

Уровень в сыворотке и почечная экспрессия молекул межклеточной адгезии ICAM-1 у больных с диабетической нефропатией

И.А. Бондарь¹, В.В. Климонтов¹, А.П. Надеев²

¹Кафедра эндокринологии (зав. – проф. И.А. Бондарь),

²Кафедра патологической анатомии (зав. – академик РАМН В.А. Шкурупий)
Новосибирского государственного медицинского университета

Диабетическая нефропатия (ДН) – одно из наиболее частых и прогностически неблагоприятных осложнений сахарного диабета (СД). В последние годы ДН заняла ведущую позицию среди причин терминальной почечной недостаточности в развитых странах. В Российской Федерации дополнительные прямые расходы на лечение одного пациента с начальными стадиями ДН составляют 245 \$ в год, при наличии ХПН – 2012 \$ в год (без учета расходов на гемодиализ и трансплантацию почки). При использовании последних методов стоимость лечения может достигать 45 тыс. \$ в год [1].

Ведущими факторами, определяющими развитие и прогрессирование ДН, признаны гипергликемия и связанные с ней метаболические расстройства [2]. Наряду с этим, в последние годы обсуждается роль воспалительных реакций в формировании данного осложнения. Показана роль мигрирующих в почки провоспалительных клеток, прежде всего моноцитов/макрофагов, в развитии гломерулярного и интерстициального фиброза при СД [3–6]. Миграция мононуклеаров и реализация их активности в почках осуществляются в тесной кооперации с резидентными клетками и внеклеточным матриксом. Важнейшую роль при этом играют цитокины и молекулы адгезии [5, 7–9].

Среди адгезивных белков большое внимание привлекли молекулы межклеточной адгезии ICAM-1. Они обеспечивают фиксацию лейкоцитов на поверхности эндотелия и их последующий выход из сосудистого русла в ткань. Данный процесс определяется взаимодействием ICAM-1 с β_2 -интегринами лейкоцитов [10]. Экспрессия ICAM-1 обнаружена на многих типах клеток, включая эндотелиоциты, гранулоциты, макрофаги, фибробласты и др. В организме ICAM-1 существует в мембрано-связанной и растворимой форме. Последняя (sICAM-1) обнаруживается в крови и других биологических жидкостях.

При ряде заболеваний почек показана зависимость между изменениями уровня sICAM-1 в крови и почечной экспрессией ICAM-1 [11]. Определения sICAM-1 у больных СД немногочисленны, их результаты не позволяют сделать однозначный вывод о связи уровня sICAM-1 с выраженностью осложнений СД [12–15]. Экспрессия ICAM-1 в почках больных СД не изучена.

Целью настоящего исследования являлось изучение уровня sICAM-1 в сыворотке крови, а также экспрессии ICAM-1 в почках у больных СД 1 с различными стадиями нефропатии.

Материалы и методы исследования

Обследовали 63 больных СД 1 (22 мужчин и 41 женщину, в возрасте 16–54 лет ($29,0 \pm 9,7$ лет)) при длительности заболевания от 1 мес до 34 лет ($8,5 \pm 8,0$ лет). В исследование не включались больные с кетоацидозом, патологией почек недиабетического генеза, с обострением сопутствующих заболеваний. Исследовали суточную протеинурию, альбуминурию, мочевой осадок, креатинин крови с расчетом скорости клубочковой фильтрации (СКФ) по Cockcroft-Gault, УЗИ почек, проводили суточное мониторирование артериального давления (СМАД). Нормальная экскреция альбумина с мочой (ЭАМ) выявлена у 23 обследованных (1-я группа), у 29 зафиксирована микроальбуминурия (2-я группа), у 11 – протеинурия (3-я группа). Нарушение клиренса креатинина имело место у 7 больных 3-й группы. Клинико-лабораторная характеристика групп представлена в таблице 1. Пациенты с выраженной нефропатией в целом были несколько старше, имели большую длительность СД, более высокие показатели гликемии натощак, протеинурии, креатинина, меньшую СКФ и более высокие показатели АД по сравнению с больными других групп.

Определение концентрации sICAM-1 в сыворотке крови осуществляли методом иммуноферментного анализа с помощью коммерческих наборов Bendek Medsystems, Biosource (Бельгия) с использованием планшеточного ридера «BioRad 680» (BioRad, США) и программного обеспечения Zemfira. Исследования выполнены в гормональной лаборатории ООО «Лабораторная диагностика» (зав. лабораторией – к.м.н. В.В. Романов). Результаты определения sICAM-1 сравнивали с контрольной группой, в которую вошли 10 здоровых лиц (7 мужчин и 3 женщины) 18–44 лет (средний возраст $28,8 \pm 9,5$ лет).

Типирование ICAM-1 в биоптатах почек проведено у 15 пациентов (5 мужчин и 10 женщин в возрасте 16–41 года, с длительностью СД от 3 мес до 12 лет

(в среднем $4,1 \pm 3,3$ лет). ЭАМ у трех обследованных находилась в диапазоне нормальных значений, у восьми – в диапазоне микроальбуминурии, у одной пациентки выявлена протеинурия ($0,8$ г/сут). Все больные имели нормальный клиренс креатинина (СКФ от $62,6$ до $130,6$ мл/мин). Пункционная нефробиопсия выполнялась для оценки выраженности и характера поражения почек при наличии одного или нескольких факторов риска ДН: большая длительность СД, микроальбуминурия, диабетическая ретинопатия и/или артериальная гипертензия. Процедура выполнялась под контролем УЗИ в отделении ультразвуковой диагностики (зав. – А.В. Сасин) Новосибирской Государственной областной клинической больницы. Пациенты давали письменное информированное согласие на проведение биопсии.

Локализацию ICAM-1 в почечных структурах исследовали методом иммуногистохимического типирования с помощью моноклональных антител к CD54 фирмы «Novocastra Laboratories Ltd» (Великобритания). Выраженность иммуногистохимической реакции оценивали полуколичественно. В качестве контроля использовали почки 15 здоровых лиц (5 мужчин и 5 женщин), 25–42 года (средний возраст $33,2 \pm 8,1$ лет), погибших от черепно-мозговых травм (автокатастрофы). При судебно-медицинском исследовании этих лиц не выявлено признаков хронических заболеваний, отравлений, травматических и иных повреждений почек. Образцы почек забирали не позднее 24 ч от момента биологической смерти.

Протокол исследования одобрен этическим комитетом Новосибирского государственного медицинского университета (протокол заседания № 1/11 от 16.11.2005 г.).

Статистическая обработка проведена с использованием пакета STATISTICA 6.0. Использованы дисперсионный анализ, корреляционный анализ, многофакторный регрессионный пошаговый анализ. Для оценки межгрупповых различий применяли *t*-критерий Стьюдента (для двух независимых групп) или ANOVA (для трех или более групп). Критический уровень значимости при проверке статистических гипотез принимали равным 0,05. Данные представлены как средние и стандартные отклонения ($M \pm SD$).

Результаты и их обсуждение

Уровень sICAM-1 в крови у больных СД составил $347,2 \pm 126,1$ нг/мл (153 – 812 нг/мл), в контрольной группе – $268,3 \pm 63,2$ нг/мл (170 – 375 нг/мл). Средний уровень sICAM-1 у больных оказался значимо выше контроля ($p=0,02$).

Зависимость уровня sICAM-1 от стадии ДН представлена на рис. 1. У пациентов с нормоальбуминурией содержание sICAM-1 практически не отличалось от такового у здоровых лиц ($p=0,20$). У больных с микроальбуминурией зафиксирована тенденция к повыше-

нию уровня молекулы адгезии, хотя и не достигшая степени статической значимости ($p=0,07$). Достоверное повышение уровня sICAM-1 имело место у больных с протеинурией ($p=0,003$).

Больные с артериальной гипертензией имели более высокие значения sICAM-1 по сравнению с остальными пациентами ($379,8 \pm 129,2$ и $319,4 \pm 118,2$ нг/мл соответственно, $p=0,04$). Содержание sICAM-1 положительно коррелировало с величиной среднесуточного диастолического АД, с индексом времени диастолической артериальной гипертензии ($r=0,39$; $p=0,04$ и $r=0,38$; $p=0,05$ соответственно), но не с параметрами систолического АД.

Высокий уровень sICAM-1 был характерен для больных с ранним развитием и быстрым прогрессированием нефро- и ретинопатии ($371,4 \pm 156,3$ нг/мл, $n=21$, $p=0,05$). Нормальное содержание молекулы адгезии выявлено при медленном развитии микроангиопатий ($263,2 \pm 64,1$ нг/мл). Наличие сопутствующей патологии не оказало влияния на уровень sICAM-1. Не отмечено различий в уровне sICAM-1 в зависимости от курения и особенностей терапии.

При изучении связи между уровнем sICAM-1 и качеством контроля гликемии наименьшие значения sICAM-1 выявлены у пациентов с хорошо компенсированным СД ($303,6 \pm 100,7$ нг/мл, $n=14$; отличия от контроля незначительны: $p=0,35$). Если целевой уровень гликемии не был достигнут, то содержание sICAM-1 значимо превышало контроль ($355,8 \pm 132,6$ нг/мл, $n=41$, $p=0,05$). Наибольшие уровни sICAM-1 зафиксированы у больных с лабильным диабетом, резкими колебаниями гликемии в течение суток ($387,3 \pm 123,3$ нг/мл, $n=8$, $p=0,02$). Уровень sICAM-1 положительно коррелировал с концентрацией глюкозы натощак ($r=0,30$; $p=0,02$) и с постпрандиальной гликемией ($r=0,34$; $p=0,007$).

Не установлено значимых корреляций между содержанием sICAM-1 и возрастом больных ($r=0,16$; $p=0,01$), длительностью СД ($r=-0,09$; $p=0,01$), суточной дозой инсулина ($r=0,02$; $p=0,01$), уровнем фибриногена ($r=-0,02$; $p=0,01$), лейкоцитов ($r=0,20$; $p=0,01$) и СОЭ ($r=0,21$; $p=0,01$).

При исследовании биоптатов почек выявлены изменения, свойственные начальным стадиям ДН: гипертрофия и гиперклеточность клубочков, очаговое расширение мезангия, расширение просвета и утолщение стенок капиллярных петель, сужение просвета капсулы, утолщение ее париетального листка, дистрофические и атрофические изменения эпителия канальцев, начальные этапы склероза интерстиция и артериол. У двух больных выявлено полное замещение отдельных клубочков соединительной тканью. Объемная доля мезангия (соотношение мезангий/клубочек) составила в среднем $22,8 \pm 4,8\%$ ($13,1$ – $30,8\%$).

Иммуногистохимическое исследование с помощью антител к CD54 не выявило положительной реакции на ICAM-1 в препаратах почек контрольной группы.

Таблица 1

Характеристика групп больных СД 1 с различными стадиями ДН			
Показатель	Группы больных		
	1-я (n=23)	2-я (n=29)	3-я (n=11)
Возраст, годы	26,9±8,4	28,1±9,4	34,9±10,2*
Длительность СД, годы	4,0±4,0	9,2±7,9*	17,1±8,6**
Доза инсулина, ЕД/кг/сут	0,67±0,23	0,63±0,18	0,64±0,13
HbA1c, %	9,6±2,4	9,5±2,0	10,7±2,7
Гликемия натощак, ммоль/л	8,5±2,7	9,8±3,2	11,1±3,6*
Гликемия через 2 часа после еды, ммоль/л	9,0±2,3	9,8±2,9	10,7±2,2
Креатинин крови, мкмоль/л	79,5±12,6	82,3±12,1	268,2±225,5**
СКФ, мл/мин	110,4±29,4	100,6±19,5	49,0±35,7**
АД систолическое среднесуточное, мм рт. ст.	145,3±14,6	111,5±10,4	135,9±20,4**
АД диастолическое среднесуточное, мм рт. ст.	76,7±8,1	75,8±6,9	88±12,3**
Индекс времени систолической гипертензии, %	21,3±28,4	7,8±12,6	43,4±43,7**
Индекс времени диастолической гипертензии, %	22,4±25,9	22,0±21,9	55±43,3**

Примечание: звездочками помечены значимые ($p<0,05$) различия:

* – с 1-й группой больных,

** – с 1-й и 2-й группами.

Присутствие ICAM-1 в клубочках обнаружено у 7 из 15 больных СД. Реакция во всех случаях была слабopоложительной, ICAM-1 выявлялись в отдельных клубочках на периферии капиллярных петель. Наиболее часто присутствие ICAM-1 обнаруживалось в канальцах: в 8 случаях реакция оказалась положительной (отчетливое окрашивание всех канальцев в препарате), в 5 случаях – слабopоложительной (частичное окрашивание отдельных канальцев) и только в 2 случаях – отрицательной. Пример положительной иммуногистохимической реакции на ICAM-1 в клубочке и канальцах почки у больного с СД представлен на рис. 2.

Большинство пациентов с положительной реакцией на ICAM-1 имели повышенную ЭАМ: у 4 выявлена микроальбуминурия, у 1 – протеинурия; нормoальбуминурия сохранялась у 2 обследованных. Среди пациентов с отрицательной реакцией на ICAM-1 нормальная ЭАМ зафиксирована у 5 пациентов, микроальбуминурия – у 3. Различий по фильтрационной функции почки между выделенными подгруппами не найдено (табл. 2). Больные с положительной реакцией на ICAM-1 в клубочках имели более высокие цифры мониторингового

систолического и диастолического АД и более высокий индекс времени диастолической гипертензии. Кроме того, у этих больных зарегистрированы более высокие показатели гликемии натощак. Не выявлено какой-либо взаимосвязи между наличием ICAM-1 и возрастом больных, дозой инсулина, длительностью СД. Обращает на себя внимание возможность появления ICAM-1 в клубочках при небольшой длительности заболевания (в наших наблюдениях наименьший срок от манифестации СД составлял 7 мес). Прослеживалась тенденция к увеличению объема мезангия у больных с положительной реакцией на молекулы адгезии в клубочках в сравнении с остальными пациентами ($24,4\pm2,3$ и $20,9\pm6,5$ соответственно, $p=0,2$).

При сопоставлении уровня ICAM-1 в почках с концентрацией растворимой формы этих молекул в сыворотке крови оказалось, что больные с положительной реакцией на ICAM-1 в клубочках имели достоверно более высокий уровень циркулирующих молекул адгезии по сравнению с пациентами с отрицательной иммуногистохимической реакцией ($391,6\pm96,7$ и $266,6\pm63,3$, $p=0,02$).

Положительная реакция на ICAM-1 в канальцах, зафиксированная у большинства обследованных пациентов, наблюдалась при длительности СД от 7 мес до 12 лет. Взаимосвязи выраженности реакции в канальцах с возрастом больных, дозой инсулина, уровнем АД, креатинина, СКФ не установлено. Микроальбуминурия на нижней границе диапазона ($31,6$ мг/сут) выявлена у одной больной с отрицательной реакцией на ICAM-1. Четыре пациента со слабopоложительной реакцией на ICAM-1 имели нормальную ЭАМ, у 1 выявлена микроальбуминурия. Среди пациентов с положительной реакцией нормальная ЭАМ зафиксирована у 2, микроальбуминурия – у 5, протеинурия – у 1. Уровень гликемии натощак у больных с положительной реакцией на

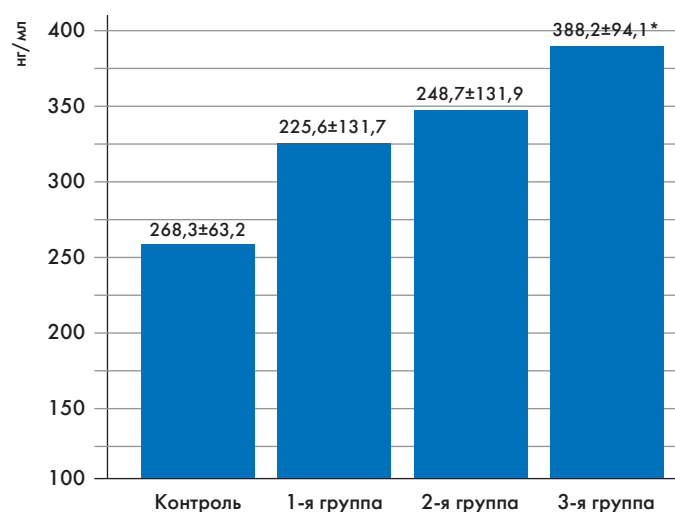


Рис. 1. Содержание sICAM-1 в сыворотке крови у больных СД 1 в зависимости от выраженности ДН. Примечание: звездочка – значимые ($p=0,003$) отличия от контроля

Таблица 2

Сравнительная характеристика больных СД 1 с положительной и отрицательной реакцией на ICAM-1 в почечных клубочках			
Параметр	Реакция на ICAM-1		p
	Положительная (n=7)	Отрицательная (n=8)	
Возраст, годы	30,4±5,4	25,3±7,9	0,17
Длительность СД, годы	4,1±2,9	4,1±3,8	0,99
Доза инсулина, ЕД/кг/сут	0,62±0,13	0,62±0,22	0,93
HbA1c, %	9,5±2,9	9,4±2,9	0,93
Гликемия натощак, ммоль/л	11,1±2,3	7,9±3,6	0,05
Гликемия через 2 ч после еды, ммоль/л	9,8±1,8	8,0±2,6	0,15
Креатинин крови, мкмоль/л	83,9±14,6	78,9±8,7	0,43
СКФ, мл/час	101,8±18,5	98,5±23,4	0,76
АД систолическое среднесуточное, мм рт. ст.	125,5±12,8	107,7±8,1	0,009
АД диастолическое среднесуточное, мм рт. ст.	81,8±7,61	72,8±5,3	0,02
Индекс времени систолической гипертензии, %	21,9±29,6	4,4±7,9	0,16
Индекс времени диастолической гипертензии, %	1,7±30,6	15,8±9,2	0,05

ICAM-1 оказался выше, чем у пациентов со слабоположительной реакцией ($10,8 \pm 2,4$ и $7,0 \pm 3,3$ ммоль/л, $p=0,05$). Гликемия после еды показала аналогичную тенденцию ($9,3 \pm 2,9$ и $7,3 \pm 1,4$ ммоль/л, $p=0,13$).

Прослеживался очевидный параллелизм в изменении уровня ICAM-1 в клубочках и канальцах. У пациентов с отрицательной и слабоположительной реакцией на ICAM-1 в канальцах, за исключением одного случая, ICAM-1 в клубочках не выявлялись. Напротив, у 6 из 8 пациентов с положительной реакцией на ICAM-1 в канальцах данные молекулы выявлялись и в клубочках.

Проведенные исследования свидетельствуют о том, что развитие ДН у больных СД 1 сопровождается заметным увеличением содержания растворимой формы sICAM-1 в сыворотке крови и усилением синтеза ICAM-1 в клубочках и канальцах почек.

Известно, что sICAM-1 появляются в сыворотке в результате протеолиза и слияния с ICAM-1-позитивных клеток. Ранее в экспериментах показано возрастание синтеза ICAM-1 в эндотелии при воздействии высокого уровня глюкозы [16, 17]. В работе М.В. Шестаковой и соавт. [18] показано увеличение экспрессии ICAM-1 на гранулоцитах и лимфоцитах крови у больных СД 1, имеющих протеинурию. Можно предположить, что источниками избыточного количества

циркулирующих sICAM-1 у больных СД являются клетки сосудистого эндотелия и лейкоциты крови.

Основным фактором, определяющим повышение sICAM-1 в кровотоке, оказался уровень гликемии. Ранее было показано, что улучшение контроля гликемии на фоне интенсивной инсулинотерапии у больных СД 2 сопровождается снижением концентрации молекул адгезии в крови [19]. Это согласуется с результатами экспериментальных работ, показавших стимулирующее влияние супрафизиологических количеств глюкозы на экспрессию молекул адгезии в эндотелиальных клетках [16, 17]. Установлено, что воздействие избытка глюкозы приводит к увеличению адгезии моноцитов [20] и нейтрофилов [16] к сосудистому эндотелию. Аналогичные эффекты оказывают гликированные белки [21]. Таким образом, стимулируя синтез молекул адгезии, гипергликемия запускает развитие иммунновоспалительных реакций в сосудах.

В связи с этим увеличение содержания sICAM-1 в сыворотке крови можно использовать как маркер интенсивности хронического сосудистого воспаления у больных СД. Клиническая значимость данного параметра определяется его тесной взаимосвязью с прогрессированием микроангиопатий. Поскольку содержание sICAM-1 не коррелирует с «традиционными» маркерами воспаления (такими, как количество лейкоцитов, СОЭ и фибриноген), его исследование имеет самостоятельное диагностическое значение.

Как показали наши исследования, уровень sICAM-1 в кровотоке у больных СД 1 в определенной степени отражает активацию синтеза ICAM-1 в клубочках почек. Повышение количества ICAM-1 в почках, однако, обнаруживалось на более ранних стадиях ДН, чем

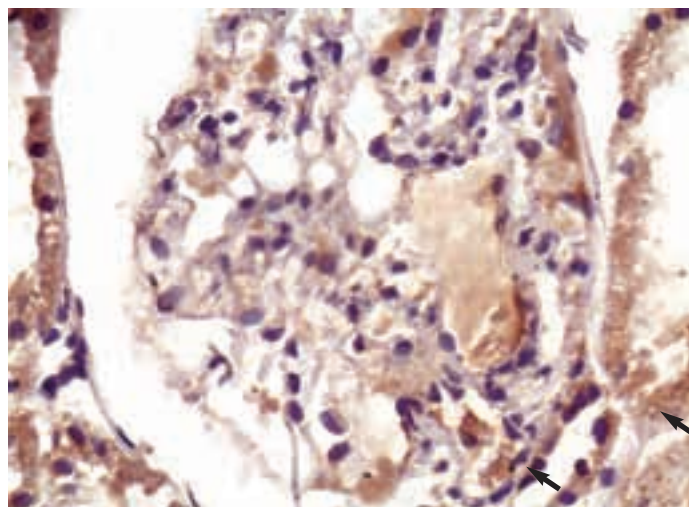


Рис. 2. Иммуногистохимическое окрашивание ICAM-1 в почке при СД. Реакция с моноклональными антителами к CD-54. Ув. 40.

Б-ной Л., 28 лет. Длительность СД 9 лет. Альбуминурия 35 мг/сут. Стрелки – CD-54-содержащие гранулы в цитоплазме клубочковых и канальцевых клеток

изменения уровня sICAM-1 в кровотоке. Появление ICAM-1 в клубочках и канальцах почек в количествах, выявляемых иммуногистохимическим методом, зафиксировано нами на стадии микроальбуминурии, а в некоторых случаях даже при нормальной экскреции альбумина с мочой.

Полученные данные согласуются с результатами работ, в которых обнаружена повышенная экспрессия ICAM-1 в клубочках [22–25] и тубулоинтерстиции почек [23, 25] на различных экспериментальных моделях СД. Известно, что активация синтеза молекул адгезии является характерным признаком целого ряда заболеваний почек, в патогенезе которых присутствует воспалительный компонент. Повышенная экспрессия ICAM-1 в клубочках обнаружена при различных морфологических формах гломерулонефритов [26, 27], васкулите Шенляйн–Геноха, люпус-нефрите [26]. Активацию экспрессии ICAM-1 в канальцах и/или интерстиции наблюдали при гломерулонефритах [26], тубулоинтерстициальных нефритах [28], реакции отторжения почечного трансплантата [29]. Таким образом, активация синтеза адгезивных белков носит характер универсальной реакции. Вместе с тем факторы, запускающие эту реакцию при разных формах патологии различны.

Проведенные исследования показали взаимосвязь между качеством контроля гликемии и уровнем ICAM-1 в почках. Это соответствует представлениям о том, что гипергликемия является наиболее вероятной пусковой причиной активации синтеза ICAM-1 в почках при СД. *In vitro* показано, что высокий уровень глюкозы приводит к возрастанию продукции ICAM-1 в эндотелиальных [30] и мезангиальных [31] клетках. Помимо гипергликемии, синтез ICAM-1 в мезангиоцитах может запускать оксидативный стресс [32], а также механическое напряжение в условиях внутриклубочковой гипертензии [33].

Гиперэкспрессия молекул адгезии является необходимым условием привлечения в почки мононуклеарных провоспалительных клеток. Возрастание их числа в клубочках и интерстиции почек при СД зафиксирова-

но в ряде клинических [3, 5] и экспериментальных [6, 22, 23, 25, 34, 35] работ. Инфильтрирующие почки провоспалительные клетки могут включаться в патогенез нефросклероза, вырабатывая фиброгенные факторы роста и цитокины. При СД макрофагальная инфильтрация почечных клубочков и канальцев взаимосвязана с выраженностью фиброза, альбуминурией, артериальной гипертензией и функцией почек [3, 6]. В эксперименте показано, что нейтрализующие ICAM-1 антитела препятствуют развитию макрофагальной инфильтрации клубочков при СД [7]. Мыши линии db/db (модель СД 2) с «нокаутированным» геном ICAM-1, в значительной степени «защищены» от развития нефропатии: у них медленнее нарастает альбуминурия, менее выражены лейкоцитарная инфильтрация и морфологические изменения в клубочках и канальцах, медленнее развивается нефросклероз [8]. Это позволяет рассматривать ICAM-1 в качестве одного из медиаторов, участвующих в развитии ДН.

Дальнейшее изучение роли воспалительных реакций в формировании ДН представляется перспективным для изучения механизмов развития и разработки новых подходов к лечению этого грозного осложнения.

Выводы

1. Выявлена активация синтеза молекул межклеточной адгезии ICAM-1 в почках и повышение растворимой формы данных молекул (sICAM-1) в сыворотке крови у больных СД 1.
2. Активация синтеза ICAM-1 в канальцах и клубочках почек наблюдается на самых ранних стадиях нефропатии, даже при небольшой длительности СД.
3. Повышение уровня sICAM-1 в крови наиболее характерно для клинически выраженных стадий ДН.
4. Активация синтеза ICAM-1 при СД связана с качеством гликемического контроля, степенью альбуминурии, наличием артериальной гипертензии.
5. Изменения экспрессии ICAM-1 в почках и их уровня в кровотоке подтверждают роль воспалительных реакций в формировании ДН.

Литература

1. Сунцов Ю.И., Дедов И.И. Государственный регистр больных сахарным диабетом – основная информационная система для расчета экономических затрат государства на сахарный диабет и их прогнозирование. // Сахарный диабет 2005; 2: 2-5.
2. Дедов И.И., Шестакова М.В. Диабетическая нефропатия. М.: Универсум Паблшинг; 2000.
3. Furuta T., Saito T., Ootaka T. et al. The role of macrophages in diabetic glomerulosclerosis. // Am J Kidney Dis 1993; 21 (5): 480-485.
4. Mezzano S., Droguett A., Burgos M.E. et al. Renin-angiotensin system activation and interstitial inflammation in human diabetic nephropathy. // Kidney Int Suppl 2003; 86: S64-S70.
5. Mezzano S., Aros C., Droguett A. et al. NF-kappaB activation and overexpression of regulated genes in human diabetic nephropathy. // Nephrol Dial Transplant 2004; 19 (10): 2505-2512.
6. Chow F., Ozols E., Nikolic-Paterson D.J. et al. Macrophages in mouse type 2 diabetic nephropathy: correlation with diabetic state and progressive renal injury. // Kidney Int 2004; 65 (1): 116-128.
7. Sugimoto H., Shikata K., Hirata K. et al. 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; 46: 2075-2081.
8. Chow F.Y., Nikolic-Paterson D.J., Ozols E. et al. Intercellular adhesion molecule-1 deficiency is protective against nephropathy in type 2 diabetic db/db mice. // J Am Soc Nephrol 2005; 16 (6): 1711-1722.
9. Chow F.Y., Nikolic-Paterson D.J., Ozols E. et al. Monocyte chemoattractant protein-1 promotes the development of diabetic renal injury in streptozotocin-treated mice. // Kidney Int 2006; 69 (1): 73-80.
10. Пальцев М.А., Иванов А.А., Северин С.Е. Межклеточные взаимодействия. М: Медицина; 2003.
11. Lhotta K., Schlögl A., Kronenberg F. et al. Soluble intercellular adhesion molecule-1 (ICAM-1) in serum and urine: correlation with renal expression of ICAM-1 in patients with kidney disease. // Clin Nephrol 1997; 48 (2): 85-91.
12. Fasching P., Veitl M., Rohac M. et al. Elevated concentrations of circulating adhesion molecules and their association with microvascular complications in insulin-dependent diabetes mellitus. // J Clin Endocrinol Metab 1996; 81 (12): 4313-4317.
13. Guler S., Cakir B., Demirbas B. et al. Plasma soluble intercellular adhesion molecule 1 levels are increased in type 2 diabetic patients with nephropathy. // Horm Res 2002; 58 (2): 67-70.
14. Boulbou M.S., Koukoulis G.N., Makri E.D. et al. Circulating adhesion molecules levels in type 2 diabetes mellitus and hypertension. // Int J Cardiol 2005; 98 (1): 39-44.
15. Nelson C.L., Karschikus C.S., Dragicevic G. et al. Systemic and vascular inflammation is elevated in early IgA and type 1 diabetic nephropathies and relates to vascular disease risk factors and renal function. // Nephrol Dial Transplant 2005 20 (11): 2420-2426.
16. Omi H., Okayama N., Shimizu M. et al. Participation of high glucose concentrations in neutrophil adhesion and surface expression of adhesion molecules on cultured human endothelial cells: effect of antidiabetic medicines. // J Diabetes Complications 2002; 16 (3): 201-208.
17. Altannavch T.S., Roubalova K., Kucera P., Andel M. Effect of high glucose concentrations on expression of ELAM-1, VCAM-1 and ICAM-1 in HUVEC with and without cytokine activation. // Physiol Res 2004; 53 (1): 77-82.
18. Шестакова М.В., Кочемасова Т.В., Горелышева В.А. и др. Роль молекул адгезии (ICAM-1 и Е-селектина) в развитии диабетических микроангиопатий. // Тер архив 2002; 6: 24-27.
19. Albertini J.P., Valensi P., Lormeau B. et al. Elevated concentrations of soluble E-selectin and vascular cell adhesion molecule-1 in NIDDM. Effect of intensive insulin treatment. // Diabetes Care 1998; 21 (6): 1008-1013.
20. Manduteanu I., Voinea M., Serban G., Simionescu M. High glucose induces enhanced monocyte adhesion to valvular endothelial cells via a mechanism involving ICAM-1, VCAM-1 and CD18. // Endothelium 1999; 6 (4): 315-324.
21. Desfaits A.C., Serri O., Renier G. Gliclazide reduces the induction of human monocyte adhesion to endothelial cells by glycated albumin. // Diabetes Obes Metab 1999; 1 (2): 113-120.
22. Sassy-Prigent C., Heudes D., Mandet C. Early glomerular macrophage recruitment in streptozotocin-induced diabetic rats. // Diabetes 2000; 49 (3): 466-475.
23. Usui H., Shikata K., Matsuda M. et al. HMG-CoA reductase inhibitor ameliorates diabetic nephropathy by its pleiotropic effects in rats. // Nephrol Dial Transplant 2003; 18: 265-272.
24. Lee F.T., Cao Z., Long D.M. et al. Interactions between angiotensin II and NF-kappaB-dependent pathways in modulating macrophage infiltration in experimental diabetic nephropathy. // J Am Soc Nephrol 2004; 15 (8): 2139-2151.
25. Qi X.M., Wu G.Z., Wu Y.G. et al. Renoprotective Effect of Breviscapine through Suppression of Renal Macrophage Recruitment in Streptozotocin-Induced Diabetic Rats. // Nephron Exp Nephrol 2006; 104 (4): e147-e157.
26. Lhotta K., Neumayer H.P., Joannidis M. et al. Renal expression of intercellular adhesion molecule-1 in different forms of glomerulonephritis. // Clin Sci (Lond) 1991; 81 (4): 477-481.
27. Nguyen T.T., Shou L., Funabiki K. et al. Correlations among expression of glomerular intercellular adhesion molecule 1 (ICAM-1), levels of serum soluble ICAM-1, and renal histopathology in patients with IgA nephropathy. // Am J Nephrol 1999; 19 (4): 495-499.
28. Shappell S.B., Mendoza L.H., Gupinar T. et al. Expression of adhesion molecules in kidney with experimental chronic obstructive uropathy: the pathogenic role of ICAM-1 and VCAM-1. // Nephron 2000; 85 (2): 156-166.
29. Andersen C.B., Blæhr H., Ladefoged S., Larsen S. Expression of the intercellular adhesion molecule-1 (ICAM-1) in human renal allografts and cultured human tubular cells. // Nephrol Dial Transplant 1992; 7 (2): 147-154.
30. Baumgartner-Parzer S.M., Wagner L., Pettermann M. et al. Modulation by high glucose of adhesion molecule expression in cultured endothelial cells. // Diabetologia 1995; 38 (11): 1367-1370.
31. Park C.W., Kim J.H., Lee J.H. et al. High glucose-induced intercellular adhesion molecule-1 (ICAM-1) expression through an osmotic effect in rat mesangial cells is PKC-NF-kappa B-dependent. // Diabetologia 2000; 43 (12): 1544-1553.
32. Satriano J.A., Banas B., Luckow B. et al. Regulation of RANTES and ICAM-1 expression in murine mesangial cells. // J Am Soc Nephrol 1997; 8 (4): 596-603.
33. Riser B.L., Varani J., Cortes P. et al. Cyclic stretching of mesangial cells up-regulates intercellular adhesion molecule-1 and leukocyte adherence: a possible new mechanism for glomerulosclerosis. // Am J Pathol 2001; 158 (1): 11-17.
34. Tone A., Shikata K., Sasaki M. et al. Erythromycin ameliorates renal injury via anti-inflammatory effects in experimental diabetic rats. // Diabetologia 2005; 48 (11): 2402-2411.
35. Biswas S.K., Lopes de Faria J.B. Hypertension induces oxidative stress but not macrophage infiltration in the kidney in the early stage of experimental diabetes mellitus. // Am J Nephrol 2006; 26 (5): 415-422.