью приводит к развитию воспаления и эндотелиальной дисфункции. Именно эндотелиальная дисфункция играет ключевую роль в запуске развития механизмов воспаления, которые связаны с сосудистыми осложнениями у пациентов с СД 2 типа [7]. Активация эндотелия за счет повышенного высвобождения цитокинов и экспрессии молекул адгезии способствует активации тромбоцитов и их адгезии к активированному эндотелию. В развитии микрососудистых осложнений при СД большое значение отводится молекулам клеточной адгезии, таким как молекула межклеточной

адгезии-1 (ICAM-1), молекула сосудистой клеточной адгезии-1 (VCAM-1) и селектины (Е-селектин, L-селектин и Р-селектин) [8].

ICAM-1 является трансмембранным гликопротеином суперсемейства иммуноглобулинов и характеризуется пятью различными иммуноглобулино-подобными доменами, цитоплазматическим хвостом и экспрессируется в эндотелиальных клетках и лейкоцитах. Эта молекула играет решающую роль в стабилизации межклеточных взаимодействий и содействии эндотелиальной трансмиграции лейкоцитов [8]. Стимуляция повышенной экспрессии ICAM-1 происходит в ответ на несколько видов стимулов, включая провоспалительные цитокины, окислительный стресс, активацию протеинкиназы С и конечные продукты расширенного гликирования (AGEs), изменения гемодинамики [9]. Большинство опубликованных в мире работ посвящено изучению содержания молекул клеточной адгезии и селектинов в периферической крови. Также имеются исследования, проведенные на животных (экспериментальный диабет). В то же время мало данных по изучению экспрессии этих молекул непосредственно в ткани почки человека.

Целью исследования было провести исследование экспрессии ICAM-1 в почечной ткани у пациентов СД 2 типа с ДН, а также изучить роль ICAM-1 в развитии морфологических изменений ткани и скорости их прогрессирования.

Пациенты и методы

Исследование биопсийной ткани почки было проведено в период с 2021 по 2023 год у 50 пациентов: женщины преобладали над мужчинами в соотношении 2:1 (женщин 35 человек; мужчин 15 человек) с СД 2 типа, осложненным ДН. Возраст пациентов варьировал в небольшом диапазоне, средний возраст пациентов был $66,5 \pm 3,2$ года. Анамнез СД 2 типа составлял $17,7 \pm 0,3$ года. Период времени от появления стойкой микроальбуминурии до проведения биопсии почки и верификации ДН составил $1,6 \pm 0,3$ года. Для оценки тяжести морфологических изменений использовалась классификация ДН, разработанная Научным комитетом Общества патологии почек в 2010 г. (Pathology Society, США) [10].

Оценка гистологических изменений биопсии почки по данным световой микроскопии проводилась с использованием стандартных окрасок (гематоксилин-эозин, реактив Шиффа, трихром по Массону, конго-красный, серебро по Джонсу), анализировались общепринятые показатели (изменения в клубочках, тубулоинтерстициальные и сосудистые повреждения, в том числе степень интерстициального фиброза) согласно балльной системе (0-3).

Согласно международной классификации, у больных были идентифицированы все четыре класса ДН. Включенные образцы почечной ткани распределились следующим образом: Ia класс выявлен у 12 больных, Ib класс - у 14 больных, III класс - у 19 больных, IV класс - у 5 больных. Помимо стандартного иммунофлюоресцентного анализа, всем больным

оценивали экспрессию ICAM-1 (CD54), используя моноклональные антитела, меченные Fitc (FITC anti-human CD54 Antibody, клон HCD54 Cat#322720 Biolegend, США). Интенсивность свечения определяли полуколичественным методом по шкале от 0 до 4. Также оценивали характер и локализацию ICAM-1 в гломерулярном эндотелии и в перитубулярных капиллярах. По данным морфологического исследования, данных за какой-либо вариант гломерулонефрита у пациентов получено не было.

Для проведения статистической обработки полученных данных использовали программный пакет IBM SPSS Statistics, 26 версия (Armonk, NY: IBM Corp.). Данные представлены в виде средних значений и их стандартных отклонений. Для анализа данных использовались параметрические и непараметрические методы. Для сравнения двух независимых групп по количественному признаку был использован U-критерий Манна - Уитни. Также проводился регрессионный линейный анализ. Для всех видов анализа статистически значимыми считались значения $p < 0,05$.

Результаты исследования и их обсуждение

Анализ клинических данных обследованных пациентов с ДН представлен в таблице 1.

Таблица 1

Клиническая характеристика пациентов СД 2 типа с ДН

Характеристика	Пациенты
Число пациентов	50
Мужчины/женщины	35/15
Возраст (годы)	66,5±3,2 (95% ДИ: 62,3 – 68,7)
Длительность СД 2 типа (годы)	14,7±1,0 (95% ДИ: 12,8 – 17,0)
Длительность ДН (годы)	1,6±0,3 (95% ДИ: 1,3 – 1,8)
Креатинин (мкмоль/л)	106,40 ±7,52 (95% ДИ: 93,26 – 122,61)
СКФ СКD-EPI (мл/мин./1,72 м ²)	69,44 ±4,68 (95% ДИ: 60,09 – 78,54)
Альбуминурия (мг/сут.)	1143,02 ± 316,01 (95% ДИ: 597,30 – 1789,04)
АД систолическое (мм рт. ст.)	142,93 ±2,31 (95% ДИ: 138,51 – 147,46)
АД диастолическое (мм рт. ст.)	80,02±1,01 (95% ДИ: 78,04 – 82,06)
HbA1c (%)	7,88±0,42 (95% ДИ: 7,08 – 8,69)

Примечание: ДИ – доверительный интервал; АД – артериальное давление; СКФ СКD-EPI – скорость клубочковой фильтрации по формуле СКD-EPI; HbA1c – гликированный гемоглобин.

Источник: составлено авторами на основании собственных данных.

Проведенный анализ экспрессии ICAM-1 в почечной ткани продемонстрировал наличие молекул в области гломерулярного эндотелия ($1,29 \pm 0,16$ 95% ДИ: 0,97 – 1,61) и перигломерулярных капилляров ($1,27 \pm 0,14$ 95% ДИ: 0,97 – 1,55).

Далее была проанализирована экспрессия ICAM-1 в почечной ткани отдельно в каждом классе ДН (табл. 2).

Таблица 2

Интенсивность экспрессии ICAM-1 в гломерулярном эндотелии и перитубулярных капиллярах в разных группах больных СД 2 типа с ДН

Зона экспрессии	IIa класс (n = 12)	IIb класс (n = 14)	III класс (n = 19)	IV класс (n = 5)	P
	1	2	3	4	
Экспрессия ICAM-1 в гломерулярном эндотелии					
Гломерулярный эндотелий	1,50 ±0,37 (95% ДИ: 0,80 –2,20)	1,14 ± 0,26 (95% ДИ: 0,64 – 1,64)	1,00 ± 0,20 (95% ДИ: 0,61– 1,42)	0,50± 0,22 (95% ДИ: 0,08 –1,00)	P1,2=0,05 P1,3=0,01 P1,4=0,001 P2,3=0,08 P2,4=0,04 P3,4=0,05
Экспрессия ICAM-1 в перитубулярных капиллярах					
Перитубулярные капилляры	1,40±0,38 (95% ДИ: 0,70–2,10)	1,28 ±0,23 (95% ДИ: 0,85 – 1,78)	1,15 ±0,22 (95% ДИ: 0,73 – 1,61)	0,75±0,20 (95% ДИ: 0,33 –1,16)	P1,2=0,07 P1,3=0,06 P1,4=0,001 P2,3=0,07 P2,4=0,05 P3,4=0,06

Примечание: ДИ – доверительный интервал; p - статистически значимые различия между классами по критерию U Манна - Уитни.

Источник: составлено авторами на основании собственных данных.

Полученные результаты показывают, что максимальная экспрессия ICAM-1 наблюдается в группе пациентов IIa класса и минимальная в группе больных с IV классом ДН. Высокая экспрессия молекул адгезии ICAM-1, вероятно, локализуется в местах активного воспаления, а по мере угасания воспаления (на поздних стадиях) ее экспрессия уменьшается. Таким образом, интенсивность экспрессии ICAM-1 уменьшается при развитии фиброза

почечной ткани. Полученные результаты согласуются с опубликованными ранее данными на примере пациентов с ДН на фоне СД 1 типа [11].

Для выявления взаимодействия между экспрессией ICAM-1 в почечной ткани и развитием морфологических изменений был проведен корреляционный анализ (табл. 3).

Таблица 3

Корреляционные связи экспрессии ICAM-1 в гломерулярном эндотелии и перитубулярных капиллярах с морфологическими изменениями ДН в общей группе пациентов

Морфологические изменения	Корреляции		
	Кендалла (τ)	Спирмена (r)	Пирсона (R)
Экспрессия ICAM-1 в гломерулярном эндотелии			
Экспансия мезангиального матрикса	$\tau=-0,339$ $p=0,011$	$r=-0,373$ $p=0,010$	$R=-0,398$ $p=0,006$
Экспрессия ICAM-1 в перитубулярных капиллярах			
Перигломерулярный склероз	$\tau=0,281$ $p=0,038$	$r=0,310$ $p=0,036$	—

Источник: составлено авторами на основании собственных данных.

Полученные результаты продемонстрировали, что экспрессия ICAM-1 в ткани оказывает влияние на развитие экспансии мезангиального матрикса и перигломерулярный склероз. Других зависимостей получено не было.

Результаты регрессионного анализа прогностической значимости экспрессии ICAM-1 в ткани представлены ниже (табл. 4).

Таблица 4

Регрессионные модели значимости экспрессии ICAM-1 в почечной ткани пациентов в общей группе пациентов ДН

Морфологические изменения	Коэффициент детерминации (R^2)	Коэффициент стандартизации (B)	Критерий Фишера (F)	P
Экспрессия ICAM-1 в гломерулярном эндотелии				
Экспансия мезангиального матрикса	0,532	0,732	52,313	0,000

Утолщение базальной мембраны	0,520	0,720	49,919	0,000
Гиалиноз артериол	0,445	0,670	38.644	0,000
Экспрессия ICAM-1 в перитубулярных капиллярах				
Интерстициальный склероз	0,457	0,685	40,646	0,000
Атрофия эпителия канальцев	0,548	0,740	55,603	0,000

Источник: составлено авторами на основании собственных данных.

Таким образом, методом линейной регрессии показана ассоциация между экспрессией ICAM-1 и развитием морфологических изменений почечной ткани.

В 1983 году С.Е. Mogensen и соавторы впервые связали изменения почечной ткани (повреждение эндотелиальных клеток клубочков, утолщение ГБМ, пролиферацию мезангиального матрикса, наличие узлового гломерулосклероза) с наличием у пациентов СД [12]. При СД внутриклеточная гипергликемия способствует повреждению сосудистого эндотелия посредством воспаления, взаимодействия эндотелиальных клеток с подоцитами/перицитами и экзосомами. В развитии ДН принимают активное участие молекулы клеточной адгезии [7]. ICAM-1 является маркером воспалительных процессов и повреждений эндотелия. Работы, посвященные изучению экспрессии ICAM-1 в ткани почки, в основном представлены в экспериментах на животных. Н. Sugimoto и соавторы провели исследование экспрессии ICAM-1 в клубочках крыс с диабетом, индуцированным стрептозотоцином [13]. Было показано, что на ранней стадии диабета экспрессия ICAM-1 значительно повышалась вдоль перитубулярных капилляров. Также после индукции диабета была выявлена экспрессия ICAM-1 вдоль стенок капилляров и мезангиальной области клубочка. Авторы показали, что экспрессия ICAM-1 активируется и способствует распространению инфильтративных изменений, что проявлялось в увеличении количества моноцитов/макрофагов и лимфоцитов в клубочках диабетических крыс, т.е. способствует воспалительному процессу. Наиболее сильно эти процессы были выражены сразу после индукции СД и сопровождалась максимальной экспрессией ICAM-1 в почке. Не исключалось, что на это влияет гиперфльтрация клубочков, которую авторы также показали в эксперименте. В работах других авторов в условиях экспериментального диабета также была показана повышенная экспрессия ICAM-1 в эндотелиальных клетках клубочков и эпителиальных клетках канальцев [14]. Интересна работа, проведенная на мышах с ДН на

фоне СД, индуцированного стрептозотоцином. Мыши были дефицитны по ICAM-1 (ICAM-1(-/-)). В исследовании было продемонстрировано значительное уменьшение инфильтрации макрофагами у мышей с дефицитом ICAM-1(-/-). Эти результаты продемонстрировали важную роль ICAM-1 в патогенезе ДН [7].

В настоящее время накоплено достаточно данных по уровню молекул межклеточной адгезии в периферической крови у больных СД в сравнении со здоровыми людьми. В представленной работе проведено изучение экспрессии ICAM-1 не в периферической крови, а в почечной ткани больных СД 2 типа, осложненного ДН с учетом тяжести поражения почек. Полученные данные по экспрессии ICAM-1 в гломерулярном эндотелии и перитубулярных капиллярах согласуются с данными экспериментальных исследований. Высокая экспрессия ICAM-1 в этих зонах, вероятно, обусловлена токсическим воздействием гликемии на сосудистый эндотелий, что было показано в эксперименте на культуре эндотелиальных клеток пупочной вены человека [14]. В настоящее время есть данные о зависимости экспрессии профибротических генов (ICAM-1, VCAM-1) от уровня гликемического контроля и наличия осложнений СД. Показано, что экспрессия этих генов в крови выше у пациентов с СД 2 типа, осложненным ДН, по сравнению с пациентами без поражения почек [15]. Высказано предположение, что профиль экспрессии генов в клетках периферической крови в значительной степени отражает профиль экспрессии генов в поражённых болезнью тканях, и что изменения в первом случае отражают изменения в микро- и макроокружении во втором.

В представленной работе при изучении выраженности экспрессии ICAM-1 с учетом класса ДН, было показано значимое ее уменьшение по мере прогрессирования ДН, как в гломерулярном эндотелии, так и в перитубулярных капиллярах. Изменения носили односторонний характер: максимальная экспрессия ICAM-1 была выявлена в группе пациентов IIa класса и минимальная в группе больных с IV классом ДН. Таким образом, в работе показано, что интенсивность экспрессии ICAM-1 зависит от тяжести класса ДН, то есть тяжести развития фиброза почечной ткани. Эти результаты согласуются с данными, полученными в эксперименте, где максимально выраженная экспрессия ICAM-1 в почке мыши была получена сразу после индукции СД [13].

В 1996 году была опубликована фундаментальная работа P. Roy-Chaudhury и соавторов, в которой были приведены данные исследования 119 биопсий почечной ткани. Анализу подверглись биопсии пациентов с разными морфологическими формами гломерулонефритов и с диабетической нефропатией. Было показано, что экспрессия молекул адгезии в тубулоинтерстиции связана с интерстициальным фиброзом и тубулярной атрофией и может способствовать прогрессированию заболевания почек. Авторы работы показали, что существует общий путь тубулоинтерстициального повреждения, независимо от первичного

диагноза, и экспрессия молекул адгезии в пределах тубулоинтерстиция может быть важным механизмом в патогенезе различных заболеваний почек, в том числе и ДН [16]. В представленном исследовании методом линейного регрессионного анализа было показано, что экспрессия ICAM-1 способствует развитию прогрессирования ДН при СД 2 типа путем влияния на тубулоинтерстициальные изменения (интерстициальный склероз и атрофия эпителия канальцев), а также повреждению клубочков. В ранее опубликованных работах авторы показали значимость экспрессии селектинов, которые также относятся к семейству молекул клеточной адгезии (CD62P, CD62E) в развитии как гломерулярного так и интерстициального склероза [17; 18]. Проведенный корреляционный и линейный регрессионный анализы не показали достоверных значений влияния экспрессии ICAM-1 на развитие сегментарного и глобального склероза клубочков, вероятно, потому что экспрессия ICAM-1 к этому моменту выражена минимально в этой области. В какой-то степени это подтверждается полученными отрицательными корреляционными связями между экспрессией ICAM-1 и выраженностью экспансии мезангиального матрикса.

В настоящее время предположение, высказанное Р. Roy-Chaudhury [16] о значимости повреждения тубулоинтерстиция для прогрессирования хронической болезни почек любого происхождения, подтверждается и другими авторами [19]. Результаты, полученные в представленной работе, также указывают на значимость экспрессии ICAM-1 в перитубулярных канальцах в процессе прогрессирования ДН. Таким образом, воздействуя на механизмы экспрессии ICAM-1 можно уменьшить воспаление, улучшить функцию эндотелия, тем самым замедлить прогрессирование ДН, и это открывает новые возможности в терапевтической стратегии ведения таких пациентов.

Заключение

Проведенное исследование биопсийной ткани почек пациентов с ДН продемонстрировало роль экспрессии ICAM-1 как одного из возможных механизмов развития тубулоинтерстициального повреждения у больных с ДН. Таким образом, определение экспрессии ICAM-1 в почечной ткани может быть рекомендовано в качестве перспективного диагностического и прогностического маркера диабетического поражения почек у больных СД 2 типа.

Список литературы

1. Дедов И.И., Шестакова М.В., Викулова О.К., Железнякова А.В., Исаков М.А., Сазонова Д.В., Мокрышева Н.Г. Сахарный диабет в Российской Федерации: динамика эпидемиологических показателей по данным Федерального регистра сахарного диабета за

период 2010–2022 гг. // Сахарный диабет. 2023. Т. 26. № 2. С. 104-123. DOI: 10.14341/DM13035.

2. Selby N.M., Selby N.M., Taal M.W. An updated overview of diabetic nephropathy: Diagnosis, prognosis, treatment goals and latest guidelines // Diabetes Obes. Metab. 2020. Vol. 22. Is. 1. P. 3-15. DOI: 10.1111/dom.14007.

3. 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: данные Федерального регистра сахарного диабета, динамика 2010–2022 гг. // Сахарный диабет. 2023. Т. 26. № 5. С. 404-417. DOI: 10.14341/DM13090.

4. Sun H., Saeedi P., Karuranga S., Pinkepank M., Ogurtsova K., Duncan B.B., Stein C., Basit A., Chan J.C.N., Mbanya J.C., Pavkov M.E., Ramachandaran A., Wild S.H., James S., Herman W.H., Zhang P., Bommer C., Kuo S., Boyko E.J., Magliano D.J. IDF Diabetes Atlas: Global, regional and country-level diabetes prevalence estimates for 2021 and projections for 2045 // Diabetes Res. Clin. Pract. 2022. Vol. 183. P. 109119. DOI: 10.1016/j.diabres.2021.109119.

5. Kriz W., Löwen J., Gröne H.J. The complex pathology of diabetic nephropathy in humans // Nephrol Dial Transplant. 2023. Vol. 38. Is. 10. P. 2109-2119. DOI: 10.1093/ndt/gfad052.

6. Siddiqui K., George T.P., Mujammami M., Isnani A., Alfadda A.A. The association of cell adhesion molecules and selectins (VCAM-1, ICAM-1, E-selectin, L-selectin, and P-selectin) with microvascular complications in patients with type 2 diabetes: A follow-up study // Front Endocrinol (Lausanne) 2023. Vol. 9. Is. 14. P. 1072288. DOI: 10.3389/fendo.2023.1072288.

7. Yang J., Liu Z. Mechanistic Pathogenesis of Endothelial Dysfunction in Diabetic Nephropathy and Retinopathy // Front Endocrinol (Lausanne). 2022. Vol. 13. P. 816400. DOI: 10.3389/fendo.2022.816400.

8. Haydinger C.D., Ashander L.M., Tan A.C.R., Smith J.R. Intercellular Adhesion Molecule 1: More than a Leukocyte Adhesion Molecule // Biology (Basel). 2023. Vol. 12. Is. 5. P.743. DOI: 10.3390/biology12050743.

9. Nellaiappan K., Preeti K., Khatri D.K., Singh S.B. Diabetic Complications: An Update on Pathobiology and Therapeutic Strategies // Curr Diabetes Rev. 2022. Vol. 18. Is. 1. P. e030821192146. DOI: 10.2174/1573399817666210309104203.

10. Tervaert T.W., Mooyaart A.L., Amann K., Cohen A.H, Cook H., Drachenberg C.B., Ferrario F., Fogo A.B., Haas M., de Heer E., Joh K., Noël L.H., Radhakrishnan J., Seshan S.V., Bajema I.M., Bruijn J.A. Pathologic classification of diabetic nephropathy // J. Am. Soc. Nephrol. 2010. Vol. 21. Is. 4. P. 556–563. DOI: 10.1681/ASN.2010010010.

11. Бондарь И.А., Климонтов В.В. Иммуновоспалительные механизмы в формировании диабетической нефропатии // Проблемы Эндокринологии. 2007. Т. 53. № 2. Р. 34-40. DOI: 10.14341/probl200753234-40.
12. Mogensen C.E., Christensen C.K., Vittinghus E. The Stages in Diabetic Renal Disease. With Emphasis on the Stage of Incipient Diabetic Nephropathy // Diabetes. 1983. Vol. 32. P. 64–78. DOI: 10.2337/diab.32.2.s64.
13. Sugimoto H., Shikata K., Hirata K., Akiyama K., Matsuda M., Kushiro M., Shikata Y., Miyatake N., Miyasaka M., Makino H. Increased expression of intercellular adhesion molecule-1 (ICAM-1) in diabetic rat glomeruli: glomerular hyperfiltration is a potential mechanism of ICAM-1 upregulation. // Diabetes. 1997. Vol. 46 (12). P. 2075-81. DOI: 10.2337/diab.46.12.2075.
14. Chen J., Liu Q., He J., Li Y. Immune responses in diabetic nephropathy: Pathogenic mechanisms and therapeutic target // Front Immunol. 2022. Vol. 15. P. 958790. DOI: 10.3389/fimmu.2022.958790.
15. Darwish N.M., Elnahas Y.M., AlQahtany F.S. Diabetes induced renal complications by leukocyte activation of nuclear factor κ -B and its regulated genes expression. // Saudi J. Biol. Sci. 2021. Vol. 28. Is. 1. P. 541-549. DOI: 10.1016/j.sjbs.2020.10.039.
16. Roy-Chaudhury P., Wu B.R., King G., Campbell M., Macleod A.M., Haites N.E., Simpson J.G., Power D.A. Adhesion molecule interactions in human glomerulonephritis: Importance of the tubulointerstitium // Kidney International. 1996. Vol. 49. Is. 1. P. 127-34. DOI: 10.1038/ki.1996.17.
17. Ryabova T.S., Rakityanskaya I.A. The role of P-selectin (CD62P) expression in renal tissue in the development of diabetic nephropathy // Nephrology Dialysis Transplantation. 2024. Vol. 39. Is. 1. P. gfae069-1734-1227. DOI: 10.1093/ndt/gfae069.1734.
18. Рябова Т.С., Ракитянская И.А. Влияние экспрессии е-селектина на развитие диабетической нефропатии у пациентов СД 2 типа // Ожирение, сахарный диабет и коморбидные заболевания: материалы II Санкт-Петербургского междисциплинарного Конгресса с международным участием (г. Санкт-Петербург, 29-30 мая 2024 г.). Санкт-Петербург: Издательство Медиапир, 2024. С. 21-22. DOI: 10.52565/9785001104315_21.
19. Fogo A.B., Harris R.C. Crosstalk between glomeruli and tubules // Nat Rev Nephrol. 2025. Vol. 21. Is. 3. P. 189-199. DOI: 10.1038/s41581-024-00907-0.