

O‘ZBEKISTON RESPUBLIKASI SOG‘LIQNI SAQLASH VAZIRLIGI

TOSHKENT DAVLAT TIBBIYOT UNIVERSITETI

"TASDIQLAYMAN"

Sog‘liqni saqlash vazirligi

ilmiy-texnik kengashi raisi

_____ Sh.K. Atajonov

2025-yil " ____ " _____

Tursinov B.F., Salimirzayeva G.M., Sayfutdinova Z.A.

**2-TURDAGI QANDLI DABETDA
BUYRAK HOLATINI O'RGANISH**

(Monografiya)

TOSHKENT – 2025

UO‘K: 616.021.1

Tursinov.B.F., Salimirzayeva.G.M., Sayfutdinova.Z.A.// 2-turdagi qandli dabetda buyrak holatini o'rganish // OOO «TIBBIYOT NASHRIYOTI MATBAA UYI», - Tashkent, 2025г.

Mualliflar:

Tursinov.B.F. TDTU Normal va patologik fiziologiya kafedrasida assistenti

Salimirzayeva.G.M. TDTU Normal va patologik fiziologiya kafedrasida assistenti

Sayfutdinova.Z.A. TDTU Gematologiya, transfuziologiya va laboratoriya ishi kafedrasida assistenti dotsenti, PhD.

Taqrizchilar:

Xatamov.A.I. Toshkent Kimyo Xalqaro Universiteti Tibbiy fundamental fanlar kafedrasida mudiri, tibbiyot fanlari doktori dotsent

Saydalixodjayeva.O.Z.. TDTU Normal va patologik fiziologiya kafedrasida dotsenti, tibbiyot fanlari doktori

MUNDARIJA

KIRISH.....	3
I BOB. 2-TOIFA DIABETDAGI NEFROPATIYA (ADABIYOTLARNI SHARHI)	7
§ 1.1 2-toifa diabetdagi diabetik nefropatiya: epidemiologik jihatlar, patogenezi va xavf omillari	7
§ 1.2. Diabetik nefropatiyaning diagnostik mezonlari	10
§ 1.3. Antidiyabetik dorilarning buyraklarga pleiotrop ta'sirini zamonaviy tushunish.	19
§ 1.4. 2-toifa diabetda diabetik nefropatiyani eksperimental modellashtirishning turli usullari.	29
II BOB. MATERIALLAR VA TADQIQOT USULLARI	37
§ 2.1. Tadqiqot materiallari	37
§ 2.2. Tadqiqot usullari	39
§2.3. Olingan natijalarning statistik tahlili	43
III BOB. TADQIQOTNING EKSPERIMENTAL QISMIDAN OLINGAN NATIJALAR	44
§ 3.1. 2-toifa diabetik kalamushlarda diabetik nefropatiyaning eksperimental modelini ishlab chiqish.....	44
§ 3.2. Surunkali tajribada metformin va vildagliptinning 2-toifa diabetli kalamushlarda buyraklarning strukturaviy va funktsional holatiga ta'sirini baholash.	50
MUNOZARA.....	59
XULOSA	70
AMALIY TAVSIYALAR.....	71
FOYDALANGAN ADABIYETLAR RUO'YXATI	72

Kirish.

Dolzarbli. Diabetik nefropatiya (DN) muhim tibbiy va ijtimoiy muammodir [19, 112]. 2-toifa qandli diabet, ayniqsa DN bilan asoratlanganda, yurak-qon tomir kasalliklarining, dializni talab qiluvchi buyrak etishmovchiligining (ESRD) oxirgi bosqichiga o'tishi, nogironlik va o'limning asosiy sababidir [20, 42, 57, 71, 72, 112, 162].

Gipoglikemik epizodlar chastotasini oshirmaQDan uglevod almashinuvining barqaror kompensatsiyasiga erishish, qon bosimi va lipid profilini nazorat qilish diabetik nefropatiya (DN) rivojlanishi va rivojlanishining oldini olishning zarur shartidir [1, 34, 191]. Bunda asosiy rol 2-toifa diabet (T2DM) kompensatsiyasini uzoq muddatda saqlab turishga qodir va T2DMda buyrak shikastlanishining asosiy xavf omillariga ijobiy ta'sir ko'rsatadigan optimal antihyperglisemik dori tanlashdadir [41, 132]. Shu nuqtai nazardan, glyukagonga o'xshash peptid-1 (GLP-1) asosiy bo'lgan inkretin gormonlari muvozanatiga ta'sir qiluvchi antihyperglisemik dorilar istiqbolli ko'rinadi [8]. So'nggi yillarda GLP-1 nafaqat glyukozaga bog'liq holda insulin va glyukagon sekretsiasini tartibga solishi, balki natriurez va buyraklarning yallig'lanishga qarshi potentsialini bevosita rag'batlantirishi aniqlandi [8, 16, 100]. Bundan tashqari, dipeptidil peptidaz-4 (DPP-4) fermenti, GLP-1 inkretinining parchalanishida ishtirok etadi, shuningdek, vazoaktiv, immunomodulyatsion, natriuretik va antioksidant xususiyatlarga ega bo'lgan boshqa gormonga o'xshash moddalarni ham metabollaydi. Bularning barchasi DPP-4 ni inhibe qiluvchi dori vositalarining potentsial nefroprotektiv xususiyatlarini o'rganish uchun patofizyologik asoslarni o'rnatadi.

Nefroprotektiv potentsialga ega bo'lgan DPP-4 ingibitorlaridan biri vildagliptindir [16, 54, 75, 118, 207]. Ishonchli klinik ma'lumotlarning yo'qligiga qaramay, vildagliptin 1-toifa diabet bilan og'rikan kalamushlarda va leptin retseptorlarida genetik nuqsoni bo'lgan kalamushlarda diabetik nefropatiyaning rivojlanishini sekinlashtirdi (Tsuker diabetik yog'li liniyasi) buyrak to'qimalarida yallig'lanish va oksidlovchi stressni kamaytirish orqali [54] , 75, 207]. Biroq, populyatsiyada leptin retseptorlari gen mutatsiyasining past tarqalishi [150] va 1-

toifa diabet modellarida semizlik, insulin qarshiligi va dislipidemiya kabi 2-toifa diabet modellarida buyrak shikastlanishining bunday muhim tarkibiy qismlarini ko'paytirishning imkoni yo'q. bu ma'lumotlarning 2-toifa diabet bilan kasallangan bemorlarga ekstrapolyatsiyasi [178, 191]. Bundan tashqari, kemiruvchilarda diabetik nefropatiyaning hozirgi genetik bo'lmagan modellari ularni taqdiqlash uchun zarur bo'lgan barcha mezonlarga to'liq javob bermaydi [178, 184].

Antidiyabetik ta'siri qisman inkretin muvozanatiga ta'siri orqali erishilgan yana bir GLP metformindir [26, 137]. Metformin 2-toifa diabetga xos bo'lgan ko'plab metabolik kasalliklarga ijobiy ta'sir ko'rsatish qobiliyatiga ega, bu uning yurak-qon tomir tizimiga foydali ta'sirini qisman tushuntiradi [17, 81, 84, 122]. 2-toifa diabetdagi diabetik nefropatiya patogenezida bu metabolik buzilishlarning ahamiyatiga qaramay [32, 42, 77, 164, 191], metforminning buyraklar faoliyatiga ijobiy ta'siri to'g'risidagi ma'lumotlar unchalik ishonchli emas va asosan klinikadan oldingi tadqiqotlarga tegishli. [111, 136, 160, 189]. Misol uchun, bir nechta eksperimental tadqiqotlarda preparat quvurli epiteliyning shikastlanishi bilan bog'liq jarayonlarni susaytirishi ko'rsatilgan [155, 189]. Buyrak shikastlanishining odatiy belgilari preparatning nefroprotektiv potentsialini aniqlash uchun etarli bo'lmasligi mumkin. So'nggi yillarda DN patogenezida tubulyar buzilishlarning muhim rolini hisobga olgan holda [4, 5, 9, 40, 172, 204, 205], shuningdek, quvurlar kontekstida shikastlanish belgilarini baholash oqilona ko'rinadi. metformin terapiyasi.

Naychali epiteliya hujayralari tomonidan ifodalangan turli molekulalar ma'lum, jumladan neyetrofil jelatinaza bilan bog'liq lipokalin (NGAL), jigar yog 'kislotalarini bog'lovchi oqsil (L-FABP), buyrak shikastlanishi molekulasi-1 (KIM-1) va boshqalar. Ularning siydik bilan ajralib chiqishi tubulointerstitial shikastlanish va fibroz darajasini aks ettiradi. Adabiyotda diabetes mellituQDa buyrak shikastlanishini erta aniqlash uchun ularning chiqarilishini baholashdan foydalanish mumkinligi haqida munozaralar davom etmoqda. Bundan tashqari, IV turdagi kollagen diabetik nefropatiyaning preklinik diagnostikasi uchun nomzod belgisi sifatida ko'rib chiqiladi, chunki uning chiqarilishi glomerulosklerotik o'zgarishlarning og'irligi bilan bog'liq. Hozirgi vaqtda mavjud adabiyotlarda

metformin va vildagliptin terapiyasining quvurli va glomerulyar shikastlanish belgilariga ta'siri to'g'risida ma'lumotlar yo'q.

Tadqiqot maqsadi: 2-toifa diabetda buyrak shikastlanishining belgilarini o'rganish va metformin va vildagliptinning nefroprotektiv xususiyatlarini baholashdir.

Ushbu maqsadga erishish uchun quyidagi vazifalarni hal qilish kerak:

1. 2-toifa diabetda buyraklardagi o'zgarishlarning dastlabki bosqichlarini aniq aks ettiruvchi diabetik nefropatiyaning eksperimental modelini ishlab chiqish.
2. Tadqiqotning eksperimental qismi metformin va vildagliptin terapiyasining 2-toifa diabetga chalingan kalamushlarning buyraklaridagi strukturaviy va funktsional o'zgarishlarning tabiatiga ta'sirini baholash.

Ilmiy yangiligi:

Nikotinamid-streptozototsin tomonidan qo'zg'atilgan 2-toifa diabet bilan kasallangan kalamushlarda diabetik nefropatiyaning eksperimental modeli ishlab chiqilgan.

Metforminni qabul qilgan diabetik nefropatiyali kalamushlar preparatni qabul qilmaydigan 2-toifa diabetli kalamushlarga nisbatan NGAL va KIM-1 naychali shikastlanish belgilarining chiqarilishi sezilarli darajada kamayganligini ko'rsatdi.

Ishning amaliy ahamiyati.

Ushbu tadqiqotning ahamiyati uning 2-toifa diabetda buyrak kanalchalariga erta zarar etkazish mexanizmlari bo'yicha ilmiy bilimlarga qo'shgan hissasidir, chunki olingan ma'lumotlar mavjud tadqiqotlarni to'ldiradi, shuningdek laboratoriya tahlillari bemorlarga o'z vaqtida tashxis qo'yish va og'ir oqibatlarining oldini olish uchun foydalaniladi.

Tadqiqot nashrlari

Dissertatsiya mavzusi bo'yicha 9 ta ilmiy ishlar (tadqiqot maqolalari, tezislar), shu jumladan 5 ta maqola O'zbekiston Oliy attestatsiya komissiyasi tomonidan ko'rib chiqilgan jurnallarda nashr etilgan.

Dissertatsiyaning tuzilishi va hajmi

Magistrlik dissertatsiyasi 96 bet kompyuter matnida taqdim etilgan bo‘lib, kirish, 3 bob original tadqiqot, muhokama, xulosalar, amaliy tavsiyalar, foydalanilgan adabiyotlar ro‘yxatidan iborat bo‘lib, 4 ta jadval va 7 ta rasm bilan tasvirlangan. Adabiyotlar ro‘yxati 215 ta manbadan iborat bo‘lib, ulardan 42 tasi mahalliy va 173 tasi xorijiy mualliflar tomonidan keltirilgan.

1-BOB. 2-TOIFA DIABETDAGI NEFROPATIYA (ADABIYOTLARNI SHARHI)

1.1. 2-toifa diabetdagi diabetik nefropatiya: epidemiologik jihatlar, patogenezi va xavf omillari

2-toifa qandli diabet (T2DM) bilan og'rig'an bemorlar sonining doimiy o'sishi muqarrar ravishda diabetik nefropatiya (DN) tarqalishiga ta'sir qildi - kasallikning mikrovaskulyar asoratlari [42, 71, 112, 162]. 2007 yildan beri diabetik buyrak kasalligi sifatida tasniflangan DN T2DM bilan og'rig'an bemorlarning 20-50 foizida rivojlanadi [19, 34, 42, 71, 72]. Qandli diabetning davlat reestriga ko'ra, Rossiya Federatsiyasida T2DM bilan kasallangan bemorlarda DN tarqalishi o'rtacha 30% ni tashkil qiladi [34]. DN T2DM bilan og'rig'an bemorlarda kasallanish, nogironlik va o'limning oshishiga hissa qo'shadi, yurak-qon tomir patologiyasining rivojlanishi va rivojlanishi uchun mustaqil xavf omili va oxirgi bosqichdagi buyrak kasalligining asosiy sababi bo'lib xizmat qiladi [22, 57, 71, 142, 192]. T2DM surunkali buyrak kasalligi (CBK) xavfini 2,6 marta va buyrak patologiyasidan o'lim xavfini 3 baravar oshiradi [34, 71, 212].

Diabetik nefropatiyaning klassik kursida normoalbuminuriyadan proteinuriya darajasining oshishiga va glomerulyar filtratsiya tezligining (GFR) pasayishiga o'tish kuzatiladi [42, 162]. Biroq, barcha bemorlar albuminuriya ko'tarilishi va GFR pasayishi o'rtasida aniq bog'liqlikni ko'rsatmaydi. Darhaqiqat, albumin-kreatinin nisbati (ACR) $> 30 \text{ mg / g}$ bo'lgan bemorlarning uchdan birida normal GFR ko'rsatkichlari mavjud [6, 42, 129, 162]. Bundan tashqari, 30% hollarda 2-toifa diabetda GFRning asta-sekin pasayishi normal albuminuriya darajasiga qaramay sodir bo'ladi [6, 145, 162].

Qandli diabetda buyrak shikastlanishining asosiy mexanizmi giperglikemiya bo'lib, glisemik nazoratning etarli emasligi diabetik nefropatiya rivojlanishi va rivojlanishi uchun hal qiluvchi xavf omiliga aylanadi [42, 72, 77, 164, 191]. Katta klinik tadqiqotlar nafaqat glyukozalangan gemoglobin (HbA1c) ning maqsadli bo'lmagan darajalari va 2-toifa diabetdagi diabetik nefropatiya chastotasi o'rtasidagi bog'liqlikni ko'rsatibgina qolmay, balki intensiv glisemik nazorat bilan xavfning kamayganligini ham ko'rsatdi [53, 86, 115, 151, 163]. Buyrak disfunktsiyasining

rivojlanishi bilan diabetik nefropatiya uchun asosiy xavf omili sifatida giperglikemiyaning ahamiyati pasayadi, gemodinamik komponentning ahamiyati esa oshadi [32, 42].

Ma'lumki, diabetes mellituQDa buyrak hujayralarining barcha turlari zarar ko'radi. Tarixan, diabetik nefropatiyada nefronning buyrak tanachalari tuzilmalari birlamchi zarar ko'radi, so'ngra tubulointerstitial tuzilmalar ishtirok etadi (interstitsial fibroz, quvurli atrofiya va gipoksiya shakllanishi) uchun qulay muhit yaratadi, deb ishonilgan. diabetik nefropatiyaning rivojlanishi. Podositopeniya, glomerulyar giperfiltratsiya va ishemik tomir o'zgarishlariga qo'shimcha ravishda, mezangial hujayralardagi buzilishlar (ularning gipertrofiyasi va mezangial matritsaning kengayishi) ham glomerulosklerozning rivojlanishiga va 2-toifa diabetda glomerulyar filtratsiya tezligining pasayishiga yordam beradi. Biroq, so'nggi yillarda tubulointerstitial anomaliyalar diabetik nefropatiya rivojlanishining asosiy induktorlari sifatida tobora ko'proq e'tirof etilmoqda.

Ma'lumki, diabetik nefropatiya (DN) rivojlanishi glomerulyar morfologik o'zgarishlarga qaraganda tubulointerstitial fibroz darajasi bilan ko'proq bog'liqdir [140]. Naychali epiteliy, qon tomir tuzilmalari va interstitiumdan tashkil topgan tubulointerstitium birgalikda buyrak to'qimalari hajmining 90% dan ortig'ini egallaydi [172]. Naychali epiteliya insulindan mustaqil bo'lib, giperglikemiya ta'siriga juda sezgir [205]. Buyrak kanalchalarida glyukoza va natriyni tashishdagi o'zgarishlar, tubuloglomerulyar teskari aloqa vositasida DN - giperfiltratsiya bilan intraglomerulyar gipertenziya rivojlanishi va rivojlanishining asosiy mexanizmi uchun asos yaratadi [6, 38, 42, 164, 191, 204, 205]. So'nggi tadqiqotlar shuni ko'rsatadiki, ba'zi hollarda GFR darajasi normal bo'lganlarga nisbatan dastlab giperfiltratsiya tashxisi qo'yilgan odamlarda Glomerulyar filtratsiya tezligi (GFR) tezroq pasayadi [6, 62].

2-toifa diabetdagi o'limning yuqori ko'rsatkichlari qisman metabolik sindrom va uning individual tarkibiy qismlarining bemorlar orasida keng tarqalganligi, albuminuriya va eGFRning pasayishi bilan birga yurak-qon tomir kasalliklari uchun xavf omillari va SBK rivojlanishining bashorat qiluvchi omillari bilan bog'liq [22,

32, 32, 42, 57, 62, 101, 164]. Dislipidemiya 2-toifa qandli diabet bilan og'rigan har ikkinchi bemorda uchraydi, bemorlarning 90% ga yaqini ortiqcha vaznli yoki semirib ketgan [24, 101] va qon bosimining ko'tarilishi 70-80% hollarda aniqlanadi [19]. Bundan tashqari, bemorlarning 80% dan ortig'i metabolik kasalliklarning rivojlanishidagi asosiy mexanizm bo'lgan insulin qarshiligini namoyon qiladi [ma'lumotnomalar]. Semirib ketish, dislipidemiya, insulin qarshiligi va 2-toifa diabetdagi qon bosimining ko'tarilishi DN xavfining oshishi bilan bog'liq [24, 128, 163, 164, 191] va bu parametrlarni normallashtirish albumin chiqarilishini kamaytirishi va eGFR pasayishini sekinlashtirishi mumkin [91].

2-toifa diabetda uning rivojlanishini kuchaytiradigan diabetik nefropatiya uchun xavf omillari orasida anemiyaning hissasi muhokama qilinadi. Anemiya buyrakning salbiy oqibatlarini bashorat qilishi va ko'pincha glomerulyar filtratsiya tezligining (eGFR) sezilarli darajada pasayishidan ancha oldin rivojlanishi aniqlandi [25].

Hozirgi vaqtda adabiyotlarda gipoglikemiyaning diabetik nefropatiya (DN) rivojlanishiga qo'shgan hissasi muhokama qilinmoqda. Misol uchun, Li YL va boshqalar tomonidan olib borilgan tadqiqot. (2015) og'ir gipoglikemiya qon kreatinin darajasining oshishi va glomerulyar filtratsiya tezligining (eGFR) pasayishi uchun mustaqil xavf omili ekanligini ko'rsatdi [181]. Gipoglikemiya simpatik-adrenal tizimning faollashishi bilan bog'liq bo'lib, katexolamin sekretsiasining oshishiga, renin-angiotensin-aldosteron tizimining (RAAS) faolligi oshishiga olib keladi, bu esa qon bosimi, yurak urish tezligi, endotelial disfunktsiya va giperkoagulyatsiyaning sezilarli darajada oshishiga olib keladi [48]]. Bu omillarning barchasi nafaqat buyrak to'qimalariga qon oqimini buzadi, balki yurak-qon tomir kasalliklari va o'lim xavfini oshiradi [35, 111]. Bundan tashqari, DN bilan og'rigan bemorlarda buyrak funktsiyasining pasayishi bilan gipoglikemiya rivojlanish xavfi ortadi [48]. Postprandial glyukoza ko'tarilishi bilan bog'liq bo'lgan glyukemik o'zgaruvchanlik, shuningdek, diabetes mellitusli va etarli darajada glyukemik nazoratga ega bo'lmagan odamlarda eGFRning pasayishi va DN rivojlanish xavfining oshishi bilan bog'liqligi ko'rsatilgan.

Adabiyotda oksidlovchi stress va subklinik yallig'lanishning yuqorida qayd etilgan metabolik va gemodinamik omillar bilan faollashtirilgan diabetik nefropatiya (DN) rivojlanishi uchun xavf omillari sifatidagi roli muhokama qilinadi [22, 28, 42, 191]. 2-toifa diabet bilan bog'liq bo'lgan DN uchun o'zgartirilmaydigan xavf omillari diabetning davomiyligi, keksa yosh, erkak jinsi, diabetik retinopatiyaning mavjudligi, etnik kelib chiqishi va genetik moyilligi, o'zgartirilishi mumkin bo'lgan xavf omillari esa chekishni o'z ichiga oladi [38, 77, 96, 191]. UKPDS tadqiqotida glomerulyar filtratsiya tezligining (GFR) pasayishi uchun xavf omillari keksa yosh va insulin qarshiligini o'z ichiga oladi. Aksincha, albuminuriyani ko'paytirish uchun xavf omillari erkak jinsi, semizlik, giperglikemiya va dislipidemiya [164] sifatida aniqlangan. Ko'pgina DN bemorlarida diabetik retinopatiya mavjudligi 2-toifa diabetning tizimli mikrovaskulyar ishtirokini ta'kidlaydi [42].

1.2. Diabetik nefropatiyaning diagnostik mezonlari

Diabetik nefropatiya - bu o'ziga xos holat bo'lib, kapillyarlar, mezangial hujayralar va glomerullarning podotsitlari, shuningdek, buyraklarning arteriolalari va kanalchalari shikastlanishi bilan tavsiflanadi. Bu diffuz (dastlabki bosqichlarda) yoki nodulyar (kechki bosqichlarda) glomerulosklerozning shakllanishiga olib keladigan boshlang'ich omil sifatida giperglikemiya ta'siridan kelib chiqadi. Bu oxir-oqibatda buyrakni almashtirish terapiyasini (dializ, transplantatsiya) talab qiladigan buyrak kasalligining so'nggi bosqichiga olib keladi [1, 42].

1.2.1 Diabetik nefropatiyaning morfologik mezonlari

Diabetik nefropatiya (DN) rivojlanishida asosiy morfologik o'zgarishlarga glomerulyar kapillyarlar, arteriolalar, yig'uvchi kanalchalar bazal membranasiining sezilarli qalinlashishi, mezangial matritsaniing kengayishi, shuningdek tubulointerstitial fibroz va arterioloskleroz kiradi [159, 172]. 2010 yilda Buyrak Patologiyasi Jamiyati ingichka igna biopsiyasi natijalariga ko'ra diabetik nefropatiyada buyrak to'qimalaridagi o'zgarishlarning morfologik tasnifini taklif qildi. Ushbu tasnifga ko'ra, DN glomerulyar tuzilmalarning patologik jarayonda ishtirok etish darajasiga qarab to'rtta zo'ravonlik sinfiga bo'linadi (glomerulyar bazal membrananiing qalinligi, mezangial hajm, glomerulyar kapillyar lümeniniing diametri). Bundan tashqari, DNda tomirlar va interstitsial ishtiroklar interstitsial fibroz, quvurli atrofiya, interstitsial yallig'lanish, arterioloskleroz (ayniqsa, DNdagi efferent arteriolaga ta'sir qiladi) va arteriosklerozning mavjudligi va darajasiga qarab tasniflanadi [159].

Yorug'lik mikroskopiyasida foydalanish uchun turli xil bo'yash usullari taklif qilingan, jumladan, gematoksilin va eozin bilan bo'yash, Massonning trixromli bo'yash, Shiff reaktiv reaksiyalari va buyrak to'qimalariniing bazal membranalarini ajratib ko'rsatish uchun metamin-kumush bilan bo'yash.

Shuni ta'kidlash kerakki, turli mualliflarning fikriga ko'ra, yorug'lik mikroskopiyasi orqali aniqlangan diabetik glomerulopatiyaniing tipik belgilari mikroalbuminuriya bilan og'rigan 2-toifa diabetga chalingan bemorlarning atigi 30-50 foizida topiladi. Bundan tashqari, bemorlarning 20-40 foizida buyrak glomerullaridagi minimal o'zgarishlarga qaramay, ko'pincha gipertenziya yoki birga keladigan ateroskleroz bilan bog'liq bo'lgan tubulointerstitial va / yoki qon tomirlarida sezilarli o'zgarishlar kuzatiladi. Ushbu topilmalar diabetik nefropatiyada buyrakni qayta qurishda quvurli epiteliya hujayralari va tubulointerstitial o'zgarishlarning muhim rolini ta'kidlaydi.

1.2.2 Diabetik nefropatiya diagnostikasi uchun muntazam laboratoriya ko'rsatkichlari.

Klinik amaliyotda diabetik nefropatiya (DN) diagnostikasi albuminuriyaniing ko'tarilish darajasini va/yoki taxminiy glomerulyar filtratsiya tezligini (eGFR) kamayishi va mavjudligini aniqlash asosida amalga oshiriladi [1, 71, 212]. Ushbu

markerlarni muntazam klinik amaliyotda qo'llash biopsiya va otopsiya natijalari bilan baholangan DNda ularning o'zgarishlar darajasi va buyrak shikastlanishining og'irligi o'rtasidagi tizimli-funksional bog'liqlik bilan bog'liq [174]. Shu nuqtai nazardan, buyrak to'qimalarining biopsiyasi faqat qandli diabet (DM) davomiyligi va proteinuriya/eGFR pasayishining og'irligi o'rtasida sezilarli tafovut mavjud bo'lganda, shuningdek, diabetik bo'lmagan etiologiyaga shubha tug'diradigan noaniq gematuriya holatlarida talab qilinadi. bemorda buyrak kasalliklari [159].

Albominuriya yurak-qon tomir xavf omili bo'lgan SBK uchun sezgir marker va DN ning birinchi klinik belgisi hisoblanadi [56, 71]. Ko'pgina tadqiqotlar 24 soatlik namunadagi albuminuriya darajasi va dog'li siydik namunasidagi albumin-kreatinin nisbati o'rtasidagi yuqori korrelyatsiyani ko'rsatdi [119, 121]. Natijada, ertalabki siydik namunasida albuminning kreatininga nisbatini o'lchash, shuningdek, albuminning 24 soatlik chiqarilishi xalqaro va Rossiya ko'rsatmalariga DN diagnostikasi vositasi sifatida kiritilgan [1, 23, 71, 119].

Zamonaviy tasnifga ko'ra, surunkali buyrak kasalligi (SBK) bosqichlari albuminuriya darajasiga qarab 3 guruhga bo'linadi: SBK A1 - $ACR < 30$ mg/g kreatinin (siydik kreatinin) (normal yoki biroz ko'tarilgan); SBK A2 - $ACR 30-300$ mg/g kreatinin (o'rtacha ko'tarilgan); SBK A3 > 300 mg/g kreatinin (sezilarli darajada yuqori) [1]. Albominuriyaning ko'payishini aniq tashxislash uchun siydik yo'llari infeksiyasi bo'lmaganda 3 oydan 6 oygacha bo'lgan vaqt davomida o'tkazilgan 3 ta testdan kamida 2 tasida uning g'ayritabiiy darajasini aniqlash kerak [23, 119], chunki albuminuriyaning o'z-o'zidan kamayishi bemorlarning 30 foizida sodir bo'lishi mumkin [162].

Glomerulyar filtratsiya tezligi (GFR) diabetik nefropatiyada surunkali buyrak kasalligi (SBK) mavjudligi va bosqichini aniqlash uchun bemorlarda baholanadigan ikkinchi muhim parametrdir [1, 23, 71, 119]. GFR filtratsiya funksiyasining belgisi bo'lib xizmat qilsa-da, uning pasayishi boshqa buyrak funksiyalarining buzilishi bilan bir vaqtda sodir bo'ladi. GFR qiymatlari diapazoniga qarab, SBK olti bosqichga bo'linadi - 1-bosqichdan (yuqori yoki optimal $GFR \geq 90$ ml/min/1,73m²) buyrak etishmovchiligining so'nggi

bosqichigacha ($GFR < 15 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) - kasallik xavfi va prognozi bo'yicha sezilarli farqlarni ko'rsatadi [1, 23, 71, 119].

Klinik amaliyotda GFR ni to'g'ri o'lchashda to'g'ridan-to'g'ri tozalash usullarining murakkabligi va qimmatligi tufayli kreatininning endogen filtrlash belgisi yordamida GFR ni baholash keng qo'llanilishini topdi [6, 23]. Reberg-Tareev testi va Cockcroft-Gault formulasini klinikada uzoq vaqtdan beri qo'llash hozirda ularning aniqligi pastligi sababli tavsiya etilmaydi [6, 23, 119]. Jins, yosh va irqni hisobga olgan holda, SBK Epidemiologiya Hamkorligi tomonidan taklif qilingan sarum kreatininiga asoslangan formula kutilgan qiymatlar $>60 \text{ ml/min}$ bo'lganda GFR ni hisoblash uchun eng maqbul hisoblanadi [23, 119, 124]. Biroq, qon zardobidagi kreatinin darajasiga ($eGFR_{cr}$) asoslangan GFR ni baholash cheklovlarga ega, xususan uning glomerulyar filtratsiyadagi tez o'zgarishlarni tashxislashda nisbiy inertligi [6, 68].

2012 yilda GFR ni hisoblash uchun formula taklif qilindi, unda zardobdagi sistatin C endogen filtrlash belgisi sifatida ishlatiladi [61]. Sistatin C sistatinlar oilasining kichik oqsili bo'lib, u barcha yadroli hujayralar tomonidan nisbatan doimiy tezlikda sintezlanadi va buyraklar tomonidan to'liq filtrlanadi, naychali epiteliy tomonidan minimal sekretiya bilan. Kreatinidan farqli o'laroq, qondagi sistatin C darajasi jinsi, yoshi, etnik kelib chiqishi yoki antropometrik xususiyatlaridan sezilarli darajada ta'sir qilmaydi [6, 37, 61, 124]. SBK-EPI formulasi ($eGFR_{cys}$) yordamida sistatin C darajasiga asoslangan GFR ni hisoblash tozalash usullariga potentsial alternativadir [61]. $eGFR_{cys}$ $eGFR_{crea}$ [103] bilan solishtirganda o'lim bilan sezilarli darajada bog'liq. Albominuriyaning kuchayishi bo'lmasa, Inker LA va boshqalar. (2012) qon zardobidagi sistatin C darajasiga asoslangan taxminiy glomerulyar filtratsiya tezligini ($eGFR$) qo'shimcha hisoblash, qon zardobidagi kreatinin darajasiga asoslangan $eGFR$ $60\text{--}74 \text{ ml / min / 1,73 m}^2$ ga tushgan hollarda surunkali buyrak kasalligini (SBK) aniqlashi mumkinligini ko'rsatdi. 61]. Biroq, standart tozalash usullari bilan solishtirganda, eng aniq natijalar, bu markerlarni alohida ishlatishdan farqli o'laroq, sarum kreatinin va sistatin C ($eGFR_{cr-cys}$) ni bir vaqtda qo'llash asosida $eGFR$ ni hisoblash orqali

olinadi [61]. Bundan tashqari, eGFRcr-cys eng kam kunlik o'zgaruvchanlikni namoyish etadi [113].

Buyrak tuzilmalaridagi o'zgarishlar ACR va eGFR darajasidagi o'zgarishlardan ancha oldin sodir bo'ladi [4, 6, 18, 42, 205]. eGFRda sezilarli o'zgarishlar buyrak parenximasining yarmi endi ishlamay qolganda sodir bo'ladi [6, 68]. Klinik ahamiyatga ega albuminuriya mavjudligi buyrak glomerulining kamida 1/4 qismida sklerotik o'zgarishlar mavjudligini aks ettiradi [18]. Albominuriya DN diagnostikasi va klinik amaliyotda yurak-qon tomir xavfini baholashda "oltin standart" deb hisoblanishiga qaramay, bu markerning past sezuvchanligi va sezilarli o'zgaruvchanligi, jismoniy faollik darajasiga bog'liqligi, postural yuk, ovqatlanish odatlari kabi ko'plab cheklovlar mavjud. , tana harorati va boshqalar [6, 206]. Bundan tashqari, 2-toifa diabetda albuminuriyaning ko'payishi o'ziga xos emas va u hamroh bo'lgan gipertenziyaning namoyon bo'lishi mumkin [42, 172, 174].

Taqdim etilgan ma'lumotlar shuni ko'rsatadiki, AKS va pSCr DN tashxisi uchun universal erta markerlar emas. Albominuriyaning "yuqori-normal" darajasi bo'lgan bemorlarda kuzatilgan yurak-qon tomir va buyraklar tomonidan nojo'ya natijalarning ko'payishi faqat patologik jarayonning o'z vaqtida boshlanishini taqDdiqlaydi [11, 127]. Binobarin, hozirgi tadqiqotlar normal eGFR bilan DN ning normoalbuminurik bosqichida ham ortib borayotgan buyrakning strukturaviy anomaliyalarining oldingi preklinik belgilarini aniqlash bo'yicha faol ravishda olib borilmoqda.

1.2.3. 2-toifa diabetda buyrak shikastlanishining qon zardobda va siydik belgilarini o'rganish

Hozirgi vaqtda qon va siydikdagi bir nechta ko'rsatkichlar diabetik nefropatiyani (DN) erta tashxislash uchun potentsial nomzodlar sifatida ko'rib chiqilmoqda. Ushbu ko'rsatkichlar turli xil kelib chiqishiga ega va ularni DN rivojlanishi va rivojlanishida ishtirok etadigan patogenetik jarayonlarga qarab tasniflash mumkin. Preklinik DN diagnostikasi uchun ushbu potentsial belgilarga buyrak shikastlanishining biomarkerlari, yallig'lanish biomarkerlari (masalan,

sitokinlar, kimokinlar va o'sish omillari) va oksidlovchi stressning biomarkerlari kiradi [193].

Ba'zi biomarkerlar nefronning turli segmentlarining strukturaviy elementlari hisoblanadi [4, 18, 93, 193], masalan:

podotsituriya, shuningdek podotsit oqsillari nefrin va podokaliksin;

glomerulyar bazal membrananing tarkibiy qismlari: kollagen va laminin;

endotelial hujayralar tomonidan chiqariladigan tomir endotelial o'sish omili;

NGAL, NAG, L-FABP va KIM-1 kabi quvurli epiteliyaning tarkibiy qismlari.

Siydikdagi sanab o'tilgan molekulalarning aniqlanishi bevosita buyrakning o'ziga xos tuzilmalariga zarar etkazish bilan sodir bo'ladigan jarayonlarni aks ettiradi, natijada proteinuriya paydo bo'ladi va GFR kamayadi. Proteomik tahlil allaqachon qandli diabet bilan og'riqan bemorlarning siydikida molekulalarni aniqlashga imkon berdi, bu esa glomerulyar va quvurli kelib chiqishini ko'rsatadi [18, 121]. Siydikdagi bu molekulalarni bir vaqtning o'zida yoki alohida aniqlash hech qanday qiyinchilik tug'dirmaydi. Biroq, bu markerlarning darajalarini kalibrlash mavjud emas, bu ularning klinik amaliyotda keng qo'llanilishiga to'sqinlik qilmoqda.

Diabetik nefropatiya uchun potentsial erta diagnostika belgilari orasida kasallikning rivojlanishini bashorat qiluvchi va buyraklarning morfologik o'zgarishlar darajasi bilan bog'liq bo'lgan ko'rsatkichlar alohida ahamiyatga ega. Adabiyotda muhokama qilinadigan bunday potentsial ko'rsatkichlar orasida glomerulyar shikastlanish va kollagen IV fibroz belgilari, shuningdek, NGAL, L-FABP va KIM-1 kabi quvurli disfunktsiya belgilari mavjud.

Kollagen IV turi fibrillar bo'lmagan (kichik) kollagenlar sinfiga kiradi. Kollagen IV turi glomeruli va tubulalarning bazal membranasini qoplaydi va buyrak glomeruliyalarida mezangiumning tarkibiy qismi bo'lib xizmat qiladi. Giperglikemiya uning sintezini rag'batlantiradi va oqsilning glyukozalangan shaklini shakllantirishda uning parchalanishini kamaytiradi. Qandli diabetda

buyraklardagi kollagen IV turining ko'payishi diffuz glomeruloskleroz bilan bog'liq. Bir qator tadqiqotlar shuni ko'rsatdiki, IV tipdagi kollagen ajralish darajasi va diabetda mezangial kengayish darajasi va nefron shikastlanishi o'rtasidagi bog'liqlik. Erta diabetik buyrak o'zgarishlarida kollagen IV turdagi chiqarilishini baholash bo'yicha adabiyotlar ziddiyatli. Ba'zi tadqiqotlar 2-toifa diabet bilan og'rigan bemorlarda, hatto albuminning normal ajralish tezligiga ega bo'lgan bemorlarda ham ushbu proteinning sezilarli darajada yuqori darajada chiqarilishi aniqlangan.

Boshqa mualliflar tomonidan olib borilgan tadqiqotlarda 2-toifa diabet bilan og'rigan bemorlarda kollagen IV ning chiqarilish darajasi faqat mikroalbuminuriya bosqichida ko'tarila boshladi [194, 203]. Klimontov VV va boshqalar tomonidan o'tkazilgan boshqa tadqiqotda. (2015), sog'lom nazorat guruhiga nisbatan 2-toifa diabetda IV turdagi kollagenning chiqarilishida sezilarli farq aniqlanmadi, IV turdagi kollagenning chiqarilishining ko'payishi siydikda albumin chiqarilishining ko'payishi bilan bog'liq edi [37]. Ko'pgina tadqiqotlar siydikdagi IV turdagi kollagen darajasi va eGFR o'rtasidagi salbiy korrelyatsiyani ko'rsatdi [37, 91, 146]. Biroq, IV turdagi kollagenning asosiy darajasi DN ning rivojlanishi bilan bog'liq emas edi [91, 146].

Neytrofil jelatinaza bilan bog'langan lipokalin (neytrofil jelatinaza bilan bog'langan lipokalin/NGAL/lipokalin 2) neytrofillar va turli epiteliya hujayralaridan, shu jumladan buyrak tubulasi epitelial hujayralaridan ajralib chiqadigan, himoya funksiyasini bajaradigan lipokalinlar oilasiga mansub kichik oqsildir (b, yallig'lanishni tartibga solish va hujayra o'sishi) [5, 200]. Uning chiqarilishi har qanday kelib chiqishi tubulalari shikastlanganda sezilarli darajada oshadi, bu uning siydikdagi darajasini nafaqat o'tkir buyrak shikastlanishi tashxisida qo'llash imkonini beradi [5, 93, 146, 193]. NGAL ekspressiyasining ortishi tubulointerstitial fibroz va tubulyar shikastlanishning rivojlanishi sifatida ko'rsatildi [140], bu belgi surunkali buyrak disfunktsiyasining potentsial ko'rsatkichiga aylanadi.

Bir qator tadqiqotlar shuni ko'rsatdiki, 2-toifa diabet va mikroalbuminuriya bilan og'rigan bemorlarda NGAL ajralish darajasi normal albuminuriya darajasi

bo'lgan bemorlarga, shuningdek, 2-toifa diabeti bo'lmagan nazorat sub'ektlari bilan solishtirganda ancha yuqori bo'lgan [10, 94, 97, 147, 169, 197]. Bundan tashqari, siydikdagi NGAL darajasi 2-toifa diabetda ham, diabetdan oldingi bosqichda ham ACR qiymatlari bilan ijobiy bog'liq bo'lib, hatto giperglikemiyaning dastlabki bosqichlarida ham buyrak disfunktsiyasining rivojlanishiga tubulyar shikastlanishning muhim hissasini ko'rsatadi [147]. Biroq, ba'zi tadqiqotlar 2-toifa diabet bilan og'rigan bemorlarda normal albuminuriya yoki yuqori darajadagi NGAL ajralish darajasida sezilarli farqni aniqlamadi [130]. Ma'lumotlar ushbu sohada keyingi klinik tadqiqotlar zarurligini aniq ko'rsatadi. Bir qator tadqiqotlar shuni ko'rsatdiki, NGAL ning chiqarilishi eGFR darajasi bilan sezilarli darajada salbiy bog'liqdir [94, 97, 130]. Bundan tashqari, kollagen IV ajralishidan farqli o'laroq, siydikda NGAL darajasining ko'tarilishi ham eGFRning tez pasayishi, ham SBK va o'limning oxirgi bosqichi rivojlanishining bashoratchisi sifatida aniqlangan [93, 95, 190, 201].

Qizig'i shundaki, eksperimental diabetga chalingan kalamushlar hayvonlarning nazorat guruhiga nisbatan buyraklarning proksimal kanalchalarida NGALning ko'payishini ko'rsatdi [104]. Ikki tadqiqot shuni ko'rsatdiki, kalamushlar siydikida NGAL ajralish darajasi normal darajada albuminuriya [78, 195] bo'lsa ham, bu markerni eksperimental diabetik nefropatiya tashxisi uchun erta siydik belgisi sifatida ko'rib chiqish mumkinligini ko'rsatadi.

Buyrak shikastlanishi molekulasi-1 (KIM-1) asosan proksimal naycha hujayralarining apikal membranasida joylashgan transmembran glikoproteindir. Uning ifodalanishi epiteliya hujayralari yuzasida zararlangandan keyin kuchayadi [93, 140]. NGAL bilan bir qatorda, bu oqsilning ifodasi tubulointerstitial fibroz va naycha shikastlanishi [140] rivojlanishi bilan ortadi. Dastlab o'tkir buyrak shikastlanishining sezgir ko'rsatkichi sifatida aniqlangan KIM-1 surunkali buyrak kasalligida (SBK) yuqori diagnostik va prognostik ahamiyatga ega [9, 197]. Shu bilan birga, 2-toifa diabet bilan og'rigan bemorlarda KIM-1ning siydik bilan chiqarilishini baholash bo'yicha tadqiqotlarning muhim qismi siydikdagi KIM-1 darajalari va albuminning ajralib chiqish tezligi (AER) o'rtasidagi bog'liqlik

yo'qligini, shuningdek, turli xil bemorlar guruhlarida o'rtasida sezilarli farqlar yo'qligini ko'rsatadi. albuminning chiqarilish darajasi [93, 94, 97, 193]. Bundan tashqari, ushbu tadqiqotlar siydikdagi KIM-1 darajalari va taxminiy glomerulyar filtratsiya tezligi (eGFR) o'rtasida sezilarli korrelyatsiya topilmadi [94, 97].

Bu oqsilning buyrak tubulyar epiteliysida lokalizatsiyasi ishemik shikastlanishi bo'lgan kalamushlarda o'tkazilgan tajribalarda aniqlangan [213]. 2-toifa diabet bilan og'rigan bemorlarda diabetik nefropatiyani erta tashxislashda KIM-1 ning ahamiyati to'g'risida nomuvofiq ma'lumotlarga qaramay, diabetli kalamushlar ustida olib borilgan tadqiqotlar shuni ko'rsatdiki, bu protein eksperimental diabetik nefropatiyada naycha shikastlanishining erta tashxisi uchun sezgir biomarker sifatida ishlaydi. [78, 186, 198].

Jigar yog 'kislotasini bog'lovchi oqsil (L-FABP/FABP1) kichik molekulyar og'irlikdagi sitozolik transport oqsili bo'lib, distal va proksimal buyrak kanalchalarida, shuningdek, jigarda ifodalanadi. Buyrak biopsiya namunalari va siydik bilan L-FABP ajralishini immunohistokimyoviy tahlil qilish shuni ko'rsatdiki, L-FABP ajralishining ko'payishi buyrak kanalchalarining strukturaviy va funktsional anormalliklari bilan bog'liq bo'lib, tubulointerstitial shikastlanishning og'irligi bilan bog'liq. A. Kamijo va boshqalar tomonidan o'tkazilgan tadqiqot. (2006) diabetik bo'lmagan surunkali buyrak kasalligi bo'lgan bemorlarni o'z ichiga olgan tadqiqotlar shuni ko'rsatdiki, jigardan kelib chiqishi mumkin bo'lgan sarum L-FABP siydikdagi L-FABP darajasiga ta'sir qilmaydi. Bu shuni ko'rsatadiki, L-FABP ning siydik bilan chiqarilishi birinchi navbatda buyrak tubulali epiteliyasidan sodir bo'ladi [199]. Bir qator tadqiqotlar shuni ko'rsatdiki, siydikdagi L-FABP darajasi 2-toifa diabet bilan og'rigan bemorlarda sog'lom nazorat bilan solishtirganda sezilarli darajada yuqori bo'lgan va albuminuriya va kreatinin klirensining pasayishi bilan bevosita bog'liq edi [64, 208]. Biroq, albuminuriya darajasi normal bo'lgan 2-toifa diabet bilan og'rigan bemorlarda L-FABP ning chiqarilishi to'g'risidagi ma'lumotlar aniq emas. Misol uchun, Kamijo-Ikemori A. va boshqalarning tadqiqotida. (2011), 2-toifa qandli diabet va normal albuminuriya bilan og'rigan bemorlarda bu quvurli oqsilning chiqarilishi sezilarli darajada yuqori bo'lgan [64]. Boshqa tadqiqotlarda

mikroalbuminuriya bosqichidan boshlab sezilarli farq kuzatildi [63, 208]. Siydikdagi L-FABP darajasi GFR kamaygan bemorlarda ham yuqori bo'lgan va siydikdagi protein-kreatinin nisbati bilan ijobiy bog'liq edi [63]. Kamiyo-Ikemori A. va boshqalarning istiqbolli tadqiqotida. (2011), siydikdagi L-FABP ning yuqori darajalari CKDning buyrak kasalligining so'nggi bosqichiga o'tishi va gemodializning boshlanishi bilan bog'liq edi. Fufaa GD va boshqalar tomonidan o'tkazilgan tadqiqotda. (2015), Pima hindularining siydigidagi L-FABP / kreatinin nisbatining yuqori darajalari terminal buyrak etishmovchiligi rivojlanishining prognozi sifatida aniqlangan [95]. Qizig'i shundaki, hatto buyrak funksiyasi buzilgan 2-toifa diabetga chalingan bemorlarning kichik guruhida siydikda L-FABP ning yuqori darajasi surunkali buyrak kasalligining rivojlanishi va tezroq rivojlanishi bilan bog'liq edi [64]. Bu shuni ko'rsatadiki, L-FABP ning chiqarilishi diabetik nefropatiyaning rivojlanishini erta bosqichda bashorat qilish uchun marker sifatida ko'rib chiqilishi mumkin. Ammo diabetik nefropatiyaning erta tashxisida ushbu markerning diagnostik ahamiyatini aniqlash uchun qo'shimcha klinik tadqiqotlar talab etiladi.

Insonning L-FABP molekulasining kalamushlardagi L-FABP molekulasi bilan strukturaviy o'xshashligiga qaramay (ma'lumotnoma), eksperimental tadqiqotlar shuni ko'rsatdiki, siydikda albumin sekretsiyasi ortishi bosqichida bu quvurli markerning chiqarilishi ko'paygan (ma'lumotnoma), bu molekulani eksperimental DN ning erta tashxisi uchun marker sifatida ko'rib chiqishga imkon bermaydi.

1.3. Antidiyabetik dorilarning buyraklarga pleiotrop ta'sirini zamonaviy tushunish

Uzoq vaqt davomida 2-toifa diabetni davolash birinchi navbatda glyukemik nazoratga qaratilgan. 27000 dan ortiq 2-toifa diabetli bemorlarni qamrab olgan to'rtta asosiy diabet tadqiqotlari (ACCORD, ADVANCE, UKPDS va VADT) natijalarining meta-tahlili 2-toifa diabetning surunkali mikrovaskulyar asoratlarini, shu jumladan diabetik buyrakni oldini olishda intensiv glyukemik nazorat

muhimligini ta'kidlaydi. kasallik [86]. Ammo diabetik nefropatiyaning oldini olish bo'yicha an'anaviy yondashuvlar samaradorligiga qaramay, uglevod almashinuvini to'g'irlash, renin-angiotensin-aldosteron tizimini inhiye qilish, qon bosimi, vazn va lipid profilini normallashtirish, diabetik nefropatiya bilan og'rigan bemorlar hali ham buyrak etishmovchiligining so'nggi bosqichiga o'tishadi [210]. Bu diabetik nefropatiya rivojlanishining oldini olish va sekinlashtirish uchun yangi va samarali terapevtik yondashuvlarni ishlab chiqish zarurligini ta'kidlaydi.

DN ning patogenetik multifaktorial tabiati va morfologik heterojenligi nefroproteksiya mexanizmlarining universalligi haqida savollar tug'diradi. Giperglikemiyaning DN patogenezidagi asosiy rolini hisobga olgan holda, so'nggi yillarda diabetga qarshi dorilarning nefroprotektiv xususiyatlari bo'yicha faol tadqiqotlar olib borildi. Giperglikemiyaning tuzatuvchi har qanday dori DN rivojlanishiga o'rtacha foydali ta'sir ko'rsatishi aniq. Shu bilan birga, turli xil antihiperglisemik dorilar diabetda buyrak disfunktsiyasining rivojlanishini sekinlashtirishda bir xil darajada samarali ekanligi noma'lumligicha qolmoqda [132]. Bundan tashqari, diabetga qarshi dorilarning buyraklarga ta'siri ularning DN rivojlanishi va rivojlanishi uchun boshqa an'anaviy xavf omillariga, masalan, gemodinamik va metabolik omillarga ta'siri orqali amalga oshirilishi mumkin [72, 128, 132]. DN patogenezining kamroq o'rganilgan tarkibiy qismlariga (endotelial disfunktsiya, podotsitlar insulin qarshiligi, tubulointerstitial anormallik, yallig'lanish, oksidlovchi stress, vazoaaktiv moddalar muvozanati, anemiya, vegetativ asab tizimi) ijobiy ta'sir ko'rsatadigan dori-darmonlardan buyraklar bilan bog'liq foyda kutilmoqda. ishtiroki va boshqalar) [6, 25, 28, 42, 191, 205, 210]. Shuning uchun, to'qimalarning insulinga (biguanidlarga) sezgirligini yaxshilaydigan yoki endotelial funktsiyani kuchaytirish va yallig'lanishni kamaytirish orqali pleiotrop ta'sir ko'rsatadigan dorilar (dipeptidil peptidaz-4 inhibitörleri (DPP-4i)) DN rivojlanishiga ijobiy ta'sir ko'rsatishi mumkinligini taxmin qilish mumkin. [16, 122, 149]. Shunday qilib, turli toifadagi dori vositalarida, ayniqsa qo'shimcha metabolik afzalliklarga yoki DN ga ta'sir qilishning molekulyar mexanizmlariga ega

bo'lgan nefroprotektiv xususiyatlarning mavjudligi hozirda eksperimental va klinik tadqiqotlarda tekshirilmoqda.

1.3.1. Qandli diabet bilan og'rigan bemorlarda metforminni qo'llashning buyraklarga ta'sirini o'rganish

Biguanid metformin 2-toifa diabet uchun birinchi darajali og'iz terapiyasi hisoblanadi va 2-toifa diabetni davolash uchun eng ko'p buyuriladi [33, 70]. Metforminning qondagi qand miqdorini pasaytirish qobiliyati qisman ichaklarda glyukoza so'rilishini kamaytirish, jigar tomonidan glyukoza ishlab chiqarishni kamaytirish va periferik to'qimalarning insulinga sezgirligini oshirish orqali qondagi glyukoza darajasini normal qiymatlardan pastga tushirishga erishiladi [59].

Metforminning asosiy ta'sir mexanizmi mitoxondriyal nafas olish zanjirining boshlang'ich yo'llarini inhibe qilishni o'z ichiga oladi, bu adenosin trifosfat shakllanishining pasayishiga olib keladi [59, 134]. Bu adenosin monofosfat bilan faollashtirilgan protein kinazning (AMPK) tabiiy faollashishiga olib keladi - katabolizmni rag'batlantirish va anabolik yo'llarni inhibe qilish orqali endogen energiya substratlaridan samaraliroq foydalanishga yordam beradigan hujayrali energiya sensori [59, 143, 167]. AMPK ning faollashishi metforminning taniqli ijobiy metabolik va yurak-qon tomir ta'sirini qisman tushuntiradi [17, 59, 122]. Katta epidemiologik tadqiqotlar metformin terapiyasi bilan 2-toifa diabetning makrovaskulyar asoratlari rivojlanish xavfining pasayishini doimiy ravishda ko'rsatdi [81, 84].

Metforminning metabolik ta'siri qisman uning insulin sekretsiasini, oshqozon bo'shatish tezligini, markaziy asab tizimidagi to'yinganlik ta'sirini va boshqalarni tartibga soluvchi ichakdagi inkretin gormonlari [26, 50, 133] muvozanatiga ta'siri orqali amalga oshirilishi mumkin [59, 92].]. Tadqiqotlar shuni ko'rsatdiki, metformin GLP-1 inkretin sekretsiasini oshirish, GLP-1 retseptorlari ekspressiasini oshirish va GLP-1 parchalanishida ishtirok etadigan ferment - dipeptidil peptidaza 4 (DPP-4) ni inhibe qilish qobiliyatiga ega [26, 59, 133, 137].

Metformin yurak-qon tomir patologiyasini rivojlanishida ishtirok etadigan turli patogenetik mexanizmlarga, masalan, metabolik sindromning tarkibiy qismlariga (insulin qarshiligi va ortiqcha vazn), endotelial disfunktsiya, giperkoagulabilitenin namoyon bo'lishi va oksidlovchi stressga ijobiy ta'sir ko'rsatadi. Glisemik ta'siridan tashqari, metformin ham zaif antihipertansif ta'sirga ega. Wulffele MG va boshqalar tomonidan meta-tahlil. (2012) 19 ta tadqiqot, shu jumladan, metformin terapiyasi sistolik va diastolik qon bosimining o'rtacha 1 mmHg ga pasayishi bilan bog'liqligini ko'rsatdi. Ushbu omillar diabetik nefropatiya (DN) patogenezida muhim rol o'ynasa-da, metforminning DN rivojlanishi va rivojlanishiga ta'siri to'liq aniq emas.

Metformin buyraklar tomonidan filtratsiya va faol naychali sekretsia orqali o'zgarmagan holda chiqariladi, preparatning 90-100% shu tarzda chiqariladi. Buyrak disfunktsiyasi holatlarida metforminning to'planishi va laktat ishlab chiqarishning ko'payishi tufayli keyingi toksik ta'sirlar xavfi mavjud deb hisoblanadi. Shu sababli, buyrak funksiyasi susaygan bemorlarda metforminni qo'llash tarixan cheklangan (glomerulyar filtratsiya tezligi (GFR) 60 ml / min dan past bo'lganida to'xtatish tavsiya etiladi).

Biroq, Salpeter SR va boshqalar tomonidan o'tkazilgan meta-tahlil. (2010) metformin bilan davolangan 70 000 dan ortiq 2-toifa diabetga chalingan bemorlar sut kislotasi xavfi muqobil antidiyabetik davolanishni olgan bemorlarga o'xshashligini ko'rsatdi. Metformin bilan davolangan 2-toifa diabet va yurak etishmovchiligi bo'lgan bemorlarda atsidoz xavfi ham oshmadi. GFR 30 ml / min gacha bo'lgan bemorlarda metformin terapiyasi bilan o'lim darajasini pasaytirishni ko'rsatadigan tadqiqotlar buyrak funksiyasi buzilgan bemorlarda metforminning terapevtik doirasini sezilarli darajada kengaytirdi.

Metformin Evropa klinik amaliyotida 60 yildan beri mavjud va butun dunyo bo'ylab kamida 120 million bemorga buyuriladi [33, 59, 70]. Shunga qaramay, uning diabetik buyrak kasalligining rivojlanishi va rivojlanishiga ta'siri haqidagi ma'lumotlar aniq emas. Eksperimental tadqiqotlar shuni ko'rsatdiki, metformin buyraklardagi yallig'lanish, glikoksidlanish, fibroz va lipotoksiklik jarayonlarini

kamaytirish orqali diabetik buyrak disfunktsiyasining rivojlanishini sekinlashtiradi. Buyraklarda AMPK [167]. Giperglikemiya sharoitida buyrak hujayralarida AMPK faollashuvi va autofagiya kabi himoya mexanizmlari o'chiriladi. Bu sutemizuvchilarning rapamitsin (mTOR) signalining nishoni, endoplazmatik retikulum stressi, epiteliya-mezenximal o'tish, oksidlovchi stress va gipoksiya [143] kabi patologik kaskadlarni kuchaytiradi. Tadqiqotlar shuni ko'rsatdiki, mTOR kaskadining faollashishi oqsil matritsasining sintezini rag'batlantiradi, bu uning GBM va mezanjiyda to'planishiga olib keladi, shuningdek, yallig'lanishga qarshi va pro-fibrotik faollik bilan fibroblast proliferatsiyasi va sitokin ekspressiyasini rag'batlantiradi [143, 166, 167]. Ushbu patologik yo'llar AMFK tomonidan buyraklardagi signallarni uzatish bilan o'zaro bog'liq bo'lib, metforminning ushbu fermentning faollashtiruvchisi sifatida DN patogenezining molekulyar mexanizmlariga potentsial ijobiy ta'sirini ko'rsatadi.

Li MJ va boshqalar tomonidan o'tkazilgan tadqiqot. (2007) 1-toifa diabetning kalamush modelida o'tkazilgan tadqiqot shuni ko'rsatdiki, metformin bilan 300 mg / kg dozada 4 kun davomida og'iz orqali yuborilgan qisqa muddatli terapiya AMPK faollashishini va shu bilan mTOR signalizatsiya yo'lining faollashuvini inhibe qilishini ko'rsatdi. quvurli epiteliya hujayralarining gipertrofiyasining sezilarli darajada kamayishi [46]. Kim H. va boshqalar tomonidan olib borilgan tadqiqotda. (2015) buyrak quvurli epiteliya hujayralaridan foydalangan holda, metforminning endoplazmatik retikulum stressini va profibrotik jarayonlarni turli xil zararli stimullar, shu jumladan yuqori glyukoza sharoitida susaytirish qobiliyatini ko'rsatdi [49]. Buyrak tubulyar epiteliya hujayralari madaniyatida metformin AMPK faollashuv mexanizmlari orqali reaktiv kislorod turlarini ishlab chiqarishni kamaytirishi va shu bilan apoptozni va quvurli epiteliya hujayralarida proinflamatuvar va profibrotik sitokinlar sintezini inhibe qilishi mumkinligi ko'rsatilgan [214]. Metforminning buyrak tubulyar epiteliya hujayralarida potentsial himoya mexanizmlaridan biri bu AMPK-mTORga bog'liq bo'lgan avtofagiyaning faollashishi - shikastlangan agressiv tuzilmalarni yo'q qilishning universal mexanizmi [27, 143]. Bundan tashqari, Takiyama Y. va boshqalar. (2014)

metforminning buyraklardagi gipoksik jarayonlarni inhibe qilish qobiliyatini ko'rsatdi, bu tubulointerstitial fibrozning rivojlanishi va rivojlanishiga asoslanadi [189]. Naychali epiteliya hujayralarida gipoksiya sabab bo'lgan omil-1a ifodasini pasaytirib, metformin AMPK-ga bog'liq yo'l orqali hujayradagi glyukoza tashuvchilar sonini ko'paytirdi. Bu glyukozadan foydalanishning yaxshilanishi quvurli epiteliya hujayralarining kislorodga bo'lgan ehtiyojini kamaytiradi [189]. Zucker Diabetic Fatty kalamushlari yordamida o'tkazilgan tadqiqotda 250 mg/kg dozada metformin bilan 30 haftalik terapiyadan so'ng tubulointerstitial fibrozning morfologik namoyon bo'lishining pasayishi kuzatildi [189]. Kim J. va boshqalar. (2012) o'z-o'zidan rivojlanayotgan 2-toifa diabet Torii kalamushlarida oksidlanish jarayonlarini inhibe qilish bilan bog'liq bo'lgan metformin terapiyasi bilan podotsitlar shikastlanishining sekinlashishini ko'rsatdi [160].

Streptozototsin qo'zg'atgan 1-toifa qandli diabet kalamushlarida oksidlovchi stressning shunga o'xshash susayishi Alhaider AA va boshqalar tomonidan ko'rsatilgan. (2011), diabetik nefropatiyaga xos bo'lgan funktsional va morfologik anormalliklarning rivojlanishidagi kechikish bilan birga keladi [136, 160]. Biroq, bu tadqiqotlar 1-toifa diabet modellariga xos bo'lgan aniq giperglikemiyaga ega bo'lgan qandli diabetning kalamush modellaridan foydalangan.

Shunday qilib, hayvonlar va hujayra madaniyatlari bo'yicha bir nechta eksperimental tadqiqotlar natijalari metforminning turli xil buyrak tuzilmalariga, shu jumladan tubulointerstitial to'qimalarga potentsial ijobiy ta'sirining turli molekulyar mexanizmlarini namoyish etadi. Biroq, mavjud adabiyotlarda metformin terapiyasining quvur funktsiyasi parametrlariga ta'siri bo'yicha klinik va eksperimental ma'lumotlar yo'q. Metforminning odatiy buyrak belgilariga ta'sirini baholaydigan mavjud klinik tadqiqotlar, asosan, ishonchli ijobiy ta'sir ko'rsatmadi.

UKPDS tadqiqotida qatnashgan va metformin terapiyasini olayotgan 2-toifa qandli diabet bilan og'rigan bemorlarning 10 yillik kuzatuv davomida qon zardobida kreatinin va albuminuriyaning ortishi xavfi an'anaviy davolash guruhidagi (diet)dagilarga o'xshashligi aniqlandi [215]. ADOPT tadqiqotida qisqa muddatli

metformin terapiyasi rosiglitazonga nisbatan mikroalbuminuriyani kamaytirmadi va uzoq muddatda metformin diabetik mikrovaskulyar asoratlarning rivojlanishidan himoya qilmadi [158]. Biroq, Hung A. va boshqalar tomonidan o'tkazilgan retrospektiv kohort tadqiqoti. Milliy faxriylar ma'lumotlar bazasidan 93577 bemorni o'z ichiga olgan (2012), metformin va rosiglitazon terapiyasi bilan surunkali buyrak kasalligining rivojlanish xavfi sulfoniluriya bilan solishtirganda sezilarli darajada past ekanligini aniqladi [67].

Adabiyotga ko'ra, metformin qisqa muddatli va uzoq muddatli klinik tadqiqotlarda siydikda albumin chiqarilishini kamaytirishda samarasiz ekanligi aniqlangan. Amador-Licon N. va boshqalar tomonidan faqat bitta tadqiqot. Metforminni qabul qilgan 2-toifa diabetga chalingan 28 bemorni o'z ichiga olgan tadqiqot gliburid bilan solishtirganda buyrak gemodinamikasiga sezilarli ta'sir qilmaQDan albuminuriyaning sezilarli darajada pasayishini ko'rsatdi [183]. Mualliflar bu ta'sirni arterial gipertenziya, lipid profili parametrlarining yaxshilanishi, glisemik nazorat va insulin qarshiligining kamayishi bilan izohladilar [183]. Ko'pgina klinik tadqiqotlarda metforminning buyrak funksiyasiga sezilarli ta'sirining yo'qligi diabetik nefropatiya patogenezida faqat ma'lum aloqalarni aks ettiruvchi cheklangan belgilar to'plami bilan bog'liq bo'lishi mumkin. Shu nuqtai nazardan, eksperimental hayvonlar ishtirokidagi tadqiqotlar nafaqat funktsional, balki morfologik o'zgarishlar dinamikasini, shu jumladan ultrastruktura darajasida ham o'rganishga imkon beradi.

1.3.2 Qandli diabetda Vildagliptinning buyraklarga ta'siri

Vildagliptin - bu nisbatan yangi ferment inhibitörleri guruhining og'iz orqali DPP-4 inhibitori bo'lib, parchalanishni sekinlashtiradi va shu bilan inkretinlar deb ataladigan endogen ichak gormonlari - glyukozaga bog'liq insulinotrop polipeptid (GIP) va enteroglukagon (yoki GLP-1) ta'sirini uzaytiradi. , 100]. Oziq-ovqat iste'moliga javoban oshqozon-ichak traktining L-hujayralari tomonidan ishlab chiqarilgan GLP-1 yanada muhim klinik rol o'ynaydi. Bir vaqtning o'zida glyukagon ishlab chiqarishni bostirish bilan birga ovqatdan keyin insulin sekretsiasini

rag'batlantiradi [8, 100]. GLP-1 ning oshqozon osti bezining b- va a-hujayralariga glyukozaga bog'liq ta'siri gipoglikemik epizodlar xavfisiz qon glyukozasining samarali pasayishiga olib keladi [8, 100].

DPP-4 inhibitörlerinin glisemik ta'siri dastlabki bosqichlarda sezilarli emas edi. Gipoglikemik xavfi yuqori bo'lgan bemorlar uchun terapiya - keksalar, yurak-qon tomir kasalliklari va buyrak funksiyasi buzilganlar [108]. Vildagliptinning 85% buyraklar tomonidan chiqariladi (o'zgarmagan - 25%) [141], Vildagliptinning ta'siri klinik sinovlarda isbotlangan. Bemorning o'rtacha ahvoli o'rtacha, ammo o'rtacha qon bosimi va buyrak funksiyasi uchun sozlash dozasi mavjud [148]. Tadqiqotlarda, Lukashevich V. va boshqalar (2013) 2-toifa diabet bilan og'rigan bemorlarda kuniga 50 mg dozada (CKF<30) ml/min/1732) glisemik nazorat va insulin terapiyasi zaif bo'lgan bemorlarda 24 hafta davomida qo'shimcha Vildagliptinni qo'llashni aniqladilar. HbA1c ning sezilarli darajada pasayishi ($-0,9\% \pm 0,4\%$) va yuqori xavfsizlik bilan bog'liq vazn ortishi, shuningdek, gipoglikemiya bilan og'rigan bemorlarda platsebo bilan taqqoslash mumkin [89].

Bekiari va boshqalar tomonidan olib borilgan tadqiqotlarga ko'ra, Vildagliptin qulay yurak-qon tomir xavfsizligi profilini namoyish etadi va bir qator foydali metabolik ta'sirlarni ta'minlaydi [2, 35, 90]. (2016), shu jumladan 2-toifa diabetga chalingan 28 000 dan ortiq bemorlarni qamrab olgan 69 ta sinovning meta-tahlili. Tadqiqot natijalari shuni ko'rsatadiki, Vildagliptin monoterapiya sifatida yoki boshqa diabetga qarshi dorilar bilan birgalikda qo'llanilishidan qat'i nazar, yurak-qon tomir kasalliklari va hodisalari xavfini oshirmaydi [175]. Mualliflar ushbu vositaning gipoglikemik epizodlarning oldini olishda, boshqa diabetga qarshi dorilar bilan solishtirganda yuqori qon shakar darajasini rivojlanish xavfini oshirmaQDan samaradorligi haqida xabar berishdi (nisbiy xavf 0,19; 95% ishonch oralig'i 0,15 dan 0,24 gacha, yuqori heterojenlik 78% [175]). Evans M. va boshqalar tomonidan birlashtirilgan tahlil. (2016), 2-toifa diabet bilan og'rigan 2000 dan ortiq bemorlarni o'z ichiga olgan vildagliptinning diastolik va sistolik qon bosimini muloyimlik bilan pasaytirish, triglitseridlar, LDL xolesterin va o'rtacha darajada past BMIga ustun ta'sir ko'rsatadigan lipid profillarini yaxshilash qobiliyatiga ega ekanligini ko'rsatdi.

Bu umumiy guruhdagi DPP-4 ingibitorlarining og'irligi neytral ta'siriga qaramaQDan. Biroq, DPP-4 ingibitorlarining buyrak funksiyasiga potentsial ijobiy ta'siri, ehtimol, xavfsiz glisemik nazorat va metabolik tuzatishdan tashqariga chiqadi.

Eksperimental tadqiqotlarda DPP-4 inhibitörleri guruhining ko'plab vakillari buyrak pleiotropik ta'sirini ko'rsatdi, bu qon zardobida DPP-4 inhibisyonining nefroprotektiv potentsialini ko'rsatdi [16, 102, 149]. DPP-4 inhibitörleri bilan endogen GLP-1 darajasi va davomiyligini oshirish turli xil buyrak tuzilmalarida va qon tomir endoteliasida GLP-1 retseptorlari faollashuvini kuchaytirishi mumkin, bu proliferativ ta'sir ko'rsatadi va oksidlovchi stressning namoyon bo'lishini kamaytiradi [8, 98] [16, 55, 75]. Bundan tashqari, DPP-4 inhibitörlerinin pleiotropik buyrak ta'siri bir nechta DPP-4 substratlari profilidagi o'zgarishlar bilan bog'liq bo'lishi mumkin [16, 55, 123]. DPP-4 ning aylanma shakli turli neuropeptidlar, gormonlar, tartibga soluvchi peptidlar, sitokinlar va o'sish omillarini parchalashda rol o'ynaydi. Ushbu substratlar natriy diuretik xususiyatlarini (miya va atriya natriuretik peptidlar, neuropeptid Y) namoyon qiladi, yallig'lanishga qarshi ta'sir ko'rsatadi (meprin b, natriuretik peptidlar), vazodilatatsiyani keltirib chiqaradi (natriuretik peptidlar, neuropeptid Y, peptid YY) va renal hujayralarni bevosita himoya qiladi. (meprin b, stromal hujayradan olingan omil-1) va boshqalar [16, 55, 123]. DPP-4 limfotsitlardagi CD26 antijenining hujayradan tashqari strukturaviy tarkibiy qismi bo'lishidan tashqari, immun tizimi hujayralarining o'zaro ta'sirida hal qiluvchi ligand-retseptor funksiyasini bajarishi va shu bilan immunomodulyator ta'sir ko'rsatishi ko'rsatildi [131]. Glomerulyar kapillyarlarning endotelial hujayralari va proksimal kanalchalarning epitelial hujayralari diabetda DPP-4 ni faol ravishda ifodalaydi [76, 109]. Vildagliptin kabi asosan buyraklar orqali chiqariladigan DPP-4 ingibitorlari buyrak tuzilmalari bilan bevosita o'zaro ta'sir qilish orqali nefroproteksiya nuqtai nazaridan samaraliroq bo'lishi mumkin.

DPP-4 inhibitörlerinin nefroprotektiv salohiyatiga qaratilgan eksperimental tadqiqotlarning asosiy qismi linagliptin, saksagliptin va sitagliptinga bag'ishlangan [16, 55, 175]. Biroq, vildagliptinning buyraklarga ta'sirini o'rganadigan klinikadan

oldingi tadqiqotlar soni cheklangan. Liu W. va boshqalar tomonidan o'tkazilgan tadqiqotda. (2012) eksperimental 1-toifa diabetga chalingan kalamushlarda o'tkazilgan tadqiqotda vildagliptin dozaga bog'liq ravishda qon glyukoza darajasini sezilarli darajada kamaytirdi. Dan nefroprotektiv ta'sir ko'rsatdi [75]. 4 va 8 mg/kg dozalarda ichimlik suvida eritilgan vildagliptin bilan 24 haftalik uzluksiz terapiyadan so'ng kalamushlarda albuminuriya, sarum kreatinin darajasi, glomerulyar bazal membrana qalinlashuvining sekinlashishi va tubulointerstitial fibrozning rivojlanishi sezilarli darajada kamaygan.

Mualliflar kuzatilgan ta'sirni endogen GTP-1 darajasining oshishi va buyrak kanalchalari va glomeruliyalarida mos keladigan retseptorlarning faollashishi bilan bog'lashdi, bu esa ikkilamchi messenjer siklik AMP darajasining oshishiga olib keladi [75]. Protein kinaz A ni o'z ichiga olgan kaskadni boshlashda ushbu messenjerning himoya roli yaxshi ma'lum, bu glikatsiyaning yakuniy mahsulotlari va reaktiv kislorod turlarining shakllanishini kamaytiradi [102]. Keltirilgan tadqiqotda vildagliptin erkin radikal DNK shikastlanishining belgisi - oksidlangan deoksiguanozinning chiqarilishini sezilarli darajada kamaytirdi, shuningdek, buyrak epitelial hujayralarida apoptoz va yallig'lanishda ishtirok etadigan oqsillarning ekspressiyasini kamaytirdi [75]. Vildagliptinning yallig'lanishga qarshi salohiyati hujayra madaniyatida ham o'rganilgan. Masalan, Y.Tanaka va boshqalar. (2016) albumin bilan bog'langan yog 'kislotalari ta'siriga uchragan sichqonchaning buyrak quvurli hujayra madaniyati bo'yicha o'tkazilgan tadqiqotda turli DPP-4 inhibitörlerinin, shu jumladan vildagliptinning yallig'lanishga qarshi kemoatrakant MCP-1 ning giperekspressiyasini inhibe qilish qobiliyatini ko'rsatdi [161]. Vildagliptinni 4 hafta qabul qilgandan so'ng GFRni yaxshilash va proteinuriyani kamaytirish qobiliyati diabetsez kalamushlarda surunkali yurak etishmovchiligi modelida Arruda-Jr tomonidan o'tkazilgan tadqiqotda ko'rsatildi. DF va boshqalar. (2016) [74]. Buyrak funktsiyasi ko'rsatkichlarining yaxshilanishi va natriyning chiqarilishining oshishi qon zardobida GPP-1 kontsentratsiyasining oshishi, protein kinaz A faollashishi va DPP-4 faolligining pasayishi bilan bog'liq. Preparatning antiproteinurik ta'siri proksimal tubula hujayralari uchun omon qolish omili bo'lgan

megalin retseptorlari faolligining oshishi, shuningdek podotsitlardagi asosiy glomerulyar filtr oqsillari - nefrin va podotsinning yo'qolishining oldini olish bilan bog'liq edi [74].

Vildagliptin terapiyasini qo'shishning gipoalbuminurik ta'sirini tavsiflovchi 2-toifa diabet bilan og'rigan bemorlarni qamrab olgan joriy tadqiqot tadqiqotlari nazorat guruhlarisiz o'tkazilgan uchuvchi tadqiqotlar hisoblanadi [45, 177, 209]. Natijada, masalaning klinik jihatida nisbatan o'rganilmaganligicha qolmoqda.

2016 yilda Kolaczynski WM va boshqalar. Germaniyaning elektron tibbiy ma'lumotlar bazasidan 2-toifa diabetga chalingan 16 321 nafar bemorni qamrab olgan retrospektiv kohort tadqiqoti natijalarini e'lon qildi. Ularning topilmalariga ko'ra, vildagliptin bilan davolash sulfoniluriya preparatlariga nisbatan diabetik retinopatiya va neyropatiyaning sezilarli darajada kamligini ko'rsatdi [139]. Biroq, vildagliptinni qabul qilgan bemorlarda diabetik nefropatiyaning chastotasi kamaygan bo'lsa-da, statistik ahamiyatga ega emas edi (xavf nisbati 0,90, $p = 0,39$) [139]. Shu sababli, vildagliptinning buyraklarga ta'sirini baholash uchun istiqbolli randomizatsiyalangan nazorat ostida sinovlarni o'tkazish zarurati shubhasizdir.

1.4. 2-toifa diabetda diabetik nefropatiyani eksperimental modellashtirishning turli usullari.

Farmakologik nefroproteksiya sohasida klinikadan oldingi tadqiqotlarni o'tkazish uchun 2-toifa diabetda diabetik nefropatiyaning haqiqiy eksperimental modelini tanlash kerak, bu klinik sharoitda rivojlanayotgan buyrakning tarkibiy va funksional buzilishlarini aniq takrorlaydi.

1.4.1. 2-toifa eksperimental diabet mezonlari

Peterson RG va boshqalarning fikriga ko'ra, kemiruvchilarda eksperimental 2-toifa qandli diabetning rivojlanishi ochlikdagi qondagi glyukoza darajasini (8-12 soatlik ochlikdan keyin) baholash, so'ngra glyukoza eritmasini og'iz orqali yoki parenteral yuborish bilan glyukoza bardoshlik testini o'tkazish orqali taqDqlanadi. 60]. Eksperimental 2-toifa diabetning xarakterli xususiyatlariga 9,0 dan 14,0 gacha

yoki 14,0 dan 21,0 mmol / l gacha (eksperimental talablarga qarab) giperglikemiya rivojlanishi va glyukoza egri chizig'i ostida hisoblangan maydonning 2 baravardan ko'proq o'sishi kiradi. glyukoza bardoshlik testi natijalari qandli diabetis nazorat hayvonlariga nisbatan [60].

1.4.2 Laboratoriya va morfologik mezonlardan foydalangan holda kemiruvchilarda diabetik nefropatiya modelini taQDiqlash

Eksperimental hayvonlarda diabetik asoratlarning modellari bo'yicha Amerika konsortsiumi (AMDCC) kemiruvchilarda diabetik nefropatiya modelini taQDiqlash uchun zarur bo'lgan quyidagi laboratoriya va morfologik mezonlarni taklif qildi [184]:

Kuzatuv davrida kreatinin klirensining 2 baravar pasayishi.

Qandli diabet bo'lmagan nazorat bilan solishtirganda albuminuriyaning 50 barobardan ko'proq o'sishi.

Arteriolskleroz, mezangial skleroz va tubulointerstitial fibrozning rivojlanishi kabi tarkibiy o'zgarishlar, shuningdek, glomerulyar bazal membrananing boshlang'ich darajasidan 50% dan ko'proq qalinlashishini o'z ichiga olgan ultrastrukturaviy o'zgarishlar.

1.4.3. Sichqonlarda diabetik nefropatiyaning eksperimental modellari

2-toifa diabetga chalingan kemiruvchilarning genetik liniyalari va AMDCC mezonlariga mos keladigan buyrak o'zgarishlari aniqlangan. Biroq, bu hayvonlar ko'payishdagi qiyinchiliklar, parvarish qilishning murakkabligi, nasl-nasabning yuqori darajasi, shuningdek, ularning yuqori narxi va ko'plab eksperimental laboratoriyalar uchun mavjud emasligi sababli foydalanishda sezilarli cheklovlarga ega. Bundan tashqari, bunday hayvonlarda diabetning merosxo'rliigi ba'zan monogenik xususiyatga ega, bu bemorlar orasida deyarli uchramaydi. Metabolik sindromni o'rganishda "oltin standart" hisoblangan Suker diabetik kalamushlar leptin retseptoridagi genetik nuqson, inson populyatsiyasida kam tarqalgan mutatsiya tufayli jinsiy etilishdan oldin 2-toifa diabetni o'z-o'zidan rivojlantiradi.

Bundan tashqari, kalamushlar tez-tez buyrak to'qimalarida yallig'lanish va granulomatoz o'zgarishlarni ko'rsatishi, bu modelning haqiqiylikni kamaytiradi va gistologik va laboratoriya natijalarini talqin qilishni qiyinlashtiradi [116].

Eksperimental hayvonlarda tasvirlangan 2-toifa diabetning (T2D) modellari genetik nuqsonlari bo'lmagan Wistar va Sprague-Dawley kalamushlariga diabetogen agent streptozotosinni (STZ) yuborish orqali oshqozon osti bezi b-hujayralari disfunktsiyasini keltirib chiqarishni o'z ichiga oladi. STZ ning insulin chiqaradigan hujayralarga zarar etkazuvchi ta'siri mexanizmi hujayralarga kirish uchun glyukoza tashuvchi GLUT-2 dan foydalanish bilan bog'liq bo'lib, keyinchalik DNKning shikastlanishiga olib keladi [176, 178]. Bu, o'z navbatida, DNK ta'mirlash fermenti poli(ADP-riboza) polimeraza (PARP) ning giperaktivlanishiga olib keladi, natijada hujayra energiya tanqisligi va insulin ishlab chiqaruvchi hujayralarning o'limiga olib keladi [176, 178].

Kemiruvchilarda diabet va diabetik nefropatiyaning streptozototsin tomonidan qo'zg'atilgan modellarini ko'paytirish uchun odatda STZ ning yuqori va o'rtacha dozalari qo'llaniladi. STZ ning bir martalik yuqori dozasi parenteral (55-80 mg/kg) yuboriladigan kalamushlardagi qandli diabet modellari aniq insulin tanqisligi (1-toifa diabet modeli) bilan tavsiflanadi [178]. Bu ulardan foydalanishga ma'lum cheklovlar qo'yadi, chunki og'ir giperglikemiya, diabetning tez dekompensatsiyasi va eksperimental hayvonlarning o'limi yuqori bo'lishi mumkin [178]. Bunday modellarda metabolik kasalliklarni (insulin qarshiligi, semizlik va dislipidemiya) modellashning mumkin emasligi 2-toifa diabetni davolash uchun terapevtik vositalarning ta'sirini baholashda tadqiqot natijalarini klinikaga adekvat tarjima qilishiga to'sqinlik qiladi.

Kemiruvchilarda streptozototsin keltirib chiqaradigan qandli diabet va nefropatiya modellari tasvirlangan bo'lib, unda streptozotsinning past dozalarini yuborish orqali insulin hujayralarining qisman yo'q qilinishiga erishiladi, bu esa og'ir giperglikemiya rivojlanishining oldini oladi [105, 120, 179]. Bundan tashqari, insulin qarshiligi, semizlik va dislipidemiya kalamushlarning ovqatlanishiga turli xil yog'li dietalarni kiritish orqali taqlid qilinadi [82, 120]. Chjan M. va boshqalar.

(2008) 7 kunlik interval bilan 30 mg/kg dozada qorin bo'shlig'iga streptozotosinni yuborish orqali dietadan kelib chiqqan semirib ketgan Wistar kalamushlarida uglevod almashinuvining buzilishini keltirib chiqaradigan 2-toifa diabetning eksperimental modelini taqdim etdi [179]. Biroq, ushbu modelda nefropatiyaning xarakterli buyrak anomalionalari tasvirlanmagan.

Neonatal 2-toifa qandli diabetda buyrak etishmovchiligining modeli tasvirlangan, unda 2 kunlik Wistar Kyoto kalamushlari qorin bo'shlig'iga streptozototsin yuborilgan, so'ngra 4 haftaligida o'ng nefrektomiya qilingan [157]. Kreatinin klirensining sezilarli o'zgarishiga qaramay, tadqiqot DN rivojlanishining boshqa muhim ko'rsatkichlarini, masalan, albuminuriya va patognomonik morfologik o'zgarishlarni baholamadi [157].

2006 yilgi tadqiqotida Sugano M. va boshqalar. 2-toifa diabetga chalingan Sprague-Dawley kalamushlarida diabetik nefropatiya modelini tasvirlab berdi. Erkak kalamushlarga jinsiy etuklikda 40 mg/kg dozada streptozotsin (STZ) bir marta tomir ichiga yuborilgan, so'ngra buyrak o'zgarishlarining boshlanishini tezlashtirish uchun ko'p yog'li parhezga o'tgan, so'ngra o'ng nefrektomiya [105]. Diabetik nefropatiyaga xos bo'lgan buyrak to'qimalarida sezilarli patognomonik o'zgarishlar ushbu modelda STZ kiritilgandan keyin 35-haftada rivojlandi [105]. 2-toifa qandli diabet bilan og'rigan bemorlarda kuzatiladigan metabolik buzilishlar va buyrak glomerulidagi izchil morfologik o'zgarishlarga qaramay, ishda xarakterli tubulointerstitsial o'zgarishlar tasvirlanmagan [105].

Streptozotosinning (STZ) pankreatotoksik ta'sirini kamaytirishning yana bir samarali usuli - bu STZ tomonidan faollashtirilgan PARP fermentini inhibe qiluvchi nikotinamid (NA) ni qorin bo'shlig'iga oldindan yuborish va shu bilan b-hujayralarda nekrotik jarayonlarni kamaytiradi [176]. STZ-NA tomonidan qo'zg'atilgan 2-toifa diabet modeli ko'plab xorijiy tadqiqotchilar [114, 176] va bizning yurtdoshlarimiz [43] tomonidan muvaffaqiyatli qo'llanilgan. Biroq, kalamushlarda diabetik nefropatiyaning (DN) o'ziga xos laboratoriya-morfologik belgilari yuqori yog'li dietasiz va nefrektomiyasiz ushbu tadqiqotlarda aniqlanmagan. Khanra R. va

boshqalar tomonidan tasvirlangan STZ-NA-induktsiyali DN modelida. (2015), tajribaning 28-kunida minimal buyrak etishmovchiligi haqida xabar berilgan [47].

Keltirilgan asarlarning hech biri DN modelini taqDqlash uchun gistologik mezonlardan biri sifatida tubulointerstitsial o'zgarishlarni o'rganmagan. Shu sababli, ta'riflangan kalamushlarda STZ 2-toifa diabetning genetik bo'lmagan modellarini DN ning patogenetik va farmakologik jihatlarini o'rganish uchun optimal deb hisoblash mumkin emas.

Birinchi bobga rezyume

Adabiyotlar sharhini o'rganish birinchi bobda 2-toifa diabetdagi diabetik nefropatiya muammosi muhokama qilinadi. Ushbu holatning epidemiologik jihatlarini, patogenezi va xavf omillari tekshiriladi. Shuningdek, diabetik nefropatiyaning diagnostik mezonlari va diabetga qarshi dorilarning buyraklarga pleiotrop ta'siri bo'yicha hozirgi qarashlar tasvirlangan. Xulosa qilib aytganda, 2-toifa diabetda diabetik nefropatiyani eksperimental modellashtirishning turli usullari ko'rsatilgan.

Diabetik nefropatiya 2-toifa diabetning jiddiy asoratlari bo'lib, buyraklarning shikastlanishi va ularning funktsiyalarining progressiv buzilishi bilan tavsiflanadi. Ushbu maqolada 2-toifa diabet bilan og'rigan bemorlarda diabetik nefropatiyaning tarqalishi bilan bog'liq epidemiologik jihatlar, shuningdek, ushbu asoratning rivojlanishiga yordam beradigan xavf omillari o'rganiladi.

Diabetik nefropatiyaning patogenezi buyraklar qon tomirlarining surunkali giperglikemik shikastlanishi va glomerulyar tuzilishdagi patologik o'zgarishlar bilan bog'liq. Kasallikning rivojlanishida yallig'lanish, oksidlovchi stress, biokimyoviy va sitokin omillaridagi nomutanosiblik hal qiluvchi rol o'ynaydi.

Qandli diabet, arterial gipertenziya, giperlipidemiya va semizlik kabi xavf omillarini aniqlash va boshqarish diabetik nefropatiya rivojlanishining oldini olishga va kasallikning prognozini yaxshilashga yordam beradi. Ushbu jihatlarini o'rganish 2-toifa diabet bilan og'rigan bemorlarda diabetik nefropatiyani diagnostika qilish, davolash va oldini olishga kompleks yondashish imkonini beradi.

Diabetik nefropatiyaning diagnostik mezonlari shifokorga qandli diabet bilan og'rig'an bemorda buyrak etishmovchiligini aniqlashga imkon beradigan klinik, laboratoriya va instrumental ko'rsatkichlar to'plamini nazarda tutadi. Ushbu mezonlar quyidagi jihatlarni o'z ichiga oladi:

1. Mikroalbuminuriya siydikda albumin darajasining oshishi bilan tavsiflanadi. Ushbu belgi diabetik nefropatiyaning dastlabki belgisi bo'lib xizmat qiladi va uni tashxislash uchun ishlatilishi mumkin.
2. Kreatinin va glomerulyar filtratsiya darajasi (GFR). Qondagi kreatinin darajasini o'lchash va glomerulyar filtratsiyani baholash buyraklarning funktsional holatini aniqlash va nefropatiya bilan bog'liq anormalliklarni aniqlash imkonini beradi.
3. Ba'zi hollarda buyrak biopsiyasini o'tkazish kerak bo'lishi mumkin, chunki u patologik o'zgarishlarni va nefropatiyaning rivojlanish bosqichini aniq aniqlash uchun buyraklardan to'qimalar namunasini olishni o'z ichiga oladi.
4. Ultratovush yoki boshqa tasvirlash usullaridan foydalanish buyrak tasvirlarida strukturaviy anomaliyalarni va nefropatiyaga xos bo'lgan potentsial o'zgarishlarni aniqlashga yordam beradi.

Diagnostika mezonlari nefropatiya mavjudligini aniqlash, uning og'irligini baholash va 2-toifa diabet bilan og'rig'an bemorlar uchun optimal davolash va kasalliklarni nazorat qilish strategiyasini aniqlashga yordam beradi. Antidiyabetik dorilarning buyraklarga pleiotrop ta'siri haqidagi zamonaviy tushunchalar ularning nafaqat qondagi glyukoza darajasini pasaytirish, balki buyrak to'qimalariga qo'shimcha ijobiy ta'sir ko'rsatish qobiliyati bilan bog'liq. Ushbu harakatlar quyidagilarni o'z ichiga olishi mumkin:

1. Yallig'lanishga qarshi ta'sir. Ba'zi diabetga qarshi dori-darmonlar yallig'lanishni kamaytirish qobiliyatiga ega, bu diabetda buyraklardagi patologik o'zgarishlarning rivojlanishida muhim rol o'ynaydi.

2. Antifibrotik ta'sir. Ushbu dorilar buyraklardagi fibrozning rivojlanishini sekinlashtirishi yoki oldini olishi mumkin, bu diabetda surunkali buyrak kasalligi uchun xoQDir.
3. Buyrak tomirlarining endoteliyasini himoya qilish. Ba'zi dorilar buyrak qon oqimini yaxshilash, tomirlarning endotelial funksiyasini yaxshilash va buyrak sog'lig'ini yaxshilash potentsialiga ega.
4. Antioksidant ta'sir. Diabetik nefropatiyaning patogenezida rol o'ynaydigan oksidlovchi stress bilan kurashish antidiyabetik dorilarning buyraklarga ta'sir qilish mexanizmlaridan biri bo'lishi mumkin.

Ushbu mexanizmlarni o'rganish nafaqat diabetni, balki diabetik nefropatiya kabi uning asoratlarini ham davolashning yangi usullarini kashf qilish imkonini beradi.

Ushbu tadqiqot orqali 2-toifa diabet bilan og'rigan bemorlarda buyrak shikastlanishining samarali oldini olish va davolash strategiyalarini ishlab chiqish mumkin. 2-toifa diabetdagi diabetik nefropatiyaning eksperimental modellari ushbu asoratning patogenezini tushunish va davolashning yangi usullarini o'rganishda hal qiluvchi rol o'ynaydi. Tadqiqotchilarga ushbu kasallikning turli tomonlarini o'rganishga imkon beradigan turli xil modellashtirish usullari mavjud.

1. Farmakologik vositalar bilan diabetni qo'zg'atish tadqiqotda keng tarqalgan amaliyotdir. Eng ko'p qo'llaniladigan usullardan biri hayvonlarda diabetni qo'zg'atish uchun streptomitsin va nikotinamid kabi vositalarni qo'llashni o'z ichiga oladi. Ushbu yondashuv diabetga qarshi dorilarning farmakodinamikasi va farmakokinetikasini, shuningdek diabetik nefropatiya patogenezini o'rganish uchun ishlatiladi.
2. Qandli diabetning genetik modellari: Ba'zi tadqiqotlarda diabetga olib keladigan genlarga ega bo'lgan genetik jihatdan o'zgartirilgan hayvonlar (masalan, sichqonlar) qo'llaniladi. Bu tadqiqotchilarga o'ziga xos genlarning diabetik nefropatiya rivojlanishiga ta'sirini o'rganish imkonini beradi.

3. Ratsionga ega modellar. Yog'lar va uglevodlarga boy dietaga rioya qilish diabet va uning asoratlari, shu jumladan diabetik nefropatiya rivojlanishiga hissa qo'shishi mumkin.

4. Multipleks stressorlaridan foydalanadigan modellar diabetik nefropatiya rivojlanishida ishtirok etadigan bir nechta mexanizmlarni namoyish qilish uchun alfa-lipoik kislota yoki aminoguanidin kabi turli xil stress omillaridan foydalanishni o'z ichiga oladi.

Diabetik nefropatiya uchun turli xil modellashtirish usullaridan foydalanish tadqiqotchilarga ushbu asoratning patogenezi tushunishlarini yaxshilashga va kasallikning davolash va oldini olish strategiyasini optimallashtirishga yordam beradi.

II BOB. MATERIALLAR VA TADQIQOT USULLARI

2.1 Tadqiqot materiallari

Tadqiqotning ushbu bo'limi metformin yoki vildagliptin terapiyasining diabetik glomerulyar va tubulyar o'zgarishlarning funktsional va morfologik shakllanishiga ta'sirini baholash uchun 2-toifa diabetda diabetik nefropatiyaning haqiqiy eksperimental modelini ishlab chiqishga qaratilgan.

2.1.1 Eksperimentning o'rganish ob'ekti va tuzilishi

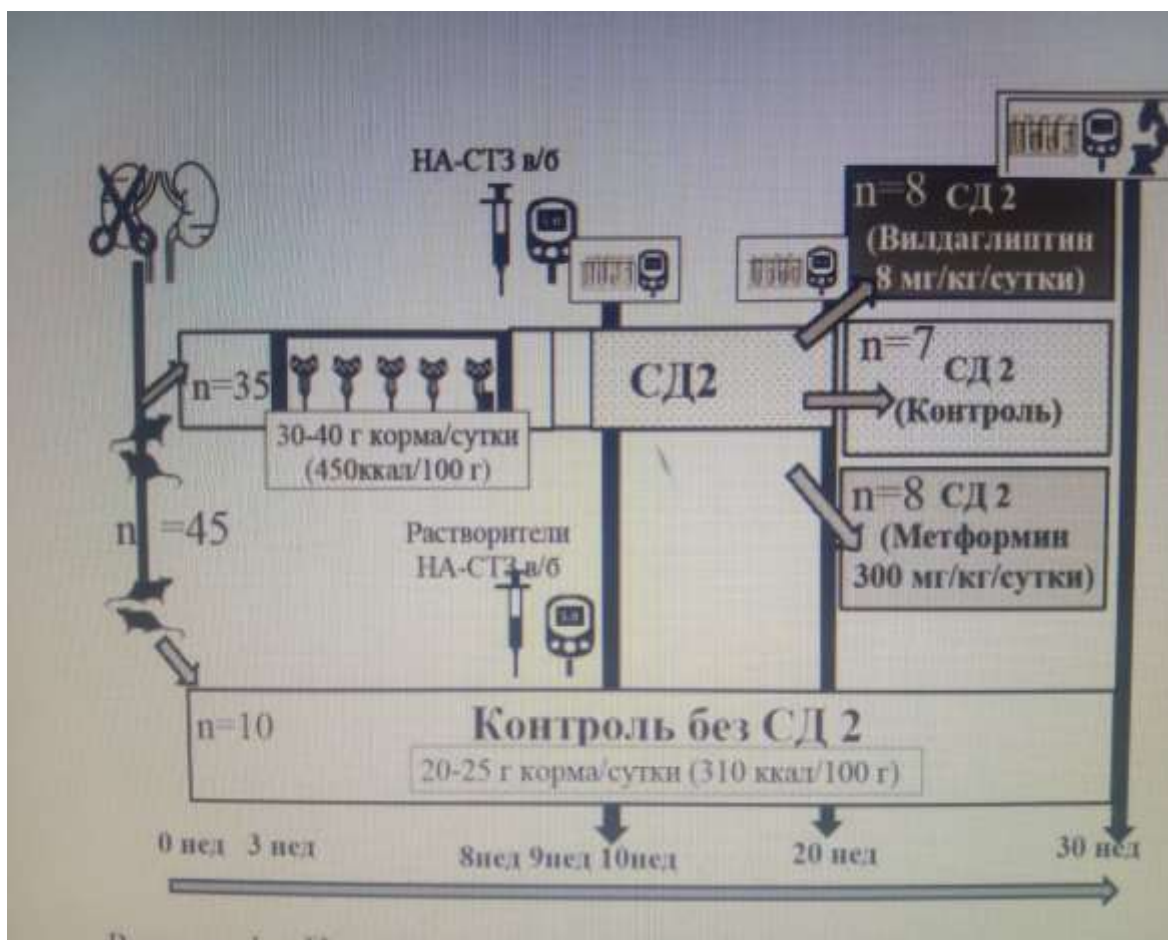
Hayvonlar ustida o'tkazilgan barcha tajribalar "Dori vositalarining klinikagacha tadqiqotlarini o'tkazish bo'yicha qo'llanma" [29] tavsiyalariga muvofiq o'tkazildi va "Laboratoriya hayvonlarini parvarish qilish va ulardan foydalanish bo'yicha qo'llanma" ning 8-nashrida ko'rsatilgan axloqiy me'yorlarga rioya qilindi" (2011).

Tadqiqot 45 ta jinsiy etuk erkak Wistar kalamushlarida (og'irligi 180-210 g) o'tkazildi, ular oziq-ovqat va suvdan erkin foydalanish mumkin bo'lgan standart yorug'lik-qorong'u tsikl sharoitida saqlangan.

Standart laboratoriya oziqlantirish rejimida kalamushlar natriy pentobarbital (50 mg/kg intraperitoneal) bilan behushlik qilinganidan keyin aseptik va antiseptik sharoitda o'ng nefrektomiyadan o'tkazildi. Bundan oldin buyrak usti bezlarini saqlab qolish uchun buyrak dekapsulatsiya qilingan. Standartlashtirishni ta'minlash uchun barcha protseduralar va operatsiyalar ertalab soat 8:00 dan 12:00 gacha o'tkazildi. Surunkali eksperiment protokoli 2.1-rasmda tasvirlangan.

To'g'ri nefrektomiyadan 3 hafta o'tgach, tasodifiy tanlangan 35 ta kalamush 5 hafta davomida yuqori yog'li dietaga o'tkazildi, standart dietaga mol go'shti yog'i qo'shildi. Ratsionning umumiy kaloriya miqdori 450 kkal / 100 g bo'lib, 20% yog'lardan, 48% uglevodlardan va 20% oqsillardan iborat. Yuqori yog'li parhez davrining oxirida kalamushlarga 12 soatlik ochlikdan so'ng 15 daqiqalik interval bilan NA (230 mg / kg dozada) va STZ (65 mg / kg dozada) qorin bo'shlig'iga kiritildi. Islom S. va Choi H. NA (Herba Hemosan, Avstriya tomonidan ishlab chiqarilgan) [43, 114] tomonidan tasvirlangan protokolga muvofiq, dozalar o'rtasida 0,9% natriy xlorid eritmasida eritildi. STZ (Sigma Aldrich, AQSh tomonidan ishlab

chiqarilgan) tasvirlangan usul bo'yicha yangi tayyorlangan natriy sitrat tamponida eritildi [178].



3.1-rasm. Tadqiqotning eksperimental qismining protokoli

Butun eksperiment davomida nazorat guruhidagi o'nta nefrektomizatsiya qilingan kalamushlar tarkibida 5% yog', 48% uglevod va 18 ta kalamush bo'lgan standart laboratoriya parhezi (kemiruvchilarning granullangan to'liq ozuqasi, "Laborator feed" MChJ tomonidan ishlab chiqarilgan PK-120 retsepti, Rossiya) bilan oziqlangan. Umumiy kaloriya miqdori 310 kkal / 100 g bo'lgan% protein. NA va STZ o'rniga, nazorat guruhidagi kalamushlarga o'xshash vaqt nuqtalarida 0,5 ml hajmdagi erituvchilar qorin bo'shlig'iga yuborildi (diabetsiz nazorat 2).

NA-STZ / ularning erituvchilari kiritilgandan 7 kun o'tgach, og'iz orqali glyukoza bardoshlik testi o'tkazildi. Rivojlangan 2-toifa qandli diabet bilan kasallangan hayvonlarni tanlashdan so'ng (Peterson RG va boshq. [60] mezonlariga

ko'ra) kalamushlar tajribaning yigirmanchi haftasida tayinlangan terapiya asosida 3 guruhga bo'lingan:

- 1) turi bo'lgan kalamushlar Keyingi 10 hafta davomida ichimlik suvi bilan kuniga 300 mg / kg dozada metformin terapiyasi (Merck Sante sas, Frantsiya) berilgan 2 qandli diabet - 2-toifa diabet (metformin) guruhi.
- 2) 2-toifa diabetga chalingan kalamushlar vildagliptin terapiyasi (Novartis Pharma Stein, Shveytsariya) so'nggi 10 hafta davomida ichimlik suvida kuniga 8 mg / kg dozada - Vildagliptin guruhi bilan davolandi.
- 3) 2-toifa diabetga chalingan kalamushlarga 10 hafta davomida suvga qo'shilgan nazorat moddasi sifatida 50 mg / l miqdorida kraxmal berildi - Nazorat guruhi. Tajriba davomida qondagi glyukoza miqdori 14 mmol/l dan oshadigan hayvonlarga insulin izofan teri ostiga 1-2 birlikdan yuborildi.

2.2. Tadqiqot usullari.

2.2.1 2-toifa qandli diabetni laboratoriya taQDiqlash usullari va diabetik nefropatiya

Tajribaning 9-haftasida (NA-STZ/ularning erituvchilari yuborilganidan 1 hafta o'tgach) har bir kalamushga og'iz orqali glyukoza bardoshlilik uchun plastik naycha yordamida 3 g/kg dozada 40% glyukoza eritmasi yuborildi. sinov. Quyuq venasidan qondagi glyukoza darajasi (plazma) OneTouch Ultra glyukometr yordamida Jonson va Jonson (AQSh) glyukoza kiritilgandan keyin 0, 30, 60 va 120 daqiqada o'lchandi. Eksperimental 2-toifa diabet mezonlari ochlikdagi giperglikemiyaning 9,0 dan 14,0 mmol / L gacha rivojlanishi va og'iz orqali glyukoza bardoshlik testi natijalarida glyukoza egri chizig'i ostida hisoblangan maydonning 2 baravardan ko'proq o'sishi (nazorat hayvonlari bilan solishtirganda) sifatida belgilangan. diabetisiz). Eksperimental diabet mezonlariga javob bermaydigan kalamushlar tadqiqotdan chiqarildi.

Tajribaning 10 va 20-haftalarida quyuq venasidan olingan qon namunalarida, shuningdek, tadqiqot oxirida qorin aortasidan olingan qon namunalarida 30-haftada

quyidagi ko'rsatkichlar aniqlandi: glyukozalangan gemoglobin (HbA1c) BioRad d10 analizatorida (AQSh) yuqori samarali suyuqlik xromatografiyasidan foydalanish; glyukoza, xolesterin, reagentlar va Cobas Integra 400 plus Roche analizatori (Frantsiya) yordamida triglitseridlar va ALPCO Diagnostics (AQSh) kompaniyasining ELISA to'plami yordamida insulin. Insulin qarshiligining gomeostatik modelini baholash (HOMA-IR) indeksi (1) [171] formulasi yordamida hisoblab chiqilgan.

HOMA-IR= ochlik plazmasidagi glyukoza (mmol/L) $\times$ ochlik insulini (pmol/l)/155 (1)

Tajribaning dastlabki 10 haftasida tana vazni har 2 haftada o'lchandi. Dum venasidan qondagi glyukoza darajasi (8 soatlik ochlikdan so'ng) yuqori yog'li dietaning boshida va 9-haftada tugaganidan so'ng, haftalik o'lchovlar (OneTouch Ultra glyukometr yordamida, Jonson va Jonson (AQSh) tana vaznini aniqlash bilan birga baholandi.

Buyrak funktsiyasi ko'rsatkichlari

Tajribaning 10, 20 va 30-haftalarida reagentlar va Roche Cobas Integra 400 plus analizatori (Frantsiya) yordamida fermentativ usul yordamida kreatinin va karbamid darajasini o'lchash uchun qon namunalari yig'ildi. Shu bilan birga, kalamushlarning 24 soatlik siydik namunalari hayvonlarni alohida metabolik kataklarga joylashtirish orqali to'plangan. Keyin chiqarilgan siydik miqdori aniqlanadi.

Siydikdagi albumin kontsentratsiyasi ELx800 ochiq turdagi analizator (AQSh) yordamida ikki nusxada, Assaypro IFA to'plamidan (AQSh) foydalangan holda aniqlangan. KIM-1 va NGAL darajalari Abcam IFA to'plamlari (AQSh) yordamida o'lchandi. 24 soat davomida buyrak markerining chiqarilishi hisoblab chiqilgan va kreatinin klirensi (2) formuladan foydalanib hisoblangan.

Kreatinin klirensi (ml/min/kg) = 24 soat ichida siydik miqdori (ml) $\times$ siydikda kreatinin (mmol/l)/1400 (min) $\times$ (zardobdagi kreatinin (mkmol/l) $\times$ 0,001) kalamush vazni (kg) (2)

2.2.2 Buyrak diabetini morfologik taQDiqlash usullari o'zgarishlar va morfometrik tahlil

Buyrak to'qimalarining kesmalarini yorug'lik-optik mikroskopiyaga tayyorlash Toshkent tibbiyot akademiyasi patologiya markazida amalga oshirildi.

Engil optik mikroskop

Yorug'lik-optik mikroskopiya uchun buyrak parenximasi namunalari 24 soat davomida 4% formalinda o'rnatildi, alkogolning ortib borayotgan konsentratsiyasida suvsizlandi va kerosinga singdirildi. Ketma-ket parafinli yarim yupqa bo'laklar Leica EM UC7 mikrotomasi (Avstriya) yordamida tayyorlandi, so'ngra glomerulyar anormalliklarni baholash uchun immunohistokimyoviy (IHC) reaksiyalar va kanalchalar va interstitiumdagi shikastlanishlarni tekshirish uchun Massonning trixrom bo'yalishi. Bio-Optica binoni to'plamlari (Italiya) binoni uchun ishlatilgan. Bo'yalgan qismlar Leica DMI6000 teskari mikroskop (Avstriya) yordamida tekshirildi va hujjatlar Leica DFC495 8 MP CCD o'rnatilgan kamera bilan amalga oshirildi.

Mezangial kengayish indeksi gipercellularity bo'lgan yoki bo'lmagan mezangial sohada PAS-musbat material miqdorining ko'payishi bilan aniqlandi [85]. Mezangial kengayish indeksini hisoblash uchun bo'limdagi kamida 35 glomerul individual ravishda baholandi va ball tayinlandi, bu erda "0" ball normal glomerulusni ko'rsatadi. "1" ball mezangial matritsaning 0 dan 25% gacha kengayishini, "2" glomerulyar maydonning 25 dan 50% gacha kengayishini, "3" 50-75% kengayishini va "4" ball bilan belgilandi. deyarli to'liq mezangial kengayish uchun (75-100%). Keyinchalik, (3) [85] formulasi yordamida har bir bo'lim uchun umumiy ball hisoblab chiqildi.

$$\text{IME} = ("1" \text{ ball bilan } 1 \times N) + (2 \times N \text{ "2" ball bilan}) + (3 \times N \text{ "3" ball bilan}) + (4 \times N \text{ "4" ball bilan}) / \text{bo'limda tekshirilgan glomeruliyalarning umumiy soni}$$

Mezangial kengayish indeksini (ixtiyoriy birliklarda) ifodalovchi IME ma'lum bir ball olgan bo'limdagi glomeruliyalar soniga qarab hisoblanadi.

Glomeruloskleroz indeksi PAS bilan bo'yalgan bo'limlar yordamida yarim miqdoriy ravishda hisoblab chiqildi, ular arterioloskleroz bilan birgalikda glomerulyar kapillyar kollaps va / yoki obliteratsiya darajasi uchun baholandi: patologik jarayonda minimal ishtirok uchun "1" dan 25% gacha. kapillyar tarmoq mezangial kengayishning dastlabki belgilarini ko'rsatadi, glomerulyar kapillyarlarning deyarli to'liq obliteratsiyasi uchun "4" ga (75 dan 100% gacha) [156]. Keyinchalik, yuqoridagi formulada (3) ta'riflanganidek, har bir buyrak bo'limi uchun o'rtacha ball hisoblab chiqilgan.

Tubulointerstitial fibroz indeksi Massonning trikromli bo'yalgan bo'limlari yordamida yarim miqdoriy tarzda hisoblab chiqilgan. Har bir buyrak bo'limi 8 ta hududga bo'lingan (kortikal va jukstasilomerik mintaqalardan teng ravishda), ular 200x kattalashtirishda mikrofotograflarda olingan va ImageJ versiyasi 1.5 tasvirni tahlil qilish dasturi (Milliy Sog'liqni saqlash institutlari, AQSh) yordamida tahlil qilingan. Har bir tahlil qilingan hududga Bai X. va boshqalarga muvofiq ball berildi. [58], agar "0" ball o'zgarmasligini ko'rsatsa, "1" umumiy maydonning 25% dan kamrog'ini qamrab olgan fibrozni, "2" 25% dan 50% gacha bo'lgan fibrozni va "3" ko'proq fibrozni ko'rsatadi. o'rganilayotgan hududdagi tubulointerstitiumning 50% dan ko'prog'i [58]. Keyinchalik tahlil qilingan har bir namuna uchun o'rtacha ball (ixtiyoriy birliklarda) hisoblab chiqildi.

Elektron mikroskopiya

Transmissiya elektron mikroskopi glomerulyar bazal membrananing (GBM) qalinligini baholash uchun ishlatilgan. Buyrak korteksining kichik qismlari fiksatsiya uchun pH 7,2 da 0,1 M kakodilat tamponidagi 2,5% glutaraldegid eritmasiga 12 soat davomida botirildi. Keyinchalik, ikkilamchi fiksatsiya 1 soat davomida 1,0% osmiy tetroksidda amalga oshirildi, so'ngra spirtli ichimliklar va asetonning tobora kuchli navlarida suvsizlanish amalga oshirildi. Keyin material epoksi qatroniga o'rnatilgan (Embed 812, EMS, AQSh). Leica EM UC7 ultramikrotomida (Avstriya) tayyorlangan bo'limlar panjaralarga joylashtirildi va ikki marta 0,5% qo'rg'oshin asetat va 3% qo'rg'oshin sitrat bilan kontrastlandi.

Glomerullarning ultrastrukturasi transmissiya elektron mikroskopi, xususan, 120 kV kuchlanishda ishlaydigan Libra 120 plus (Carl Zeiss Microscopy GmbH, Germaniya) yordamida tekshirildi. Hujjatlar optik o'qqa integratsiyalangan BM-2k-120 yuqori tezlikda ishlaydigan TRS (Germaniya) raqamli kamerasi yordamida amalga oshirildi.

Bazal membrananing qalinligi (BM) olingan tasvirlar bo'yicha ImageJ tasvirni tahlil qilish dasturining 1.5 versiyasi (Milliy Sog'liqni saqlash institutlari, AQSh) yordamida baholandi. Kalibrlashdan so'ng, BM ning tashqi qatlamlaridan ichki qatlamlariga tushirilgan perpendikulyarlarning uzunligi (nm da) kamida 30 tanlangan nuqtada (BM uzunligida har bir 1 mkm) baholandi.

2.3. Olingan natijalarning statistik tahlili.

Olingan natijalarni qayta ishlash shaxsiy kompyuterda STATISTICA 6.0 statistik dasturiy paketi yordamida amalga oshirildi. Natijalarni tahlil qilish natijasida o'rtacha qiymatlar va standart xatolik ($M \pm m$) aniqlandi. Tadqiqot natijalaridagi farqlarning ahamiyati normal taqsimlangan namunalar uchun Student t-testi yordamida aniqlandi. Miqdoriy natijalar chastota taqsimotiga ajratildi va shaxsiy kompyuterda - IBM-PC-AT-Pentium IVda, Windows Excel standart dasturiy paketi yordamida Fisher's Student (1962) bo'yicha muhimlik mezonini hisoblash bilan tahlil qilindi. Farqlar $p < 0.05$ da muhim deb hisoblandi. Bundan tashqari, klinik va laboratoriya tadqiqotlari natijalarini statistik tahlil qilish bo'yicha mavjud ko'rsatmalar hisobga olindi.

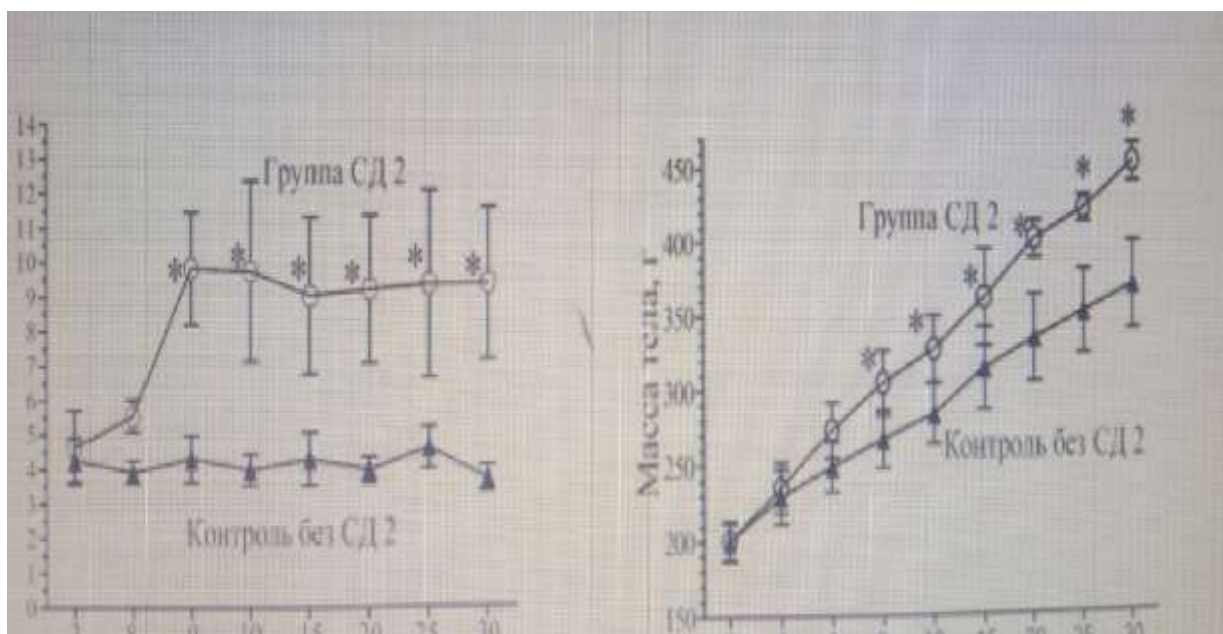
III BOB. TADQIQOTNING EKSPERIMENTAL QISMIDAN OLINGAN NATIJALAR

3.1. 2-toifa diabetik kalamushlarda diabetik nefropatiyaning eksperimental modelini ishlab chiqish

3.1.1. Sichqonlarda eksperimental 2-toifa diabet rivojlanishida glikemiya ko'rsatkichlari va metabolik buzilishlarning barqarorligini o'rganish

Ushbu tadqiqotda biz kalamushlarda eksperimental 2-toifa diabet rivojlanishida glikemiya ko'rsatkichlari va metabolik kasalliklarning barqarorligini o'rganamiz.

O'ng tomonlama nefrektomiyadan oldin kalamushlarning tana vazni 180 dan 210 g gacha, 3 haftadan so'ng yuqori yog'li parhezga o'tgan kalamushlarda o'rtacha $201,1 \pm 11,7$ g va standart dietani qabul qilishni davom ettirgan kalamushlarda $198,7 \pm 13,2$ g ($p=0,88$). Tana vazni va qon plazmasidagi glyukoza miqdori yuqori yog'li dietani boshlashdan oldin guruhlarda taqqoslangan: T2DM guruhida - $232,9 \pm 16,9$ g va $4,5 \pm 0,9$ mmol/L, T2DM bo'lmagan nazorat guruhida - $229,7 \pm 18,3$ g va mos ravishda $4,2 \pm 0,5$ mmol/L, $p=0,36$ va $p=0,75$.



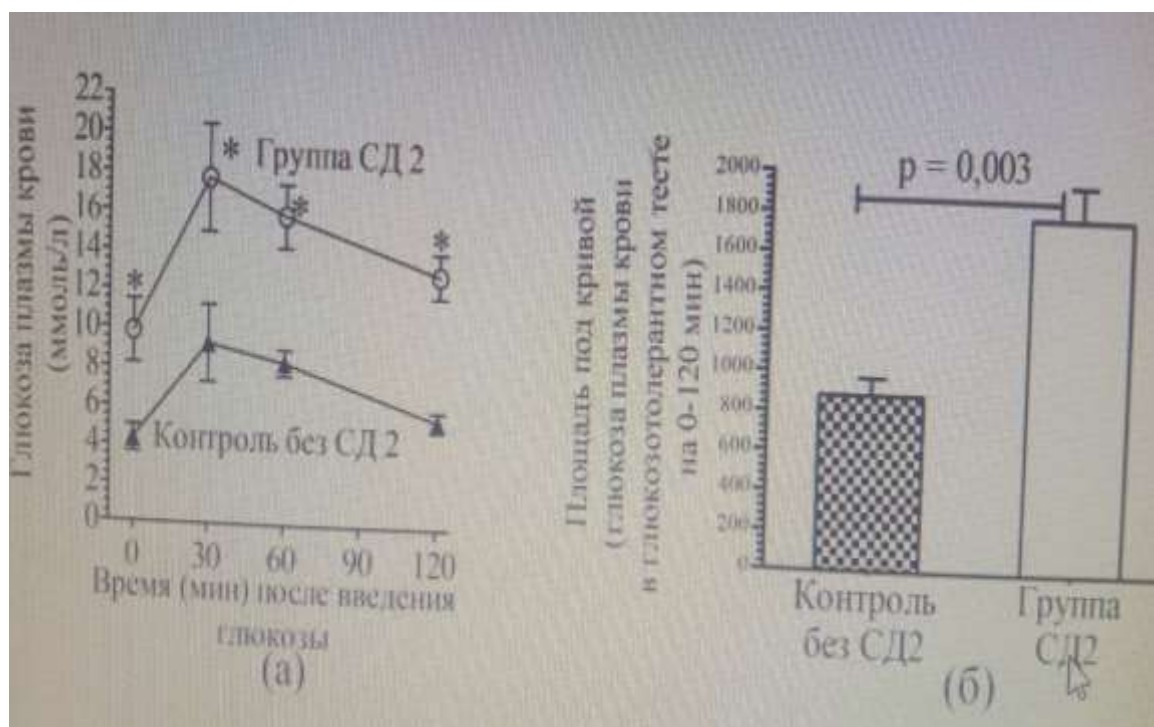
Rasm 3.1. Ochiq holatdagi qon plazmasidagi glyukoza darajasi (a) va tana vazni (b) yoniq kalamushlarning taqqoslangan guruhlarida surunkali tajriba paytida

Izoh: * – har bir vaqt nuqtasida $p < 0,05$.

3 dan 8 haftagacha qo'llaniladigan yuqori yog'li parhez standart laboratoriya dietasida doimiy ravishda heminefektomizatsiya qilingan kalamushlarning nazorat guruhiga nisbatan tana vaznining sezilarli bo'lmagan o'sishiga olib keldi (3.1. (a)-rasmga qaren). Yog'li dieta davrining oxirida (eksperimentning 8-haftasida) 2-toifa

diabetga chalingan kalamushlar uchun tana vaznini o'lchashda 2-toifa diabetsez kalamushlarga nisbatan statistik jihatdan sezilarli farq kuzatildi. 2-toifa qandli diabet bilan og'rigan kalamushlar uchun tana vazni $304,7 \pm 21,7$ g, 2-toifa diabetsez kalamushlarda esa $269,1 \pm 19,1$ g ($p=0,01$) bo'lgan. Vizual tasvir uchun 3.1 (b)-rasmga qarang.

Glyukoza bardoshlik testi natijalari nikotinamid (NA) va streptozotosin (STZ) 35 ta asosiy guruhdagi (QD 2 guruhi) yoki ularning erituvchilari nazorat guruhidagi 10 ta kalamushga (QDsiz nazorat) intraperitoneal ketma-ket yuborilganidan 1 hafta o'tgach amalga oshirildi. 2) 3.2.-rasmda ko'rsatilgan. NA-STZ kiritilgandan so'ng hayvonlarning 10 foizida kuchli giperglikemiya ($20,0$ mmol / L dan yuqori) rivojlanib, ularning tajribadan olib tashlanishiga olib keladi.



Расм 3.2. Og'iz orqali glyukoza bardoshlik testi natijalari kalamushlarning eksperimental guruhlari

Izoh: (a) natijalariga asoslangan qon glyukoza egri chiziqlari

eksperimental guruhlarda glyukoza bardoshlik testi. * – har safar $p < 0,01$

(b) glyukoza bardoshlik testidan olingan egri chiziq ostidagi umumiy maydon (AUC).

Kalamushlarning 20% da glikemiya darajasi NA va STZ qo'llash kontekstida o'tkazilgan glyukoza bardoshlik testi paytida QD uchun xarakterli bo'lgan chegara qiymatlariga etib bormadi. Rasm 3.2 (a) da ko'rsatilganidek, ikkita taqqoslash guruhi ($p < 0,01$) o'rtasida barcha baholangan vaqt nuqtalarida (0, 30, 60 va 120 daqiqa) glikemiya darajasida sezilarli farqlar kuzatildi. Glyukoza egri chizig'i ostidagi maydonni keyingi hisoblash (3.2.-rasm (b) qaranc) Peterson G. va boshqalar tomonidan tavsiflangan mezonlarga ko'ra, 2-toifa diabetning rivojlanishini taqDiqladi (2015), kalamushlarning 70% da [60]. NA va STZ ni olgan kalamushlarning asosiy guruhidagi qon glyukoza darajasi 30 haftalik tajriba oxirigacha doimiy ravishda yuqori bo'lib qoldi (3.1-rasm (a)ga qarang). Tajriba davomida o'lim holatlari qayd etilmagan.

Surunkali eksperiment davomida baholangan metabolik parametrlarning o'zgarishi 3.1-jadvalda ko'rsatilgan. Yuqori yog'li parhez ovqatlanishning 3-haftasidan boshlab, kalamushlar taklif qilingan mol go'shti yog'li dietani istamay iste'mol qildilar, 5 haftadan so'ng uni butunlay rad etdilar. Shunga qaramay, 30-haftada tadqiqot tugagunga qadar, QD 2 guruhidagi kalamushlar nazorat guruhidagi kalamushlarga nisbatan ancha yuqori tana massasi (3(b) va 1-jadval), umumiy xolesterin va triglitseridlarni ko'rsatdi (3.1-jadvalga qarang). Qonda glyukoza darajasining oshishiga qo'shimcha ravishda, NA va STZ qo'llanilgandan keyin 20 hafta davomida boshqa metabolik anomaliyalar barqaror bo'lib qoldi (HbA1c va HOMA-IR indeksining ko'tarilishi, ochlik plazmasidagi insulin darajasining o'rtacha pasayishi) eksperiment oxirida normalizatsiya tendentsiyasisiz. (3.1-jadvalga qarang).

Jadval 3.1.

2-toifa diabet bilan kasallangan kalamushlarda va 2-toifa diabetsez nazorat guruhidagi kalamushlarda tajriba davomida asosiy metabolik ko'rsatkichlardagi o'zgarishlar.

Eksperimental guruhlar	QD2 siz nazorat			QD2		
Baholash mumkin indeks dinamikada (hafta bo'yicha)	O'rtacha qiymati ± standart og'ish					
	10 hafta	20 hafta	30 hafta	10 hafta	20 hafta	30 hafta
Tana vazni, g	283,4 ±20,1	335,5 ±28,2	371,3 ±27,8	329,9 ±22,8**	405,4 ±11,4***	455,6 ±12,9**
HbA1c,%	3,6 ±0,25	3,6 ±0,12	4,5 ±0,36	5,3 ±0,35*	6,9 ±0,27*	7,1 ±0,25*
Qon glyukoza och qoringa mmol/l	3,6 ±0,29	3,7 ±0,45	3,8 ±0,37	9,6 ±2,59**	9,1 ±2,12**	9,5 ±2,21*
Insulin qon, pmol/l	83,4 ±6,71	96,5 ±9,17	87,9 ±6,23	49,5 ±7,33*	51,1 ±8,68**	50,6 ±8,8*
HOMA-IR	1,92 ±0,28	2,21 ±0,14	2,02 ±0,23	3,21 ±0,38*	2,86 ±0,21*	2,9 ±0,63*
Umumiy xolesterin, mmol/l	1,54 ±0,34	1,57 ±0,18	1,64 ±0,26	2,99 ±0,28*	2,77 ±0,21*	2,77 ±0,2**
triglitsridlar, mmol/l	0,56 ±0,07	0,54 ±0,11	0,69 ±0,19	1,07 ±0,19*	0,89 ±0,1*	0,9 ±0,2*

*Izoh: * – $p < 0,05$, ** – $p < 0,01$, *** – $p < 0,001$ Nazorat guruhi bilan solishtirganda (QD2 siz) bir vaqtning o'zida.*

3.1.2 Kalamushlarda diabetik nefropatiya rivojlanishini ko'rsatadigan laboratoriya o'zgarishlari.

NA va STZ kiritilgandan so'ng qon zardobidagi kreatinin darajasi va siydikda albumin ajralishi 2 haftadan so'ng 2-toifa diabeti bo'lmagan kalamushlarda mos keladigan o'rtacha qiymatlardan sezilarli darajada oshdi (3.2-jadvalga qarang). 2-toifa diabet guruhida buyrak disfunktsiyasining rivojlanishini ko'rsatadigan laboratoriya belgilari, masalan, sarum kreatinin va albuminuriyaning sezilarli darajada oshishi tadqiqotning 20-haftasida kuzatildi. Ushbu davrda siydikda

albuminning kunlik chiqarilishi nazorat guruhidagi kalamushlardagi o'rtacha darajadan va 10-haftada baholangan qiymatlardan deyarli 10 baravar yuqori edi. Aniqlangan buyrak etishmovchiligi 30 haftalik tajribaning oxiriga kelib, dastlabki bilan solishtirganda kreatinin klirensining sezilarli darajada pasayishi ($p=0,02$) va siydikda sutkalik albumin chiqarilishining 40 baravardan ko'proq ortishi ($p=0,002$) bilan yomonlashdi. 10-haftada o'lchash. Tadqiqot yakunida 2-toifa diabet guruhida kreatinin klirensi nazorat guruhidagi kalamushlarga nisbatan sezilarli darajada pastligi kuzatildi (3.2-jadvalga qarang).

Jadval 3.2.

2-toifa diabet bilan kasallangan kalamushlarda va 2-toifa diabetsiz nazorat guruhidagi kalamushlarda tajriba davomida asosiy metabolik ko'rsatkichlardagi o'zgarishlar.

Eksperimental guruhlar	QD2 siz nazorat			QD2		
Baholash mumkin indeks dinamikada (hafta bo'yicha)	O'rtacha qiymati ± standart og'ish					
	10 hafta	20 hafta	30 hafta	10 hafta	20 hafta	30 hafta
Sarum kreatinin, mkmol/l	33,4	35,7	41,8	38,2	47,1	68,0
p versus 2-toifa	3,3	3,5	4,2	3,1	4,1	4,1*
diabetsiz nazorat	-	-	-	0,13	0,004	0,002
Kreatinin klirensi,	1,12	1,16	1,27	1,56	1,39	0,88
ml/min/kg	0,17	0,05	0,37	0,36	0,41	0,11*
p versus 2-toifa	-	-	-	0,11	0,69	0,01
diabetsiz nazorat						
Siydik albumini,	31,4	35,6	71,5	53,1	479,4	2253,8
mkg/24 soat	11,1	9,7	26,3*	17,5	61,3*	394,4*
p versus 2-toifa	-	-	-	0,11	0,002	0,002
diabetsiz nazorat						

karbamid, mmol/l p versus 2-toifa diabetsiz nazorat	yo'q -	yo'q -	6,6 0,89 -	yo'q -	yo'q -	8,92 1,02 0,06
--	-----------	-----------	------------------	-----------	-----------	----------------------

*Izoh: yo'q - baholanmagan. * – budagi parametr qiymatiga nisbatan $p < 0,05$ tajribaning 10-haftasida xuddi shu guruh. – – solishtirish uchun mos emas.*

3.1.3 Kalamushlarda diabetik nefropatiya rivojlanishini ko'rsatadigan morfologik o'zgarishlar.

Taqqoslanayotgan ikkala guruhdagi kalamushlarda buyrak to'qimalarining morfologik tahlili natijalari morfometrik tahlil bilan bir qatorda, QD 2 guruhidagi kalamushlarda eksperimental diabetik nefropatiyaga xos bo'lgan o'ziga xos xususiyatlarning rivojlanishini taqdiqladi (3.3-jadvalga qarang) [178, 184]. Masalan, kalamushlarning asosiy guruhida glomeruloskleroz va tubulointerstitial fibrozning hisoblangan yarim miqdoriy ko'rsatkichlari nazorat guruhidagiga qaraganda 4 baravar yuqori bo'lgan. GBM qalinligidagi farq ham sezilarli darajada farq qildi ($p=0,002$).

Jadval 3.3.

2-toifa diabet (T2D) bo'lmagan nazorat guruhida va T2D bo'lgan kalamushlarda tajriba oxirida yorug'lik va elektron mikroskopiya yordamida buyrak to'qimalarining morfometrik tahlilidan olingan ma'lumotlar.

Morfometrik ko'rsatkich	Eksperimental guruhlar	
	QD2 siz nazorat	QD2
Glomeruloskleroz indeksi, o'zboshimchalik bilan birliklar (CHIK rangi)	0,12±0,07	0,51±0,12*

Tubulointerstitial fibroz indeksi, ixtiyoriy birliklar (CHIK rang berish)	0,21±0,15	0,87±0,22*
Glomerulyar bazal membrananing qalinligi, nm	189,6±14,5	305,2±60,3*

*Izoh: * - QD2 siz nazorat guruhiga nisbatan $p < 0,001$*

3.2. Surunkali tajribada metformin va vildagliptinning 2-toifa diabetli kalamushlarda buyraklarning strukturaviy va funksional holatiga ta'sirini baholash

3.2.1 Taqqoslangan eksperimental guruhlarda uglevod almashinuvi va metabolik parametrlar ko'rsatkichlari

3.4-jadvalda metformin yoki vildagliptin terapiyasi fonida kalamushlarning nazorat guruhlari (2-toifa diabet va 2-toifa diabetsez) va 2-toifa diabetli kalamushlarda uglevod almashinuvi ko'rsatkichlari va metabolik holatni baholash bo'yicha ma'lumotlar ko'rsatilgan. 30-haftadagi tadqiqot. Tana massasi, ochlik plazmasidagi glyukoza darajasi, qon HbA1c darajalari, lipid profil ko'rsatkichlari va hisoblangan HOMA-IR insulin qarshiligi indekslari 2-toifa qandli diabet bilan kasallangan kalamushlarda ham nazorat guruhida, ham tadqiqot dori-darmonlarini qabul qiluvchi guruhlarda. yuqori yog'li dietani olmagan 2-toifa diabetga ega bo'lmagan nazorat guruhidagi kalamushlarga nisbatan yuqori bo'lgan. Metformin va vildagliptin bilan davolashda ushbu ko'rsatkichlarning barchasi, sarum triglitseridlaridan tashqari, 2-toifa diabet bilan kasallangan kalamushlarning nazorat guruhiga qaraganda ancha past edi. Vildagliptin bilan davolash paytida qondagi glyukoza darajasi 2-toifa diabetga chalingan kalamushlarning boshqa ikkita guruhiga nisbatan eng past edi, ammo HbA1c darajasining pasayishi statistik ahamiyatga ega emas (3.4-jadvalga qarang).

Jadval 3.4.

Taqqoslangan kalamush guruhlarida tajriba oxirida qondagi
glyukoza darajasi va metabolik holat.

Ko'rsatkich	Taqqoslanadigan kalamush guruhlar				
	QD2 siz nazorat	QD2	QD2 (vildagliptin)	QD2 (metformin)	P uchun hammasi 4 guruhlar
Tana vazni, g	372,2±29,7 ^{###}	456,6±12,7 ^{***}	453,5±14,4 ^{***}	432,5±12,7 ^{**#}	<0,001
HbA1c, %	4,1±0,2 ^{###}	6,8±0,2 ^{***}	6,7±0,5 ^{***}	6,7±0,7 ^{***}	<0,001
Qon glyukoza ochlik, mmol/l	3,6±0,3 [#]	9,5±2,1 ^{***}	7,36±0,91 ^{***#}	7,6±0,8 ^{***}	<0,001
HOMA-IR	2,1±0,1 [#]	2,7±0,6 [*]	2,3±0,4	2,21±0,49	0,052
Umumiy xolesterin mmol/l	1,5±0,2 ^{##}	2,6±0,21 ^{**}	2,5±0,6 ^{**}	2,21±0,71	0,002
Triglitsidlar, mmol/l	0,71±0,1	0,8±0,23	1,12±0,83 [*]	0,85±0,3	0,47

Izoh: Ikkilik taqqoslash natijalari: * – $p < 0,05$, ** – $p < 0,01$, *** – $p < 0,001$

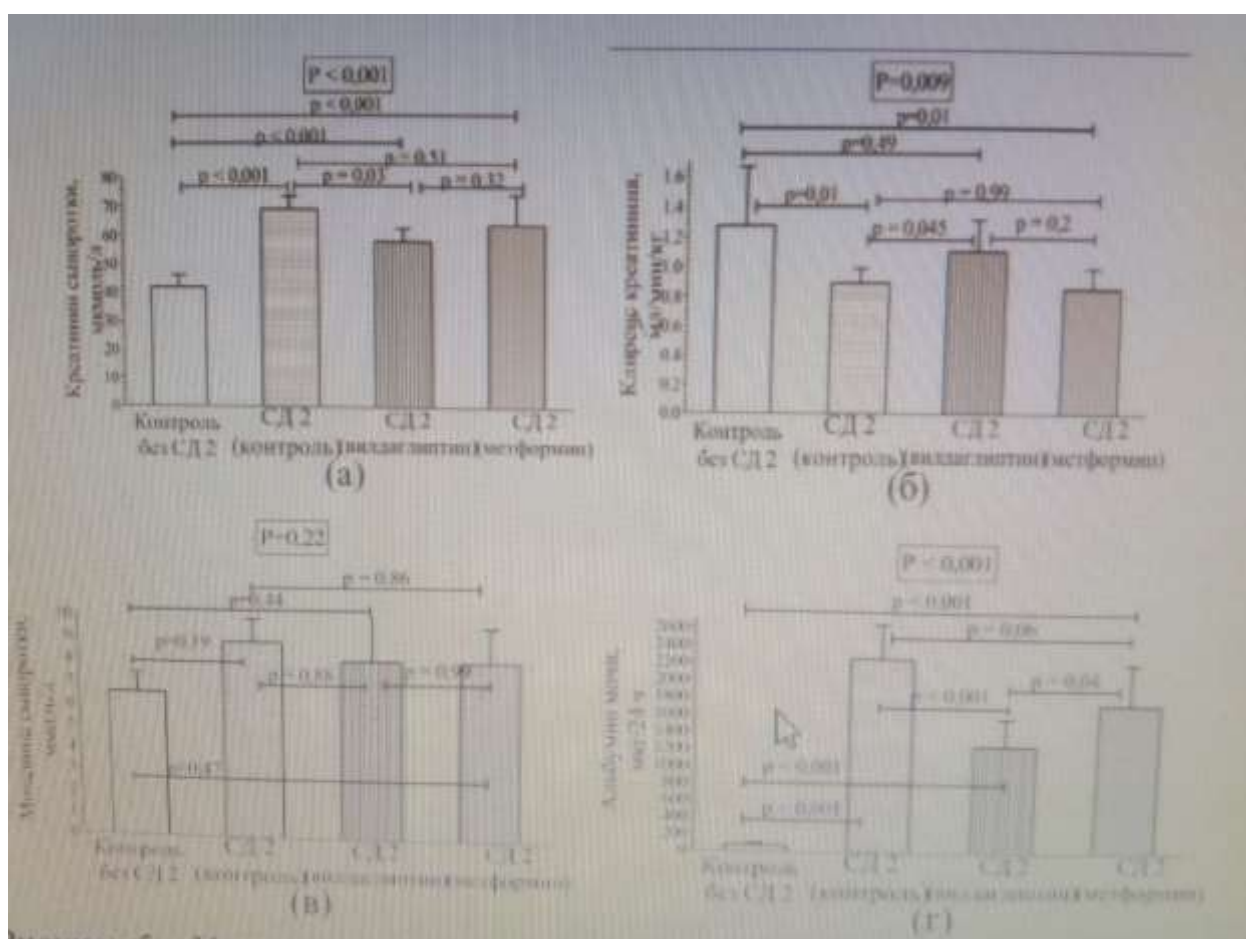
Nazorat guruhi bilan taqqoslash (QD 2 holda); nisbatan # – $p < 0,05$, ## – $p < 0,01$, ### – $p < 0,001$

QD 2 guruhi (nazorat qilish). QD 2 guruhlarini solishtirganda p -qiymatlari $\geq 0,05$ (vildagliptin)

va 2-toifa diabet (metformin) ko'rsatilmagan.

3.2.2 Buyrak shikastlanishining muntazam ko'rsatkichlari va biomarkerlari eksperimental guruhlarini solishtirdi

Tadqiqot yakunlangach, 2-toifa qandli diabet bilan kasallangan barcha guruhlardagi kalamushlarda 24 soat davomida qon zardobidagi kreatinin, sarum karbamid darajasi va albuminning siydik bilan chiqarilishi 2-turi bo'lmagan nazorat guruhidagi hayvonlarga nisbatan sezilarli darajada oshgan (karbamiddan tashqari). diabetik buyrak disfunksiyasi mavjudligini ko'rsatadigan diabet (3.3 (a), 3.3 (b), 3.3 (c), 3.3 (d)-rasmlar).

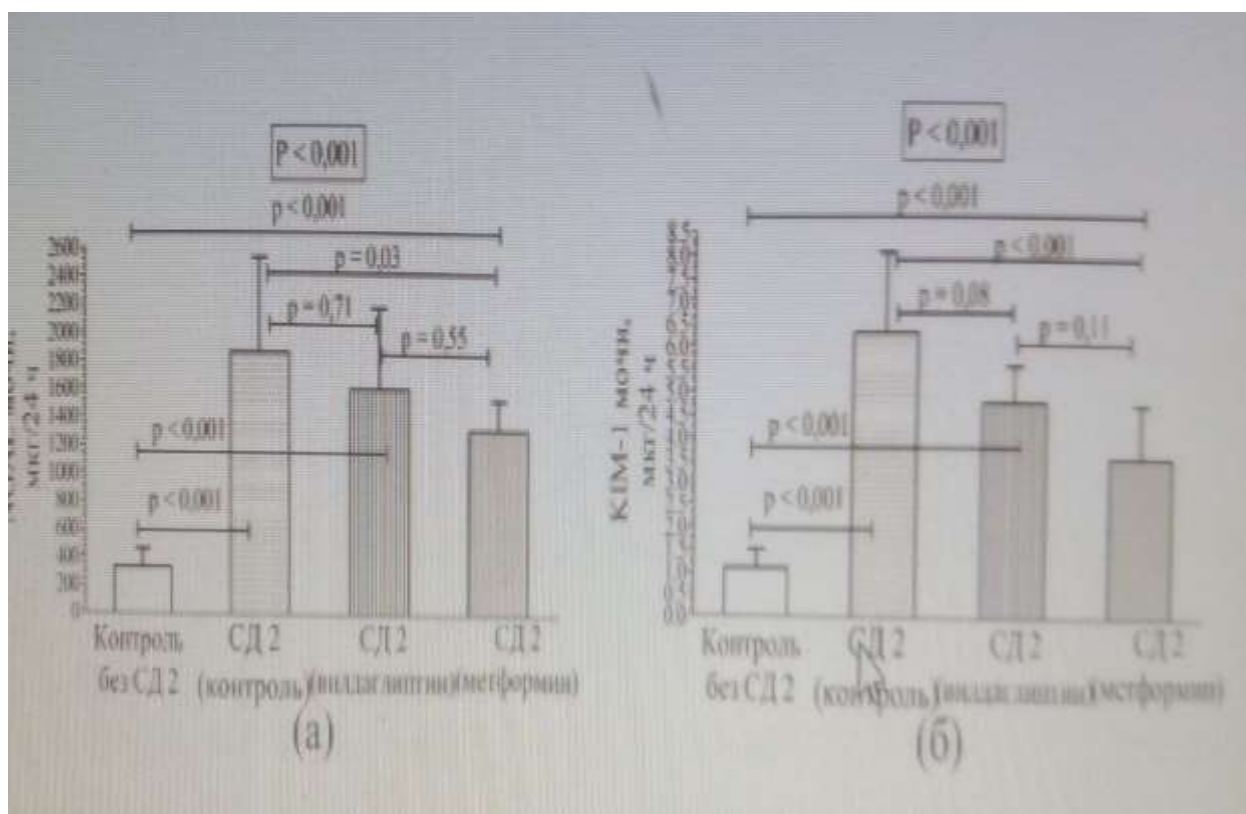


Rasm 3.3. Tajriba yakunida kalamushlar guruhlarida o'rtasida buyrak shikastlanishining odatiy belgilarining darajalari solishtirildi. Bu belgilarga sarum kreatinin (a), kreatinin klirensi (b), qon zardobidagi karbamid (c) va 24 soatlik albumin ajralishi (d) kiradi.

Izoh: taqqoslash natijalari P bir vaqtning o'zida 4 ta guruhda. p - juftlik natijalari taqqoslashlar

Vildagliptin bilan davolanayotgan 2-toifa diabetli kalamushlar guruhlarida qon zardobidagi kreatinin va karbamid, shuningdek, kunlik albuminuriya darajasi 2-toifa qandli diabet bilan kasallangan hayvonlarga qaraganda pastroq edi (3.3 (a) va 3.3 (b) rasm). mos ravishda). Biroq, faqat 2-toifa diabet (vildagliptin) guruhida qon zardobida kreatininning pasayishi statistik ahamiyatga ega edi - 2-toifa diabet (nazorat) guruhida $69,1 \pm 4,2$ mkmol/L ga nisbatan $58,1 \pm 4,5$ mkmol/L, $p=0,02$. Bu preparatni qabul qilmaydigan 2-toifa diabetli kalamushlarga nisbatan yuqori kreatinin klirensi bilan birga keldi (mos ravishda $0,88 \pm 0,11$ ml/min/kg, $p = 0,044$). 2-toifa diabet (vildagliptin) guruhidagi kreatinin klirensi ko'rsatkichlari 2-toifa diabeti bo'lmagan kalamushlardagiga o'xshash edi ($1,27 \pm 0,35$ ml/min/kg, $p=0,45$), 3.3 (b)-rasm. Bundan tashqari, vildagliptin (QD 2) bilan davolangan guruhda ikkala nazorat guruhiga nisbatan (QD 2) ($1261,9 \pm 311,3$ ga nisbatan $2262,8 \pm 393,5$ mkg/24 soat, $p<0,001$) siydik bilan albumin chiqarilishining statistik jihatdan sezilarli darajada pasayishi kuzatildi) va metformin qabul qiluvchi kalamushlar guruhi ($1743,5 \pm 476,5$ mkg/24 soat, $p=0,04$), 3.3.-rasm (r) da ko'rsatilganidek.

Tadqiqot yakunida siydikdagi NGAL va KIM-1 naychalari shikastlanishining belgilari 2-toifa diabetga ega bo'lmagan nazorat guruhidagi kalamushlarga nisbatan 2-toifa diabetning barcha guruhlari kalamushlarida 5 baravardan ko'proq ko'tarildi (3.4 (a) va 3.4 (b)-rasm), mos ravishda. Tekshiruv preparatlari bilan terapiya 2-toifa qandli diabet bilan kasallangan nazorat guruhidagi kalamushlarga nisbatan har ikkala quvurli shikastlanish belgilarining sutkalik chiqarilishining pasayishiga olib keldi. Biroq, faqat metformin bilan davolangan 2-toifa diabet guruhida nazorat guruhidan (2-toifa diabet) farq ikkala siydik NGAL uchun ham muhim edi ($1317,7 \pm 213,1$ ga nisbatan $1861,9 \pm 660,2$ ng/24 soat, $p=0,02$, 3.4 (a)-rasm) va KIM-1 ($6,28 \pm 1,75$ ng/24 soatga nisbatan $3,64 \pm 1,16$, $p<0,001$, 3.4-rasm (b)).



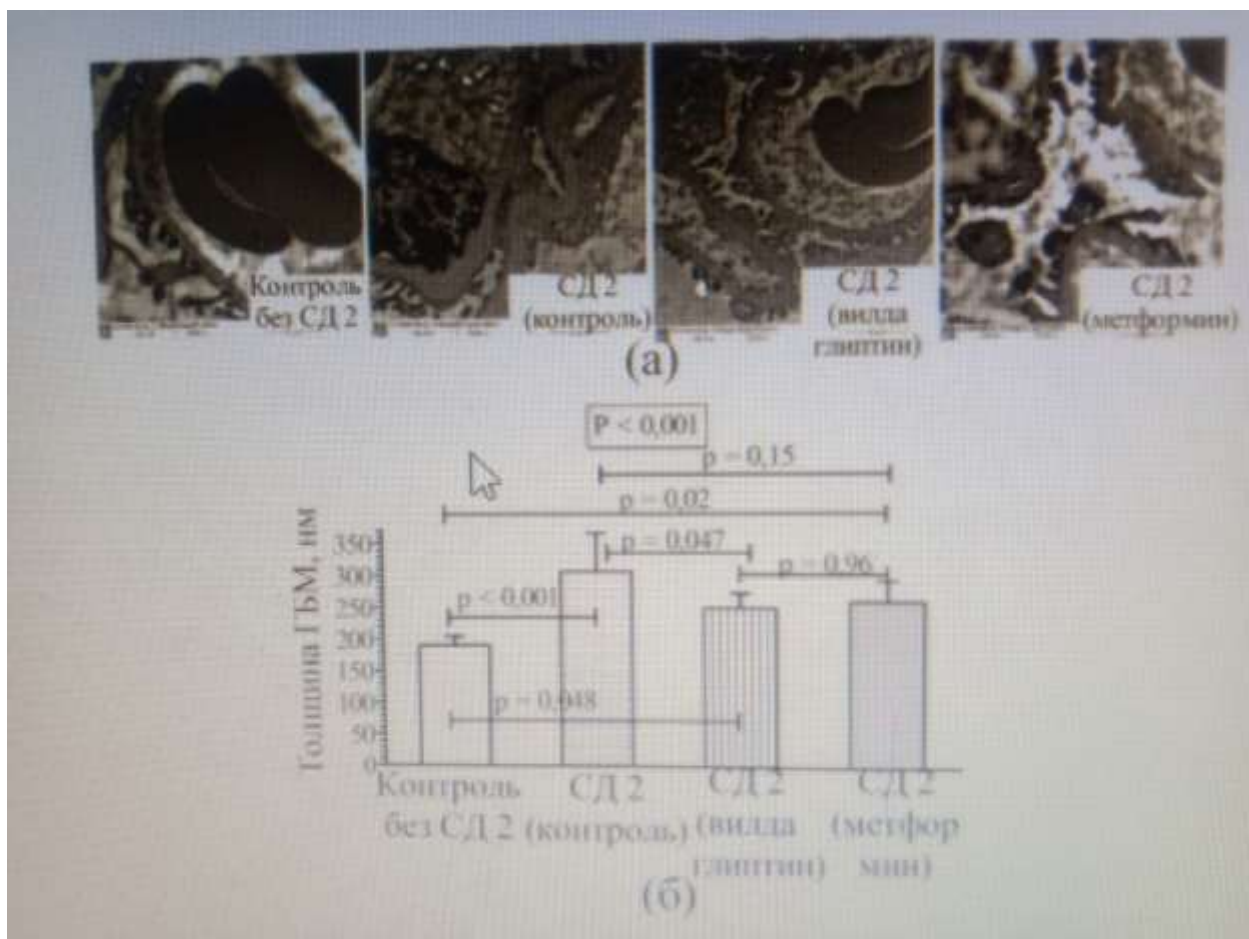
Rasm 3.4. NGAL (a) va KIM-1 (b) ning siydik bilan chiqarilish darajasi tadqiqot oxirida kalamushlar guruhlarida

Izoh: taqqoslash natijalari P bir vaqtning o'zida 4 ta guruhda. p - juftlik natijalari taqqoslashlar

3.2.3 Taqqoslangan eksperimental guruhlarda buyrak morfologik o'zgarishlari

Taqqoslangan eksperimental guruhlarda buyraklardagi morfologik o'zgarishlar kuzatildi.

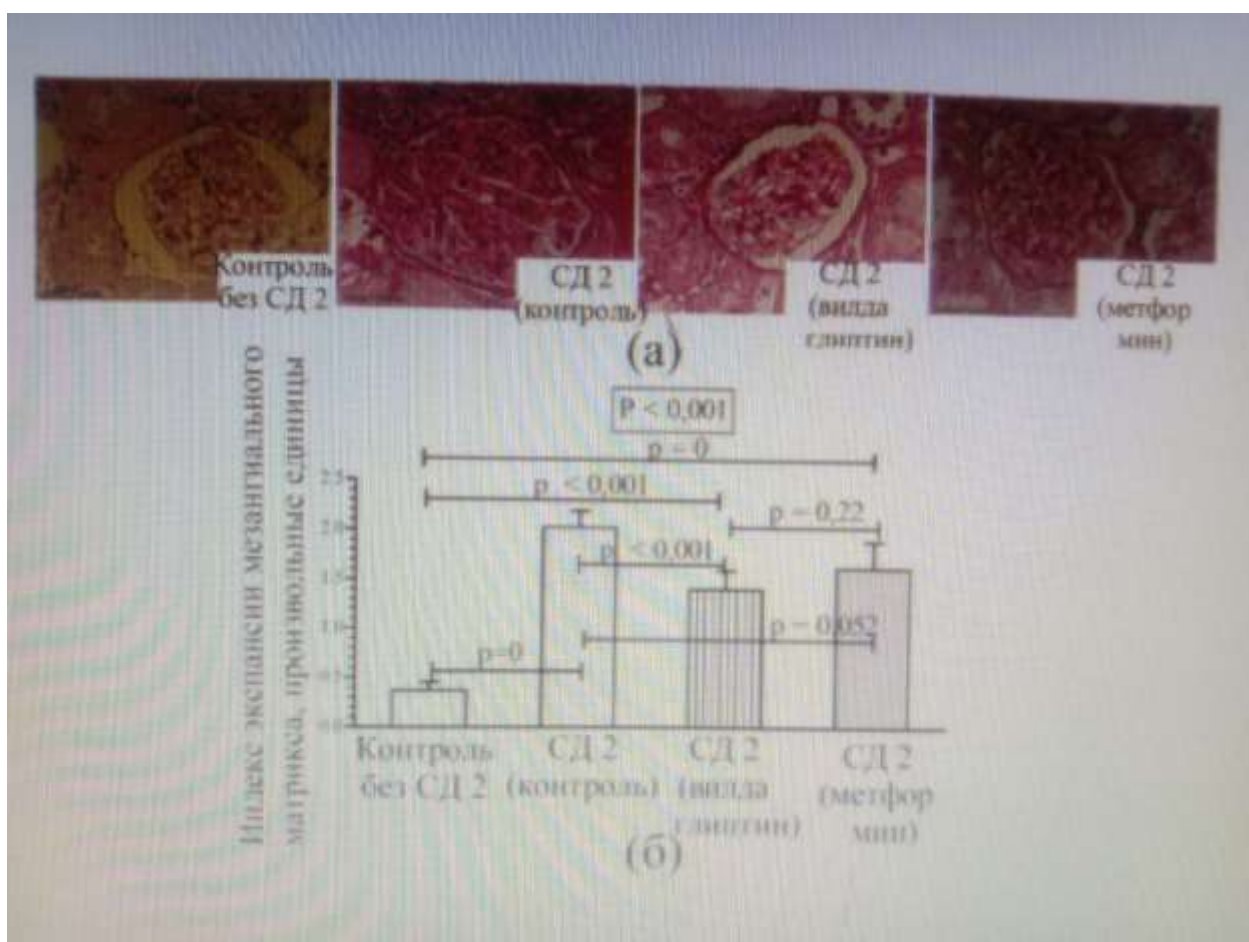
Tadqiqot yakunida buyrak to'qimalarining elektron va yorug'lik mikroskopiyasi natijalariga ko'ra o'tkazilgan morfometrik tahlil antihyperglisemik terapiya olgan 2-toifa diabetli kalamushlarning ikkala guruhida ham DN ning glomerulyar namoyon bo'lishining kamayganligini aniqladi. 2-toifa diabetga chalingan nazorat guruhi (3.5, 3.6-rasmlarga qarang).



Rasm 3.5. Eksperiment yakunida kalamushlarning eksperimental guruhlarida buyrak to'qimalarining transmissiya elektron mikroskopi natijalarini taqqoslash.

Izoh: (a) Mikrofotosuratlar, kattalashtirish $\times 3200$. (b) miqdoriy natijalar glomerulyar bazal membrananing qalinligini baholash. - taqqoslash natijalari bir vaqtning o'zida 4 guruhda. p – juftlik taqqoslash natijalari.

QD 2 guruhida (vildagliptin) GBM qalinligi (7-rasm) va mezangial kengayish indeksi (8-rasm) qandli diabet bilan kasallangan kalamushlarda ($247,6 \pm 22,4$ nm va $304,3 \pm 59,4$ ga nisbatan) nazorat guruhining qiymatlariga nisbatan statistik jihatdan sezilarli darajada past edi. $p = 0,046$ va $1,3 \pm 0,19$; $2,1 \pm 0,16$ ixtiyoriy birliklarga nisbatan, $p < 0,001$). QD 2 bo'lgan kalamushlarning buyrak glomerulilarida glomerulomegali, gipercellularite, Bowman kapsulasiga halqa yopishish joylari bilan kapillyar devorlarining notekis qalinlashishi kuzatildi (3.6-rasmga qarang).



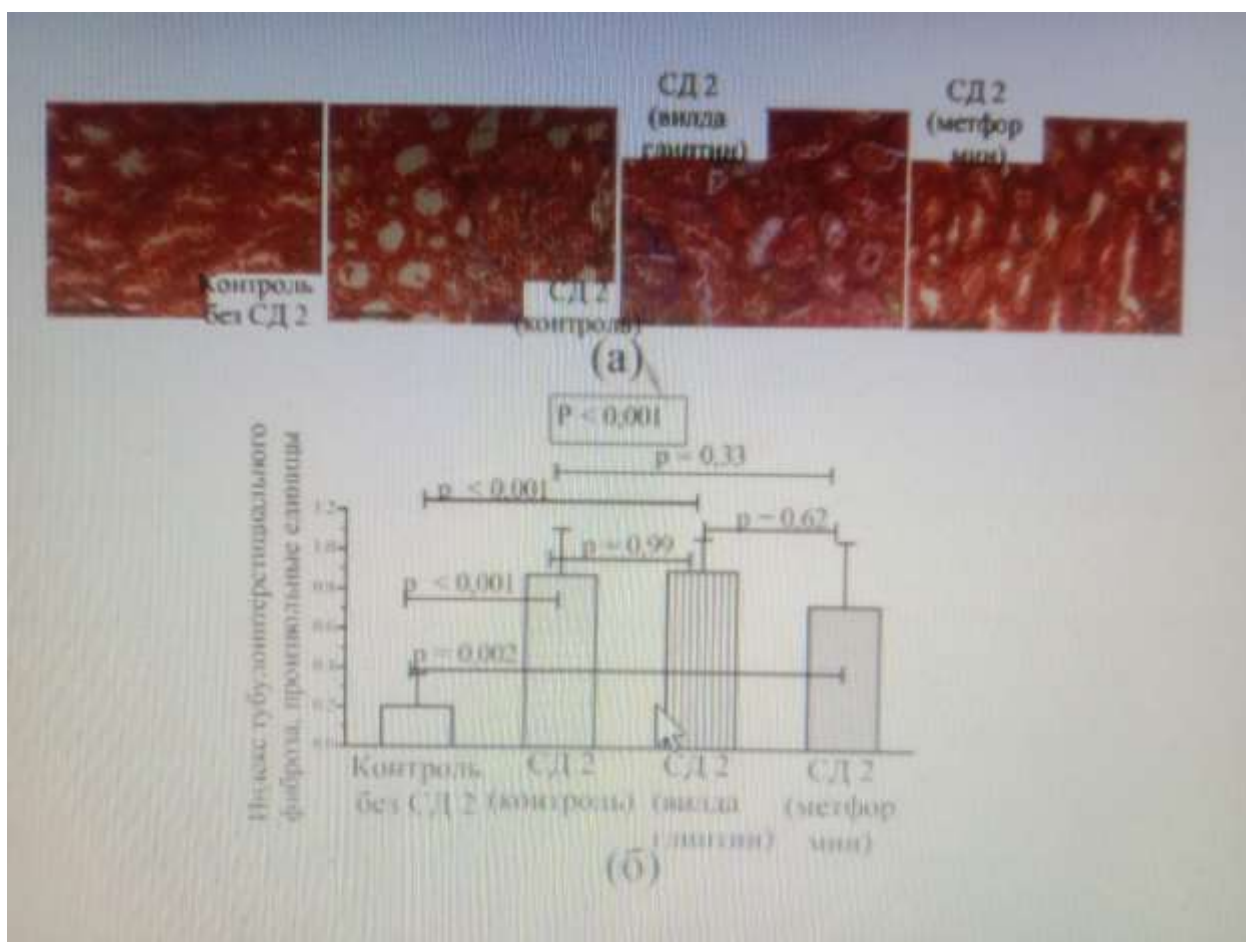
Rasm 3.6. Tajriba oxirida kalamushlarning tadqiqot guruhlarida buyrak glomeruliyasidagi mezangial matritsaning kengayishi.

Izoh: (a) Mikrofotosuratlar. CHIC rang berish, kattalashtirish $\times 640$ (b) Hisoblangan indeks mezangial matritsaning kengayishi. - bir vaqtning o'zida 4 guruhda taqqoslash natijalari. P– juftlik taqqoslash natijalari

Tekshirilayotgan glomeruliyalarning hech birida okklyuzion (shartli "3" va "4" darajalariga to'g'ri keladi) yoki odatda qandli diabet bilan og'rigan bemorlarda diabetik nefropatiyaning kech morfologik bosqichlariga xos bo'lgan Kimmelstiel-Uilson tugunlarining shakllanishi bilan to'liq fibrozga o'tish kuzatilmadi. doimiy proteinuriya bilan birga keladi [42, 159]. Qandli diabet kasalligi bo'lmagan kalamushlarning nazorat guruhida dastlabki sklerotik o'zgarishlarga ega bo'lgan glomeruli ("1" daraja) ham aniqlangan, ammo ular yolg'iz edi. Glomeruloskleroz indeksi 2-toifa qandli diabet bilan davolanayotgan kalamushlar guruhlarida pastroq edi (2-toifa diabet guruhida (metformin) ixtiyoriy birlik $0,48 \pm 1,16$ va 2-toifa diabet

guruhida (vildagliptin) $0,42 \pm 0,11$); 2-toifa diabetes mellitus guruhi (nazorat) bilan farq statistik jihatdan ahamiyatsiz edi ($0,53 \pm 0,12$), $p=0,98$ va $p=0,56$.

2-toifa qandli diabet bilan kasallangan kalamushlarning uchta guruhida tubulointerstitial diabetik o'zgarishlar kuzatildi (9-rasmga qarang). Ushbu guruhlarda yarim kantitativ hisoblangan tubulointerstitial fibroz indeksining qiymatlarida statistik jihatdan muhim farq topmadik (9-rasmga qarang). Shu bilan birga, metformin terapiyasini qabul qilgan guruhda bu ko'rsatkichning pasayishi sezilarli bo'ldi (2-toifa diabetni nazorat qilish guruhida $0,73 \pm 0,33$ ga nisbatan $0,89 \pm 0,23$ ixtiyoriy birlik, $p=0,33$), vildagliptin terapiyasini olgan guruhda esa bu ko'rsatkich solishtirish mumkin edi. 2-toifa diabet nazorat guruhiga ($0,90 \pm 0,16$ ixtiyoriy birlik, $p=0,99$).



Расм 3.7. Калмыш buyrak to'qimalarining tubulointerstitial fibrozi eksperimental guruhlarini solishtirdi

Izoh: (a) Mikrofotosuratlar. Masson bo'yicha trixromli bo'yash, kattalashtirish $\times 200$. (b) Tubulointerstitial fibrozning hisoblangan indeksi. - taqqoslash natijalari bir vaqtning o'zida 4 guruhda. p – juftlik taqqoslash natijalari.

3-bob bo'yicha xulosa

Shunday qilib, NA (230 mg/kg) va STZ (65 mg/kg) jinsiy etuk geminefrektomizatsiyalangan Wistar kalamushlariga intraperitoneal yuborish, ilgari 5 hafta davomida mol go'shti yog'i bilan yuqori yog'li parhez bilan oziqlangan, eksperimental turdagi 2 rivojlanishiga olib keldi. o'rtacha metabolik buzilishlar bilan diabet. Yengil giperglikemiya, tana vaznining oshishi, insulin qarshiligi va dislipidemiya, tajriba oxirigacha barqaror bo'lib, buyrak funksiyasi (albuminuriya, kreatinin klirensining pasayishi) va morfologik buzilishlar (GBM ning sezilarli qalinlashishi va kengayishi) paydo bo'lishiga olib keldi. 30-haftada glomeruloskleroz va tubulointerstitial fibrozning dastlabki belgilari bilan mezangial matritsa, DN ning dastlabki bosqichlariga xosdir.

Kalamushlarda 10 hafta davomida ichimlik suvi bilan kunlik 8 mg/kg wildagliptin qo'shilishi, glyukoza miqdorini o'rtacha darajada kamaytiradigan ta'sir ko'rsatishdan tashqari, buyrak filtrlash funksiyasining yaxshilanishi bilan bog'liq albuminuriyaning sezilarli darajada kamayishiga va glomerulyar morfologik sezilarli darajada zaiflashishiga olib keldi. 2-toifa diabet bilan og'rigan nazorat guruhidagi kalamushlarga nisbatan o'zgarishlar (mezangial kengayish va glomerulyar bazal membrananing qalinlashishi). Shu bilan birga, 2-toifa diabet bilan og'rigan kalamushlarga metformin (300 mg/kg) qo'shilishi 2-toifa diabet bilan og'rigan nazorat guruhidagi kalamushlarga nisbatan metabolik disregulyatsiya va buyraklar tuzilishi o'zgarishining o'rtacha darajada yaxshilanishiga yordam berdi, bu esa siydik bilan ajralib chiqishi sezilarli darajada kamayishi bilan birga keladi. quvurli shikastlanish belgilari, NGAL va KIM-1.

MUNOZARA

2-toifa diabetda haqiqiy DN modelidan foydalanish kasallikning patogenezini o'rganish va farmakologik nefroproteksiya sohasida tadqiqotlar o'tkazish uchun asosiy talabdir. Eksperimental 2-toifa diabetda DNni taqlid qilishda nafaqat morfofunktsional buyrak o'zgarishlarini, balki 2-toifa diabet bilan og'rigan bemorlarda tez-tez kuzatiladigan DN ning metabolik xavf omillarini (semizlik, dislipidemiya va insulin qarshiligi kabi) ketma-ket takrorlash kerak. Bu korrelyatsiya bizning tadqiqotimizda ham kuzatildi [19, 24, 42, 101].

Morfofunktsional xususiyatlariga ko'ra genetik bo'lmagan variantlar orasida 2006 yilda AMDCC mezonlari bo'yicha tasvirlangan kalamushlarda 2-toifa diabet modeli DN modeli bilan eng mos keladi. Sugano M. va boshq. tomonidan olib borilgan tadqiqotda o'rtacha giperglikemiya bilan 2-toifa diabet kattalar erkak Sprague-Dawley kalamushlarida STZ (40 mg / kg) bir marta tomir ichiga yuborish orqali qo'zg'atildi. Keyinchalik, semizlikni, insulin qarshiligini va dislipidemiyaning rivojlantirish uchun kalamushlar 37 hafta davomida yuqori yog'li tijorat dietasi bilan oziqlangan. Buyrak o'zgarishlarining boshlanishini tezlashtirish uchun kalamushlarda nefrektomiya o'tkazildi. Tadqiqotchilar buyrak to'qimalarida mezangial matritsa kengayishining dastlabki belgilari aniqlanganda, tajribaning 15-haftasida albuminuriyaning sezilarli darajada oshgani va kreatinin klirensining o'rtacha pasayishi haqida xabar berishdi. Tajriba oxirida (37-haftada) buyrak etishmovchiligining kuchayishi, proteinuriyaning paydo bo'lishi, kreatinin klirensining sezilarli pasayishi va diffuz glomerulosklerozning rivojlanishi bilan birga keladi. Biroq, Sugano M. va boshqalar tomonidan tasvirlangan modelda GBM qalinligi va tubulointerstitial buyrak o'zgarishlari kabi muhim morfologik xususiyatlar baholanmagan. [105, 184]. Bundan tashqari, giperglikemiyaning paydo bo'lishi metabolik kasalliklarning rivojlanishidan oldin bo'lgan, bu klinik sharoitda 2-toifa diabetning tabiiy rivojlanishiga to'g'ri kelmaydi [24]. Biroq, bir nechta tadqiqotlar, hatto diabetogen moddalar kiritilmaganda ham, yuqori yog'li dieta

sharoitida o'rtacha giperglikemiya va dastlabki glomerulyar o'zgarishlar ehtimolini ko'rsatdi [30, 126]. Bu STZ tomonidan qo'zg'atilgan giperglikemiya emas, balki birinchi navbatda metabolik kasalliklarni modellashtirish muhimligini ta'kidlaydi. Tadqiqotimizda biz Sugano M. va boshqalar tomonidan tasvirlangan kalamushlarda 2-toifa diabet modellarini o'zgartirdik. (2006) va Islom S. va Choi H. (2007) [105, 114].

Biz ta'riflagan modelda, o'ng nefrektomiyaning dastlabki ishlashi, keyin 5 hafta davomida yuqori yog'li dieta engil giperglikemiyaning keltirib chiqarish uchun NA va STZ ning vaqti-vaqti bilan qo'llanilishi bilan to'ldirildi. Biz taklif qilgan 2-toifa diabet modelidagi ushbu modifikatsiya DN shakllanishi va rivojlanishi jarayonlarini qo'zg'atuvchi asosiy patogenetik mexanizmlarni boshladi: insulin qarshiligi, ortiqcha vazn, o'rtacha giperglikemiya va albuminuriyaga olib keladigan dislipidemiya, bu STZ-ning kalamush modellarida ilgari tasvirlanmagan. NA sabab bo'lgan diabet. Sugano M. va boshqalardan farqli o'laroq. Variantda bizning modelimiz uni tasdiqlash uchun zarur bo'lgan barcha laboratoriya, morfologik va ultrastruktura xususiyatlarini baholadi [105, 184]. Tajribaning 30-haftasiga kelib, bizning tadqiqotimizdagi kalamushlar nafaqat doimiy metabolik kasalliklarni, balki kunlik albuminuriyaning 40 baravardan ko'proq o'sishini, kreatinin klirensining deyarli ikki baravar pasayishini (oldingi 20 hafta ichida) sezilarli darajada qalinlashishini ham ko'rsatdi. Tubulo-interstitsial fibroz shakllanishi va glomeruliyadagi dastlabki sklerotik jarayonlar bilan GBM. Tadqiqotimizning maqsadi aniq glomerulosklerozni va DN ning ilg'or bosqichlariga xos bo'lgan va nisbatan qaytarilmas deb hisoblangan proteinuriya shakllanishini modellashtirish emas edi. Ehtimol, tajriba muddatini uzaytirish bizga ushbu klinik vaziyatni takrorlash imkonini beradi. Bundan tashqari, kalamushlarda qon bosimi baholanmagan, chunki bu parametr kemiruvchilarda DN modelini tasdiqlash uchun zarur bo'lgan majburiy mezon emas. Ta'riflangan model yog'li dietaning qisqa davrida yuqori takrorlanish qobiliyatini va metabolik kasalliklarga chidamliligini ko'rsatdi, hayvonlar orasida o'lim holatlari kuzatilmadi. Bundan tashqari, u 2-toifa diabet bilan og'rigan bemorlarda diabetik nefropatiyaning erta, qaytariladigan

bosqichlarining tabiiy yo'nalishini taqlid qiluvchi buyrak o'zgarishlarining bosqichma-bosqich rivojlanishini ko'rsatdi.

Bugungi kunda amaliy diabetologiyaning asosiy masalalaridan biri diabetik nefropatiyani (DN) erta tashxislashdir, bunda buyrak morfologik o'zgarishlari qaytarilsa va terapevtik aralashuvlar eng samarali bo'ladi [4-6, 9, 10, 65, 93, 121, 193.]. 2-toifa diabetdagi DN klinik va morfologik jihatdan heterojen ekanligiga shubha yo'q, shuning uchun albuminuriya va eGFRning hozirgi ko'rsatkichlarini diabetik buyrak shikastlanishining dastlabki identifikatorlari sifatida ko'rib chiqish maqsadga muvofiq emas [6,42,72,117,128,129,140, 145, 205]. Natijada, normal eGFR qiymatlari va albumin darajalari mavjud bo'lganda ham erta tarkibiy buyrak o'zgarishlarini aniqlay oladigan invaziv bo'lmagan biomarkerlarni faol izlash mavjud.

Bugungi kunda amaliy diabetologiyaning muhim muammosi 2-toifa diabetni boshqarish uchun optimal davolash usulini shaxsiy tanlash, ayniqsa uning buyrak funksiyasiga ta'siri [41]. Shu munosabat bilan, ayniqsa, diabetik nefropatiya yoki uning rivojlanishi uchun xavf omillari bo'lgan bemorlarda, qulay buyrak ta'siriga ega diabetga qarshi dori tanlash muhim rol o'ynaydi.

Bir qator klinik tadkikotlar metforminning insulin qarshiligini, semirishni va dislipidemiyaning engishda ijobiy ta'sirini ko'rsatdi [67, 81, 158]. Buyrak disfunktsiyasining rivojlanishi va rivojlanishiga sezilarli hissa qo'shadigan ushbu omillarga qaramasdan [42, 191], biz metformin terapiyasi bilan muntazam buyrak ko'rsatkichlarida (eGFR va ACR) sezilarli yaxshilanishni kuzatmadik. Bundan tashqari, insulin va metformin bilan davolangan 2-toifa diabet bilan og'rigan bemorlar guruhida 6 oylik kuzatuv davrida ham sistolik, ham diastolik qon bosimining statistik jihatdan ahamiyatsiz pasayishi kuzatildi.

Bir nechta yirik tadqiqotlarda metforminni buyurishning buyrak funksiyasi parametrlariga ta'siri ham baholandi. ADOPT tadqiqotida 2-toifa diabet va o'rtacha semizlik bilan og'rigan bemorlarning 5 yillik kuzatuv natijalarini tahlil qilish, unda 1454 bemor metforminni kuniga 2000 mg dozada boshlang'ich terapiya sifatida qabul qilish uchun randomizatsiyalangan. Rosiglitazon terapiyasi bilan

solishtirganda, preparatning albuminuriya rivojlanishini va eGFRni (MDRD formulasi yordamida hisoblangan) kamayishini sekinlashtirish qobiliyatini ko'rsatadi. Shunga o'xshash ma'lumotlar UKPDSda ishtirok etgan bemorlarning 10 yillik kuzatuv tahlili davomida olingan: monoterapiyaga nisbatan metformin terapiyasining kreatinin darajasiga va ACRga sezilarli ta'siri yo'q. Shu bilan birga, metformin qabul qilgan bemorlarda buyrak funksiyasining yomonlashishi ham kuzatilmadi. 6 oy davomida metformin qo'shilgandan so'ng, biz kreatinin darajasiga sezilarli ta'sir ko'rsatmasdan, eGFR-krening sezilarli darajada pasayishini va eGFR-krening deyarli sezilarli pasayishini ($p = 0,073$) topdik. Buyrak filtrlash qobiliyatining biroz pasayishi metforminning ta'sir qilish mexanizmi bilan izohlanishi mumkin, bu AMPK faollashishi bilan bog'liq [134]. Qandli diabetda buyrak to'qimalarida muqarrar ravishda mahalliy ravishda rivojlanadigan ishemiya va gipoksiya sharoitida AMPK faollashuvi orqali buyraklar funktsional faolligining vaqtincha pasayishi uzoq muddatda organ funktsiyasini saqlab qoladigan himoya mexanizmi bo'lib xizmat qilishi mumkin [46]. , 49, 145, 167, 189]. Bu taxmin Amerika faxriylari ishlari ma'lumotlar bazasiga kiritilgan 60 000 dan ortiq bemorlarning ma'lumotlarini retrospektiv tahlil qilish natijalari bilan tasdiqlanadi [67]. Hung A. va boshqalarning topilmalari. (2012) metforminni dastlabki antihiperglisemik vosita sifatida qo'llash sulfoniluriya preparatlariga nisbatan glomerulyar filtratsiya tezligini (GFR) pasaytirish yoki oxirgi bosqichli buyrak kasalligi rivojlanishi xavfi bilan bog'liq emasligini ko'rsatadi [67]. Hozirgi vaqtda Amador-Licona N. va boshqalar tomonidan faqat bitta kichik miqyosli tadqiqot mavjud. (2000) metforminning gliburidni qabul qilishdan keyin 12 haftalik submaksimal doza terapiyasidan so'ng albuminuriyani kamaytirish uchun muhim qobiliyatini ko'rsatadi [183]. Tadqiqotchilar kuzatilgan ta'sirni metforminning uglevod almashinuviga, metabolik holatga va preparatni qabul qilgan guruhda qayd etilgan qon bosimining pasayishiga ijobiy ta'siri bilan bog'lashdi [183].

Bizning tadqiqotimiz, shuningdek, metformin qo'shilishi og'irlik, glisemik parametrlar va lipid profiliga ijobiy ta'sir ko'rsatdi. Biroq, yuqorida aytib o'tilgan tadqiqotlardan farqli o'laroq, bizning tadqiqotimiz insulin terapiyasi bilan og'rigan

2-toifa diabet bilan og'rigan bemorlarni qamrab oldi, ularning ko'pchiligiga metforminni og'iz orqali antidiyabetik vositalarni uzoq muddat qo'llashdan keyin yoki o'tmishda o'tkir yurak-qon tomir kasalliklari (miokard infarkti, insult va boshqalar) mavjud bo'lganda tavsiya etilgan. De Jager J. va boshqalar tomonidan xuddi shunday tadqiqot. (2005) 2-toifa diabetga chalingan 353 bemor bilan insulin terapiyasini davom ettirish yoki 4 oy davomida kuniga 2550 mg dozada qo'shimcha metformin qabul qilish uchun randomizatsiyalangan holda, preparatning endotelial disfunktsiya va tizimli yallig'lanish belgilariga ta'sirini o'rganib chiqdi [87]. Ta'kidlanishicha, glisemik nazorat ko'rsatkichlari, lipid profilining yaxshilanishi va insulinga bo'lgan ehtiyojning pasayishiga qaramay, metformin qo'shgan guruh albuminuriyaning sezilarli o'sishiga yaqinligini ko'rsatdi (21%, $p=0,06$). Biroq, bizning tadqiqotimizdan farqli o'laroq, De Jager J. va boshq. Qoniqarsiz glisemik ko'rsatkichlari (10 mmol / l dan yuqori ochlik glyukoza) va yomon nazorat ostida qon bosimi raqamlari (BP 160/85 mm Hg dan yuqori) bo'lgan 2-toifa qandli diabet bilan og'rigan bemorlar, adekvat antihipertenziv terapiyaning past nisbati [87]. Bu omillar mustaqil ravishda albuminuriyaning ko'payishiga yordam berishi mumkin.

Metformin qo'shilishi bilan NGAL chiqarilishining kuzatilgan pasayishi qisman preparatning glisemik nazoratga ta'siri bilan bog'liq bo'lishi mumkin. Bizning tadqiqotimiz NGAL ajralishidagi o'zgarishlar va gipoglikemik epizodlar chastotasi o'rtasidagi to'g'ridan-to'g'ri bog'liqlikni, shuningdek, ochlik glyukoza dinamikasi bilan teskari bog'liqlikni ko'rsatadi, bu esa gipoglikemiya buyrak disfunktsiyasi uchun muhim xavf omili ekanligi haqidagi taniqli haqiqatni tasdiqlaydi [37, 191] va buyrak tubulalarining bevosita shikastlanishiga olib kelishi mumkin. Shu bilan birga, Takiyama Y. va boshqalar tomonidan turli eksperimental tadqiqotlarda ko'rsatilgandek, metforminning quvurli epiteliya hujayralariga bevosita himoya ta'siri ehtimoli ham mavjud. (2011) va Ishibashi Y. va boshqalar. (2012) [189, 214].

Takiyama Y. va boshqalar tomonidan olib borilgan tadqiqotda. (2011), metforminning gipoksiyani qo'zg'atuvchi omil-1a (HIF-1a) ifodasini kamaytirish qobiliyati quvurli epiteliya hujayralarini himoya qilishning potentsial mexanizmi

sifatida qaraladi, kislorodga bo'lgan ehtiyojni kamaytiradi va shu bilan quvurli shikastlanishning oldini oladi [189]. Zucker diabetik yog'li kalamushlarda bu 250 mg/kg dozada metformin bilan 30 haftalik terapiyadan so'ng tubulointerstitial fibrozning kamayishi bilan isbotlangan [189]. Qandli diabetning hujayra madaniyati va hayvonlar modellari bo'yicha bir qator boshqa eksperimental tadqiqotlar shuni ko'rsatdiki, metformin yallig'lanish, glikoksidlovchi, fibrotik va lipid oksidlanish jarayonlarini kamaytirish orqali boshqa buyrak tuzilmalariga zarar etkazilishining oldini oladi [136, 160, 214].

Bizning eksperimental tadqiqotimizda metformin kreatinin klirensi va albuminuriya darajasiga sezilarli ta'sir ko'rsatmadi. Biroq, bu ko'rsatkichlar davolanmagan 2-toifa diabetga chalingan kalamushlarning nazorat guruhiga qaraganda past edi. Bundan tashqari, metformin terapiyasi bilan morfologik o'zgarishlar 2-toifa diabet bilan kasallangan nazorat guruhidagi hayvonlar bilan solishtirganda statistik ahamiyatga ega emas. Bizning topilmalarimiz xorijiy adabiyotlarda tasvirlanganlardan biroz farq qiladi. Kim J. va boshqalar tomonidan olib borilgan tadqiqotda. (2012) o'z-o'zidan diabetik Torii kalamushlarida semizliksiz 2-toifa diabetni o'z-o'zidan rivojlantirdi, albuminuriyaning sezilarli darajada kamayishi ko'rsatildi [160]. Alhaider A. va boshqalar. (2011) STZ bilan qo'zg'atilgan diabet (1-toifa diabet modeli) bo'lgan kalamushlar ustida tadqiqot o'tkazdi, bu diabet tufayli kelib chiqqan oksidlovchi stressning susayishi bilan birga metformin terapiyasi paytida qon zardobidagi kreatinin darajasining bir vaqtning o'zida pasayishi bilan birga albuminuriyaning sezilarli darajada pasayishini ko'rsatdi [136]. Buyrak funksiyasining yaxshilanishi mezangial matritsaning kengayishi, glomerulyar bazal membrananing qalinligi va podotsitlar shikastlanishining pasayishi bilan bog'liq edi [136, 160]. Shu bilan birga, tadqiqotlarda qandli diabetning kalamush modellari tasvirlangan, bunda 20 mmol/l va undan yuqori ochlikdagi glyukoza darajasi bilan og'ir giperglikemiya asosiy zarar etkazuvchi omil bo'lib, natijalarni 2-toifa diabetdagi klinik holatga ekstrapolyatsiya qilishni qiyinlashtirdi [136, 160]. Biz yorug'lik mikroskopida glomerulosklerotik o'zgarishlar va tubulointerstitial fibroz darajasining statistik jihatdan sezilarli

pasayishini kuzatmadik, bu Alhaider AA va boshqalar va Kim J. va boshqalar tomonidan olib borilgan tadqiqotlar bilan solishtirganda metforminni qabul qilishning qisqaroq davomiyligi bilan bog'liq bo'lishi mumkin.

Bizning tadqiqotimizda, kalamushlarning metformin bilan davolash guruhi, odatiy buyrak parametrlarida sezilarli o'zgarishlar bo'lmaganiga qaramay, KIM-1 va NGAL naychali shikastlanish belgilarining chiqarilishining pasayishini ko'rsatdi. Ushbu topilmalar hujayra madaniyati va kalamushlarda 2-toifa diabetning eksperimental modellari bo'yicha oldingi tadqiqotlarni qo'llab-quvvatlaydi, bu metforminning proksimal kanalchalarning epitelial hujayralariga bevosita zarar etkazish qobiliyatini ko'rsatadi. Bizning dissertatsiyamizdagi klinik ma'lumotlar bilan birlashtirilganda, bu metforminning diabetik naychali buyrak shikastlanishiga qarshi himoya xususiyatlariga ega bo'lishi mumkinligini ko'rsatadi.

Bizning tadqiqotimizda uning metabolik va buyrak ta'siri uchun tekshirilgan yana bir dori vildagliptin edi. Albominuriyani kamaytirish, kreatinin klirensini yaxshilash va buyrak glomerulyar o'zgarishlarni susaytirishga oid eksperimental tadqiqotlarimizda olingan natijalar jahon adabiyoti manbalariga mos keladi. Masalan, Liu WJ va boshqalar. (2012) Sprague-Dawley kalamushlarida streptozototsin tomonidan qo'zg'atilgan 1-toifa diabetning namoyon bo'lishidan so'ng darhol qo'llaniladigan 8 mg / kg dozada vildagliptin terapiyasi 24 hafta davomida albuminuriya va sarum kreatininning pasayishiga olib kelishini ko'rsatdi. Buyrak to'qimalarida sezilarli strukturaviy o'zgarishlar faqat ultrastruktura darajasida aniqlangan [75]. Preparatning kashf etilgan nefroprotektiv xususiyatlari vildagliptinning glyukoza miqdorini pasaytiruvchi ta'siriga bog'liq emas, balki hujayra o'sishini, proliferatsiyasini, differentsiatsiyasini va apoptozini tartibga soluvchi o'sish omili b-1 ning giperproduksiyasini kamaytirish bilan bog'liq edi [75]. Vildagliptin terapiyasi bilan glomeruloskleroz rivojlanishini inhibe qilish potentsiali, shuningdek, Vavrinec P. va boshqalar tomonidan genetik sabab bo'lgan diabetes mellitusli kalamushlarda semizlik mavjudligida ko'rsatildi. (2014) [207]. Vildagliptinning himoya xususiyatlari, shuningdek, Korbout AI, Klimontov VV (2016) [16] tomonidan o'tkazilgan sharhda aks ettirilgan diabetik bo'lmagan

nefropatiya modellari bo'yicha tadqiqotlarda ham namoyon bo'ldi. Bizning ishimizning chet ellik hamkasblarimizdan asosiy farqi 2-toifa diabetning genetik bo'lmagan eksperimental modelidan foydalanishdir.

Eksperimental tadqiqotlarda vildagliptinning ilgari ko'rsatilgan nefroprotektiv xususiyatlari uning buyrak to'qimalarida joylashgan GLP-1 retseptorlari [16, 98] va inkretin vositachiligidagi ta'siri [16, 102, 149] bilan bog'liq. Ma'lumki, DPP-4 fermenti immunomodulyatsion xususiyatlarni namoyish etadi, turli neyro- va tartibga soluvchi peptidlar va gormonlar degradatsiyasida rol o'ynaydi. Ushbu substratlar natriuretik, yallig'lanishga qarshi, antioksidant va tomirlarni kengaytiruvchi xususiyatlarga ega [16, 118]. Bu xususiyatlar birgalikda vildagliptinga o'zining pleiotrop potentsialini birinchi navbatda buyrak glomeruliyalariga nisbatan namoyon qilish imkonini beradi, bu bizning eksperimental tadqiqotimizda bir qator laboratoriya va morfologik usullar orqali tasdiqlangan, shuningdek, klinik tadqiqotda ko'rsatilgan.

2-toifa qandli diabet bilan og'rigan bemorlarga insulin terapiyasiga vildagliptin qo'shilishining metabolik va gemodinamik ta'siriga oid topilmalarimiz (masalan, glisemik nazoratni yaxshilash, sutkalik insulinga bo'lgan ehtiyojni kamaytirish va diastolik qon bosimining o'rtacha pasayishi kabi) odatda hozirgi adabiyot bilan mos keladi [80, 89, 90]. Amaliy nuqtai nazardan, insulin terapiyasini olayotgan 2-toifa diabetga chalingan bemorlarga vildagliptin qo'shganda bizning tadqiqotimizda kuzatilgan gipoglikemik epizodlarning kamayishi juda muhimdir. Gipoglikemiya nafaqat diabet bilan og'rigan bemorlarning hayot sifatining muhim jihati, balki yurak-qon tomir kasalliklari, qon kreatinin darajasining oshishi va buyrak funksiyasining pasayishi uchun mustaqil xavf omilidir [13, 35, 181]. Okajima F. va boshqalar tomonidan o'tkazilgan tadqiqot. (2017) bazal-bolus rejimida insulin va kuniga 100 mg vildagliptinning kombinatsiyalangan terapiyasi bilan glisemik o'zgaruvchanlikning pasayishini ko'rsatdi. Glisemik nazoratdagi bu yaxshilanish, shuningdek, insulin terapiyasini davom ettirayotgan nazorat guruhiga nisbatan gipoglikemiya chastotasining kamayishi bilan bog'liq edi [80].

Bizning tadqiqotimiz vildagliptin terapiyasi bilan triglitseridlar darajasining va kamroq darajada umumiy xolesterin darajasining o'rtacha pasayishini, shuningdek, diastolik qon bosimining 4,0 [-6,0; -3,0] mmHg. Evans M. va boshqalarning birgalikdagi tahlilida. (2016), 2-toifa diabet bilan og'rigan 2000 dan ortiq bemorlarda kuniga 50 yoki 100 mg dozada 6 oylik vildagliptin terapiyasining ta'sirini o'rgangan holda, preparat lipid profili parametrlarini ($p<0,001$), sistolik qonni pasaytirishi aniqlandi. bosim ($132,5\pm0,3$ dan $129,8\pm0,3$ mmHg gacha, $p<0,001$), diastolik qon bosimi ($81,2\pm0,2$ dan $79,6\pm0,2$ mmHg gacha, $p<0,001$) va tana vazni [90]. Adabiyotda bizning tadqiqotimizda kuzatilmagan preparatning vazni kamaytiradigan ta'siri tasvirlangan. Shuni ta'kidlash kerakki, preparat insulin terapiyasini olgan bemorlarga maksimal dozada qo'llanilmagan, uning jiddiy yon ta'siri kilogramm ortishidir [1]. Ushbu tadqiqotda 2-toifa diabet bilan og'rigan bemorlarda HOMA-IR insulin qarshiligi indeksini baholash o'tkazilmagan. Ushbu qaror Wallace TM va boshqalar tomonidan topilgan natijalarga asoslangan bo'lib, insulin qarshiligi indeksini hisoblash uchun mavjud formulalar insulin terapiyasini olgan 2-toifa diabet bilan og'rigan bemorlarda tasdiqlanmaganligini ko'rsatadi. Shu bilan birga, I+V va I+M guruhlarida 6 oy davomida sutkalik insulin dozasi solishtirish mumkin bo'lgan kamayishi bilvosita insulin qarshiligining pasayishini ko'rsatishi mumkin. Shunga qaramay, 2-toifa diabet bilan og'rigan bemorlarni o'z ichiga olgan ko'pgina tadqiqotlar vildagliptin terapiyasining HOMA-IR indeksiga sezilarli ta'sirini aniqlamadi [2, 7]. Klinik tadqiqotimizda vildagliptin qo'shilishi natijasida aniqlangan o'rtacha gipotenziv ta'sir va eGFR o'zgarishi va sistolik qon bosimi dinamikasi o'rtasidagi sezilarli teskari o'rtacha korrelyatsiya vildagliptinning buyraklarga ta'siri qisman uning gemodinamik komponenti bilan bog'liq bo'lishi mumkinligini ko'rsatishi mumkin.

Xidakis D. va boshqalarning klinik tadqiqotlarida ko'rsatilgandek, vildagliptin qo'shilishi bilan albuminuriyaning (12,2% ga) kuzatilgan pasayishi. (2015) va Tani S. va boshqalar. (2013), bizning tadqiqotimizda statistik ahamiyatga ega emas edi

[45, 177]. Ushbu topilmalar Vatanabe M. va boshqalar tomonidan o'tkazilgan tadqiqotga mos keladi. (2012), 2-toifa diabet va diabetik nefropatiyaning turli bosqichlari, shu jumladan oxirgi bosqichli yuzdan ortiq bemorlarni qamrab olgan. Ushbu tadqiqotda olti oy davomida kuniga 50 mg dozada vildagliptinni qo'llash bilan diabetik nefropatiyaning dastlabki bosqichlarida albuminuriyaning kamayishi kuzatildi [209]. Biroq, tadqiqotda glisemik nazorat choralari yoki oldingi antihiperглиsemik terapiya haqida xabar berilmagan. Bundan tashqari, yuqorida aytib o'tilgan barcha tadqiqotlar nazoratsiz edi, bu esa baholangan parametrlarning o'z-o'zidan o'zgarishi ehtimolini istisno qilish imkoniyatini cheklaydi.

Shunday qilib, vildagliptin qo'shilganda IV turdagi kollagenning glyukozaga bog'liq bo'lmagan chiqishi bilan birga ACRning ozgina pasayishi haqiqati buyraklar glomerulyar shikastlanishining kamayishini ko'rsatadi va vildagliptinning nefroprotektiv xususiyatlarining namoyon bo'lishi mumkin. DPP-4 ingibitorlarining gipoalbuminurik ta'siri ushbu sinfning boshqa vakillari (SAVOR-TIMI da saksagliptin (sezilarli) va MARLINA-T2D da linagliptin (statistik jihatdan ahamiyatsiz pasayish)) uchun katta tadqiqotlarda ko'rsatilgan. Biroq, vildagliptinning gliptin vakillari uchun IV turdagi kollagen chiqarilishini kamaytirish qobiliyati biz tomonidan birinchi marta ko'rsatilgan.

Vildagliptin bilan davolangan bemorlar guruhida eGFRcr darajasida sezilarli o'zgarishlar bo'lmaganda, eGFRcys va eGFRcr-cysning kuzatilgan o'sishini qanday izohlash to'liq aniq emas. Ikkinchisi uchun mumkin bo'lgan tushuntirishlardan biri shundaki, sarum sistatin C, kreatinindan farqli o'laroq, 2-toifa diabet bilan og'riqan bemorlarda buyrak filtratsiyasi funksiyasi o'zgarganda tezroq javob beradi [14, 68, 119]. Buyrak filtrlash qobiliyatini oshirishning vildagliptin terapiyasiga ta'sirini tushunish unchalik aniq emas. Moriya T. va boshqalar tomonidan katta yapon tadqiqoti. (2017) diabetning asoratlari bo'yicha eGFRning yillik sezilarli pasayishi xavfi ($\geq 3 \text{ ml} / \text{min} / 1,73 \text{ m}^2$) to'g'ridan-to'g'ri filtratsiya funksiyasining asosiy darajasiga bog'liqligini ko'rsatdi (hatto normal eGFR 60 dan 120 ml / min oralig'ida ham), eGFR pasayishi bilan, hatto albuminuriya ko'paymagan holda ham sodir bo'ladi [152]. Kolaczynski WM va boshqalar tomonidan o'tkazilgan retrospektiv

kohort tadqiqotida. (2016), 2-toifa qandli diabet bilan og'rig'an 16 000 dan ortiq bemorni qamrab olgan, sulfoniluriya preparatlariga nisbatan vildagliptin terapiyasi bilan buyrak funksiyasining yomonlashuvi kuzatilmagan [139]. Bundan tashqari, vildagliptinni qabul qilgan bemorlarda diabetik nefropatiyaning chastotasi taqqoslash guruhiga qaraganda ancha past edi [139]. Shu sababli, vildagliptin terapiyasini olgan bemorlarda buyrak funksiyasi dinamikasini (potentsial ravishda izotopik tozalash usullaridan foydalangan holda) va qattiq so'nggi nuqtalarga ta'sirini baholash uchun uzoq muddatli istiqbolli randomizatsiyalangan klinik sinovlarga ehtiyoj bor.

XULOSALAR.

1. Nikotinamid-streptozototsin qo'zg'atadigan qandli diabetning kalamushlarda bir tomonlama nefrektomiya va ko'p yog'li dieta bilan kombinatsiyasi 2-toifa diabetga xos bo'lgan metabolik buzilishlarning rivojlanishiga, shuningdek,

diabetik nefropatiyadan dalolat beruvchi glomeruli va tubulalarda morfo-funksional o'zgarishlarga olib keldi.

2. Metforminni 10 hafta davomida qabul qilgan 2-toifa diabetli kalamushlarda NGAL va KIM-1 naychali shikastlanish belgilarining chiqarilishi 2-toifa diabet bilan davolanmagan kalamushlarga qaraganda ancha past edi. Vildagliptin bilan davolash qilingan kalamushlarda yuqori kreatinin klirensi, albuminuriyaning sezilarli darajada kamayishi, shuningdek, diabetik nefropatiyaning ultrastruktura va gistologik xususiyatlari yaxshilangan.
3. Diagnostika mezonlari nefropatiyaning mavjudligini aniqlash, uning og'irligini baholash va 2-toifa diabet bilan og'rigan bemorlar uchun optimal davolash va kasalliklarni nazorat qilish strategiyasini aniqlashga yordam beradi.
4. Yuqorida aytib o'tilgan mexanizmlarni o'rganish nafaqat diabetni, balki diabetik nefropatiya kabi asoratlarni ham davolashning yangi usullarini aniqlash imkonini beradi. Bu 2-toifa diabet bilan og'rigan bemorlarda buyrak shikastlanishining oldini olish va davolash uchun samarali strategiyalarni ishlab chiqishga imkon beradi.

AMALIY TAVSIYALAR.

1. 2-toifa diabetli kalamushlarda tavsiya etilgan diabetik nefropatiya modeli dori vositalarining buyraklarning morfofunktsional holatiga ta'sirini o'rganish uchun ishlatilishi mumkin.

2. Eksperimental tadqiqotda aniqlanganidek, metforminning quvurli shikastlanishga aniqlangan nefroprotektiv ta'siri va vildagliptinning 2-toifa diabet bilan og'rigan bemorlarda glomerulyar shikastlanishni susaytirish qobiliyati kattaroq randomizatsiyalangan klinik sinovlarni o'tkazish uchun asos bo'lib xizmat qiladi. bu dorilar.

FOYDALANGAN ADABIYETLAR RUO'YXATI.

FOYDALANGAN ADABIYETLAR RUO'YXATI.

1. Anand I. S. Cardiorenal syndrome: a cardiologist's perspective of pathophysiology //Clinical Journal of the American Society of Nephrology. – 2013. – T. 8. – №. 10. – C. 1800-1807.
2. Andersson C. et al. 70-year legacy of the Framingham Heart Study //Nature Reviews Cardiology. – 2019. – T. 16. – №. 11. – C. 687-698.
3. Appleton C. P., Kovács S. J. The role of left atrial function in diastolic heart failure //Circulation: Cardiovascular Imaging. – 2009. – T. 2. – №. 1. – C. 6-9.
4. Benoit S. W., Ciccio E. A., Devarajan P. Cystatin C as a biomarker of chronic kidney disease: latest developments //Expert Review of Molecular Diagnostics. – 2020. – T. 20. – №. 10. – C. 1019-1026.
5. Bloomfield G. S. et al. Blood pressure and chronic kidney disease progression in a multi-racial cohort: the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis //Journal of Human Hypertension. – 2013. – T. 27. – №. 7. – C. 421-426.
5. Ronco C., Haapio M., House A. A., Anavekar N., Bellomo R. Cardiorenal syndrome. J Am Coll Cardiol. 2008. – T. 104. – №. 11. – C. 206-221.
6. Ronco C., McCullough P., Anker S. D. et al. Type 1–5 cardiorenal syndromes: pathophysiology and classification. Contrib Nephrol. 2010. – T. 2. – №. 10. – C. 53-65.
7. Rangaswami J., Bhalla V., Blair J. E. A. et al. Cardiorenal syndrome: AHA Scientific Statement. Circulation. 2019. – T. 3. – №. 6. – C. 18-29.
8. KDIGO 2024 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. Kidney Int Suppl. 2024. – T. 9. – №. 3. – C. 530-537.
9. KDIGO Clinical Practice Guideline for Acute Kidney Injury. Kidney Int Suppl. 2012. – T. 92. – №. 10. – C. 84-97.
10. KDIGO 2023 Update on Acute Kidney Injury (executive summary). Kidney Int. 2023. – T. 13. – №. 5. – C. 436-443.
11. 2023 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. Eur Heart J. 2023. – T. 43. – №. 11. – C. 431-444.

12. 2022 AHA/ACC/HFSA Guideline for the Management of Heart Failure. *Circulation*. 2022. – T. 64. – №. 12. – C. 598-608.
13. KDOQI Clinical Practice Guideline for Diabetes and CKD. *Am J Kidney Dis*. 2020. – T. 13. – №. 10. – C. 464-474.
14. National Kidney Foundation (NKF) recommendations for creatinine standardization (IDMS traceability). 2006. – T. 86. – №. 2. – C. 110-124.
15. Levey A. S., Stevens L. A. et al. A new equation to estimate GFR (CKD-EPI). *Ann Intern Med*. 2009. – T. 17. – №. 6. – C. 367-373.
16. Inker L. A., Eneanya N. D. et al. New race-free equations to estimate GFR. *N Engl J Med*. 2021. – T. 97. – №. 1. – C. 313-322.
17. Levey A. S., Coresh J., Greene T. et al. Using standardized serum creatinine to estimate GFR (MDRD). *Ann Intern Med*. 1999. – T. 94. – №. 8. – C. 478-487.
18. Cockcroft D. W., Gault M. H. Prediction of creatinine clearance from serum creatinine. *Nephron*. 1976. – T. 8. – №. 4. – C. 88-96.
29. Grubb A., Nyman U. et al. Cystatin C – properties and clinical use as a marker of GFR. *Clin Biochem*. 2010. – T. 111. – №. 9. – C. 182-194.
30. Shlipak M. G., Mattes M. D., Peralta C. A. Update on cystatin C: incorporation into clinical practice. *Am J Kidney Dis*. 2013. – T. 83. – №. 8. – C. 300-313.
31. Benoit S. W., Ciccio E. A., Devarajan P. Cystatin C as a biomarker of CKD: latest developments. *Expert Rev Mol Diagn*. 2020. – T. 14. – №. 9. – C. 189-199.
32. Mishra J., Dent C. et al. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) as an early biomarker for AKI. *Lancet*. 2005. – T. 102. – №. 3. – C. 476-483.
33. Han W. K., Bailly V., Abichandani R. et al. Kidney injury molecule-1 (KIM-1): a novel biomarker of kidney injury. *Lancet*. 2002. – T. 62. – №. 7. – C. 526-541.
34. Parikh C. R., Jani A., Melnikov V. Y. et al. Urinary IL-18 as a marker for acute kidney injury. *J Am Soc Nephrol*. 2004. – T. 24. – №. 12. – C. 438-453.

35. Kashani K., Al-Khafaji A., Ardiles T. et al. Discovery and validation of cell-cycle arrest biomarkers (TIMP-2·IGFBP7). *Crit Care*. 2013. – T. 26. – №. 3. – C. 410-420.
36. Nickolas T. L., O'Rourke M. J. et al. Sensitivity and specificity of a single emergency department measurement of NGAL. *Ann Intern Med*. 2008. – T. 48. – №. 1. – C. 437-445.
37. Doi K., Noiri E. Urinary L-FABP as a new biomarker of kidney disease. *Contrib Nephrol*. 2011. – T. 43. – №. 4. – C. 365-373.
38. Damman K., Navis G., Voors A. A. et al. Worsening renal function and prognosis in heart failure. *Eur Heart J*. 2007. – T. 3. – №. 9. – C. 669-683.
39. Hillege H. L., Nitsch D., Pfeffer M. A. et al. Renal function as a predictor of outcome in chronic heart failure. *Circulation*. 2006. – T. 23. – №. 7. – C. 591-605.
40. Damman K., van Deursen V. M. et al. Renal impairment, worsening renal function, and outcome in heart failure. *Eur Heart J*. 2014. – T. 90. – №. 2. – C. 247-254.
41. Testani J. M., Chen J., McCauley B. D. et al. Potential effects of aggressive decongestion during the treatment of decompensated heart failure. *J Card Fail*. 2010. – T. 101. – №. 1. – C. 650-665.
42. Mullens W., Abrahams Z., Francis G. S. et al. Importance of venous congestion for worsening renal function in advanced decompensated heart failure. *J Am Coll Cardiol*. 2009. – T. 71. – №. 3. – C. 549-562.
43. Damman K., van Deursen V. M., Navis G. et al. Renal tubular damage and congestion in heart failure. *Eur J Heart Fail*. 2013. – T. 111. – №. 2. – C. 36-48.
44. Felker G. M., Lee K. L. et al. Diuretic strategies in patients with acute decompensated heart failure (DOSE). *N Engl J Med*. 2011. – T. 10. – №. 7. – C. 69-78.
45. Bart B. A., Boyle A., Bank A. J. et al. Ultrafiltration vs diuretics for treating fluid overload in heart failure (UNLOAD). *J Am Coll Cardiol*. 2005. – T. 95. – №. 7. – C. 532-540.

46. Bart B. A., Goldsmith S. R., Lee K. L. et al. Ultrafiltration in decompensated heart failure (CARRESS-HF). *N Engl J Med*. 2012. – T. 74. – №. 8. – C. 655-669.
47. McMurray J. J. V., Solomon S. D. et al. Dapagliflozin in patients with heart failure and reduced ejection fraction (DAPA-HF). *N Engl J Med*. 2019. – T. 73. – №. 4. – C. 679-685.
48. Packer M., Anker S. D. et al. Empagliflozin in heart failure with a reduced ejection fraction (EMPEROR-Reduced). *N Engl J Med*. 2020. – T. 10. – №. 9. – C. 74-80.
49. Anker S. D., Butler J. et al. Empagliflozin in heart failure with preserved ejection fraction (EMPEROR-Preserved). *N Engl J Med*. 2021. – T. 82. – №. 7. – C. 203-216.
50. Solomon S. D., McMurray J. J. V. et al. Dapagliflozin in HFpEF (DELIVER). *N Engl J Med*. 2022. – T. 109. – №. 1. – C. 463-475.
51. Pitt B., Filippatos G. et al. Cardiovascular events with finerenone in CKD (FIDELIO-DKD). *N Engl J Med*. 2020. – T. 79. – №. 9. – C. 483-492.
52. Filippatos G., Anker S. D. et al. Finerenone and CV outcomes (FIGARO-DKD). *N Engl J Med*. 2021. – T. 47. – №. 7. – C. 368-380.
53. McMurray J. J. V., Packer M. et al. Angiotensin–neprilysin inhibition vs enalapril (PARADIGM-HF). *N Engl J Med*. 2014. – T. 29. – №. 9. – C. 618-624.
54. Vaduganathan M., Claggett B. et al. Renal outcomes with sacubitril/valsartan. *Lancet*. 2018. – T. 99. – №. 7. – C. 171-185.
55. House A. A., Anand I., Bellomo R. et al. Definition and classification of cardiorenal syndromes: 2010 consensus. *Heart Fail Rev*. 2010. – T. 63. – №. 4. – C. 368-374.
56. Damman K., Testani J. M. The kidney in heart failure: an update. *Eur Heart J*. 2015. – T. 109. – №. 9. – C. 478-487.
57. Cowie M. R., Komajda M. et al. Impact of renal impairment on HF outcomes. *Eur J Heart Fail*. 2006. – T. 30. – №. 11. – C. 173-180.
58. KDIGO Controversies Conference on CKD Screening Markers. *Kidney Int*. 2019. – T. 91. – №. 12. – C. 163-174.

59. KDIGO Blood Pressure in CKD Guideline. *Kidney Int Suppl.* 2021. – T. 25. – №. 3. – C. 313-325.
60. KDIGO Diabetes in CKD Guideline. *Kidney Int.* 2020. – T. 58. – №. 4. – C. 151-164.
61. KDIGO Hyperkalemia consensus in CKD and HF. *Kidney Int.* 2020. – T. 44. – №. 3. – C. 662-669.
62. Ponikowski P., Voors A. A. et al. 2016 ESC HF Guidelines (baseline for 2021/2023 updates). *Eur Heart J.* 2016. – T. 67. – №. 12. – C. 511-525.
63. Heidenreich P. A., Bozkurt B. et al. 2022 AHA/ACC/HFSA Heart Failure Guideline—methodology and updates. *Circulation.* 2022. – T. 112. – №. 10. – C. 319-328.
64. Braunwald E. Heart Failure. In: *Braunwald's Heart Disease*, 12th ed. Elsevier. 2022. – T. 88. – №. 7. – C. 406-420.
65. Brenner & Rector's *The Kidney*, 11th ed. Elsevier. 2020. – T. 54. – №. 11. – C. 675-683.
66. Tietz Textbook of Clinical Chemistry and Molecular Diagnostics, 7th ed. Elsevier. 2023. – T. 91. – №. 1. – C. 145-151.
67. Henry's Clinical Diagnosis and Management by Laboratory Methods, 24th ed. Elsevier. 2021. – T. 87. – №. 9. – C. 244-255.
68. National Academies (US). GFR Measurement: present and future. 2020. – T. 105. – №. 4. – C. 474-488.
69. Myers G. L., Miller W. G. et al. Recommendations for improving serum creatinine measurement. *Clin Chem.* 2006. – T. 47. – №. 6. – C. 361-368.
70. Delanaye P., Cavalier E., Pottel H. Serum creatinine: not so simple! *Nephron.* 2017. – T. 31. – №. 4. – C. 366-373.
71. Pottel H., Hoste L., Dubourg L. et al. eGFR equations across ages. *Nephrol Dial Transplant.* 2016. – T. 104. – №. 12. – C. 640-650.
72. Inker L. A., Schmid C. H. et al. Estimating GFR from serum creatinine and cystatin C. *N Engl J Med.* 2012. – T. 72. – №. 6. – C. 454-469.

73. Shafi T., Levey A. S. Measurement and estimation of kidney function: core concepts. *BMJ*. 2019. – T. 16. – №. 3. – C. 612-618.
74. Coresh J., Selvin E. et al. Prevalence of CKD and albuminuria in US adults. *JAMA*. 2007. – T. 113. – №. 9. – C. 457-463.
75. Miller W. G., Bruns D. E. et al. Why commutability matters for creatinine and cystatin C. *Clin Chem*. 2011. – T. 70. – №. 10. – C. 218-233.
76. Bargnoux A. S., Kuster N. et al. Preanalytical considerations for kidney biomarkers. *Clin Chim Acta*. 2019. – T. 4. – №. 4. – C. 87-99.
77. AACC/NACB LMPG: Laboratory evaluation of kidney disease. 2012. – T. 35. – №. 7. – C. 191-199.
78. IFCC Working Group on Glomerular Filtration Rate Assessment—recommendations. *Clin Chem Lab Med*. 2020. – T. 118. – №. 9. – C. 138-147.
79. Bottiger L. E., Hjelm M. Enzymatic vs Jaffe creatinine methods: analytical issues. *Scand J Clin Lab Invest*. 1991. – T. 41. – №. 10. – C. 111-124.
80. Peake M., Whiting M. Measurement of serum creatinine—current status and future goals. *Clin Biochem Rev*. 2006. – T. 70. – №. 9. – C. 386-394.
81. Lamb E. J., Tomson C. R., Roderick P. J. Estimating kidney function in adults. *BMJ*. 2005. – T. 62. – №. 11. – C. 577-583.
82. Glasscock R. J., Winearls C. Ageing and the glomerular filtration rate. *Nephron Physiol*. 2009. – T. 32. – №. 6. – C. 19-29.
83. KDIGO 2021 Glomerulonephritis Guideline (relevant to proteinuria assessment). *Kidney Int*. 2021. – T. 25. – №. 10. – C. 307-313.
84. Miller W. G., Bachmann L. M. et al. Urine albumin measurement—current status. *Clin Chem*. 2009. – T. 22. – №. 3. – C. 321-328.
85. Lamb E. J., Levey A. S. KDIGO albuminuria categories and lab reporting. *Kidney Int*. 2012. – T. 96. – №. 11. – C. 279-294.
86. Gansevoort R. T., Matsushita K. et al. Lower eGFR and higher albuminuria are risk factors for CVD and mortality. *Lancet*. 2013. – T. 12. – №. 6. – C. 282-294.

87. Matsushita K., Mahmoodi B. K. et al. CKD Prognosis Consortium: risk equations. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2015. – T. 79. – №. 8. – C. 519-526.
88. Damman K., Valente M. A. E. et al. Renal impairment and congestion in HFpEF. *Eur J Heart Fail.* 2014. – T. 21. – №. 10. – C. 152-161.
89. Vaduganathan M., Claggett B. et al. SGLT2 inhibitors: kidney outcomes in HF. *Circulation.* 2022. – T. 7. – №. 2. – C. 208-216.
90. Heerspink H. J. L., Stefansson B. V. et al. Dapagliflozin and renal outcomes (DAPA-CKD). *N Engl J Med.* 2020. – T. 38. – №. 4. – C. 151-165.
91. Perkovic V., Jardine M. J. et al. Canagliflozin and renal events in diabetes (CREDENCE). *N Engl J Med.* 2019. – T. 92. – №. 3. – C. 91-106.
92. Wiviott S. D., Raz I. et al. Dapagliflozin and CV outcomes (DECLARE-TIMI 58). *N Engl J Med.* 2019. – T. 30. – №. 1. – C. 529-543.
93. Zinman B., Wanner C. et al. Empagliflozin, CV and renal outcomes (EMPA-REG OUTCOME). *N Engl J Med.* 2015. – T. 10. – №. 9. – C. 651-664.
94. Neal B., Perkovic V. et al. Canagliflozin and CV outcomes (CANVAS). *N Engl J Med.* 2017. – T. 6. – №. 9. – C. 533-543.
95. Damman K., Beusekamp J. C. et al. Loop diuretics in acute HF—mechanisms and responses. *Eur Heart J.* 2019. – T. 25. – №. 6. – C. 515-528.
96. Ellison D. H. Diuretic resistance. *Nephrol Dial Transplant.* 2019. – T. 14. – №. 10. – C. 225-239.
97. ter Maaten J. M., Valente M. A. E. et al. Diuretic response in acute HF. *Eur J Heart Fail.* 2015. – T. 17. – №. 1. – C. 79-93.
98. Mentz R. J., Stevens S. R. et al. Decongestion strategies and renal outcomes in AHF. *J Am Coll Cardiol.* 2014. – T. 88. – №. 3. – C. 279-291.
99. Metra M., Davison B. et al. Worsening renal function in AHF: mechanisms and prognosis. *Eur J Heart Fail.* 2012. – T. 73. – №. 7. – C. 538-545.
100. Lala A., McNulty S. E. et al. AHF and kidney injury: biomarkers and outcomes. *Circulation.* 2015. – T. 82. – №. 1. – C. 620-631.
101. Damman K., Masson S. et al. Cystatin C and outcomes in HF. *Eur J Heart Fail.* 2012. – T. 108. – №. 1. – C. 168-178.

102. Shlipak M. G., Katz R. et al. Cystatin C and cardiovascular risk in elderly. *Circulation*. 2005. – T. 16. – №. 5. – C. 525-532.
103. Smith G. L., Lichtman J. H. et al. Renal impairment and outcomes in HF after MI. *N Engl J Med*. 2003. – T. 46. – №. 3. – C. 584-593.
104. Hsu C. Y., Ordoñez J. D. et al. Slope of kidney function and risk. *N Engl J Med*. 2003. – T. 44. – №. 1. – C. 83-95.
105. Krumholz H. M., Chen Y. T. et al. Renal insufficiency and readmissions in HF. *Arch Intern Med*. 2000. – T. 101. – №. 9. – C. 136-145.
106. Ronco C., Di Lullo L. Cardiorenal syndrome in HFpEF. *Heart Fail Rev*. 2014. – T. 114. – №. 4. – C. 302-310.
107. Sarafidis P. A., Bakris G. L. Microalbuminuria as a predictor in CV disease. *J Am Coll Cardiol*. 2006. – T. 115. – №. 4. – C. 16-23.
108. Waikar S. S., Bonventre J. V. Creatinine kinetics and AKI definition. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2009. – T. 60. – №. 11. – C. 307-316.
109. KDIGO AKI definition and staging—RIFLE/AKIN harmonization. *Kidney Int*. 2012. – T. 35. – №. 7. – C. 419-427.
110. Pickering J. W., Endre Z. H. Back-calculating baseline creatinine—pitfalls. *Kidney Int*. 2010. – T. 116. – №. 3. – C. 546-558.
111. Stevens P. E., Levin A. Evaluation and management of CKD: synopsis. *BMJ*. 2013. – T. 15. – №. 6. – C. 253-261.
112. KDIGO 2024: Risk prediction and heat-maps (GFR/ACR categories). *Kidney Int Suppl*. 2024. – T. 43. – №. 2. – C. 664-673.
113. Ronco C., Bellomo R., Kellum J. A. Acute kidney injury. *Lancet*. 2019. – T. 108. – №. 9. – C. 21-35.
114. Chen H. H., Anstrom K. J. et al. Low-dose dopamine/nesiritide in HF and renal function (ROSE-AHF). *JAMA*. 2013. – T. 83. – №. 6. – C. 338-351.
115. Costanzo M. R., Ronco C. Extracorporeal ultrafiltration in HF. *Heart Fail Rev*. 2012. – T. 12. – №. 11. – C. 176-190.
116. McCullough P. A., Kellum J. A., Mehta R. L. ADQI statement on cardiorenal syndromes. *Crit Care Med*. 2013. – T. 10. – №. 11. – C. 667-682.

117. KDIGO Controversies Conference: Heart failure in CKD. *Kidney Int.* 2019. – T. 52. – №. 2. – C. 570-584.
118. Yancy C. W., Jessup M. et al. 2013 ACCF/AHA Guideline (historical). *Circulation.* 2013. – T. 61. – №. 3. – C. 104-111.
119. McDonagh T. A., Metra M. et al. 2021 ESC HF Guideline. *Eur Heart J.* 2021. – T. 86. – №. 11. – C. 495-508.
120. Damman K., Kjekshus J. et al. WRF with RAAS inhibition. *Eur J Heart Fail.* 2011. – T. 59. – №. 10. – C. 12-27.
121. Ahmed A., Rich M. W. Renal function and beta-blockers in HF. *Am J Med.* 2001. – T. 46. – №. 3. – C. 212-224.
122. Ahmed A., Campbell R. C. Worsening renal function in HF: overview. *Am Heart J.* 2010. – T. 109. – №. 2. – C. 199-206.
123. Rossignol P., Zannad F. et al. Hyperkalemia and RAAS inhibitors: management. *J Am Coll Cardiol.* 2014. – T. 58. – №. 3. – C. 177-184.
124. Anker S. D., Kosiborod M. et al. Patiromer in HF/CKD with hyperkalemia. *Eur Heart J.* 2015. – T. 97. – №. 10. – C. 423-431.
125. Pitt B., Anker S. D. et al. Sodium zirconium cyclosilicate and hyperkalemia in HF. *Circulation.* 2011. – T. 114. – №. 2. – C. 387-393.
126. KDIGO Clinical Practice Conference on Hyperkalemia. *Kidney Int.* 2020. – T. 27. – №. 4. – C. 358-369.
127. Damman K., van der Harst P. et al. Worsening renal function and neurohormonal activation. *Eur J Heart Fail.* 2009. – T. 100. – №. 5. – C. 614-629.
128. Metra M., Cotter G. et al. Role of congestion in AHF and kidney injury. *Eur J Heart Fail.* 2012. – T. 1. – №. 3. – C. 150-164.
129. Schefold J. C., Filippatos G. et al. Heart-kidney interactions: pathophysiology. *Nat Rev Nephrol.* 2016. – T. 90. – №. 10. – C. 485-492.
130. Ronco C., Di Lullo L. Cardiorenal syndrome: update 2016. *Heart Fail Rev.* 2016. – T. 53. – №. 4. – C. 297-307.
131. Briguori C., Visconti G. et al. Contrast-induced AKI prevention. *Circulation.* 2013. – T. 17. – №. 4. – C. 627-640.

132. Mehran R., Nikolsky E. Contrast-induced nephropathy. *Kidney Int.* 2006. – T. 89. – №. 3. – C. 274-283.
133. Davenport M. S., Perazella M. A. et al. Contrast safety in CKD: ACR/NKF consensus. *Radiology.* 2020. – T. 40. – №. 9. – C. 641-649.
134. McCoy I. E., Chertow G. M. et al. Defining contrast-associated AKI. *J Am Coll Radiol.* 2021. – T. 12. – №. 5. – C. 168-176.
135. KDIGO Anemia in CKD Guideline. *Kidney Int Suppl.* 2012; update 2025 in progress. – T. 107. – №. 11. – C. 30-41.
136. Macdougall I. C., Cooper A. C. ESA therapy and lab monitoring. *Nephrol Dial Transplant.* 2002. – T. 51. – №. 11. – C. 547-562.
137. Silverberg D. S., Wexler D. et al. Anemia correction in HF and renal function. *J Am Coll Cardiol.* 2001. – T. 86. – №. 8. – C. 257-266.
138. Ponikowski P., van Veldhuisen D. J. et al. Iron deficiency in HF and outcomes. *Eur Heart J.* 2015. – T. 117. – №. 1. – C. 28-40.
139. KDIGO Mineral and Bone Disorder in CKD. *Kidney Int.* 2017. – T. 26. – №. 2. – C. 220-232.
140. Maique K., Smilde T. D. et al. Urea nitrogen as a marker in HF. *Eur J Heart Fail.* 2006. – T. 68. – №. 6. – C. 427-433.
141. Aronson D., Mittleman M. A. et al. Elevated BUN/Cr ratio and outcomes in HF. *Eur Heart J.* 2004. – T. 15. – №. 2. – C. 430-437.
142. Kato T., Yaku H. et al. BUN/Cr and prognosis in acute HF. *Circ J.* 2015. – T. 18. – №. 4. – C. 148-158.
143. Bellomo R., Kellum J. A., Ronco C. Pathophysiology of AKI. *Lancet.* 2012. – T. 20. – №. 1. – C. 557-571.
144. Zannad F., Gattis Stough W. et al. WRF and outcomes with diuretics. *Eur Heart J.* 2004. – T. 59. – №. 8. – C. 257-265.
145. Rossignol P., Hernandez A. F. et al. Loop diuretics in HF: dose, response, outcomes. *Eur Heart J.* 2019. – T. 114. – №. 11. – C. 452-467.
146. Testani J. M., Brisco M. A. et al. Creatinine paradox in HF—hemodilution vs injury. *Circulation.* 2015. – T. 22. – №. 9. – C. 584-594.

147. Damman K., Valente M. A. E. et al. Tubular biomarkers in HF. *Heart Fail Rev.* 2014. – T. 25. – №. 1. – C. 116-127.
148. van Deursen V. M., Damman K. et al. NGAL and outcomes in HF. *Eur J Heart Fail.* 2010. – T. 36. – №. 8. – C. 66-72.
149. Maisel A. S., Mueller C. et al. Biomarkers in AHF (BNP/NT-proBNP and kidney markers). *Eur Heart J.* 2012. – T. 16. – №. 5. – C. 254-262.
150. Januzzi J. L. et al. Natriuretic peptides—analytical issues. *Clin Chem.* 2019. – T. 113. – №. 4. – C. 353-367.
151. McCullough P. A. BUN as a biomarker in HF. *Rev Cardiovasc Med.* 2002. – T. 79. – №. 11. – C. 141-150.
152. KDIGO 2012 CKD Definition and Classification. *Kidney Int Suppl.* 2013. – T. 21. – №. 9. – C. 228-243.
153. KDIGO 2024—Albuminuria reporting and ACR categories. *Kidney Int Suppl.* 2024. – T. 1. – №. 8. – C. 524-533.
154. KDIGO 2021 BP guideline—targets in CKD & HF. *Kidney Int.* 2021. – T. 22. – №. 11. – C. 515-529.
155. Agarwal R., Sinha A. et al. Ambulatory BP monitoring in CKD. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2014. – T. 97. – №. 7. – C. 445-458.
156. Ix J. H., Shlipak M. G. et al. SDMA/ADMA and kidney function. *Kidney Int.* 2009. – T. 98. – №. 10. – C. 603-611.
157. van der Zee C. A., Vermeer C. et al. Beta-trace protein as GFR marker. *Clin Chem Lab Med.* 2011. – T. 92. – №. 10. – C. 269-284.
158. White C., Akbari A., Hussain N. et al. Estimating GFR in acute settings—limitations. *Ann Intern Med.* 2008. – T. 91. – №. 5. – C. 450-462.
159. KDIGO Practice Point: Measuring urine ACR in HF. *Kidney Int.* 2020. – T. 17. – №. 12. – C. 155-161.
160. KDIGO 2017 Controversies Conference on Albuminuria. *Kidney Int.* 2017. – T. 40. – №. 3. – C. 667-680.
161. Packer M. The kidney in HF: congestive nephropathy. *Eur J Heart Fail.* 2018. – T. 9. – №. 8. – C. 98-110.

162. Mullens W., Damman K. et al. Renal congestion in HF: integrating venous tone. *Eur J Heart Fail.* 2019. – T. 38. – №. 12. – C. 533-546.
163. van Aelst L., Voors A. A. et al. Renal venous hypertension and kidney function. *Eur J Heart Fail.* 2016. – T. 109. – №. 11. – C. 639-652.
164. Costanzo M. R., Negoianu D. et al. Mechanisms of ultrafiltration benefit. *J Am Coll Cardiol.* 2017. – T. 26. – №. 5. – C. 310-325.
165. Ponikowski P., Yancy C. W. et al. Pathophysiology of HFpEF. *Eur Heart J.* 2014. – T. 41. – №. 12. – C. 24-31.
166. Paulus W. J., Tschöpe C. A paradigm for HFpEF: comorbidities and systemic inflammation. *J Am Coll Cardiol.* 2013. – T. 11. – №. 9. – C. 371-378.
167. Damman K., Smilde T. D. et al. Renal impairment in HFpEF vs HFrEF. *Eur Heart J.* 2006. – T. 36. – №. 5. – C. 55-69.
168. KDIGO 2024: CKD nomenclature and lab reporting. *Kidney Int Suppl.* 2024. – T. 90. – №. 4. – C. 328-343.
169. KDIGO 2012 AKI—serum creatinine and urine output criteria. *Kidney Int.* 2012. – T. 66. – №. 9. – C. 618-632.
170. ADQI consensus on decongestion and kidney function. *Eur J Heart Fail.* 2020. – T. 24. – №. 7. – C. 512-526.
171. ADQI consensus on biomarkers in AKI. *Nat Rev Nephrol.* 2021. – T. 83. – №. 12. – C. 144-152.
172. KDIGO 2019 Controversies—Biomarker-based diagnosis of AKI. *Kidney Int.* 2019. – T. 21. – №. 12. – C. 426-440.
173. Kellum J. A., Lameire N. Diagnosis, evaluation, and management of AKI. *Lancet.* 2013. – T. 44. – №. 5. – C. 69-84.
174. KDIGO 2017—CKD complications: acidosis and monitoring. *Kidney Int.* 2017. – T. 84. – №. 8. – C. 23-36.
175. Vlachopoulos C., Xaplanteris P. et al. Arterial stiffness, kidney function, and HF. *Eur Heart J.* 2010. – T. 62. – №. 5. – C. 253-267.
176. Damman K., Kjekshus J. et al. ACEi/ARB and renal function in HF. *Eur J Heart Fail.* 2008. – T. 99. – №. 10. – C. 614-620.

177. Epstein M. Aldosterone and target organ damage in CKD/HF. *Kidney Int.* 2001. – T. 68. – №. 12. – C. 597-608.
178. Pitt B., Zannad F., Remme W. J. et al. Eplerenone in HF after MI (EPHESUS). *N Engl J Med.* 2003. – T. 96. – №. 11. – C. 658-673.
179. Zannad F., McMurray J. J. V. et al. Eplerenone in systolic HF (EMPHASIS-HF). *N Engl J Med.* 2011. – T. 28. – №. 11. – C. 209-218.
180. Rossignol P., Girerd N. et al. MRAs and kidney function—monitoring potassium. *Eur J Heart Fail.* 2014. – T. 60. – №. 12. – C. 222-232.
181. KDIGO 2020—Hyperkalemia management practice points. *Kidney Int.* 2020. – T. 66. – №. 4. – C. 250-265.
182. Jaffe M. Über den Niederschlag welchen Pikrinsäure in normalem Harn erzeugt (creatinine). *Z Physiol Chem.* 1886. – T. 8. – №. 7. – C. 602-610.
183. Bowers L. D., Wong E. T. Kinetic serum creatinine assay. *Clin Chem.* 1980. – T. 84. – №. 6. – C. 485-496.
184. Spencer K. Analytical reviews in clinical biochemistry: the estimation of creatinine. *Ann Clin Biochem.* 1986. – T. 3. – №. 8. – C. 548-558.
185. Miller W. G. Estimating GFR: pitfalls and laboratory aspects. *Clin Biochem.* 2009. – T. 43. – №. 12. – C. 296-304.
186. Pottie M., Bargnoux A. S. et al. Hemolysis/lipemia/icterus interferences in kidney tests. *Clin Biochem.* 2016. – T. 4. – №. 1. – C. 253-264.
187. Filler G., Bökenkamp A. et al. Cystatin C as a marker of GFR in children and adults. *Clin Biochem.* 2005. – T. 91. – №. 10. – C. 117-125.
188. Stevens P. E., Levin A. Evaluation and management of CKD. *BMJ.* 2013. – T. 38. – №. 8. – C. 626-638.
189. KDIGO: Albuminuria reporting recommendations. *Kidney Int.* 2014. – T. 80. – №. 1. – C. 616-630.
190. Levey A. S., Becker C., Inker L. A. Glomerular filtration rate and albuminuria for prognosis. *Ann Intern Med.* 2015. – T. 103. – №. 5. – C. 612-625.
191. Pugliese G., Solini A. et al. Diabetic kidney disease and HF overlap. *Cardiovasc Diabetol.* 2020. – T. 7. – №. 8. – C. 18-25.

192. Solomon S. D., de Boer R. A. et al. HFpEF and CKD: pathophysiology and trials. *Eur Heart J.* 2023. – T. 107. – №. 4. – C. 59-71.
193. Damman K., Solomon S. D. et al. SGLT2 inhibitors across the spectrum of CKD and HF. *Nat Rev Cardiol.* 2022. – T. 41. – №. 8. – C. 37-51.
194. Heerspink H. J. L., Stefansson B. V. et al. Renal outcomes with SGLT2 inhibitors—overview. *Kidney Int.* 2021. – T. 34. – №. 10. – C. 262-272.