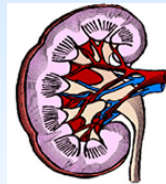


**КОНЦЕНТРАЦИЯ ФАКТОРОВ,  
РЕГУЛИРУЮЩИХ АКТИВНОСТЬ МАКРОФАГОВ,  
В СЫВОРОТКЕ КРОВИ  
У БОЛЬНЫХ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2 ТИПА  
С ХРОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ ПОЧЕК**



**<sup>1</sup>Климонтов В.В., <sup>1</sup>Мякина Н.Е., <sup>2</sup>Романов В.В., <sup>1</sup>Тян Н.В., <sup>1</sup>Коненков В.И.**

**НИИ клинической и экспериментальной лимфологии<sup>1</sup>,  
Лаборатория ИНВИТРО-СИБИРЬ<sup>2</sup>, г. Новосибирск**

# РОЛЬ ВОСПАЛЕНИЯ В РАЗВИТИИ ПОРАЖЕНИЯ ПОЧЕК ПРИ СД



- Развитие диабетической нефропатии сопровождается увеличением числа моноцитов/макрофагов в клубочках и в интерстиции почек<sup>1,2</sup>
- Макрофагальная инфильтрация почечных клубочков и интерстиция в модели СД 2 типа сопровождается усилением экспрессии M-CSF и MIP<sup>3,4</sup>. Блокада данных цитокинов тормозит развитие диабетической нефропатии<sup>5,6</sup>
- Воспалительные медиаторы: молекулы адгезии (ICAM-1, VCAM-1), интерлейкин-6 (IL-6) являются маркерами прогрессирования нефропатии у больных СД 2 типа<sup>7,8</sup>

<sup>1</sup>You H. et al. *Am J Physiol Renal Physiol* 2013; 305 (12): F1719-27

<sup>2</sup>Wada J., Makino H. *Clin Sci (Lond)* 2013; 124 (3): 139-52

<sup>3</sup>Chow F. et al. *Kidney Int.* 2004; 65 (1): 116-28

<sup>4</sup>Watanabe T., *Biol Pharm Bull* 2013; 36 (5): 741-7

<sup>5</sup>Wang Z. et al. *Inflammation* 2014; 37 (6):2020-9

<sup>6</sup>Lim AK. et al. *Diabetologia* 2009; 52 (8): 1669-79

<sup>7</sup>Hellemons ME et al. *Diabet Med* 2012; 29 (5): 567-79

<sup>8</sup>Шамхалова МШ и соавт. *Сахарный диабет* 2010; 3; 134-41

## **ЦЕЛЬ РАБОТЫ:**

**изучить уровень в сыворотке крови цитокинов, регулирующих активность макрофагов, у больных СД 2 типа с нормальной и сниженной функцией почек**



# ХАРАКТЕРИСТИКА БОЛЬНЫХ

**64 больных СД 2 типа; 14 мужчин и 50 женщин**

**Возраст: от 43 до 70 лет (медиана 62 года)**

**Длительность СД: от 6 до 36 лет (медиана 13,5 лет)**

**HbA<sub>1c</sub>: от 5,7 до 14,8% (медиана 8,4%)**

**Альбумин/креатинин в моче: A0 (n=49), A1 (n=13), A2 (n=2)**

**СКФ, мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>**

**30-59**

**(n=19)**

**60-89**

**(n=36)**

**90**

**(n=9)**

## **КРИТЕРИИ ИСКЛЮЧЕНИЯ**

- **ХБП 4, 5 ст.**
- **первичная патология почек**
- **инфекции мочевыводящих путей**
- **аутоиммунные и хронические воспалительные заболевания**
- **острые инфекционные заболевания, перенесенные в течение трех месяцев перед исследованием**

# КЛИНИЧЕСКОЕ ОБСЛЕДОВАНИЕ

- **Определение СКФ: СКД-ЕРІ<sub>creat</sub> (2009 г.), проба Реберга (при ИМТ >40 кг/м<sup>2</sup>)**
- **Определение мочевой экскреции коллагена IV типа (ИФА; “Daiichi Fine Chemical Co.ltd” (Япония))**
- **Непрерывный мониторинг гликемии 48-72 ч (Metronic System Gold, iPro)**
- **Оценка вариабельности гликемии: средняя амплитуда колебаний гликемии (MAGE), индекс лабильности (LI), индекс риска гипогликемии (LBGI), индекс риска гипергликемии (HBGI)**
- **Исследование композитного состава тела (двухэнергетическая рентгеновская абсорбциометрия)**

# ОПРЕДЕЛЕНИЕ УРОВНЯ ЦИТОКИНОВ В СЫВОРОТКЕ КРОВИ

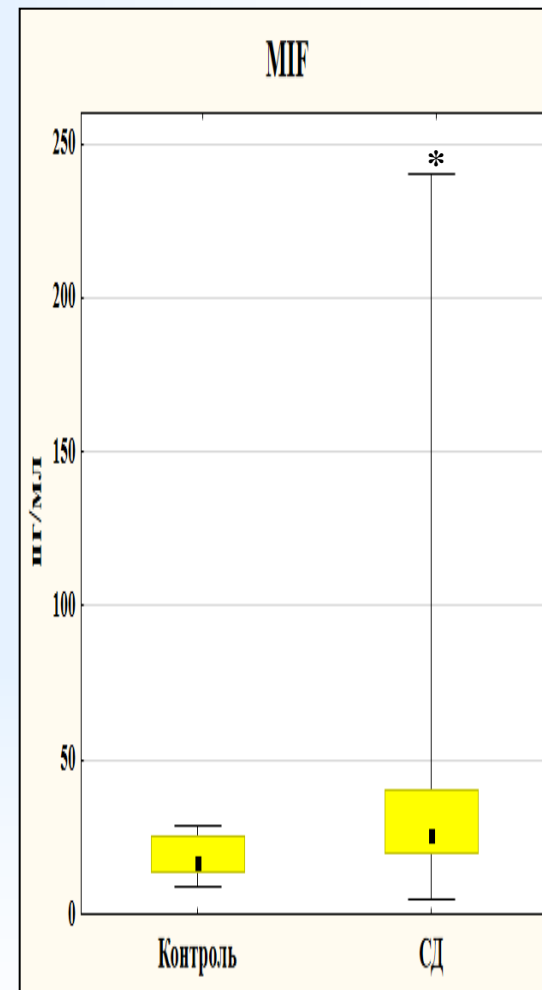
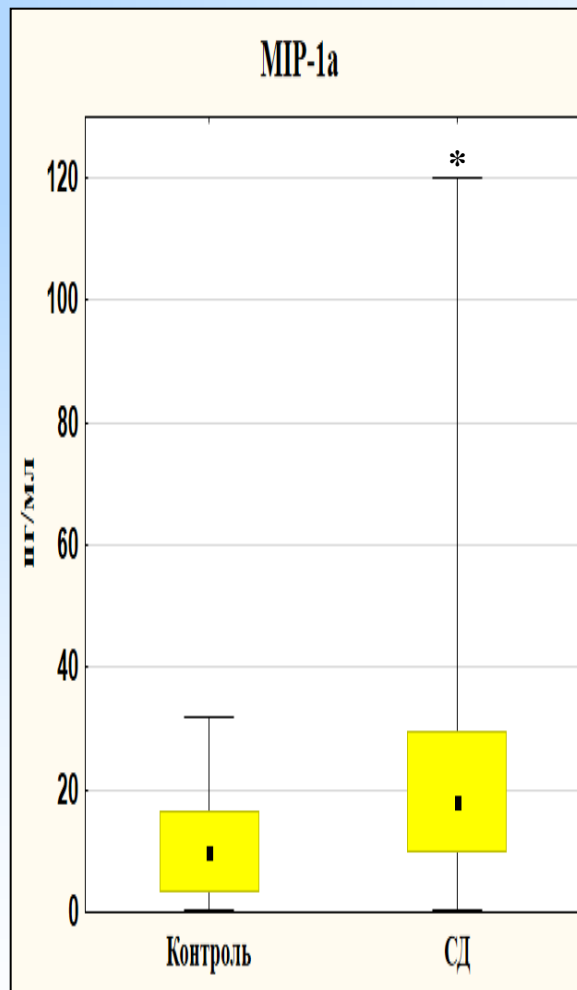
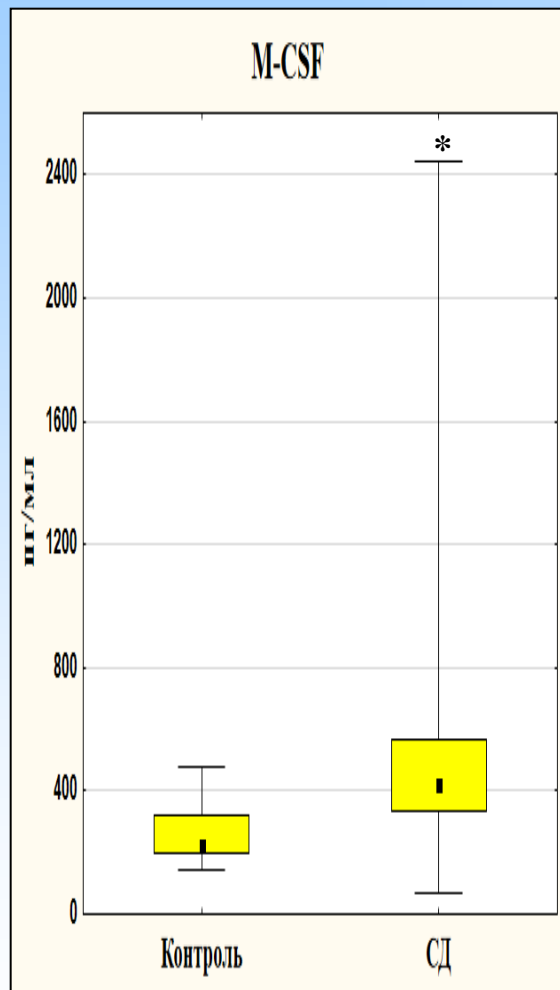
Параметр	Наборы для ИФА
Макрофагальный колониестимулирующий фактор (M-CSF)	«R&D Systems», США
Макрофагальный воспалительный протеин 1 $\alpha$ (MIP-1 $\alpha$ )	«R&D Systems», США
Фактор, ингибирующий миграцию макрофагов (MIF)	«R&D Systems», США
Интерлейкин-6 (IL-6)	«Вектор Бест», Россия
Интерлейкин-4 (IL-4)	«Вектор Бест», Россия



## КОНТРОЛЬНЫЕ ГРУППЫ:

15 здоровых лиц, 5 мужчин/10 женщин, от 40 до 68 лет

# СОДЕРЖАНИЕ ЦИТОКИНОВ В СЫВОРОТКЕ КРОВИ



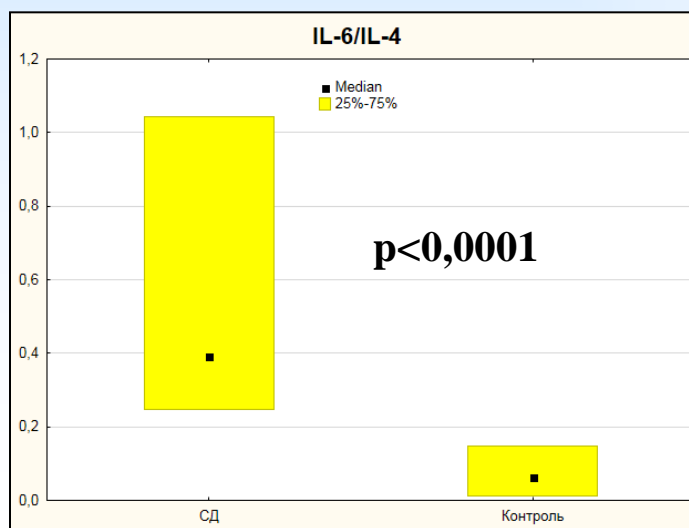
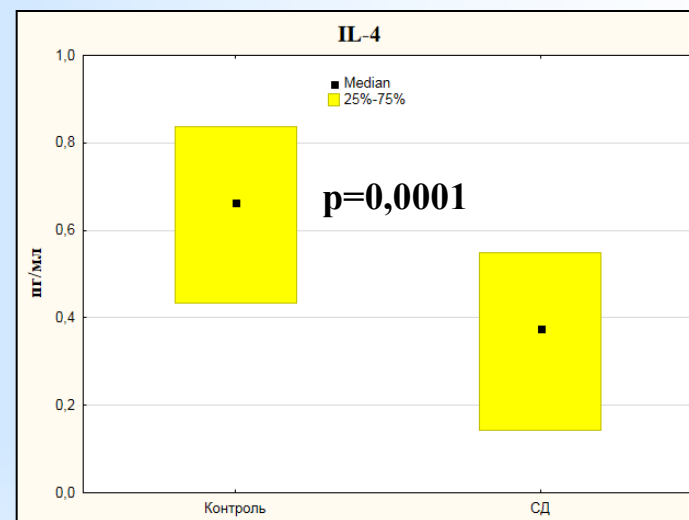
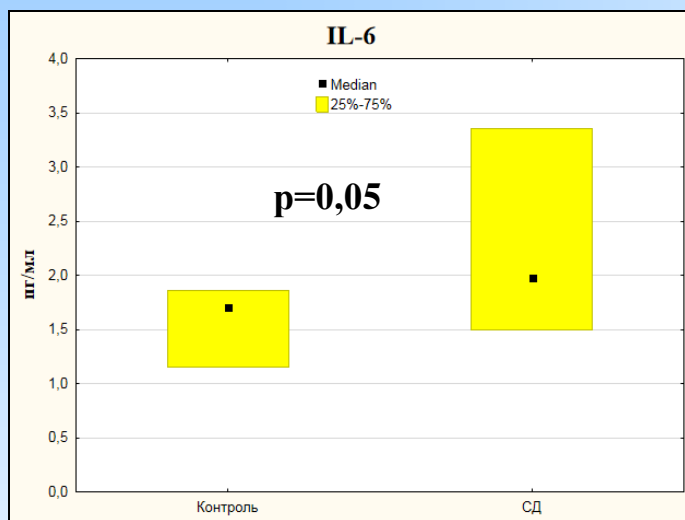
\*  $p < 0,05$  в ср. с контролем

■ Медиана

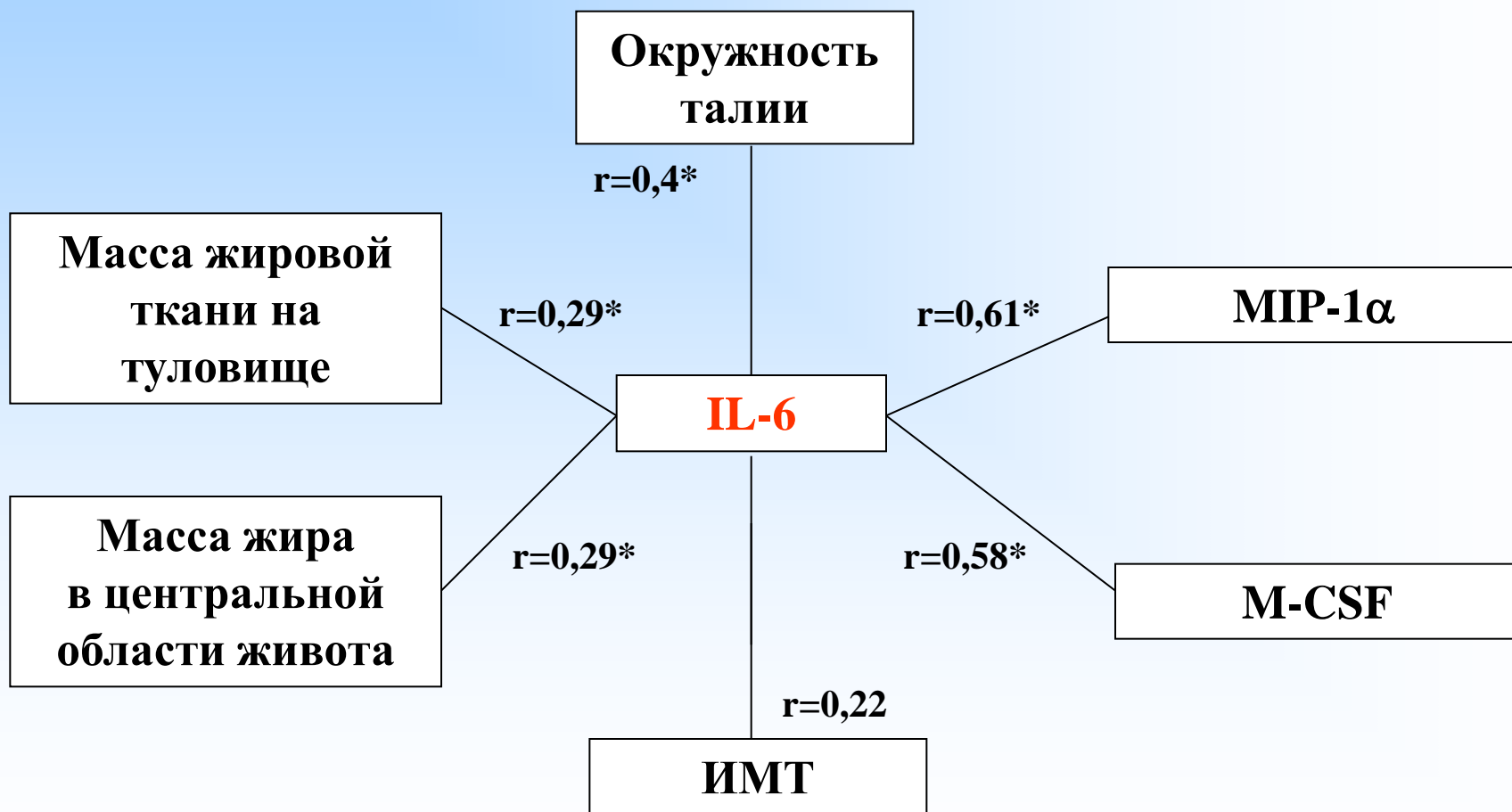
■ 25%-75% процентиль



# БАЛАНС КОНЦЕНТРАЦИЙ IL-4 И IL-6 В СЫВОРОТКЕ КРОВИ



# КОРРЕЛЯЦИИ МЕЖДУ УРОВНЕМ ИЛ-6 И ДРУГИМИ ПАРАМЕТРАМИ



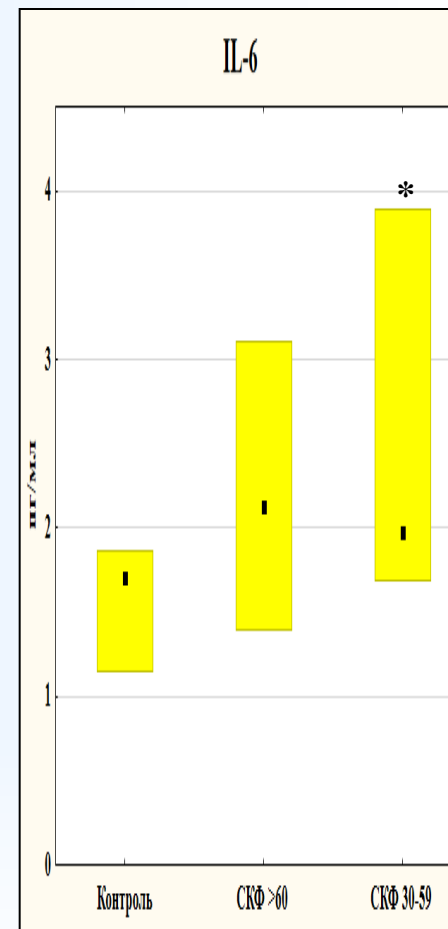
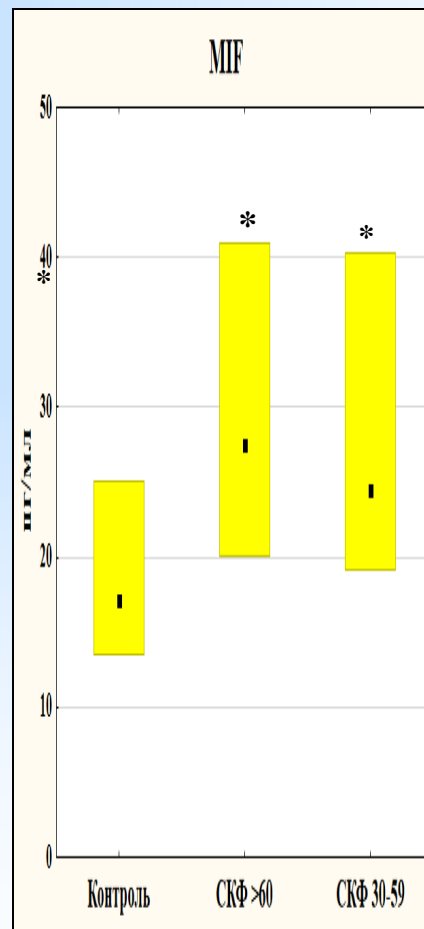
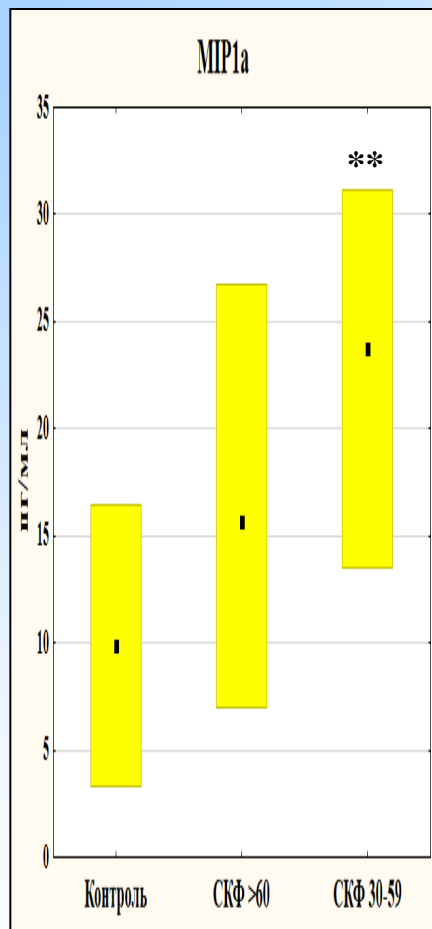
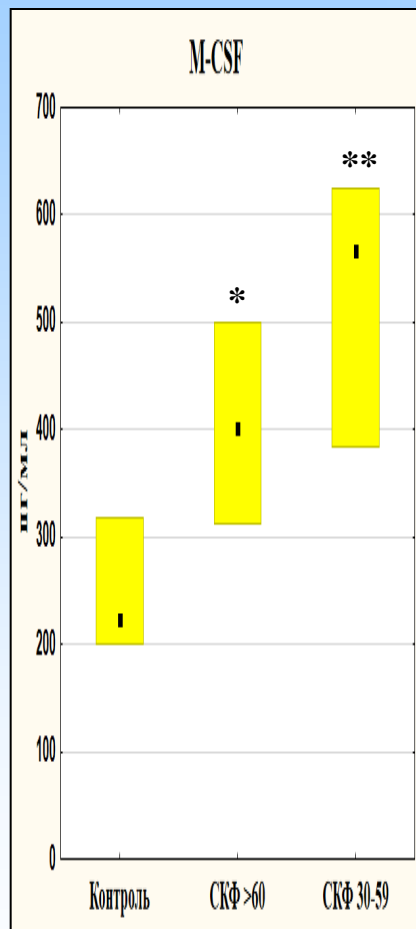
\*  $p < 0,05$

# КОРРЕЛЯЦИИ МЕЖДУ УРОВНЕМ ПРОВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ЦИТОКИНОВ И ПАРАМЕТРАМИ ГЛИКЕМИИ

Показатель	M-CSF	MIP-1 $\alpha$	MIF	IL-6
HbA1c	-0,01	-0,08	-0,06	0,04
Средняя гликемия	0,09	0,13	-0,15	0,05
MAGE	-0,11	-0,1	-0,18	-0,29
LI	-0,3	-0,05	-0,08	-0,12
LGVI	-0,02	-0,009	-0,13	-0,02
HGVI	0,05	0,08	-0,14	-0,07

Примечание: приведены коэффициенты корреляции Спирмена

# СОДЕРЖАНИЕ ПРОВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ЦИТОКИНОВ У БОЛЬНЫХ С РАЗЛИЧНОЙ СКФ



\*  $p < 0,05$  в ср. с контролем    \*\*  $p < 0,05$  в ср. с контролем и группой больных с СКФ > 60 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>

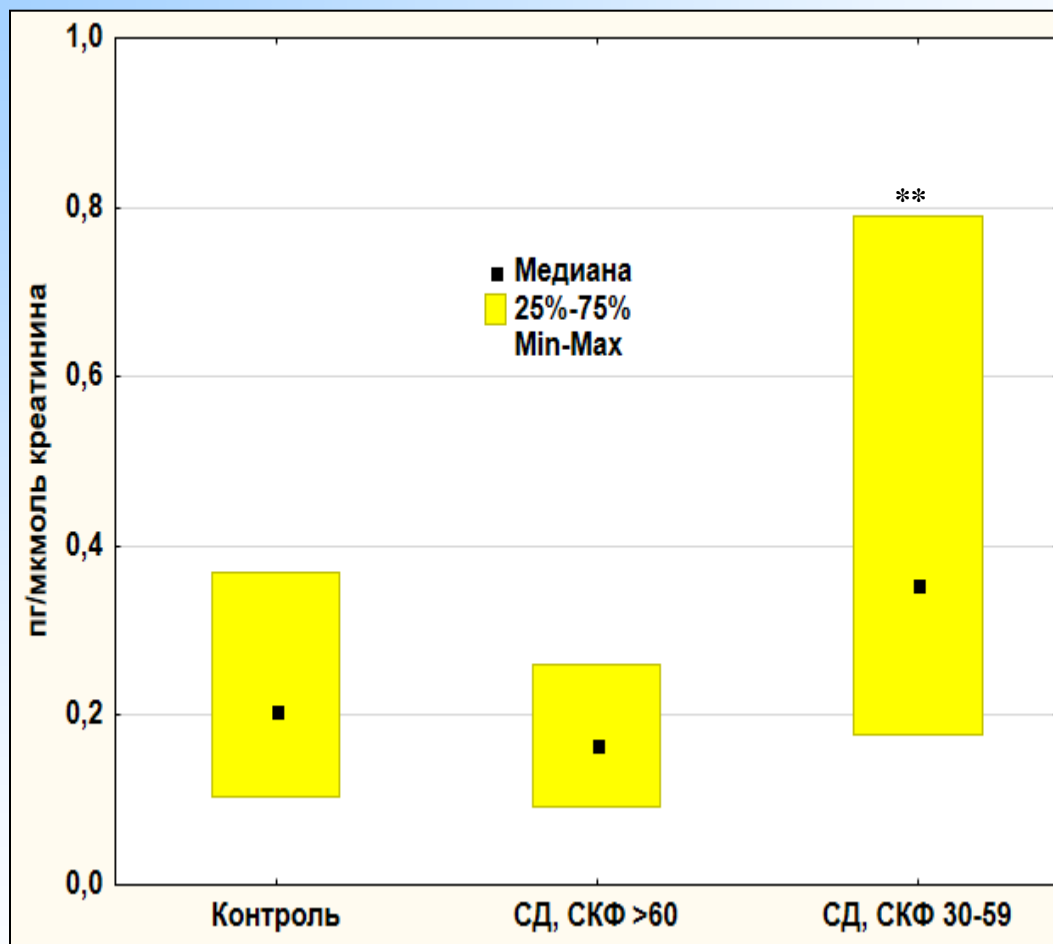
■ Медиана    ■ 25%-75% процентиль

# СОДЕРЖАНИЕ ПРОВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ЦИТОКИНОВ (ПГ/МЛ) У БОЛЬНЫХ С РАЗЛИЧНЫМ УРОВНЕМ АЛЬБУМИУРИИ

Показатель	Нормальная ЭАМ	Повышенная ЭАМ	p
<b>M-CSF</b>	403 (327; 500)	550 (443; 755)	0,01
MIP-1 $\alpha$	16,5 (9,2; 25,3)	26,7 (13,6; 31,1)	0,09
MIF	25,9 (19,3; 44)	26,7 (20,8; 31,1)	0,96
<b>IL-6</b>	1,93 (1,39; 2,76)	3,35 (1,88; 4,67)	0,03

Данные представлены как медианы (25; 75 процентиля)

# МОЧЕВАЯ ЭКСКРЕЦИЯ КОЛЛАГЕНА IV ТИПА У БОЛЬНЫХ С РАЗЛИЧНОЙ СКФ



\*\*  $p < 0,05$  в ср. с контролем и группой с СКФ >60 мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>

# КОРРЕЛЯЦИИ МЕЖДУ УРОВНЕМ ПРОВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ЦИТОКИНОВ И МАРКЕРАМИ ПОРАЖЕНИЯ ПОЧЕК У БОЛЬНЫХ СД 2 ТИПА

Показатель	Альбумин	Коллаген IV типа
	в моче	в моче
M-CSF	0,34*	0,31*
MIP-1 $\alpha$	0,28*	0,4*
MIF	0,08	-0,16
IL-6	0,28*	0,43*

Примечание: приведены коэффициенты корреляции Спирмена;  
звездочка – статистически значимый коэффициент корреляции ( $p < 0,05$ )

# РОЛЬ ХРОНИЧЕСКОГО ВОСПАЛЕНИЯ В РАЗВИТИИ ДН

**Гипергликемия**



**Клетки клубочков и канальцев:**

Гиперпродукция компонентов  
матрикса и факторов роста  
(TGF- $\beta$ , CTGF, VEGF и др.)

Экспрессия молекул адгезии  
(ICAM-1 и др.) и цитокинов  
(MCP-1, RANTES, MIP-1 $\alpha$  и др.)



**Мононуклеарная инфильтрация клубочков и интерстиция**

Синтез фиброгенных факторов роста и цитокинов (IL-1 $\beta$ , IL-6, MIF, M-CSF и др.)



**Протеинурия**



**Анемия**



**Фиброз клубочков и интерстиция**



## **ЗАКЛЮЧЕНИЕ**

- **У больных СД 2 типа наблюдается увеличение концентрации цитокинов, регулирующих миграцию и функцию макрофагов (M-CSF, MIP-1 $\alpha$ , MIF, IL-6), в сыворотке крови.**
- **Снижение фильтрационной функции почек ассоциировано с повышением уровня M-CSF и MIP-1 $\alpha$ ; рост альбуминурии и экскреции коллагена IV типа коррелирует с уровнем M-CSF, MIP-1 $\alpha$  и IL-6.**
- **Полученные данные согласуются с концепцией об участии хронического воспаления в развитии диабетического поражения почек при СД 2 типа.**