

while allele T and genotype TT did as risk factors: $\chi^2=17,33$; $p=0,0002$; OR=1,87, 95% CI: 1,39—2,53; genotype TT OR=2,39, 95% CI: 1,52—3,76.

Conclusions. We conclude that T2D patients might have genetic susceptibility to CKD development caused by polymorphism rs5219 of *KCNJ11* gene with protective role of allele C and genotype CC and risk allele/genotype is T/TT.

KEYWORDS

Chronic kidney disease; type 2 diabetes; *KCNJ11* gene.

ПОЛИМОРФНЫЙ МАРКЕР RS5219 ГЕНА *KCNJ11* ПОКАЗАЛ ДОСТОВЕРНУЮ АССОЦИАЦИЮ СО СКОРОСТЬЮ КЛУБОЧКОВОЙ ФИЛЬТРАЦИИ ПРИ ХРОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ ПОЧЕК У ПАЦИЕНТОВ С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2-ГО ТИПА

А.В. Железнякова¹, О.К. Викулова¹,
С.А. Савельева¹, В.В. Носиков², М.В. Шестакова¹

¹ФГБУ «Эндокринологический научный центр» Минздрава России, Москва, Российская Федерация

²ГНЦ РФ ФГУП Государственный научно-исследовательский институт генетики и селекции промышленных микроорганизмов, Москва, Российская Федерация

Хроническая болезнь почек (ХБП) является одним из самых серьезных осложнений сахарного диабета (СД), при терминальных стадиях которого требуется лечение метадами заместительной почечной терапии. Поиск маркеров генетической предрасположенности к ХБП представляет особую клиническую значимость для снижения частоты прогрессирования за счет возможности прогнозирования патологии на раннем доклиническом этапе, когда начальные патологические изменения потенциально обратимы. В связи с чем целью исследования было изучить ассоциацию полиморфного маркера гена, вовлеченного в процессы секреции инсулина, с основным маркером ХБП — скоростью клубочковой фильтрации (СКФ) у больных СД2. Продукт гена *KCNJ11* — белок Kir6,2 — является одной из двух субъединиц АТФ-зависимых калиевых каналов. Маркер rs5219 гена *KCNJ11* ассоциирован с различными фенотипами нарушений углеводного обмена: от гиперинсулинемии до снижения секреции инсулина при СД2. Данный тип калиевых каналов найден в клетках гладкой мускулатуры сосудов, что указывает на патогенетическую связь данного маркера с патологией почек.

Материал и методы. Обследованы 444 пациента с СД2. Исследовали ПМ rs5219 гена *KCNJ11*. Идентификация аллелей проводилась методом полимеразной цепной реакции. Распределение частот генотипов оценивали в группах с наличием и отсутствием ХБП ($n=123/321$), оцененной по СКФ (MDRD) $<$ и ≥ 60 мл/мин/1,73 м². Статистический анализ проводили с использованием χ^2 и отношения шансов (OR). Достоверными считали различия при $p<0,05$. Исследование было одобрено локальным этическим комитетом, информированное согласие получено от всех пациентов.

Результаты. В группах были проанализированы основные клинические показатели: пол, возраст, уровень HbA_{1c}, показатели липидного обмена и артериального давления, индекс массы тела. Выявлены достоверные различия в распределении аллелей/генотипов маркера rs5219 гена *KCNJ11* в группах с наличием и отсутствием ХБП. Аллель С и генотип СС снижает риск развития ХБП, ока-

зываая защитное действие OR=0,53 (95% ДИ 0,40—0,72) и OR=0,46 (95% ДИ 0,27—0,79) соответственно. В то время как аллель T и генотип TT встречался чаще в группе пациентов со сниженной СКФ, он предрасполагает к развитию ХБП $\chi^2=17,33$; $p=0,0002$; OR=1,87 (95% ДИ 1,39—2,53); генотип TT OR=2,39 (95% ДИ 1,52—3,76).

Выводы. По данным нашего исследования, развитие ХБП у пациентов с СД2 генетически детерминировано и ассоциировано с ПМ rs5219 гена *KCNJ11* со снижением СКФ, где генотип СС имеет защитные факторы, а генотип TT оказывает предрасполагающее влияние на развитие патологии.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА

Хроническая болезнь почек; сахарный диабет 2-го типа; ген *KCNJ11*.



doi: 10.14341/probl201662512-13

ASSESSMENT OF SGLT2 INHIBITORS ON KIDNEY MORPHOLOGY AND ALBUMIN EXCRETION IN RATS WITH EXPERIMENTAL DIABETES MELLITUS TYPE 1

D.A. Lebedev, N.P. Likhonosov, T.P. Tuchina,
A.Y. Babenko

Federal Almazov North-West Medical Research Centre, Saint-Petersburg, Russian Federation

Background. Recently, as the therapy of diabetes mellitus, have been approved several members of a new class of drugs — SGLT2 inhibitors. SGLT2 inhibitors reduce glycemia and normalize renal perfusion. However renoprotective effect is still the subject of research.

The aim of this study was to evaluate the effect of SGLT2 inhibitors on renal tissue of rats with experimental type 1 diabetes (DM).

Material and methods. This study was conducted on 22 white male rats at the age of 10 months with streptozotocin — induced diabetes. For the selection of the rats in the experiment were evaluated glycemia. The criteria for diabetes was blood glucose levels >7 mmol/L and/or a positive glucose tolerance test. Rats were divided into 3 groups: 1 group (healthy control) — a group of 10 animals without DM, 2 group — (diabetic control) 6 animals with DM receiving insulin NPH; 3—6 animals with DM receiving insulin NPH and dapagliflozin 0.1 mg/kg for 4 weeks. At the end of the study, animals were kept in metabolic cages and 24 hour urine was collected for estimation of albuminuria. Next animals were removed from the experiment, and kidney tissue was sampled for morphological evaluation. Sections were stained with haematoxylin and eosin (H&E), and PAS reaction stains for histopathological examination. Statistical significance of differences was assessed and linkages by standard methods of nonparametric statistics.

Results. Sections of kidney from control group had classical structure of renal tissue. In contrast, histological sections from rats treated with insulin had showed cortical glomerulosclerosis, proliferation of mesangial cells and narrowed Bowman's spaces. In most of the proximal convoluted tubules was observed excessive hypertrophy, vacuolization and pyknotic nuclei. The kidneys of rats treated with dapagliflozin and insulin had a lower severity

of degenerative processes compared with a group of rats treated with insulin. Many glomeruli had increased cellularity with normal Bowman's spaces, while in the proximal convoluted tubules was observed weakly pronounced vacuolization and pyknotic nuclei and some less hypertrophy of tubular epithelium. Kidney sections of insulin-treated rats were showed signs of diffuse expansion of mesangial area with proliferation of mesangial cells and its PAS-positive matrix. While signs of mesangial expansion were absent in the dapagliflozin group. Analysis of the degree of glomerulosclerosis data was showed significant differences between the group of rats treated with dapagliflozin and insulin and the group of rats treated with insulin — 0.5 (0.4—0.6) and 1.1 (1.0—1.2), respectively ($p=0.005$). Furthermore, it revealed significant difference in percentage of mesangial area between group of rats treated with dapagliflozin and insulin and the group of rats treated with insulin — 28% (23—32) and 37% (33—41), respectively ($p=0.0082$). Insulin-treated rats were showed significantly higher level of albuminuria compared with dapagliflozin-treated rats — 91.8 mg/24h (74.1—108.5) and 50.9 mg/24 hr (41.3—60.2), respectively, ($p=0.012$).

Conclusions. Administration of dapagliflozin slows the progression of glomerulosclerosis and reduces the degree of its severity and the level of albuminuria, which may suggest a renoprotective properties.

KEYWORDS

SGLT2 inhibitors; experimental type 1 diabetes; kidney morphology; dapagliflozin.

ОЦЕНКА ВЛИЯНИЯ ИНГИБИТОРОВ НАТРИЙ-ГЛЮКОЗНОГО ТРАНСПОРТЕРА 2-ГО ТИПА НА МОРФОЛОГИЮ ПОЧЕК У КРЫС С ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫМ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 1-ГО ТИПА

**Д.А. Лебедев, Н.П. Лихоносов, Т.П. Тучина,
А.Ю. Бабенко**

ФГБУ «Северо-Западный федеральный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова», Санкт-Петербург, Российская Федерация

Недавно в качестве терапии сахарного диабета были утверждены несколько членов нового класса препаратов — ингибиторов натрий-глюкозных котранспортеров 2-го типа (ИНГТ2). ИНГТ2 обеспечивают снижение гликемии и нормализацию почечной перфузии. При этом нефропротективный эффект остается предметом исследований.

Цель исследования — оценка влияния ИНГТ2 на почечную ткань крыс с экспериментальным СД1.

Материал и методы. В исследование включены 22 белых крыс-самцов в возрасте 10 мес со стрептозотоцин-индивидуированным сахарным диабетом (СИСД). Для отбора крыс в опыт производилась оценка уровня гликемии. Критерием СД был уровень гликемии >7 ммоль/л и/или положительный глюкозотолерантный тест. Крысы были разделены на три группы: 1-я группа (здоровый контроль) — группа животных без СИСД, 2-я группа (диабетический контроль) — животные со СИСД, получавшие инсулин НПХ; 3-я группа — животные со СИСД, получавшие инсулин НПХ и дапаглифлозин в дозе 0,1 мг/кг в течение 4 нед. В конце эксперимента у животных собиралась суточная моча с помощью метаболических камер, в которые животные предварительно помещались. Затем

производилась отмена препарата, животные выводились из эксперимента, а ткань почки забиралась для морфологической оценки. Выполнялась светооптическая микроскопия парафиновых срезов, окрашенных гематоксилином и эозином и PAS-реакцией. Статистическую значимость различий и взаимосвязей оценивали с помощью стандартных методов непараметрической статистики.

Результаты. Срезы почек контрольных крыс, окрашенных гематоксилином и эозином, имели классическую структуру почечной ткани. В свою очередь в гистологических препаратах почек крыс из группы инсулина имелись выраженный кортикальный гломерулосклероз, пролиферация мезангимальных элементов и частичное сужение пространств Боумена. В большей части проксимальных извитых канальцев наблюдалась чрезмерная гипертрофия, вакуолизация и пикнотические ядра. Почки крыс, получавших дапаглифлозин и инсулин, имели меньшую выраженность дегенеративных процессов по сравнению с группой крыс на инсулине. Многие почечные клубочки имели повышенную клеточность с нормальными пространствами Боумена, в то время как в проксимальных извитых канальцах наблюдалась слабо выраженная вакуолизация, отдельные пикнотические ядра и меньшая гипертрофия канальцевого эпителия. В группе крыс, получавших инсулин НПХ, в срезах почек имелись признаки диффузного расширения мезангия с его пролиферацией и PAS-положительным матриксом. В то время как в группе дапаглифлозина отсутствовали признаки расширения мезангия, анализ данных по степени гломерулосклероза показал значимые различия между группой крыс, получавших дапаглифлозин, и группой крыс, получавших инсулин НПХ — 0,5 (0,4—0,6) и 1,1 (1,0—1,2) соответственно ($p=0,005$). Кроме того, выявлено значимое различие по площади мезангия между группой дапаглифлозина и группой инсулина — 28% (23—32) и 37% (33—41) соответственно ($p=0,0082$). При анализе показателей альбуминурии в исследуемых группах выявлены значимые различия между группой монотерапии инсулином и группой крыс, получавших дапаглифлозин и инсулин, — 91,8 мг/24 сут (74,1—108,5) против 50,9 мг/24 сут (41,3—60,2); $p=0,012$.

Выводы. Лечение дапаглифлозином замедляет прогрессирование гломерулосклероза и уменьшает степень его выраженности, а также уровень экскреции альбумина с мочой, что может свидетельствовать о нефропротективных свойствах.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА

Ингибиторы натрий-глюкозных котранспортеров 2-го типа; экспериментальный сахарный диабет 1-го типа, морфология почек; дапаглифлозин.



doi: 10.14341/probl201662513-14

ROLE OF P38 MAPK PATHWAY IN APOPTOSIS INDUCTION BY SATURATED FATTY ACID IN HUMAN PANCREATIC B-CELLS

J. Šrámek, V. Němcová-Fürstová, K. Balušíková, P. Daniel, M. Jelínek, J. Kovář

Charles University in Prague, Czech Republic

Background. Pancreatic β -cells failure and apoptosis in response to chronically elevated concentrations of saturated fatty