



Клиническое значение определения мочевых биомаркеров подоцитарного повреждения и фиброангиогенеза у больных сахарным диабетом

Бобкова И. Н., Шестакова М. В., Щукина А. А.

Хроническая болезнь почек (ХБП) у пациентов с сахарным диабетом (СД) остается глобальной медико-социальной проблемой XXI века и ведущей причиной терминальной почечной недостаточности (ТПН). Поражение почек при диабете многофакторное, а диагностика зачастую запаздывает, так как структурные изменения в клубочках почек обнаруживаются до появления значимой альбуминурии (АУ) и снижения скорости клубочковой фильтрации. В этой связи поиск новых, ранних информативных биомаркеров для диагностики ХБП у больных СД крайне актуален.

Цель: Установить значение экскретируемых с мочой биомаркеров подоцитарной дисфункции и фиброангиогенеза для ранней диагностики и оценки риска прогрессирования поражения почек у больных СД.

Материалы и методы: у 74 больных СД 1 и 2 типа (30 и 44 соответственно) в моче методом иммуноферментного анализа были определены подоцитарные белки и маркеры фиброангиогенеза.

Результаты: у больных СД по сравнению со здоровыми повышенна экскреция с мочой подоцитарных белков – нефрина, подоцина и маркеров фиброангиогенеза – коллагена IV типа, TGF β -1, VEGF. Концентрации нефрина в моче $>7,18$ нг/ед/Cr мочи и коллагена $>12,88$ нг/ед/Cr мочи достоверно указывают на поражение почек. У больных СД в отсутствии традиционных признаков ХБП диагностически значимые концентрации нефрина выявлены в 22% случаев, а коллагена – в 16,6%.

Заключение: определение в моче нефрина и/или коллагена IV типа в может использоваться как для ранней диагностики, так и для мониторирования поражения почек при СД.

Ключевые слова: хроническая болезнь почек (ХБП), сахарный диабет, альбуминурия, повреждение подоцитов, нефрин, коллаген IV типа.

Для цитирования: Бобкова И.Н., Шестакова М.В., Щукина А.А. Клиническое значение определения мочевых биомаркеров подоцитарного повреждения и фиброангиогенеза у больных сахарным диабетом. *FOCUS Эндокринология*. 2023; 4(4): 6–11.
doi: 10.15829/2713-0177-2023-4-21

The clinical significance of the determination of urinary biomarkers of podocytic damage and fibroangiogenesis in patients with diabetes mellitus

Irina N. Bobkova, Marina V. Shestakova, Anna A. Schukina

Chronic kidney disease (CKD) in patients with diabetes mellitus (DM) remains a global medical and social problem of the 21st century and the leading cause of end-stage renal disease (ESRD). Kidney damage in diabetes is multifactorial, and diagnosis is often delayed, since structural changes in the glomeruli of the kidneys are detected before the appearance of significant albuminuria (AU) and a decrease in glomerular filtration rate. In this regard, the search for new, early informative biomarkers for the diagnosis of CKD in patients with DM is extremely relevant.

Target: To establish the significance of biomarkers of podocyte dysfunction and fibro and angiogenesis excreted in the urine for early diagnosis and assessment of the risk of progression of kidney damage in patients with DM.

Materials and Methods: in 74 patients with type 1 and type 2 diabetes (30 and 44, respectively), podocyte proteins and markers of fibro and angiogenesis were determined in the urine by enzyme immunoassay.

Results: in patients with diabetes, compared to healthy people, there is increased urinary excretion of podocyte damage markers - nephrin, podocin, and fibroangiogenesis markers – type IV collagen, TGF β -1, VEGF. Concentrations of nephrin in urine >7.18 ng/U/Cr urine and collagen >12.88 ng/U/Cr urine reliably indicate kidney damage. In patients with diabetes in the absence of traditional signs of CKD, diagnostically significant concentrations of nephrin were detected in 22% of cases, and collagen in 16.6%.

Conclusion: determination of nephrin and/or type IV collagen in urine can be used both for early diagnosis and for monitoring kidney damage in diabetes.

Key words: chronic kidney disease (CKD), diabetes mellitus, albuminuria, podocyte damage, nephrin, type IV collagen.

For citation: Irina N. Bobkova, Marina V. Shestakova, Anna A. Schukina. The clinical significance of the determination of urinary biomarkers of podocytic damage and fibroangiogenesis in patients with diabetes mellitus. *FOCUS Endocrinology*. 2023; 4(4): 6–11.
doi: 10.15829/2713-0177-2023-4-21

Введение

Хроническая болезнь почек (ХБП) у пациентов с сахарным диабетом (СД) остается глобальной медико-социальной проблемой ХХI века, несмотря на накопленные знания о механизмах поражения почек и расширение возможностей современной терапии [1]. Все еще существует высокий остаточный риск прогрессирования ХБП до терминальной почечной недостаточности (ТПН), что влечет за собой развитие неблагоприятных сердечно-сосудистых событий, ухудшение качества жизни и высокую смертность. Согласно данным Федерального регистра диабета, поражение почек выявляется у 22,9% больных СД 1 и у 19,8% – СД 2 типа [2]. Диагностика ХБП основана на двух параметрах – определении альбуминурии (АУ) и расчете скорости клубочковой фильтрации (СКФ) [3]. В настоящее время убедительно показано [4–6], что при классическом течении диабетической болезни почек появление стойкой альбуминурии (АУ) «пропускает» начальные структурные и функциональные изменения в почках [4–7]. Кроме того, установлено, что поражение почек при СД может прогрессировать до ТПН без существенного увеличения АУ (т.н. нормоальбуминурический вариант диабетической болезни почек) [7–10], указывая на недостаточность использования только традиционных маркеров ХБП и подчеркивая актуальность поиска новых, более информативных маркеров для ранней диагностики и оценки риска прогрессирования поражения почек.

По современным представлениям развитие АУ, протеинурии (ПУ) и нефросклероза при СД тесно связано с дисфункцией подоцитов – ключевых компонентов гломерулярного барьера [11, 12]. В экспериментальных исследованиях продемонстрировано, что воздействие на эти клетки различных ассоциированных с СД факторов (гипергликемии, внутриклубочковой гипертензии, инсулинорезистентности, оксидативного стресса и др.) приводит к повреждению комплекса адгезивных белков, закрепляющих подоциты на базальной мемbrane клубочка (БМК), перестройке актинового цитоскелета, усиленному апоптозу подоцитов с последующим их отслоением от БМК и попаданием в мочу как отдельных подоцитарных белков, так и целых подоцитов (подоцитурия), результатом чего является прогрессирующее нарушение гломерулярной проницаемости, развитие АУ/ПУ, последующее обеднение общего пула подоцитов в клубочке (подоцитопения) и формирование гломерулосклероза [13, 18]. Морфологические изменения в ткани почек, в том числе поражение подоцитов, обнаруживаются рано, однако в рутинной практике протокольная биопсия почки у больных СД не проводится. В то же время в настоящее время появилась возможность определения уровня подоцитарных белков и различных цитокинов в моче – среде, непосредственно связанной с почкой, – что раскрывает широкие перспективы

использования мочевых тестов для ранней неинвазивной диагностики и мониторирования поражения почек при СД.

Цель исследования: у больных СД 1 и 2 типа на разных стадиях ХБП установить значение экскретируемых с мочой биомаркеров подоцитарной дисфункции и фиброангиогенеза для ранней диагностики и оценки риска прогрессирования поражения почек.

Материалы и методы.

В настоящее исследование вошло 74 больных СД 1 и 2 типа и 15 здоровых добровольцев. Критерием включения в исследование были: диагноз сахарный диабет, установленный на основании рекомендаций ВОЗ (1999–2013 гг.), возраст от 18 до 79 лет включительно. Из исследования исключались пациенты: с декомпенсированным СД (уровень HbA1c>10%); ПУ более 3 г в сутки; гематурией; выраженным снижением функции почек (скорость клубочковой фильтрации (СКФ) <15мл/мин/1,73м²); острыми воспалительными заболеваниями любой этиологии; острым повреждением почек; острыми сердечно-сосудистыми катастрофами в момент наблюдения и в течение 1 года до обследования; сердечной недостаточностью III–IV функционального класса по NYHA; тяжелой артериальной гипертензией (АГ) выше 180/110 мм рт. ст. на момент исследования; ишемической болезнью почек; нефролитиазом; беременные.

Всем пациентам было проведено общеклиническое обследование, принятное для отделения нефрологии и для пациентов с СД. Уровень гликированного гемоглобина (HbA1c%) определялся методом высокоэффективной жидкостной хроматографии. СКФ рассчитывали по формуле CKD-EPI (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration): СКФ (мл/мин/1,73м²).

В моче пациентов методом иммуноферментного анализа (ELISA) на базе клиники ревматологии, нефрологии и профпатологии им. Е. М. Тареева УКБ № 3 Первого МГМУ им. И. М. Сеченова (Сеченовский Университет) были определены: маркеры подоцитарной дисфункции – структурно-функциональные белки нефрин, подоцин; маркеры фиброангиогенеза и продуцируемый подоцитами ангиогенный, антиапоптотический фактор VEGF, профиброгенный цитокин TGF-β1, компонент экстрацеллюлярного матрикса – коллаген IV типа [14].

Уровни исследованных мочевых биомаркеров сравнивали в группах больных, разделенных в зависимости от отсутствия или наличия признаков поражения почек, оцениваемых с помощью традиционных лабораторных показателей – уровню АУ (соотношение альбумин/креатинин в разовой утренней порции мочи), ПУ, расчетной СКФ [15]. В I группу (СД без ХБП) вошли 37 пациентов (СД 1 типа – 11, СД 2 типа – 26) с АУ < 30 мг/г креатинина мочи (мг/г Ст мочи) и СКФ выше 60 мл/мин. Мужчины составили 49% (n=18), женщины

51% (n=19). Средняя длительность СД в этой группе составила $12,0 \pm 10$ лет. АГ была выявлена более чем у половины пациентов данной группы – 67,5% (n=25). Длительность СД в первой группе была в среднем на 2 года меньше, чем во второй. Во II группу (СД с ХБП) вошли 37 человек (больные СД 1 типа – 19, СД 2 типа – 18) с повышенной АУ (30–300 мг/г Сг мочи) или ПУ и/или СКФ <60 мл/мин. Мужчины составили 51% (n=19), женщины 49% (n=18). Средняя длительность СД $15,7 \pm 9,07$ лет. АГ в этой группе встречалась чаще – у 75,6% (n=28) больных. Группы пациентов с СД были сравнимы по уровню гликированного гемоглобина, индексу массы тела, показателям липидного обмена и уровню систолического АД. Группу контроля представили 15 здоровых добровольцев, сопоставимых по полу и возрасту с обследованными больными: 6 мужчин (40%) и 9 женщин (60%) в возрасте от 18 до 73 лет (средний возраст $35 \pm 15,4$ лет).

Статистический анализ данных проводили при помощи пакета программ «STATISTICA Basic», v10,0, StatSoft, США. При сравнении двух групп использовали непараметрический критерий Манна-Уитни. Для оценки предсказательной способности мочевых биомаркеров был использован ROC-анализ (программа MedCalc, Stat.Soft, Бельгия). Оценка качества модели проводилась в соответствии с экспертной шкалой для значений площади под кривой, AUC. Оптимальное значение концентрации (отбор оптимального предела cut-off) для каждого биомаркера устанавливали на основании максимального значения индекса Юденна – соотношение правдоподобия для положительных и отрицательных результатов.

Результаты

У больных СД нами выявлено достоверное, по сравнению с группой контроля, повышение экскре-

ции с мочой подоцитарных белков нефрина и подоцина, а также профиброгенных факторов (TGF- $\beta 1$, коллагена IV типа) и сосудистого эндотелиального фактора роста (VEGF). Уровни биомаркеров в моче больных с СД 1 и 2 типа не отличались, указывая на общность механизмов повреждения подоцитов при диабете (Таблица 1). У больных СД с ХБП уровни в моче TGF- $\beta 1$ и коллагена IV типа были достоверно выше, чем в подгруппе СД без поражения почек, и коррелировали с выраженной проявлением ХБП (Таблица 1) [14].

Уровень VEGF в моче достоверно повышался у больных СД еще с нормальной экскрецией альбумина и сохранной функцией почек (группа I), а у больных СД с клинически явным поражением почек (группа II) мы не выявили дальнейшего увеличения данного мочевого показателя и достоверной разницы между средним уровнем VEGF в моче по сравнению с больными СД без поражения почек (Рис. 1). Средний уровень экскреции VEGF с мочой у пациентов СД с повышенной АУ/ПУ при сохранной функции почек был выше, чем у пациентов без клинических проявлений поражения почек и у здоровых, но при развитии почечной дисфункции этот показатель достоверно снижался, отражая недостаточность локально почечной продукции продукции VEGF у пациентов с развернутой картиной ХБП. При этом экскреция нефрина с мочой оставалась высокой, что, по нашему мнению, может отражать тяжесть повреждения подоцитов, снижение их «выживаемости» и косвенно указывать на потерю пула подоцитов в клубочках, лежащую в основе прогрессирования ХБП при СД.

Выявлены прямые достоверные корреляции между уровнем исследуемых биомаркеров в моче (нефрина, подоцина, коллагена IV, TGF β -1, VEGF) и величиной гликозилированного гемоглобина

Таблица 1

Средние уровни исследованных биомаркеров у больных СД, в группах сравнения и в группе контроля

Обследованные	Мочевые биомаркеры				
	Нефрин, нг/ед Сг мочи	Подоцин в моче, нг/ед Сг мочи	Коллаген IV в моче, нг/ед Сг мочи	VEGF в моче, пг/ед Сг мочи	TGF- β -1 в моче, нг/ед Сг мочи
СД 1 типа n=30	7,76 [6,32;10,08]	2,09 [1,65;2,88]	15,6 [10,0;31,5]	74,5 [70,09;80,12]	0,86 [0,6;1,12]
СД 2 типа n=44	7,06 [5,83;7,87]	2,43 [1,70;2,89]	15,5 [10,1;25,7]	78,5 [69;88,7]	0,92 [0,64;1,28]
СД без ХБП (гр I) n=37	6,59 [5,34;7,10]	2,18 [1,54;2,75]	11,39 [8,96;12,8]	76,87 [70,89;87,67]	0,69 [0,47;0,89]
СД с ХБП (гр II) n=37	8,31 [6,91;10,20]	2,48 [2,03;3,01]	24,1 [15,54;32,9]	72,67 [68,65;89,34]	1,07 [0,87;1,33]
Здоровые n=15	5,51 [5,20;5,80]	1,34 [1,12;1,73]	5,85 [5,27;8,09]	63,3 [58,79;75,07]	0,42 [0,35;0,52]
p (СД1 – здоровые)	p<0,05	p<0,05	p<0,001	p=0,016	p<0,001
p (СД2 – здоровые)	p<0,05	p<0,001	p<0,001	p=0,003	p<0,001
p (СД1 – СД2)	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05
p (группа I – здоровые)	p=0,012	p=0,025	p<0,001	p=0,003	p=0,003
p (группа II – здоровые)	p<0,001	p<0,001	p<0,001	p=0,011	p<0,001
p (группа I – группа II)	p<0,001	p=0,195	p<0,001	p=0,728	p=0,001

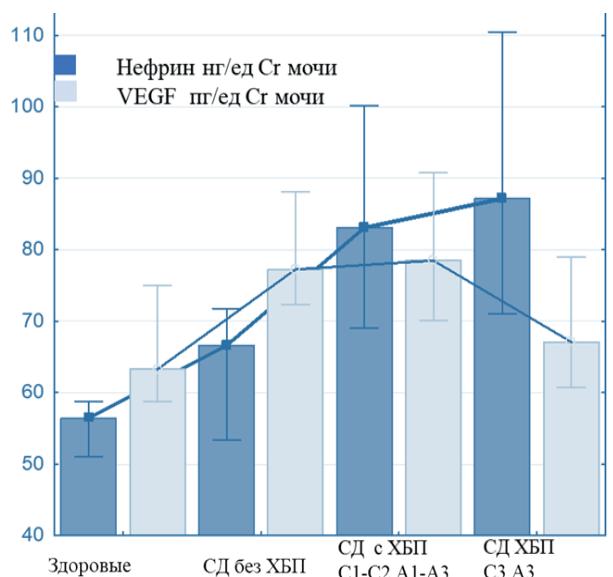


Рис. 1. Экскреция с мочой нефрина и VEGF у пациентов с сахарным диабетом на разных стадиях поражения почек

($r=0,84 p=0,001$; $r=0,3 p=0,004$; $r=0,30 p=0,005$; $r=0,36; p=0,001$; $r=0,24; p=0,003$; $r=0,27; p=0,036$ соответственно). На уровень подоцитарных белков в моче прямое влияние оказывала длительность СД. У пациентов с длительностью СД менее 5 лет связь нефрина с уровнем гликозилированного гемоглобина была сильной и высоко достоверной ($r=0,84$; $p=0,001$), что указывает на ключевую роль гипергликемии в формировании подоцитарной дисфункции даже при непродолжительном течении СД и обосновывает необходимость поддержания целевых показателей HbA1c% с самого дебюта заболевания. Была выявлена прямая достоверная связь уровня нефрина с систолическим АД ($r=0,33, p<0,05$). Мочевые показатели нефрина и подоцина прямо коррелировали с уровнем креатинина сыворотки крови ($r=0,48, p<0,001$; $r=0,45, p=0,01$; соответственно) и обратно со СКФ, ($r=-0,46, p=0,02$; $r=-0,39, p=0,03$; соответственно). Наиболее тесные статистически значимые взаимосвязи этих маркеров со СКФ отмечались при длительном (более 15 лет) течении СД ($r=-0,74, p<0,05$; $r=-0,72, p<0,05$ соответственно), что указывает на роль подоцитарного повреждения не только в нарушении проницаемости гломерулярного фильтра, но и в механизмах развития гломерулосклероза.

Нами выявлены достоверные связи мочевых биомаркеров подоцитарной дисфункции с маркерами фибронгиогенеза (Таблица 2), что, с одной стороны, подтверждает роль повреждения подоцитов в цепи патогенетических событий от нарушения проницаемости гломерулярного фильтра к гломерулосклерозу при СД, с другой стороны, обосновывает использование данных мочевых тестов для оценки местных молекулярно-клеточных реакций в почке.

Таблица 2
Корреляции между мочевыми биомаркерами подоцитарной дисфункции и факторами фибронгиогенеза у пациентов с сахарным диабетом

Маркеры подоцитарной дисфункции	Маркеры фибронгиогенеза		
	TGF-β	Коллаген IV типа	VEGF
Нефрин	$r=0,48 p<0,001$	$r=0,58 p<0,001$	$r=0,35 p<0,01$
Подоцин	$r=0,34 p<0,01$	$r=0,48 p<0,001$	$p>0,05$

При регрессионном анализе из всех маркеров наиболее информативными для достоверного выявления ХБП оказались нефрин [$\text{Exp}(B)=2,51, p<0,001$; ДИ 95% 1,59–3,95] и коллаген IV типа [$\text{Exp}(B)=2,16, p<0,001$; ДИ 95% 1,06–1,27]. Мы определили пороговые диагностические концентрации в моче, отражающие достоверное поражение почек: для нефрина – выше 7,18 нг/ед Сг мочи (специфичность – 88,1%, чувствительность – 76,2%, AUC=0,642) и коллагена IV типа – выше 12,88 нг/ед Сг мочи (специфичность – 84,37%, чувствительность – 89%, AUC=0,643).

У больных СД в отсутствие традиционных признаков ХБП диагностически значимые концентрации нефрина выявлены в 22% случаев, а коллагена – в 16,6%, причем высокая нефринурия – даже при небольшой (менее 5 лет) длительности заболевания. Для оценки того, насколько наличие неблагоприятного исхода ХБП связано с присутствием в наблюдавшейся группе больных СД определенного фактора (высокий уровень нефрина и коллагена в моче), мы произвели расчет отношения шансов. Анализ показал, что шанс развития в ближайшие 3 года повышенной АУ или ПУ и/или перехода ХБП в следующую стадию был достоверно в 14 раз выше у больных СД с исходно высокими уровнями в моче нефрина (более 7,18 нг/ед Сг мочи) и коллагена (более 12,88 нг/ед Сг мочи) (ОШ=14, 95% ДИ 1,25–156,62, $p=0,032$). Диагностически значимая нефринурия (более 7,18 нг/ед Сг мочи) у больных СД без ХБП выявлялась даже при небольшой длительности заболевания, тогда как превышающая пороговый уровень коллагенурия (более 12,88 нг/ед Сг мочи) выявлялась только при течении диабета более 5 лет.

Обсуждение

Патогенез развития и прогрессирования диабетического поражения почек сложен и многофакторен, с участием разных путей и медиаторов. Образование конечных продуктов гликации (КПГ), активация ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС), трансформирующего фактора роста- $\beta 1$ (TGF- $\beta 1$), активных форм кислорода (АФК) являются важными путями развития и прогрессирования ХБП при СД [10,16]. Каждый путь вызывает повреждение через несколько медиаторов или взаимодействует с другими. Ультраструктурные и функциональные нарушения в подоцитах предшествуют повышению

альбуминурии и могут обнаруживаться даже при не-продолжительном течении СД, что определяет важность изучения маркеров подоцитарной дисфункции – для ранней диагностики и мониторирования течения ХБП. По нашим данным, высокая экскреция маркеров подоцитарного повреждения отмечалась у пациентов без классических признаков ХБП (с альбуминурией <30 мг/г и СКФ более 60 мл/мин), а при развитии протеинурии и снижении СКФ высокие нефринурия и подоцинурия встречались чаще. Самая высокая нефринурия определялась у пациентов с протеинурией, что отражало более выраженные изменения в подоцитах при клинически явной ДН. Полученные нами результаты согласуются с данными других исследований, свидетельствующими о вовлечении подоцитов в процессы инициации почечного повреждения при СД. В частности, A. Patari и соавт. в исследовании, проводившемся методом поперечно-го среза, выявили нефринурию методом иммуноблоттинга у 30% больных СД 1 типа с нормоальбуминурией у 17% – с микроальбуминурией и у 28% – с протеинурией, тогда как в моче здоровых добровольцев нефрин не определялся [17]. B. Jim и соавт. обнаружили нефринурию у 54% больных с нормоальбуминурией и у всех больных СД 2 типа с протеинурией и микроальбуминурией [18, 19].

Экспериментальными исследованиями последних лет убедительно доказано, что повреждение подоцитов играет важную роль не только в нарушении проницаемости фильтрационного барьера и развитии протеинурии, но и в формировании гломерулосклероза и нарушении функции почек. При интенсивном или продолжительном воздействии повреждающих факторов происходит значительное слущивание подоцитов в мочевое пространство, что при ограниченной пролиферативной способности этих клеток приводит к подоцитопении. На месте потери подоцита базальная мембрана клубочек оголяется и сращивается с капсулой Шумлянского-Боумена, формируя очаги гломерулосклероза. Кроме того, в процессе повреждения подоциты утрачивают способность экспрессировать специфические подоцитарные белки, меняют эпителиальный фенотип и начинают экспрессировать

маркеры мезенхимальных клеток. Подобно фибробластам, трансдифференцированные подоциты приобретают способность продуцировать матриксные белки (фибронектин, коллаген и др.), ускоряя, таким образом, формирование гломерулосклероза и нарушение функции почек [16, 20]. Результаты нашего исследования также указывают на важную роль подоцитарной дисфункции в механизмах прогрессирования ХБП – у пациентов с СД с разной выраженностью альбуминурии/протеинурии экскреция с мочой нефрина прямо коррелировала с уровнем креатинина сыворотки крови и обратно – с СКФ, а также с уровнем экскреции в мочу коллагена IV типа и TGF- β 1, что отражает причинно-следственную взаимосвязь пролонгированного повреждения подоцитов при длительном течении СД с развитием дисфункции почек.

Заключение

Современные скрининговые тесты позволяют выявить поражение почек только на стадии клинически значимой альбуминурии, хотя начальные структурные и функциональные нарушения в почках развиваются задолго до повышения экскреции с мочой альбумина. С учетом результатов предыдущих экспериментальных исследований полученные нами данные подтверждают возможность использования нефринурии и коллагенурии для ранней диагностики гломеруллярного повреждения при СД. Тесные корреляции уровней биомаркеров подоцитарной дисфункции (в большей степени нефринурии) в моче с клиническими проявлениями поражения почек (выраженностью альбуминурии/протеинурии, артериальной гипертонией, почечной дисфункцией), а также с уровнем гликозилированного гемоглобина крови указывают на перспективы применения изученных мочевых тестов для неинвазивного мониторирования развивающихся при СД гломеруллярных изменений и оценки риска их прогрессирования. Необходимы дальнейшие более крупные исследования с целью определения диагностических концентраций нефрина и подоцина, коллагена IV типа и TGF β в моче и оценки чувствительности и специфичности данных мочевых тестов в качестве ранних маркеров поражения почек при СД.

Литература/References

1. IDF Diabetes Atlas, tenth edition.URL: https://diabetesatlas.org/idfawp/resource-files/2021/07/IDF_Atlas_10th_Edition_2021.pdf (date of access – 01.07.2023).
2. Дедов И.И., Шестакова М.В., Викулова О.К., Железнякова А.В., Исаков М.А., Сазонова Д.В., Мокрышева Н.Г. Сахарный диабет в Российской Федерации: динамика эпидемиологических показателей по данным Федерального регистра сахарного диабета за период 2010–2022 гг. // Сахарный диабет. 2023; 26(2):104–123. <https://doi.org/10.14341/DM13035>.
3. de Boer IH, Khunti K, Sadusky T, et al. Diabetes Management in Chronic Kidney Disease: A Consensus Report by the American Diabetes Association (ADA) and Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO). *Diabetes Care*. 2022;45(12):3075–3090. doi:10.2337/dc22-0027.
4. Kooye DN, Magliano DJ, Reid CM, et al. Risk of Progression of Nonalbuminuric CKD to End-Stage Kidney Disease in People With Diabetes: The CRIC (Chronic Renal Insufficiency Cohort) Study. *American Journal of Kidney Diseases*. 2018;72(5):653–661. doi:10.1053/j.ajkd.2018.02.364.
5. Bramlage P, Lanzinger S, van Mark G, et al. Patient and disease characteristics of type-2 diabetes patients with or without chronic kidney disease: an analysis of the German DPV and DIVE databases. //Cardiovascular Diabetology. 2019;18(1):33. doi:10.1186/s12933-019-0837-x.
6. Yamanouchi M, Furuichi K, Hoshino J, Ubara Y, Wada T. Nonproteinuric diabetic kidney disease. //Clinical and Experimental Nephrology. 2020;24(7):573–581. doi:10.1007/s10157-020-01881-0.
7. Khanijou V, Zafari N, Coughlan MT, MacIsaac RJ, Ekinci EI. Review of potential biomarkers of inflammation and kidney injury in diabetic kidney disease. *Diabetes/Metabolism Research and Reviews*. 2022;38(6). doi:10.1002/dmrr.3556.
8. MacIsaac RJ, Ekinci EI. Progression of Diabetic Kidney Disease in the Absence of Albuminuria. *Diabetes Care*. 2019;42(10):1842–1844. doi:10.2337/dc19-0030.
9. Dalla Vestra M, Masiero A, Roiter AM, Saller A, Crepaldi G, Fioretto P. Is Podocyte Injury Relevant in Diabetic Nephropathy? *Diabetes*. 2003;52(4):1031–1035. doi:10.2337/diabetes.52.4.1031.
10. Lassén E, Daehn IS. Molecular Mechanisms in Early Diabetic Kidney Disease: Glomerular Endothelial Cell Dysfunction. *International Journal of Molecular Sciences*. 2020;21(24):9456. doi:10.3390/ijms21249456.

11. Ichimura K, Miyaki T, Kawasaki Y, Kinoshita M, Kakuta S, Sakai T. Morphological Processes of Foot Process Effacement in Puromycin Aminonucleoside Nephrosis Revealed by FIB/SEM Tomography. *Journal of the American Society of Nephrology*. 2019;30(1):96–108. doi:10.1681/ASN.2018020139.
12. Shankland SJ. The podocyte's response to injury: Role in proteinuria and glomerulosclerosis. *Kidney International*. 2006;69(12):2131–2147. doi:10.1038/sj.ki.5000410.
13. Бобкова И.Н., Шестакова М.В., Щукина А.А. Повреждение подоцитов при сахарном диабете. //Сахарный диабет. 2014;17(3):39–50. DOI: 10.14341/DM9268
14. Щукина А.А., Бобкова И.Н., Боброва Л.А., Шестакова М.В. Определение биомаркеров подоцитарного повреждения и фиброгенеза в моче больных сахарным диабетом. //Нефрология 2019; 23 (приложение 1): 87 doi: 10.36485/1561-6274-2019-23-5-75-88.
15. Бобкова И.Н., Щукина А.А., Шестакова М.В. Оценка уровней нефрина и подоцина в моче у больных с сахарным диабетом. //Нефрология. 2017;21(2):33–40. <https://doi.org/10.24884/1561-6274-2017-21-2-33-40>.
16. Zhang L, Wen Z, Han L, et al. Research Progress on the Pathological Mechanisms of Podocytes in Diabetic Nephropathy. *Journal of Diabetes Research*. 2020;2020:1–15. doi:10.1155/2020/7504798.
17. Pätäri A, Forsblom C, Havana M, Taipale H, Groop P-H, Holthöfer H. Nephritis in Diabetic Nephropathy of Type 1 Diabetes. *Diabetes*. 2003;52(12):2969–2974. doi:10.2337/diabetes.52.12.2969.
18. Jim B, Ghanta M, Qipo A, et al. Dysregulated nephrin in diabetic nephropathy of type 2 diabetes: A cross sectional study. *PLoS ONE*. 2012;7(5). doi:10.1371/journal.pone.0036041.
19. Martin CE, Jones N. Nephrin Signaling in the Podocyte: An Updated View of Signal Regulation at the Slit Diaphragm and Beyond. *Frontiers in Endocrinology*. 2018;9. doi:10.3389/fendo.2018.00302.
20. Kriz W, Shirato I, Nagata M, LeHir M, Lemley KV. The podocyte's response to stress: the enigma of foot process effacement. *American Journal of Physiology-Renal Physiology*. 2013;304(4):F333-F347. doi:10.1152/ajprenal.00478.2012.

Отношения и деятельность: нет.

Бобкова И. Н., д.м.н., профессор кафедры внутренних профессиональных болезней и ревматологии Института клинической медицины имени Н. В. Склифосовского ФГАОУ ВО «Первый московский государственный медицинский университет имени И. М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет). Адрес: 119048, г. Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр.2; Email: irbo@mma@mail.ru; ORCID iD: 0000-0002-8007-5680
 Шестакова М. В., д.м.н., профессор, академик РАН, директор Института диабета ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии» Минздрава России. Адрес: 117292, г. Москва, ул. Дмитрия Ульянова, д. 11; Email: nephro@endocrinetr.ru; ORCID iD: 0000-0002-5057-127X
 *Щукина А. А., врач-нефролог, ФГБУ «ГВКГ им. Н. Н. Бурденко» Минобороны РФ, 105229, г. Москва, Госпитальная площадь, дом 3. Email: Pikeann@mail.ru eLibrary SPIN: 4240–1498

*Автор, ответственный за контакт: Pikeann@mail.ru

Рукопись получена 12.10.2023 Рецензия получена 13.11.2023 Принята к публикации 27.11.2023

Relationships and Activities: none.

Irina N. Bobkova – MD, PhD, DMedSci, Professor, The State Education Institution of Higher Professional Training The First Sechenov Moscow State Medical University under Ministry of Health of the Russian Federation; Address 119048 Russia, Moscow, Trubetskaya str., 8, build. 2. Email: irbo@mma@mail.ru, ORCID iD: 0000-0002-8007-5680,

Marina V. Shestakova – MD, PhD, professor, academician of Russian Academy of Science; Endocrinology Research Centre, Institute of diabetes, director; Address 117292 Russia, Moscow, Dmitriya Uljanova str., 11; E-mail nephro@endocrinetr.ru ORCID iD: 0000-0002-5057-127X,

*Anna A. Schukina – Doctor; Main military clinical hospital named after academician N. N. Burdenko of the Ministry of defense of the Russian Federation Address 105229 Russia, Moscow, Hospital sq. 3. Email: Pikeann@mail.ru, ORCID – none.

*Corresponding author: Pikeann@mail.ru

Received: 12.10.2023 Revision Received: 13.11.2023 Accepted: 27.11.2023