

DOI: 10.26693/jmbs05.06.355

УДК 616.43:577.124.8

Морозенко Д. В.^{1,2}, Єрмоменко Р. Ф.¹, Глєбова К. В.¹,
Тимошенко О. П.³, Захар'єв А. В.¹

ПОРУШЕННЯ МЕТАБОЛІЗМУ ПРОТЕОГЛІКАНІВ І КОЛАГЕНУ У НИРКАХ ЗА ЦУКРОВОГО ДІАБЕТУ: КЛІНІКО-ПАТОГЕНЕТИЧНІ МЕХАНІЗМИ ТА ЛАБОРАТОРНІ МАРКЕРИ

¹Національний фармацевтичний університет, Харків, Україна

²ДУ «Інститут патології хребта та суглобів ім. проф. М. І. Ситенка НАМН України»,
Харків, Україна

³Харківська державна зооветеринарна академія, Україна

d.moroz.vet@gmail.com

У статті розглянуто питання порушень метаболізму сполучної тканини за цукрового діабету. Встановлено, що визначальними факторами патогенезу пізніх ускладнень цукрового діабету є глікозильовання структурних складових сполучної тканини та глюкозотоксичність. Найбільш розповсюдженою концепцією патогенезу цукрового діабету є метаболічна, згідно якої всі варіанти уражень за цукрового діабету, у тому числі й судин, їх базальної мембрани, пов'язані із первинним порушенням ліпідного, глікопротеїнового, білкового та вуглеводного обміну внаслідок повної або часткової недостатності інсуліну. Було з'ясовано, що формування інтерстиційного фіброзу в нирках хворих на цукровий діабет починаються на доклінічних стадіях діабетичної нефропатії. Провідною причиною інтерстиційного фіброгенезу є гіперглікемія, посилюють фіброз протеїнурія, активування ренін-ангіотензинової системи, хронічне запалення і формування міофібробластів в інтерстиції. За результатами дослідження аспектів ранньої діагностики ураження нирок за цукрового діабету 1-го типу було з'ясовано, що розвиток діабетичного нефросклерозу характеризується якісними і кількісними змінами складу колагену у клубочках та інтерстиції нирок, порушенням рівноваги між синтезом і розпадом колагену, складними порушеннями обміну сульфатованих глікозаміногліканів, посиленням синтезу фіброгенних факторів росту та окиснювальною модифікацією білків. Формування діабетичної нефропатії у хворих на цукровий діабет також характеризується накопиченням колагену IV та VI типів, появою інтерстиціальних колагенів I і III типів у клубочках, а також накопиченням колагенів усіх розглянутих типів у тубулоінтерстиції. Кількісні та якісні характеристики сульфатованих глікозаміногліканів сечі за цукрового діабету в людини вказували на різний ступінь розвитку діабетичної нефропатії. Гіперекскреція глікозаміногліканів спостерігалася у хворих на цукровий діабет без протеїнурії. У хворих із мікроальбумінурією гіперекскреція глікозаміногліканів була ще більш

вираженою. Було встановлено, що за цукрового діабету сумарна екскреція сульфатованих глікозаміногліканів із сечею зростає удвічі. Таким чином, за цукрового діабету важливою патогенетичною ланкою порушення морфо-функціонального стану нирок є деградація колагену і протеогліканів базальних мембран ниркових клубочків, а також фіброз інтерстицію. Це віддзеркалюється у змінах екскреції глікозаміногліканів із сечею, зокрема, гепарансульфату і хондроїтинсульфату, що може слугувати маркером порушень обміну протеогліканів у нирках. Також у пацієнтів за цукрового діабету спостерігається збільшення в сечі гідроксипроліну, який свідчить про зростання інтенсивності обміну колагену в організмі пацієнтів.

Ключові слова: цукровий діабет, нефропатія, колаген, протеоглікани, гепарансульфат.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Дослідження було виконано у межах наукової теми «Дослідити структурно-метаболічні порушення у м'язовій та сполучній тканинах у хворих на дегенеративні захворювання поперекового відділу хребта та вплив на них коморбідної патології», № держ. реєстрації 0116U001085.

Вступ. У сучасній літературі практично не висвітлені дані про особливості перебігу цукрового діабету за порушень метаболізму сполучної тканини у нирках [1]. Проте очевидно, що обидві ці патології є патогенетично зв'язаними між собою, а формування пізніх ускладнень цукрового діабету (діабетичної мікро- і макроангіопатії, полінейропатії) пов'язано із втягненням у патологічний процес сполучної тканини. Визначальними факторами патогенезу пізніх ускладнень цукрового діабету є глікозильовання структурних складових сполучної тканини та глюкозотоксичність. У працях І. Є. Тарєєвої відзначено [2], що механізми розвитку ураження нирок та інших органів за цукрового діабету до кінця не з'ясовані. Найбільш розповсюдженою концепцією патогенезу цукрового діабету є метаболічна, згідно якої всі варіанти уражень за цукрового

діабету, у тому числі й судин, їх базальної мембрани, пов'язані із первинним порушенням ліпідного, глікопротеїнового, білкового та вуглеводного обміну внаслідок повної або часткової недостатності інсуліну. Низкою дослідників на сьогодні визначено патогенетичні механізми та принципи лікування інтерстиційного фіброзу в нирках на фоні цукрового діабету в людини [3]. Було з'ясовано, що формування інтерстиційного фіброзу в нирках хворих на цукровий діабет починаються на доклінічних стадіях діабетичної нефропатії.

Провідною причиною інтерстиційного фіброгенезу є гіперглікемія, посилюють фіброз протеїнурия, активування ренін-ангіотензинової системи, хронічне запалення і формування міофібробластів в інтерстиції. Фіброзу інтерстицію належить ключова роль у прогресуванні діабетичної нефропатії, сприяючи розвитку «ниркової» анемії і втраті фільтраційної функції нирок. Аналіз патогенетичної ролі глікозаміногліканів (ГАГ) у прогресуванні діабетичної ангіопатії показав, що в основі діабетичної ангіопатії є хронічна гіперглікемія та запалення [4–8]. Її шкідлива дія на мікроциркуляторне русло, окрім прямої глюкозотоксичності, відбувається за рахунок активації ферментативного глікозильовання білків та поліолового шляху метаболізму глюкози. Токсичні продукти зв'язуються з білками судинної стінки. Це змінює їх структуру та властивості, що приводить до синтезу протеогліканів із зміненою структурою. Встановлено, що за діабетичної нефропатії гепарансульфат сприяє створенню негативного заряду у гломерулярній базальній мембрані [9]. Зміни сульфатування або концентрації гепарансульфату може бути пов'язане із розвитком діабетичної нефропатії. За прогресування процесів відбувається зміна у структурі базальної мембрани. У нормі, як відомо, вона має негативний заряд, який забезпечується сульфогрупами ГАГ, а саме, гепарансульфату, який входить до складу протеогліканів. За цукрового діабету вміст гепарансульфату у базальній мембрані судин знижується за рахунок деградації компонентів сполучної тканини та збільшення виходу у кров'яне русло сульфатованих форм ГАГ, що призводить до втрати негативного заряду базальної мембрани. Крім того, у стінку судини відкладаються ГАГ зі зміненою структурою. У результаті підвищується проникність судин, посилюється проліферація гладеньких м'язових та мезангіальних клітин, збільшується матрикс сполучної тканини. Адже існують дані, що поява у судинному руслі ГАГ зі зміненою структурою приводить до патологічних імунних реакцій та утворенню антитіл [10]. За результатами дослідження аспектів ранньої діагностики ураження нирок за цукрового діабету 1-го типу було з'ясовано, що розвиток діабетичного нефроскле-

розу характеризується якісними і кількісними змінами складу колагену у клубочках та інтерстиції нирок, порушенням рівноваги між синтезом і розпадом колагену, складними порушеннями обміну сульфатованих ГАГ, посиленням синтезу фіброгенних факторів росту та окиснювальною модифікацією білків [11]. Особливо важливим елементом було дослідження типів колагену в нирках, оскільки існує взаємозв'язок між розвитком нефропатії та типом колагену за цукрового діабету [12].

Імуногістохімічними дослідженнями було з'ясовано, що у біоптатах нирок за діабетичної нефропатії знижувалася концентрація колагену IV типу [13]. Формування діабетичної нефропатії у хворих на цукровий діабет також характеризується накопиченням колагену IV та VI типів, появою інтерстиціальних колагенів I і III типів у клубочках, а також накопиченням колагенів усіх розглянутих типів у тубулоінтерстиції. Це свідчить про глибоку дисфункцію клітин клубочків і каналців за цукрового діабету. Накопичення колагенових білків створює біохімічну основу для формування гломерулярного та інтерстиційного склерозу. У пацієнтів із альбумінурією встановлено тенденцію до підвищення сечової екскреції метаболітів колагену – загального, пептидозв'язаного та вільного гідроксипроліну. У хворих із мікроальбумінурією виділення всіх фракцій гідроксипроліну було підвищено, а з альбумінурією екскреція пептидозв'язаного оксипроліну була ще більш високою, особливо у пацієнтів із хронічною хворобою нирок. По мірі зростання важкості нефропатії спостерігали зниження співвідношення вільного пептидозв'язаного гідроксипроліну, що є доказом переважання процесів синтезу колагену над його розпадом [14]. Було досліджено вміст гепарансульфату у сечі, а також у біоптатах ниркових клубочків різними методами. У результаті було з'ясовано, що зниження сульфатування гепарансульфату відбувається в сечі, що відображає структурні зміни гломерулярної базальної мембрани за діабетичної нефропатії. Сумарна екскреція сульфатованих ГАГ із сечею у хворих на цукровий діабет була значно збільшена порівняно з контролем. Кількісні та якісні характеристики сульфатованих ГАГ сечі за цукрового діабету в людини вказували на різний ступінь розвитку діабетичної нефропатії [15–19]. Показано значне (у 2,5 рази) збільшення сумарної екскреції із сечею ГАГ у хворих порівняно із контролем. Підвищена концентрація ГАГ була виявлена у більшості пацієнтів: у 87,3 % випадків показник перевищував верхню межу довірчого інтервалу в контрольній групі. Гіперекскреція ГАГ спостерігалася у хворих на цукровий діабет без протеїнурії. У хворих із мікроальбумінурією гіперекскреція ГАГ була ще більш вираженою. У більшості хворих на цукровий

діабет з нормальною екскрецією білка із сечею склад і співвідношення фракцій сульфатованих ГАГ суттєво не змінювалися. У таких хворих основним компонентом сечі є хондроїтинсульфат. Гепарансульфат був встановлений у сечі чотирьох людей, причому тільки у двох – у концентрації, близькій до хондроїтинсульфату. Хворі із мікроальбумінурією характеризувались значним збільшенням екскреції із сечею гепарансульфату. Гепарансульфат був знайдений у 28 хворих цієї групи, причому у 17 випадках він був основною фракцією: його екскреція наближалася до екскреції хондроїтинсульфату або навіть перевищувала її. У 7 пацієнтів даної групи в сечі було знайдено дерматансульфат. У хворих на цукровий діабет із вираженою протеїнурією якісний склад ГАГ сечі також відрізнявся від групи контролю. Гепарансульфат був виявлений у 11 хворих із 12, до того ж у 7 хворих в якості основного ГАГ. У чотирьох хворих у невеликих кількостях із сечею виділявся дерматансульфат. Виявлені зміни екскреції і якісного складу ГАГ сечі у хворих на цукровий діабет відображають порушення обміну протеогліканів у тканинах – базальній мембрані ниркових клубочків, у міжхребцевих дисках, капілярах скелетних м'язів – і супроводжують прогресування діабетичної нефропатії. Таким чином, за цукрового діабету сумарна екскреція сульфатованих ГАГ із сечею зростає удвічі. Залежно від стадії діабетичної нефропатії змінюється співвідношення хондроїтинсульфатів і гепарансульфатів у бік зростання частки гепарансульфатів. Значне збільшення вмісту ГАГ виявлено в пацієнтів із цукровим діабетом із нормальною екскрецією альбуміну із сечею, подальше зростання екскреції спостерігалось у хворих із мікро- і макроальбумінурією. Виявлено позитивний кореляційний зв'язок між екскрецією ГАГ і об'ємом мезангіуму. Відомо, що у здорових людей основним ГАГ сечі є хондроїтинсульфат. Наявність мікроальбумінурії було пов'язано із значним збільшенням екскреції гепарансульфату: у 60,7 % випадків він був основною фракцією ГАГ. За вираженої діабетичної нефропатії гепарансульфат було виявлено у 78,9 % випадків. Оскільки гепарансульфат є основним поліаніонним компонентом базальної мембрани клубочків, збільшення його втрати із сечею може сприяти підвищенню альбумінурії [20–23]. Було досліджено проникність гломерулярної базальної мембрани за діабетичної нефропатії [24]. Автори виходили з того, що властивості базальної мембрани нирок визначаються її хімічною будовою, особливо наявністю високосульфатованого ГАГ – гепарансульфату. За діабетичної нефропатії його кількість у базальній мембрані клубочків знижується. Автори припустили, що це приводить до напівпроникності негативно заряджених макромо-

лекул, таких як альбумін. Одним із пояснень зниження гепарансульфату в мембрані клубочків за діабетичної нефропатії є дія ферменту гепаринази, яка руйнує гепарансульфат у базальній мембрані у відповідь на дію глюкози на нирковий клубочок. Інгібітором гепаринази є гепарин, тому застосування препарату сулодексид (низькомолекулярного гепарину) знижує екскрецію альбуміну. Цей фармакологічний засіб стабілізує капілярну стінку гломерули та попереджує деградацію гепарансульфату, що дозволяє зберегти та відновити проникність стінки для іонів. За діабетичної нефропатії для нормалізації обміну речовин у базальній мембрані та попередження проліферації мезангію, відновлення негативного заряду та зменшення її проникності з успіхом застосовують препарат ГАГ – сулодексид, антипротеїнуричний ефект якого відзначають у 89 % пацієнтів із діабетичною нефропатією. Також сулодексид виявився ефективним для лікування за діабетичної нефропатії, оскільки він захищає ниркові каналі від пошкодження [25]. Дослідження щодо ролі гепарансульфату у структурі ниркових клубочків за діабетичної нефропатії виявили на ранніх стадіях хвороби в експерименті на щурах та відсутність структурних змін гепарансульфату у клубочковому апараті нирок у людини. Автори вважають, що розвиток мікроальбумінурії на ранній стадії діабетичної нефропатії не пов'язаний з гепарансульфатом ниркових клубочків [26]. У роботі L. Rughemier була досліджена ниркова гіалуронова кислота за експериментального цукрового діабету в щурів. Відомо, що діабет індукує утворення гіалуронату в нирці. Проводили порівняння гіалуронової кислоти в інтерстиціальному матриксі нирок здорових та хворих на діабет щурів. У нормі кількість гіалуронової кислоти в сосочці у 60 разів більше, ніж у корі нирки. За діабету в корі нирки кількість гіалуронової кислоти не змінювалася, але в сосочці її було у 3 рази більше, ніж у здорових щурів. Це корелює зі зростанням у сосочці більш ніж у 3 рази 2mRNA-гіалуронатсинтази. У здорових щурів двогодинне навантаження водою збільшувало гіалуронат у сосочку (на 93 %) та діурез (у 17 разів). У хворих на діабет щурів основний діурез був у 8 разів більший, ніж у здорових, що корелювало із гіперглікемією, глюкозурією та протеїнурією. Водне навантаження хворих на діабет щурів у подальшому не збільшувало ані гіалуронат, ані діурез, швидкість сечоутворення знижувалась. Таким чином, вміст капілярного гіалуронату збільшувався у хворих на діабет щурів, що співпадає із індукцією 2mRNA-гіалуронатсинтази, гіперглікемією, глюкозурією, протеїнурією та діурезом. Нездатність реагувати в подальшому на водне навантаження збільшенням діурезу може бути зумовлена раннім підвищенням

вмісту гіалуронату в сосочку та нездатністю змінювати його рівень під час водного навантаження [27]. Важливим в патогенезі є роль гіалуронової кислоти за поєданого перебігу таких патологій як діабетична нефропатія, запалення та інтерстиціальний фіброз [28]. Гіалуронова кислота – розповсюджений ГАГ сполучної тканини в більшості матриксів різної локалізації. Зміни його синтезу приводять до змін у гломерулярній базальній мембрані за діабетичної нефропатії. Існує також припущення, що в пошкодженні гломерул беруть участь макрофагоцити. Набагато менше відомо про участь гіалуронової кислоти в пошкодженні мембран гломерул за інтерстиціального запалення та інфільтрації. Було проведено вивчення 40 біоптатів нирок людей, хворих на діабетичну нефропатію. У хворих визначали швидкість клубочкової фільтрації та ступінь інтерстиціального фіброзу. Під час дослідження не було виявлено кореляції між акумуляцією гіалуронату та макрофагами. Вміст гіалуронової кислоти зростає у нирках за діабету, але це не зумовлювало прогресування нефропатії. Макрофагоцити, які безпосередньо спричиняють її прогресування, не були пов'язані із гіалуроновою кислотою. Вміст фібронектину в сироватці крові хворих на цукровий діабет був під-

вищеним порівняно з контрольною групою. Взаємозв'язку між фібронектином і протеїнурією, а також функцією нирок знайдено не було. Таким чином, вміст фібронектину у крові не є маркером діабетичного нефросклерозу [29]. За цукрового діабету із діабетичною нефропатією було визначено кореляційний зв'язок між вмістом в сироватці крові ГАГ та продуктів перексидного окиснення ліпідів [30].

Заключення. Таким чином, за цукрового діабету важливою патогенетичною ланкою порушення морфо-функціонального стану нирок є деградація колагену і протеогліканів базальних мембран ниркових клубочків, а також фіброз інтерстицію. Це віддзеркалюється у змінах екскреції ГАГ із сечею, зокрема, гепарансульфату і хондроїтинсульфату, що може слугувати маркером порушень обміну протеогліканів у нирках. Також у пацієнтів за цукрового діабету спостерігається збільшення в сечі гідроксипроліну, який свідчить про зростання інтенсивності обміну колагену в організмі пацієнтів.

Перспективи подальших досліджень пов'язані із визначенням вмісту ГАГ у сироватці крові та сечі пацієнтів із різними захворюваннями, які супроводжуються порушенням функціонального стану нирок.

References

1. Chernyshova TE, Kurnykova YA, Maslova YS. Dysplaziya soedinitelnoy tkani: prognosticheskoe znachenie v diabetologii [Connective tissue dysplasia: prognostic value in diabetology]. *Kuban nauch medytsin vestnik (Barnaul)*. 2009; 6(111): 76–79. [Russian]
2. *Nefrologiya: rukovodstvo dlya vrachey* [Nephrology: A Guide for Physicians.]. Pod red YE Tareevoy. M: Meditsina, 2000. 688 p. [Russian]
3. Bondar YA, Klimontov VV. Tubulointerstitsialnyi fibroz pri diabeticheskoy nefropatii: mekhanizmy razvitiya i podkhody k lecheniyu [Tubulointerstitial fibrosis in diabetic nephropathy: mechanisms of development and approaches to treatment]. *Nefrologiya*. 2008; 2: 11-15. [Russian]
4. Shrikanth CB, Sanjana J, Nandini CD. AMPK differentially alters sulfated glycosaminoglycans under normal and high glucose milieu in proximal tubular cells. *J Biochem*. 2020; Aug 12: mvaa094. doi: 10.1093/jb/mvaa094
5. Kameneva EA. Sulfatirovannue glikozaminoglikany kak markery porazheniya sosudistoy stenki pri sakharnom diabete [Sulfated glycosaminoglycans as markers of vascular wall damage in diabetes mellitus]. *Materyaly vtorogo natsyonalnogo kongressa terapevtov*. M; 2007. 342 p. [Russian]
6. Babaeva AR, Kameneva EA, Zakharina OA. Syvorotochnye glikozaminoglikany i antitela k nim kak markery sosudistykhn porazheniy pri sakharnom diabete [Serum glycosaminoglycans and antibodies as markers of vascular lesions in diabetes mellitus]. *Vestnyk Volgograd gos med. un-ta*. 2008; 2: 50-53. [Russian]
7. Van der Vlag J, Buijers B. Heparanase in Kidney Disease. *Adv Exp Med Biol*. 2020; 1221: 647-667. doi: 10.1007/978-3-030-34521-1_26
8. Talsma DT, Katta K, Etema MB, Kel B, Kusche-Gullberg M, Daha MR, et al. Endothelial heparan sulfate deficiency reduces inflammation and fibrosis in murine diabetic nephropathy. *Lab Invest*. 2018; 98(4): 427-438. doi: 10.1038/s41374-017-0015-2
9. Yokoyama H, Sato K, Okudaira M. Serum and urinary concentrations of heparansulfate in patients with diabetic nephropathy. *Kidney Int*. 1999; 56(2): 650-658.
10. Krop M, Van Gool JM, Day D, Hollenberg NK, Jan Danser AH. Evaluation of a direct prorenin assay making use of a monoclonal antibody directed against residues 32–39 of the prosegment. *J Hypertens*. 2011; 29(11): 2138-2146.
11. Klimontov VV, Bondar IA, Nadeev AP. Biokhimicheskie i morfologicheskie markery glomeruloskleroza u bolnykh s doklinicheskimi stadiyami diabeticheskoy nefropatii [Biochemical and morphological markers of

- glomerulosclerosis in patients with preclinical stages of diabetic nephropathy]. *Materyaly 3-go Vserossiyskogo diabetologicheskogo kongressa*. M; 2004. 480 p. [Russian]
12. Alsaad KO, Edrees B, Rahim KA, Alanazi A, Ahmad M, Aloudah N. Collagenofibrotic (Collagen Type III) glomerulopathy in association with diabetic nephropathy. *Saudi J Kidney Dis Transpl*. 2017; 28(4): 898-905.
 13. Tamsma JT, van den Born J, Bruijn JA, Assmann KJ, Weening JJ, Berden JH, et al. Expression of glomerular extracellular matrix components in human diabetic nephropathy: decrease of heparan sulphate in the glomerular basement membrane. *Diabetologia*. 1994; 37(3): 313-320.
 14. Klimontov VV, Bondar IA. Izmeneniya metabolizma kollagena pri diabeticheskoy nefropatii [Collagen metabolism changes in diabetic nephropathy]. *Problemy endokrinologii*. 2005; 2: 23-28. [Russian]
 15. Lepedda AJ, De Muro P, Capobianco G, Formato M. Significance of urinary glycosaminoglycans / proteoglycans in the evaluation of type 1 and type 2 diabetes complications. *J Diabetes Complications*. 2017; 31(1): 149-155. doi: 10.1016/j.jdiacomp.2016.10.013
 16. Paul GA, Rusova TA. Opredelenie sulfatirovannykh glikozaminoglikanov v moche [Determination of sulfated glycosaminoglycans in urine]. *Klynycheskaya laboratornaya dyagnostyka*. 1995; 2: 13-14. [Russian]
 17. Klimontov V, Bondar I, Paul G. Serum activity of lysosomal enzymes and urinary glycosaminoglycan excretion in diabetic nephropathy. *Diabetologia*. 2001; 44(1): 269.
 18. Lepedda AJ, De Muro P, Capobianco G, Formato MJ. Significance of urinary glycosaminoglycans/proteoglycans in the evaluation of type 1 and type 2 diabetes complications. *Diabetes Complications*. 2017; 31(1): 149–155. doi: 10.1016/j.jdiacomp.2016.10.013
 19. Bondar IA, Klimontov VV, Paul GA. Obmen sulfatirovannykh glikozaminoglikanov i aktivnost lizosomnykh fermentov u bolnykh s diabeticheskoy nefropatiey [Metabolism of sulfated glycosaminoglycans and the activity of lysosomal enzymes in patients with diabetic nephropathy]. *Sakharnyi diabet*. 2002; 1: 46-49. [Russian]
 20. Masola V, Gambaro G, Tibaldi E, Onisto M, Abaterusso C, Lupo A. Regulation of heparanase by albumin and advanced glycation and products in proximal tubular cells. *Biochim Biophys Acta*. 2011; 1813(8): 1475-1482. doi: 10.1016/j.bbamcr.2011.05.004
 21. Klimontov VV, Bondar IA, Paul GA. Ekskretsiya sulfatirovannykh glikozaminoglikanov s mochoy u bolnykh s diabeticheskoy nefropatiey [Urinary excretion of sulfated glycosaminoglycans in patients with diabetic nephropathy]. *Problemy endokrynologyy*. 2001; 4: 35-38. [Russian]
 22. Klimontov VV, Bondar IA, Paul GA. Obmen sulfatirovannykh glikozaminoglikanov u bolnykh s diabeticheskoy nefropatiey. Aktualnye problemy sovremennoy endokrinologii [Metabolism of sulfated glycosaminoglycans in patients with diabetic nephropathy]. *Materyaly IV Vserossiyskogo kongressa endokrinologov (SPb)*. SPb; 2001. p. 94. [Russian]
 23. Klimontov VV, Bondar IA, Paul GA. Obmen glikozaminoglikanov i aktivnost lizosomalnykh fermentov u bolnykh s diabeticheskoy nefropatiey [Glycosaminoglycan metabolism and activity of lysosomal enzymes in patients with diabetic nephropathy]. *Sakharnyi diabet*. 2002; 1: 46-49. [Russian]
 24. Lewis EJ, Xu X. Abnormal glomerular permeability characteristics in diabetic nephropathy: implications for the therapeutic use of low-molecular weight heparin. *Diabetes Care*. 2008; 31: 202-207.
 25. Liu YN, Zhou J, Li T, Wu J, Wu J, Xie SH, Liu HF, et al. Sulodexide Protects Renal Tubular Epithelial Cells from Oxidative Stress-Induced Injury via Upregulating Klotho Expression at an Early Stage of Diabetic Kidney Disease. *J Diabetes Res*. 2017; 2017: 4989847. doi: 10.1155/2017/4989847
 26. Born van den J, Pisa B, Bakker MA. No change in glomerular heparansulfate structure in early human and experimental diabetic nephropathy. *J Biol Chem*. 2006; 281(40): 606-613.
 27. Rügheimer L, Carlsson C, Johnsson C. Renal hyaluronan content during experimental uncontrolled diabetes in rats. *J Physiol Pharmacol*. 2008; 59(1): 115-128.
 28. Lewis A, Steadman R, Manley P. Diabetic nephropathy, inflammation, hyaluronan and interstitial fibrosis. *Histol and histopathol*. 2008; 23(6): 731-739.
 29. Klimontov VV, Bondar IA, Kim LB. Uroven fibronektina v syvorotke krovi u bolnykh sakharnym diabetom tipa 1 [Serum fibronectin levels in patients with type 1 diabetes mellitus]. *Aktualnye problemy sovremennoy endokrinologii: materialy mezhregionalnoy konferentsii, posvyashchenoy 70-letiyu Novosib gos med. akad.* Novosibirsk; 2005. p. 77-78. [Russian]
 30. Kim LB, Kulikov VYu, Aslamova SA. Aktivnost reaktsii perekisnogo okisleniya lipidov i sodержanie glikozaminoglikanov u bolnykh sakharnym diabetom pervogo tipa s diabeticheskoy nefropatiey [Activity of lipid peroxidation reactions and the content of glycosaminoglycans in patients with type 1 diabetes mellitus with diabetic nephropathy]. *Byulleten Sibir. otdeleniya RAMN (Novosibirsk)*. 2005; 3(117): 83-86. [Russian]

УДК 616.43: 577.124.8

НАРУШЕНИЕ МЕТАБОЛИЗМА ПРОТЕОГЛИКАНОВ И КОЛЛАГЕНА В ПОЧКАХ ПРИ САХАРНОМ ДИАБЕТЕ: КЛИНИКО-ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ МЕХАНИЗМЫ И ЛАБОРАТОРНЫЕ МАРКЕРЫ**Морозенко Д. В., Ерёмченко Р. Ф., Глебова Е. В., Тимошенко О. П., Захарьев А. В.**

Резюме. В статье рассмотрены вопросы нарушений метаболизма соединительной ткани при сахарном диабете. Установлено, что определяющими факторами патогенеза поздних осложнений сахарного диабета является гликозилирование структурных составляющих соединительной ткани и глюкозотоксичность. Наиболее распространенной концепцией патогенеза сахарного диабета является метаболическая, согласно которой все варианты поражений при сахарном диабете, в том числе и сосудов, их базальной мембраны, связаны с первичным нарушением липидного, гликопротеинового, белкового и углеводного обмена вследствие полной или частичной недостаточности инсулина. Было выяснено, что формирование интерстициального фиброза в почках больных сахарным диабетом начинаются на доклинических стадиях диабетической нефропатии. Ведущей причиной интерстициального фиброгенеза является гипергликемия, усиливающая фиброз протеинурия, активация ренин-ангиотензиновой системы, хроническое воспаление и формирование миофибробластов в интерстиции. По результатам исследования аспектов ранней диагностики поражения почек при сахарном диабете 1-го типа было выяснено, что развитие диабетического нефросклероза характеризуется качественными и количественными изменениями состава коллагена в клубочках и интерстиции почек, нарушением равновесия между синтезом и распадом коллагена, сложными нарушениями обмена сульфатированных гликозаминогликанов, усилением синтеза фиброгенных факторов роста и окислительной модификации белков. Формирования диабетической нефропатии у больных сахарным диабетом также характеризуется накоплением коллагена IV и VI типов, появлением интерстициальных коллагенов I и III типов в клубочках, а также накоплением коллагенов всех рассмотренных типов в тубулоинтерстиции. Количественные и качественные характеристики сульфатированных гликозаминогликанов мочи при сахарном диабете у человека указывали на разную степень развития диабетической нефропатии. Гиперэкскреция гликозаминогликанов наблюдалась у больных сахарным диабетом без протеинурии. У больных с микроальбуминурией гиперэкскреция гликозаминогликанов была еще более выраженной. Установлено, что при сахарном диабете суммарная экскреция сульфатированных гликозаминогликанов с мочой возрастает вдвое. Таким образом, при сахарном диабете важным патогенетическим звеном нарушения морфофункционального состояния почек является дегградация коллагена и протеогликанов базальных мембран почечных клубочков, а также фиброз интерстиция. Это отражается в изменениях экскреции гликозаминогликанов с мочой, в частности, гепарансульфата и хондроитинсульфата, что может служить маркером нарушений обмена протеогликанов в почках. Также у пациентов при сахарном диабете наблюдается увеличение в моче гидроксипролина, который свидетельствует о росте интенсивности обмена коллагена в организме пациентов.

Ключевые слова: сахарный диабет, нефропатия, коллаген, протеогликаны, гепарансульфат.

UDC 616.43: 577.124.8

Disorders of Proteoglycan and Collagen Metabolism in the Kidneys in Diabetes Mellitus: Clinical and Pathogenetic Mechanisms and Laboratory Markers**Morozenko D. V., Yeromenko R. F., Gliebova K. V., Timoshenko O. P., Zakharyev A. V.**

Abstract. The article considers the issue of disorders of connective tissue metabolism in diabetes mellitus. Glycosylation of structural components of connective tissue and glucose toxicity have been found to determine the pathogenesis of late complications of diabetes mellitus.

The most common concept of the pathogenesis of diabetes is metabolic, according to which all variants of diabetes mellitus, including blood vessels, their basement membrane, are associated with primary disorders of lipid, glycoprotein, protein and carbohydrate metabolism due to complete or partial insufficiency. It has been found that the formation of interstitial fibrosis in the kidneys of patients with diabetes begins in the preclinical stages of diabetic nephropathy.

The leading cause of interstitial fibrogenesis is hyperglycemia; exacerbate proteinuria fibrosis, activation of the renin-angiotensin system, chronic inflammation and the formation of myofibroblasts in the interstitium. According to the results of the study of aspects of early diagnosis of kidney damage in type 1 diabetes mellitus, it was found that the development of diabetic nephrosclerosis is characterized by qualitative and quantitative

changes in collagen composition in the glomeruli and interstitium, rebalance between collagen synthesis and breakdown, glycosaminoglycans, increased synthesis of fibrogenic growth factors and oxidative modification of proteins.

The formation of diabetic nephropathy in patients with diabetes is also characterized by the accumulation of collagen types IV and VI, the appearance of interstitial collagen types III and I in the glomeruli, as well as the accumulation of collagen of all types in tubulointerstitium.

Quantitative and qualitative characteristics of sulfated glycosaminoglycans of urine in human diabetes indicated different degrees of development of diabetic nephropathy. Glycosaminoglycans hyperexcretion was observed in patients with diabetes mellitus without proteinuria. In patients with microalbuminuria, glycosaminoglycans hyperexcretion was even more pronounced. It was also found that in diabetes, the total excretion of sulfated glycosaminoglycans in the urine doubles.

Conclusion. Thus, in diabetes mellitus, an important pathogenetic link in the violation of the morpho-functional state of the kidneys is the degradation of collagen and proteoglycans of the basement membranes of the glomeruli, as well as interstitial fibrosis. This is reflected in changes in urinary glycosaminoglycans excretion, in particular heparansulfate and chondroitin sulfate, which may serve as a marker of proteoglycan metabolism disorders in the kidneys. Patients with diabetes also have an increase in the urine of hydroxyproline, which indicates an increase in the intensity of collagen metabolism in patients.

Keywords: diabetes mellitus, nephropathy, collagen, proteoglycans, heparansulfate.

The authors of this study confirm that the research and publication of the results were not associated with any conflicts regarding commercial or financial relations, relations with organizations and/or individuals who may have been related to the study, and interrelations of coauthors of the article.

Стаття надійшла 03.10.2020 р.

Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування