

УДК 616.379-008.64-021.6-092.6:616.61:577.125.722.032

<https://doi.org/10.20538/1682-0363-2022-3-112-119>

Инсулиноподобные факторы роста и их белки-переносчики в почках крыс при экспериментальном диабете, злокачественном росте и их сочетании

Франциянц Е.М., Бандовкина В.А., Каплиева И.В., Сурикова Е.И., Нескубина И.В., Погорелова Ю.А., Трепитаки Л.К., Черярина Н.Д., Котиева И.М., Морозова М.И.

*Национальный медицинский исследовательский центр (НМИЦ) онкологии
Россия, 344037, г. Ростов-на-Дону, ул. 14-я Линия, 63*

РЕЗЮМЕ

Устойчивая гипергликемия в результате сахарного диабета вызывает повреждение микрососудов и долгосрочные диабетические осложнения, такие как нефропатия.

Целью настоящего исследования явилось изучение уровня инсулиноподобных факторов роста (IGF), их белков-переносчиков (IGFBP) и маркеров повреждения (IL-18, L-FABP, цистатина С, NGAL, КИМ-1) в ткани почек самцов крыс при сахарном диабете, опухолевом росте и их сочетании.

Материалы и методы. В исследование включены самцы белых беспородных крыс ($n = 32$) массой 180–220 г, разделены на четыре группы по 8 особей в каждой. Группа 1 – интактные животные, контрольная группа (2) – животные с сахарным диабетом, контрольная группа (3) – животные с карциномой Герена, основная группа (4) – животные с карциномой Герена на фоне сахарного диабета. В гомогенатах почек методом иммуноферментного анализа определяли IGF-1, IGF-2, IGFBP-1, IGFBP-2 и маркеры острого повреждения почек: IL-18, L-FABP, цистатин С, NGAL, КИМ-1.

Результаты. При сахарном диабете в самостоятельном варианте и сочетании с ростом карциномы Герена у самцов крыс в почках установлено повышение уровня маркеров острого повреждения почек. При развитии сахарного диабета уровень IGF-1, IGFBP-1 и IGFBP-2 был снижен в среднем в 1,3 раза, а уровень IGF-2 повышен в 2,1 раза относительно показателя у интактных самцов. Повышение IGF-2/IGF-1 в среднем в 2,8 раза свидетельствовало о нарастании гипогликемии ткани почек животных при сахарном диабете и в группе с сахарным диабетом и опухолью Герена. При опухоли Герена в ткани почек самцов уровень IGF-1 и IGF-2 был повышен в среднем в 1,5 раза, а уровень IGFBP-2 снижен в 1,7 раза. При сочетанном развитии злокачественной опухоли на фоне сахарного диабета содержание IGF-2 и IGFBP-1 было повышено в 2,3 и 1,7 раза соответственно, а IGF-1 и IGFBP-2 не отличались от показателей у интактных животных.

Заключение. Обнаружены нарушения метаболического состояния ткани почек самцов при развитии сахарного диабета, опухоли Герена и их сочетании.

Ключевые слова: сахарный диабет, карцинома Герена, маркеры острого повреждения почек, IGF, IGFBP

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Источник финансирования. Авторы заявляют об отсутствии финансирования при проведении исследования.

Соответствие принципам этики. Исследование одобрено биоэтическим комитетом по работе с животными ФГБУ «Ростовский научно-исследовательский онкологический институт» (протокол № 21/99 от 01.09.2020).

Для цитирования: Франциянц Е.М., Бандовкина В.А., Каплиева И.В., Сурикова Е.И., Нескубина И.В., Погорелова Ю.А., Трепитакки Л.К., Черярина Н.Д., Котиева И.М., Морозова М.И. Инсулиноподобные факторы роста и их белки-переносчики в почках крыс при экспериментальном диабете, злокачественном росте и их сочетании. *Бюллетень сибирской медицины*. 2022;21(3):112–119. <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2022-3-112-119>.

Insulin-like growth factors and their carrier proteins in kidneys of rats with experimental diabetes, malignant tumor, and their combination

Frantsiyants E.M., Bandovkina V.A., Kaplieva I.V., Surikova E.I., Neskubina I.V., Pogorelova Yu.A., Trepitaki L.K., Cheryarina N.D., Kotieva I.M., Morozova M.I.

National Medical Research Center of Oncology
63/8, 14 Liniya Str., Rostov-on-Don, 344037, Russian Federation

ABSTRACT

Persistent hyperglycemia resulting from diabetes mellitus causes microvascular lesions and long-term diabetic complications, such as nephropathy.

The aim of the study was to analyze the levels of insulin-like growth factors (IGFs), their carrier proteins (IGFBP), and markers of kidney tissue damage (IL-18, L-FABP, cystatin C, NGAL, and KIM-1) in male rats with diabetes mellitus, tumor growth, and their combination.

Materials and methods. The study included white outbred male rats ($n = 32$) weighing 180–220 g. The animals were divided into four groups ($n = 8$ each): group 1 – intact animals; controls (2) – animals with diabetes mellitus; controls (3) – animals with Guerin carcinoma; experimental group (4) – animals with Guerin carcinoma against the background of diabetes mellitus. Levels of IGF-1, IGF-2, IGFBP-1, IGFBP-2 and markers of acute kidney injury (IL-18, L-FABP, cystatin C, NGAL, and KIM-1) were determined in the kidney homogenates using enzyme-linked immunosorbent assay.

Results. Increased levels of acute kidney injury markers were found in the kidneys of male rats with diabetes mellitus alone and in combination with Guerin carcinoma. In the animals with diabetes mellitus, the levels of IGF-1, IGFBP-1, and IGFBP-2 were decreased on average by 1.3 times, and the level of IGF-2 was increased by 2.1 times compared with the values in the intact male rats. The elevation of IGF-2 / IGF-1 on average by 2.8 times indicated increasing hypoglycemia in the kidney tissue of the animals with diabetes mellitus and in the experimental group with diabetes mellitus and Guerin carcinoma. In the kidney tissues of the rats with Guerin carcinoma, IGF-1 and IGF-2 were elevated on average by 1.5 times, and IGFBP-2 was decreased by 1.7 times. In the animals with malignant tumors growing against the background of diabetes mellitus, IGF-2 and IGFBP-1 were increased by 2.3 and 1.7 times, respectively, and the levels of IGF-1 and IGFBP-2 were similar to those in the intact animals.

Conclusion. The study demonstrated abnormalities in the metabolic profile of the kidneys in male rats with experimental diabetes mellitus, Guerin carcinoma, and their combination.

Keywords: diabetes mellitus, Guerin carcinoma, markers of acute kidney injury, IGF, IGFBP

Conflict of interest. The authors declare the absence of obvious or potential conflict of interest related to the publication of this article.

Source of financing. The authors state that they received no funding for the study.

Conformity with the principles of ethics. The study was approved by the Animal Bioethics Committee at National Medical Research Center of Oncology (Protocol 21/99 of 01.09.2020).

For citation: Frantsiyants E.M., Bandovkina V.A., Kaplieva I.V., Surikova E.I., Neskubina I.V., Pogorelova Yu.A., Trepitaki L.K., Cheryarina N.D., Kotieva I.M., Morozova M.I. Insulin-like growth factors and their carrier proteins in kidneys of rats with experimental diabetes, malignant tumor, and their combination. *Bulletin of Siberian Medicine*. 2022;21(3):112–119. <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2022-3-112-119>.

ВВЕДЕНИЕ

Высокая заболеваемость сахарным диабетом (СД) и хронической болезнью почек (ХБП) во всем мире спровоцировала исследовательские усилия по преодолению растущей распространенности диабетической нефропатии, которая стала глобальной катастрофой из-за ограниченной эффективности существующих методов лечения [1]. Устойчивая гипергликемия в результате сахарного диабета вызывает повреждение микрососудов и долгосрочные диабетические осложнения, такие как нефропатия, известная как диабетическая болезнь почек (ДБП) [2]. Почки играют важную роль в поддержании гомеостаза глюкозы в крови. Примерно 180 г глюкозы фильтруется через клубочки у здорового человека каждый день и почти полностью реабсорбируется почечными канальцами, из которых около 90% реабсорбируется проксимальными канальцами почек [3]. Как известно, и СД, и хроническая болезнь почек связаны со старением. Заболеваемость СД у людей старше 65 лет более чем в 2 раза выше, чем у людей старше 20 лет [1], а старение является ключевым фактором, объясняющим потерю нефронов и приводящим к ХБП [4].

Считается, что СД является индуктором ускоренного клеточного старения и связан с сердечно-сосудистыми заболеваниями и заболеваниями почек из-за высокого уровня глюкозы [5]. Тем не менее старение, обусловленное тканевой спецификой, остается малоизученным. Во всем мире СД является ведущей причиной терминальной стадии почечной недостаточности, особенно у пожилых людей [6]. Ускоренное старение почек в условиях СД связывают с множественными стрессами, такими как накопление конечных продуктов гликирования, гипертония, окислительный стресс и воспаление [7].

Пептидный фактор роста IGF, который секретируется собирательным каналом взрослой почки, связывается с IGF-1R и фосфорилирует субстратные белки рецептора инсулина, тем самым инициируя нисходящие пути, включая PI3K-Akt-mTOR, для участия в регуляции пролиферации клеток и апоптоза [8]. Инфузия IGF-1 улучшает гемодинамические параметры, такие как почечный плазменный поток, клиренс инсулина и почечное сосудистое сопротивление у голодных крыс. Исследования показали, что передача сигналов IGF в значительной степени участвует в развитии почек и различных типах заболеваний почек [9]. IGF-1 снижается после ишемического повреждения, а лечение экзогенным IGF-1 ускоряет восстановление, ограничивая апоптоз клеток и способствуя их пролиферации [10]. Эти данные были

дополнительно подтверждены исследованием, показывающим, что введение rhIGF-1 через 2 ч после травмы подавляет воспалительный ответ почек и повышает уровень EGF. IGF-1 также способствует регенерации канальцев после АКІ путем трансактивации EGFR [7]. Помимо лигандов, рецепторов, инсулина и IGF существует семейство высокоаффинных IGFBR. Эти белки в первую очередь противодействуют работе IGF и могут служить биомаркерами в самостоятельном варианте [11].

Есть мнение, что диабетическая почка особенно предрасположена к гипоксическому повреждению мозгового слоя [12]. Использование биомаркеров острого повреждения почек (ОПП) для выявления и оценки степени его выраженности расширяется, а комбинированные анализы нескольких биомаркеров повышают их чувствительность и специфичность [13]. Несмотря на то, что увеличение маркеров у молодых и стабильных пациентов с интактными почками является выраженным признаком острого почечного повреждения, они менее предсказуемы у пожилых пациентов с сопутствующими заболеваниями, особенно с диабетом и уже существующей почечной недостаточностью [13]. В исследовании [14] измерили уровень KIM-1 в сыворотке и моче в дополнение к белку L-FABP, связывающему жирные кислоты печени и являющимся маркером повреждения проксимальных канальцев почек у пациентов с сахарным диабетом, чтобы прояснить взаимосвязь между этими параметрами. Экспериментальные исследования *in vivo* могут позволить выявить особенности развития злокачественных процессов на фоне коморбидных заболеваний [15].

Целью настоящего исследования явилось изучение уровня инсулиноподобных факторов роста (IGF), их белков-переносчиков (IGFBP) и маркеров повреждения интерлейкина (IL) 18, L-FABP, цистатина С, NGAL, KIM-1 в ткани почек самцов крыс при сахарном диабете, опухолевом росте и их сочетании.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследование были включены самцы белых беспородных крыс ($n = 32$) массой 180–220 г, полученные из ФГБУН «Научный центр биомедицинских технологий ФМБА» (филиал «Андреевка», Московская область), содержавшиеся при естественном режиме освещения со свободным доступом к воде и пище. Работа с животными проводилась в соответствии с правилами «Европейской конвенции о защите животных, используемых в экспериментах» (Директива 86/609/ЕЕС), с «Международными рекомендациям по проведению медико-биологических исследований с использова-

нием животных» и приказом Минздрава России от 19.06.2003 г. № 267 «Об утверждении правил лабораторной практики».

Животные были разделены на четыре группы по восемь особей в каждой: интактные (1), две контрольные группы – с аллоксановым диабетом (2) и ростом перевивной карциномы Герена (3), основную группу с ростом перевивной карциномы Герена на фоне аллоксанового диабета (4). Для воспроизведения экспериментального диабета животным однократно внутривенно вводили аллоксан в дозировке 150 мг/кг веса. Далее в течение 1 нед ежедневно у них измеряли содержание глюкозы в крови. У интактных животных уровень глюкозы в крови составил в среднем $5,2 \pm 0,3$ ммоль/л, у крыс с индуцированным СД контрольной группы – $27,3 \pm 2,6$ ммоль/л, в основной группе – $25,4 \pm 2,2$ ммоль/л. Крысам в группах 3 и 4 через 1 нед стойкой гипергликемии осуществлялась перевивка карциномы Герена подкожно, книзу от угла правой лопатки. Вводили опухолевую взвесь – 0,5 мл взвеси клеток опухоли Герена в физиологическом растворе в разведении 1 : 5. Осмотр экспериментальных животных проводили ежедневно, через 3 сут после введения взвеси штамма карциномы Герена регистрировали подкожный рост опухоли.

Исследования, проводимые через 10 сут роста злокачественной опухоли, соответствовали логарифмической активной стадии роста карциномы Герена. Животных из эксперимента выводили через 10 сут с помощью гильотины. В гомогенатах почек у животных всех групп методом иммуноферментного анализа определяли содержание IGF-1, IGF-2, IGFBP-1, IGFBP-2 и маркеры ОПП: IL-18, L-FABP, цистатин С, NGAL, KIM-1 (Cusabio, Китай).

Статистическую обработку результатов проводили с помощью программы Statistica 13.0. Данные представлены в виде среднего значения и его стандартной ошибки $M \pm SE$. Соответствие распределения нормальному оценивали с помощью критерия Шапиро – Уилка. Значимость различий между независимыми выборками оценивали с помощью критерия Манна – Уитни. Значимыми считали различия при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Результаты изучения инсулиноподобных факторов роста и их белков-переносчиков в ткани почек самцов крыс с сахарным диабетом, опухолью Герена и опухолью Герена на фоне сахарного диабета представлены в табл. 1.

Таблица 1

Содержание инсулиноподобных факторов роста и белков-переносчиков в почках самцов крыс, нг/г ткани, $M \pm SE$					
Показатель	IGF-1	IGF-2	IGF-2/IGF-1	IGFBP-1	IGFBP-2
Группа 1 (интактные), $n = 8$	$125,1 \pm 10,8$	$66,6 \pm 5,9$	$0,5 \pm 0,06$	$63,0 \pm 6,7$	$456,79 \pm 54,2$
Группа 2 (сахарный диабет), $n = 8$	$93,5 \pm 8,4^1$	$140,5 \pm 13,2^1$	$1,5 \pm 0,14^1$	$46,2 \pm 4,1^1$	$349,3 \pm 31,5^1$
Группа 3 (опухоль Герена), $n = 8$	$197,6 \pm 16,3^{1,2}$	$93,8 \pm 9,5^{1,2}$	$0,5 \pm 0,05^2$	$56,1 \pm 5,8$	$274,3 \pm 26,9^{1,2}$
Группа 4 (сахарный диабет + опухоль Герена), $n = 8$	$120,6 \pm 11,8^2$	$152,1 \pm 13,7^1$	$1,3 \pm 0,15^1$	$105,6 \pm 11,2^{1,2}$	$372,0 \pm 33,8$

Примечание. Статистически значимо ($p < 0,05$) по отношению: 1 к показателю в группе 1; 2 к показателю в группе 2 (здесь и в табл. 2).

Так, при развитии сахарного диабета уровень IGF-1, IGFBP-1 и IGFBP-2 был снижен относительно показателя у интактных самцов в среднем в 1,3 раза ($p < 0,05$), а уровень IGF-2, напротив, повышен в 2,1 раза. При опухоли Герена в ткани почек самцов крыс уровень IGF-1 и IGF-2 был повышен в 1,6 раза и 1,4 раза соответственно ($p < 0,05$); уровень IGFBP-2 был снижен в 1,7 раза ($p < 0,05$), а IGFBP-1 не имел статистически значимых отличий от значений у интактных самцов. В случае сочетанного процесса в ткани почек самцов уровень IGF-1 и IGFBP-2 не имел статистически значимых отличий от показателя у интактных животных, IGF-2 и IGFBP-1 был повышен в 2,3 и 1,7 раза соответственно ($p < 0,05$).

Показано клиническое применение измерения IGF-2 в диагностике гипогликемии опухолей, не исходящих из островковых клеток. Недавние успехи в понимании патофизиологии IGF-2 при раке выявили

новые клинические возможности его измерения [16]. Необходимо отметить, что увеличение соотношения IGF-2/IGF-1 свидетельствовало о нарастающей гипогликемии ткани.

Мы не исследовали ткань опухоли, но сочли целесообразным определить соотношение IGF-2/IGF-1 в ткани почек у животных. Установлено, что в ткани почек самцов показатель IGF-2/IGF-1 увеличивался только при сахарном диабете (группа 2) и опухоли Герена на фоне сахарного диабета (группа 4) в 3 и 2,6 раза соответственно. Это свидетельствует о нарастании гипогликемии ткани почек животных именно при состояниях, связанных с повышением уровня глюкозы в крови.

Не менее интересным оказался и показатель биодоступности IGF-1/IGFBP-1 и IGF-2/IGFBP-1. Найдено, что IGF-1/IGFBP-1 в ткани почек был повышен только при опухоли Герена ($3,5 \pm 0,4$ против $2,0 \pm 0,1$). Соотношение IGF-2/IGFBP-1 было повы-

шено при всех изучаемых процессах: при сахарном диабете – с $1,1 \pm 0,09$ до $3,0 \pm 0,2$; при опухоли Герена – с $1,1 \pm 0,09$ до $1,7 \pm 0,08$; при сочетанном процессе – с $1,1 \pm 0,09$ до $1,4 \pm 0,07$ ($p < 0,05$).

Далее представляло интерес изучение маркеров повреждения в ткани почек крыс при сахарном диабете, опухоли Герена и опухоли Герена на фоне сахарного диабета (табл. 2).

Таблица 2

Содержание маркеров ОПШ в почках самцов крыс					
Показатель	IL-18, пг/г ткани	L-FABP, пг/г ткани	Цистатин С, нг/г ткани	NGAL, нг/г ткани	KIM-1, пг/г ткани
Группа 1 (интактные), $n = 8$	$5415,1 \pm 398,6$	$2319,4 \pm 251,7$	$960,8 \pm 83,5$	$0,12 \pm 0,02$	$679,1 \pm 58,4$
Группа 2 (сахарный диабет), $n = 8$	$8520,4 \pm 611,8^1$	$4365,2 \pm 369,5^1$	$828,4 \pm 77,1$	$0,28 \pm 0,03$	$1058,5 \pm 84,9^1$
Группа 3 (опухоль Герена), $n = 8$	$9536,3 \pm 842,5^1$	$2883,6 \pm 334,6^2$	$1267,9 \pm 113,5^{1,2}$	$0,13 \pm 0,015^2$	$904,9 \pm 76,3^1$
Группа 4 (сахарный диабет + опухоль Герена), $n = 8$	$8253,4 \pm 731,2^1$	$3298,7 \pm 248,3^{1,2}$	$1717,5 \pm 99,4^{1,2}$	$0,24 \pm 0,028^1$	$935,5 \pm 81,7^1$

Обнаружено, что при сахарном диабете уровень маркеров, кроме цистатина С, был повышен: IL-18 – в 1,6 раза ($p < 0,05$), L-FABP – в 1,9 раза ($p < 0,05$), NGAL – в 2,3 раза, KIM-1 – в 1,6 раза ($p < 0,05$) относительно значений у интактных самцов. В ткани почек самцов при опухоли Герена был повышен относительно показателя у интактных животных уровень IL-18, цистатина С и KIM-1 – в 1,8; 1,3; 1,3 раза соответственно ($p < 0,05$). При опухоли Герена, растущей на фоне сахарного диабета, в ткани почек самцов был повышен уровень IL-18, L-FABP, цистатина С – в 1,5; 1,4; 1,8 раза соответственно ($p < 0,05$), NGAL и KIM-1 – в 2 и 1,4 раза соответственно ($p < 0,05$).

ОБСУЖДЕНИЕ

Сахарный диабет становится все более опасной проблемой для общественного здравоохранения не только из-за его высокой распространенности, но также из-за его высокой заболеваемости и плохих исходов сосудистых осложнений, таких как ДБП. Согласно традиционным представлениям, острая гипергликемия возникает при диабетическом кетозе, а состояние гипергликемии может вызвать серию метаболических нарушений. Означает ли это, что повышение уровня глюкозы в крови может также привести к «острой гипергликемической почечной токсичности» [3]?

Известно, что IGF важны для нормального пре- и постнатального развития почек. IGF-1 опосредует многие действия гормона роста, и как избыток, так и недостаток гормона роста связаны с нарушением функции почек. IGF влияют на почечную гемодинамику как прямо, так и косвенно, взаимодействуя с ренин-ангиотензиновой системой. В дополнение к лигандам система IGF включает рецепторы для IGF-1, IGF-2, маннозы-6-фосфата и инсулина, а также семейство из шести высокоаффинных IGF-связывающих белков, которые модулируют действие IGF. Нарушение регуляции системы IGF вызывает ряд заболеваний почек.

Полученные нами результаты согласуются с рядом исследований, показавших, что нарушение уровня IGF обнаруживается при диабетической нефропатии и ХБП [9]. Кроме того, IGF-1 может вызывать пролиферацию и дифференцировку клеток почечных канальцев и модулирует иммунные клетки, снижая выработку провоспалительных цитокинов [17]. Очевидно, что снижение уровня IGF-1 в ткани почек могло привести к повышению выработки провоспалительных цитокинов и большей подверженности органа их действию. Однако в настоящем исследовании мы не обнаружили снижения уровня IGF-1 в ткани почек крыс во всех группах, кроме интактных животных, хотя во всех исследуемых образцах ткани было отмечено повышение уровня IL-18.

Цитокин IL-18 относится к провоспалительным цитокинам, вырабатывается проксимальным трубчатый эпителием после действия нефротоксических факторов. Интерлейкины являются важными медиаторами иммунной реакции в ответе врожденной иммунной системы и адаптивного иммунитета. Все цитокины свободно фильтруются, а затем реабсорбируются и метаболизируются в проксимальных канальцах, следовательно, повышение уровня IL-18 свидетельствует о повреждении этих канальцев [18]. Определение IL-18 в моче позволяет идентифицировать на самой ранней стадии почечное повреждение, вызванное ишемией. Известно также, что антиапоптотический фактор Bcl-2 находится под контролем IGF-1, что является основным механизмом защиты и выживания почечного эпителия при травме, при этом Bcl-2 регулируется IGF-1 на посттранскрипционном уровне [19].

В отличие от IGF-1 уровень IGF-2 был повышен во всех образцах ткани почки, хотя при наличии сахарного диабета (в группах 2, 4) эти изменения были более выражены, чем в группе 3 (с самостоятельным ростом карциномы Герена). Инсулиноподобный фактор роста 2 (IGF-2) представляет собой митогенный пептидный гормон 7,5 кДа, экспрессируемый

печенью и многими другими тканями. Его в 3 раза больше в сыворотке, чем IGF-1, но понимание физиологической и патологической роли IGF-2 отстает от такового у IGF-1. Экспрессия гена IGF-2 строго регулируется. Чрезмерная экспрессия наблюдается при многих раковых заболеваниях и связана с плохим прогнозом. Чрезмерный уровень IGF-2 в сыворотке крови ассоциирован с повышенным риском развития различных видов рака [16].

В настоящем исследовании IGF-2/IGF-1 свидетельствовало о нарастании гипогликемии ткани почек животных именно при состояниях, связанных с повышением уровня глюкозы в крови, т. е. в основной группе и контрольной с СД. В то же время увеличение соотношения IGF-2/IGFBP-1, с одной стороны, показывало повышение биодоступности IGF-2 при всех изучаемых патологических процессах, с другой стороны, что этот фактор патогномичен и при злокачественном росте, и при сахарном диабете. Как известно, существует множество общих факторов риска как диабета, так и рака [20]. Очевидно, IGF-2 относится к таким патогномичным факторам.

В последние десятилетия были предложены новые методы исследования заболеваний почек: канальцевые ферменты, новые биомаркеры острого повреждения почек. Очень многообещающие новые биомаркеры ОПП были названы «почечными тропинами» и предполагали возможность ранней диагностики заболеваний почек.

Многочисленные исследования касались липокалина, ассоциированного с желатиназой нейтрофилов в моче (NGAL), молекулы повреждения почек-1 (KIM-1), цистатина С (Cyst-C), белка, связывающего жирные кислоты печеночного типа (L-FABP), IL-18. Известно, что повышенный уровень биомаркера дистальных сегментов канальцев NGAL может указывать на то, что воспалением затронуты сегменты дистальных канальцев. Внутрипочечный NGAL резко повышается после ишемического или нефротоксического повреждения почек на уровне транскриптов и белков. Напротив, неизменный биомаркер проксимальных канальцев KIM-1 может отражать улучшенную оксигенацию коркового слоя [12].

Биомаркеры могут быть локализованы в определенных областях нефрона. Недавно [21] предположили, что биомаркеры IL-18, NGAL, L-FABP, KIM-1 могут помочь охарактеризовать функцию клубочков или канальцев; гломерулярное, канальцевое или интерстициальное повреждение, воспаление. Вместе с тем уровень NGAL может быть повышен при сепсисе, ХБП, инфекции мочеполовых путей, кроме того, отмечено отсутствие конкретных пороговых его значений [22]. Уровень KIM-1 может быть повышен

при хронической протеинурии и воспалительных заболеваниях [23]. L-FABP может быть тесно связан с анемией у пациентов без диабета [24].

Цистатин С продуцируется с постоянной скоростью ядродержащими клетками, фильтруется клубочковыми клетками, почти полностью реабсорбируется и катаболизируется (но не секретрируется) в проксимальных канальцах. За последнее десятилетие выявлено, что цистатин С (СуС), сывороточный показатель функции почек, является более сильным предиктором риска смерти у пожилых людей, чем креатинин [25].

Белок L-FABP из большого суперсемейства липид-связывающих белков имеет массу 14 кДа, может локализоваться преимущественно в проксимальном канальце [25]. С позиций приведенных исследований очевидно, что почки самцов при сахарном диабете, опухоли Герена и сочетанной патологии оказались подвержены любому виду повреждающих воздействий, будь то гипергликемия или стресс, связанный с ростом опухоли. Уровень белка L-FABP увеличивается только в образцах животных с диабетом, включая сочетанную патологию. Уровень цистатина С, напротив, повышается в образцах ткани почек животных с опухолью Герена и сочетанной патологией. Уровень IL-18 и NGAL был увеличен в ткани почек самцов при всех исследуемых патологических процессах. То есть у животных мужского пола при различных процессах в той или иной степени проявляется гломерулярное, канальцевое или интерстициальное повреждение. При этом клубочковая фильтрация страдает только при росте опухоли в самостоятельном варианте (группа контроля) или в сочетании с сахарным диабетом. Ранее подобные результаты, связанные с ишемией почки и раком, были получены нами в эксперименте и клинике [26, 27].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Сахарный диабет, как сопутствующий злокачественному росту процесс, вызывает повышение уровня IGF-2, IGF-2/IGF-1 и IGFBP-1 в образцах почек самцов нелинейных крыс, на фоне роста локального содержания маркеров повреждения почек. Возможно, причину следует искать в предикторной роли половых гормонов.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

1. Federation ID. IDF Diabetes Atlas. 9th. Brussels: Belgium: International Diabetes Federation, 2019.
2. Roy A., Maiti A., Sinha A., Baidya A., Basu A.K., Sarkar D. et al. Kidney Disease in Type 2 Diabetes Mellitus and Benefits of Sodium-Glucose Cotransporter 2 Inhibitors: A Consensus Statement. *Diabetes Ther.* 2020;11(12):2791–2827. DOI: 10.1007/s13300-020-00921-y.

3. Wang J., Yue X., Meng C., Wang Z., Jin X., Cui X. et al. Acute Hyperglycemia May Induce Renal Tubular Injury Through Mitophagy Inhibition. *Front Endocrinol. (Lausanne)*. 2020;11:536213. DOI: 10.3389/fendo.2020.536213.
4. Romagnani P., Remuzzi G., Glassock R., Levin A., Jager K., Tonelli M. et al. Chronic kidney disease. *Nature Reviews Disease Primers*. 2017;3(1, article 17088). DOI: 10.1038/nrdp.2017.88.
5. Burton D.G.A., Faragher R.G.A. Obesity and type-2 diabetes as inducers of premature cellular senescence and ageing. *Biogerontology*. 2018;19(6):447–459. DOI: 10.1007/s10522-018-9763-7.
6. Martinez C.J., Sangros G.J., Garcia S.F., Millaruelo J.M. Chronic renal disease in Spain: prevalence and related factors in persons with diabetes mellitus older than 64 years. *Nefrología*. 2018;38:401–413.
7. Gao L., Zhong X., Jin J., Li J., Meng X.M. Potential targeted therapy and diagnosis based on novel insight into growth factors, receptors, and downstream effectors in acute kidney injury and acute kidney injury-chronic kidney disease progression. *Signal Transduct. Target Ther.* 2020;5(1):9. DOI: 10.1038/s41392-020-0106-1.
8. Solarek W., Koper M., Lewicki S., Szczylik C., Czarnicka A.M. Insulin and insulin-like growth factors act as renal cell cancer intratumoral regulators. *Journal of Cell Communication and Signaling*. 2019;13(3):381–394. DOI: 10.1007/s12079-019-00512-y.
9. Bach L.A., Hale L.J. Insulin-like growth factors and kidney disease. *Am. J. Kidney Dis.* 2015;65(2):327–336. DOI: 10.1053/j.ajkd.2014.05.024.
10. Wu Z., Yu Y., Niu L., Fei A., Pan S. IGF-1 protects tubular epithelial cells during injury via activation of ERK/MAPK signaling pathway. *Sci. Rep.* 2016;6:28066. DOI: 10.1038/srep28066.
11. Wasung M.E., Chawla L.S., Madero M. Biomarkers of renal function, which and when? *Clin. Chim. Acta.* 2015;438:350–357. DOI: 10.1016/j.cca.2014.08.039.
12. Darawshi S., Yaseen H., Gorelik Y., Faor C., Szalat A., Abassi Z. et al. Biomarker evidence for distal tubular damage but cortical sparing in hospitalized diabetic patients with acute kidney injury (AKI) while on SGLT2 inhibitors. *Renal Failure*. 2020;42(1):836–844. DOI: org/10.1080/0886022X.2020.1801466.
13. Abassi Z., Rosen S., Lamothe S., Heyman S.N. Why have detection, understanding and management of kidney hypoxic injury have lagged behind those for the heart? *JCM*. 2019;8(2):267.
14. Gohda T., Kamei N., Koshida T., Kubota M., Tanaka K., Yamashita Y. et al. Circulating kidney injury molecule-1 as a biomarker of renal parameters in diabetic kidney disease. *J. Diabetes Investig.* 2020;11(2):435–440. DOI: 10.1111/jdi.13139.
15. Жукова Г.В., Шихлярова А.И., Сагакянц А.Б., Протасова Т.П. О расширении вариантов использования мышей BALB/cnude для экспериментального изучения злокачественных опухолей человека *in vivo*. *Южно-Российский онкологический журнал*. 2020;1(2):28–35. DOI: org/10.37748/2687-0533-2020-1-2-
16. Livingston C. IGF2 and cancer. *Endocr. Relat. Cancer*. 2013;0(6):R32–1339. DOI: 10.1530 / ERC-13-0231.
17. Wasnik S., Tang X., Bi H., Abdipour A., Carreon E., Sutjiadi B. et al. IGF-1 deficiency rescue and intracellular calcium blockade improves survival and corresponding mechanisms in a mouse model of acute kidney injury. *Int. J. Mol. Sci.* 2020;21(11):4095. DOI: 10.3390/ijms21114095.
18. Kashani K., Cheungpasitporn W., Ronco C. Biomarkers of acute kidney injury: the pathway from discovery to clinical adoption. *Clin. Chem. Lab. Med.* 2017;55(8):1074–1089. DOI: 10.1515/cclm-2016-0973.
19. Karim C.B., Espinoza-Fonseca L.M., James Z.M., Hanse E.A., Gaynes J.S., Thomas D.D. et al. Structural Mechanism for Regulation of Bcl-2 protein Noxa by phosphorylation. *Sci. Rep.* 2015;5:14557. DOI: 10.1038/srep14557.
20. Wang M., Yang Y., Liao Z. Diabetes and cancer: Epidemiological and biological links. *World Journal of Diabetes*. 2020;11(6):227–238. DOI: 10.4239/wjd.v11.i6.227.
21. Parikh C.R., Mansour S.G. Perspective on clinical application of biomarkers in AKI. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2017;28(6):1677–1685.
22. Medic B., Rovcanin B., Vujovic K.S., Obradovic D., Duric D., Prostran M. Evaluation of novel biomarkers of acute kidney injury: the possibilities and limitations. *Curr. Med. Chem.* 2016;23:1981–1997.
23. Schrezenmeier E.V., Barasch J., Budde K., Westhoff T., Schmidt-Ott K.M. Biomarkers in acute kidney injury – pathophysiological basis and clinical performance. *Acta Physiol. (Physiol.)*. 2017;219:554–572.
24. Imai N., Yasuda T., Kamijo-Ikemori A., Shibagaki Y., Kimura K. Distinct roles of urinary liver-type fatty acid-binding protein in non-diabetic patients with anemia. *PLoS One*. 2015;10(5):e0126990.
25. Oh D.J. A long journey for acute kidney injury biomarkers. *Renal Failure*. 2020;42(1):154–165. DOI: 10.1080/0886022X.2020.1721300.
26. Кит О.И., Франциянц Е.М., Димитриади С.Н., Каплиева И.В., Трепитаки Л.К. Экспрессия молекулярных маркеров острого повреждения почек в динамике экспериментальной ишемии. *Экспериментальная и клиническая урология*. 2014;(4):12–15.
27. Кит О.И., Франциянц Е.М., Димитриади С.Н., Каплиева И.В., Трепитаки Л.К., Черярина Н.Д. и др. Роль маркеров острого повреждения почек в выборе тактики хирургического лечения больных раком почки. *Онкоурология*. 2015;11(3):34–39.

Вклад авторов

Франциянц Е.М. – разработка концепции и дизайна, окончательное утверждение для публикации рукописи. Бандовкина В.А. – разработка концепции и дизайна; анализ и интерпретация данных. Каплиева И.В., Нескубина И.В., Котиева И.М., Трепитаки Л.К. –

разработка концепции и дизайна. Сурикова Е.И. – анализ и интерпретация данных. Погорелова Ю.А., Черярина Н.Д., Морозова М.И. – обоснование рукописи или проверка критически важного интеллектуального содержания.

Информация об авторах

Франциянц Елена Михайловна – д-р биол. наук, профессор, зам. генерального директора по науке, НМИЦ онкологии, г. Ростов-на-Дону, super.gormon@ya.ru, <http://orcid.org/0000-0003-3618-6890>

Бандовкина Валерия Ахтямовна – д-р биол. наук, ст. науч. сотрудник, лаборатория изучения патогенеза злокачественных опухолей, НМИЦ онкологии, г. Ростов-на-Дону, super.gormon@yandex.ru, <http://orcid.org/0000-0002-2302-8271>

Каплиева Ирина Викторовна – д-р мед. наук, зав. лабораторией изучения патогенеза злокачественных опухолей, НМИЦ онкологии, г. Ростов-на-Дону, kaplirina@yandex.ru, <http://orcid.org/0000-0002-3972-2452>

Сурикова Екатерина Игоревна – канд. биол. наук, ст. науч. сотрудник, лаборатория изучения патогенеза злокачественных опухолей, НМИЦ онкологии, г. Ростов-на-Дону, unsur2000@mail.ru, <http://orcid.org/0000-0002-4318-7587>

Нескубина Ирина Валерьевна – канд. биол. наук, ст. науч. сотрудник, лаборатория изучения патогенеза злокачественных опухолей, НМИЦ онкологии, г. Ростов-на-Дону, neskubina.irina@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-7395-3086>

Погорелова Юлия Александровна – канд. биол. наук, ст. науч. сотрудник, лаборатория изучения патогенеза злокачественных опухолей, НМИЦ онкологии, г. Ростов-на-Дону, lora-73@yandex.ru, <http://orcid.org/0000-0002-2674-9832>

Трепитаки Лидия Константиновна – лаборант-исследователь, лаборатория изучения патогенеза злокачественных опухолей, НМИЦ онкологии, г. Ростов-на-Дону, legolab69@yandex.ru, <http://orcid.org/0000-0002-9749-2747>

Черярина Наталья Дмитриевна – врач-лаборант, лаборатория изучения патогенеза злокачественных опухолей, НМИЦ онкологии, г. Ростов-на-Дону, scalolas.92@yandex.ru, <http://orcid.org/0000-0002-3711-8155>

Котиева Инга Мовлиевна – д-р мед. наук, науч. сотрудник, лаборатория изучения патогенеза злокачественных опухолей, НМИЦ онкологии, г. Ростов-на-Дону, kukulik70@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0003-0252-4708>

Морозова Мария Игоревна – врач-педиатр, НМИЦ онкологии, г. Ростов-на-Дону, maria-morozova94@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0001-7640-6021>

(✉) **Бандовкина Валерия Ахтямовна**, super.gormon@yandex.ru

Поступила в редакцию 16.03.2021;
одобрена после рецензирования 05.04.2021;
принята к публикации 05.10.2021