

© Э.Ф. Баринов, Х.В. Григорян, Ю.Ю. Малинин, 2021
УДК 616.379-008.64 : 616.613-003.7-06

doi: 10.36485/1561-6274-2021-25-4-57-63

Э.Ф. Баринов*, Х.В. Григорян, Ю.Ю. Малинин

МОЛЕКУЛЯРНЫЕ МЕХАНИЗМЫ РАЗВИТИЯ ОСЛОЖНЕНИЙ НЕФРОЛИТИАЗА, АССОЦИИРОВАННОГО С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2-го ТИПА

Донецкий национальный медицинский университет им. М. Горького, г. Донецк, Украина

РЕФЕРАТ

ВВЕДЕНИЕ. До настоящего времени отсутствует понимание особенностей клинического течения и причин прогрессирования развития осложнений нефролитиаза (НЛТ), ассоциированного с сахарным диабетом (СД), что ограничивает разработку эффективных методов лечения пациентов с данной патологией почек. **ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ** – изучить молекулярные механизмы развития гематурии и лейкоцитурии при коморбидности нефролитиаза с СД 2-го типа. **ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ.** В работе проанализированы клинично-инструментальные и лабораторные данные 196 пациентов с НЛТ; в исследование включены 48 (24,5%) пациентов, у которых имела место коморбидность НЛТ с СД 2-го типа. Всем пациентам на этапе госпитализации проведено комплексное клиническое и лабораторное обследование по традиционной схеме, принятой для диагностики НЛТ. Для анализа функциональной активности рецепторов тромбоцитов (Тц) использовали агонисты: АТФ, ФАТ и коллаген (Sigma) в концентрациях EC50, вызывающих агрегацию на уровне 50% у здоровых лиц. Оценку агрегации Тц проводили турбидиметрическим методом на анализаторе ChronoLog (USA). **РЕЗУЛЬТАТЫ.** Из 48 пациентов, у которых НЛТ ассоциирована с СД 2-го типа, микрогематурия имела место у 27 (56,2%) пациентов, у 21 (43,8%) – макрогематурия. При микроскопии мочи у пациентов с коморбидностью НЛТ выявлено большее количество эритроцитов ($p=0,014$); в данной когорте больных чаще встречалась макрогематурия ($p=0,034$) и лейкоцитурия ($p=0,003$). Развитие осложнений нефролитиаза происходило на фоне повышения реактивности P2X-рецепторов, ФАТ-рецептора и GPVI-рецептора ($p<0,001$) Тц по сравнению с таковой у больных с НЛТ без СД. Прогрессирование лейкоцитурии сопровождалось увеличением выраженности гематурии и проявлялось возрастанием активности GPVI-рецепторов ($p<0,001$). **ЗАКЛЮЧЕНИЕ.** Влияние СД на патогенез осложнений НЛТ связано с усилением ишемии тканей почки, системной воспалительной реакции и ремоделирования стенки сосудов. Активность P2X-, ФАТ- и GPVI-рецепторов тромбоцитов можно рассматривать как систему потенциальных биомаркеров и прогностических факторов развития осложнений при коморбидности НЛТ с СД 2 типа.

Ключевые слова: нефролитиаз, СД 2 типа, гематурия, лейкоцитурия, рецепторы тромбоцитов

E.F. Barinov*, Kh.V. Grigoryan, Y.Yu. Malinin

MOLECULAR MECHANISMS OF COMPLICATIONS DEVELOPMENT OF NEPHROLITHIASIS ASSOCIATED WITH DIABETES TYPE 2

M. Gorky Donetsk National Medical University, Donetsk, Ukraine

ABSTRACT

BACKGROUND. Until recently there is no understanding of the clinical features and the reasons for the progression of complications of diabetes-associated nephrolithiasis (NLT) which limits the development of effective treatment for patients with this kidney pathology. **THE AIM** was to investigate the molecular mechanisms of hematuria and leukocyturia in the comorbidity of nephrolithiasis with type 2 diabetes. **PATIENTS AND METHODS.** The study analyzed the clinical, instrumental, and laboratory data of 196 patients with NLT; the study included 48 (24.5%) patients with comorbidity of NLT with type 2 diabetes. All patients at the stage of hospitalization underwent a comprehensive clinical and laboratory examination according to the traditional scheme adopted for the diagnosis of NLT. ATP, PAF, and collagen (Sigma) agonists at EC50 concentrations causing aggregation at the 50% level in healthy individuals were used to analyze the functional activity of platelet (PLT) receptors. PLT aggregation was assessed by the turbidimetric method using a ChronoLog analyzer (USA). **RESULTS.** Microhematuria occurred in 27 (56.2%) patients and gross hematuria in 21 (43.8%) patients out of 48 patients with type 2 diabetes-associated NLT. Microscopy of urine in patients with comorbidity of NLT revealed a greater number of erythrocytes ($P = 0.014$); gross hematuria ($P = 0.034$) and leukocyturia ($p=0,003$) were more common in this cohort of patients. NLT complications occurred against the background of increased reactivity of P2X receptors, PAF receptor, and GPVI receptor ($p < 0.001$) of PLT compared with that in

Контактная информация:

*Баринов Э.Ф. 83003, Украина, г. Донецк, пр. Ильича, д. 16. Донецкий национальный медицинский университет имени М. Горького, кафедра гистологии, цитологии и эмбриологии, профессор. Тел.: (+38) 050 069 0470; e-mail: barinov.ef@gmail.com. ORCID: 0000-0002-8070-2242

Corresponding author:

*E.F. Barinov. 83003, Donetsk, Ukraine, M. Gorky Donetsk National Medical University. Phone: (+38)0500690470; e-mail: barinov.ef@gmail.com. ORCID: 0000-0002-8070-2242

patients with NLT without DM. The progression of leukocyturia was accompanied by increased severity of hematuria and was manifested by increased activity of GPVI receptors ($p < 0.001$). **CONCLUSION.** The influence of diabetes on the pathogenesis of NLT complications is associated with increased ischemia of kidney tissue, systemic inflammatory response, and vascular wall remodeling. The activity of P2X, PAF, and GPVI platelet receptors could be considered as a system of potential biomarkers and prognostic factors of complications in the comorbidity of NLT with type 2 diabetes.

Keywords: nephrolithiasis, type 2 diabetes, hematuria, leukocyturia, platelet receptors

Для цитирования: Баринов Э.Ф., Григорян Х.В., Малинин Ю.Ю. Молекулярные механизмы развития осложнений нефролитиаза, ассоциированного с сахарным диабетом 2-го типа. *Нефрология* 2021;25(4):57-63. doi: 10.36485/1561-6274-2021-25-4-57-63

For citation: Barinov E.F., Grigoryan Kh.V., Malinin Y.Yu. Molecular mechanisms of complications development of nephrolithiasis associated with diabetes type 2. *Nephrology (Saint-Petersburg)* 2021;25(4):57-63 (In Russ.) doi: 10.24884/1561-6274-2021-25-4-57-63

Факторами риска развития и прогрессирования нефролитиаза (НЛТ) считаются пожилой возраст, мужской пол, гипергликемия и диета, связанная с повышенным содержанием натрия и низким уровнем калия, магния и цитрата [1, 2]. Традиционно развитие гематурии при НЛТ связывают с размерами конкремента, наличием инфекции в мочевыводящих путях (МВП), иногда с состоянием системы гемостаза и т.п. Априори считается, что механическое повреждение слизистой оболочки МВП конкрементом является ключевым фактором патогенеза гематурии (повреждение сосудов). Однако в данном контексте более корректно учитывать инициацию воспалительной реакции [3], которая может проявляться инфильтрацией периваскулярной ткани лейкоцитами с последующей альтерацией стенки сосудов микроциркуляторного русла.

Сахарный диабет (СД) считается фактором риска нефролитиаза [4], однако, причины этого явления не выяснены. Из наиболее известных гипотез можно упомянуть связь гипергликемии с инфекцией МВП [5], гендерную реактивность организма [6], снижение pH мочи [7]. Известно, что СД может проявляться гематурией, связанной с эндотелиальной дисфункцией и ремоделированием стенки сосудов [8], в том числе – с функцией нейтрофилов [9]. Логично предположить, что коморбидность НЛТ и диабета может сопровождаться увеличением тяжести гематурии и воспалительной реакции в слизистой оболочке МВП, тем более, если эти осложнения взаимосвязаны. В настоящее время этот вопрос не получил должного отражения в литературе, более того, сложно оценить какие молекулярные механизмы вовлечены в развитие осложнений при данной коморбидности НЛТ. Перспективными индикаторами механизмов развития гематурии и воспалительной реакции при НЛТ может быть функциональная активность пуриновых (P2X-, P2Y1-, P2Y12-), ФАТ-рецепторов и GP VI-рецепторов, участие

которых в воспалении и ремоделировании сосудистой стенки не вызывает сомнений [10, 11]. В этом контексте анализ рецепторного аппарата тромбоцитов (Тц) *in vitro* представляется перспективным, поскольку позволяет анализировать механизмы гемостаза и развития воспаления при действии основных факторов риска НЛТ и СД.

Цель исследования – изучить молекулярные механизмы развития гематурии и лейкоцитурии при коморбидности нефролитиаза с СД 2 типа.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

В работе проанализированы клиническо-инструментальные и лабораторные данные 196 пациентов с НЛТ. В когорте были 92 мужчины, средний возраст – $57,5 \pm 1,5$ года и 104 женщины, средний возраст – $57,2 \pm 1,4$ года. У 121 (61,7%) пациента с НЛТ отсутствовали СД и АГ, и у 48 (24,5%) имела место коморбидность НЛТ с СД 2 типа, у 21 (10,7%) – выявлена артериальная гипертензия и у 6 (3,1%) больных обнаружено сочетание СД 2 типа и артериальной гипертензии. В исследование включены 48 (24,5%) пациентов, у которых имела место только коморбидность НЛТ с СД 2 типа; из них в когорте представлено 20 (41,7%) мужчин и 28 (58,3%) женщин, средний возраст $55,4 \pm 3,4$ и $59,9 \pm 2,4$ года соответственно. Всем пациентам на этапе госпитализации проведено комплексное клиническое обследование по традиционной схеме, принятой для диагностики НЛТ (жалобы, сбор анамнеза, физикальный осмотр, клиническо-лабораторные исследования, экскреторная урография, ультразвуковое исследование и компьютерная томография, микробиологический посев мочи), что позволяло диагностировать фазу ремиссии и рецидива ХОПН. Индикатором лейкоцитурии было увеличение количества лейкоцитов в моче выше >10 на 100 клеток в поле зрения, которое учитывалось при микроскопии осадка. Микрогематурию определяли при наличии 3 и более эритроцитов в поле зрения

при микроскопии осадка мочи; макрогематурия диагностировалась, если количество эритроцитов составляло $\frac{1}{2}$ и более поля зрения. Диагноз СД 2 типа устанавливался согласно критериям ВОЗ (ВОЗ, 2018). Концентрацию глюкозы оценивали глюкозооксидантным методом на спектрофотометре SPECORD-200 (Германия).

Протокол исследования агрегационной способности Тц соответствует Европейским рекомендациям по стандартизации агрегатометрии [12]. Оценку агрегации Тц (АТц) проводили турбидиметрическим методом на анализаторе ChronoLog (USA). Тромбоциты у больных с ХИМ использовали в качестве модели для оценки функциональной активности пуринового P2X-рецептора и ФАТ-рецептора, принимающих участие в модуляции развития воспалительной реакции, и GPVI-рецептора к коллагену IV-типа, отражающего ремоделирование сосудистой стенки. В исследовании использовали АТФ, фактор активации тромбоцитов (ФАТ) и коллаген (Sigma). В контрольной серии исследования на Тц здоровых волонтеров путем построения кривой доза–ответ определялась эффективная концентрация агониста (EC50), которая вызывала агрегацию на уровне $50,0 \pm 5,0\%$ (нормореактивность Тц). Для АТФ эффективная концентрация составила 500 мкМ, ФАТ – 150,0 мкМ, коллагена (1,0 мг/мл). Представленный выбор рецепторов обусловлен следующими соображениями: АТФ – локальный агонист, который накапливается в плотных гранулах Тц, поддерживает аутокринную стимуляцию Тц и паракринную активацию лейкоцитов путем стимуляции P2X-рецептора, следствием чего является открытие лиганд-зависимого Ca^{2+} -канала. Целесообразность анализа P2X-рецептора при коморбидности НЛТ с СД 2 типа обусловлена его участием во взаимодействии Тц и лейкоцитов путем формирования тромбоцитарно-лейкоцитарных агрегатов (ТЛА), обеспечивающих реализацию воспалительной реакции. ФАТ – паракринный фактор, обеспечивающий стимуляцию Тц, а также взаимодействие лейкоцитов и Тц. Агрегация Тц развивается при активации Gq-белка, связанного с ФАТ-рецептором. Уровень ФАТ в плазме считается: биомаркером воспаления; модулятором местных цитокиновых сетей. Растворимый коллаген IV типа – системный фактор, отражающий влияние концентрации растворимого коллагена в крови и/или экспрессии коллагена базальной мембраны сосудов на тромбоцитарное звено гемостаза. Агрегация обеспечивается активацией GPVI-рецептора, ассоциированного с тирозинкиназой. Интерес к GPVI-рецептору при

коморбидности НЛТ с СД 2 типа связан с его участием в: ремоделировании (синтезе и деградации) молекул внеклеточного матрикса, которые представлены в базальной мембране стенки сосудов; ремоделировании внеклеточного матрикса почки, связанного с развитием воспалительной реакции. Все клинические исследования выполнены по согласованию с комиссией по биоэтике ГОО ВПО «Донецкого национального медицинского университета им. М. Горького».

Точечная оценка величин, подлежащих анализу, проводилась путем расчета среднего арифметического признака ($\bar{X}$) или его медианы (Me) и соответствующей ошибки средней арифметической (m). При анализе межгрупповых различий применяли критерий Стьюдента (в случае нормального закона распределения), критерий Вилкоксона (в случае различия закона распределения от нормального). Для выявления связи между признаками применяли методы корреляционного анализа: рассчитывали коэффициент корреляции Пирсона или показатель ранговой корреляции Спирмена. Отличие считалось статистически значимым при уровне значимости $p < 0,05$. При проведении анализа использовали статистический пакет MedCalc v.19.8 («MedCalc Software», Бельгия).

РЕЗУЛЬТАТЫ

У 121 (61,7%) пациента с НЛТ отсутствовал СД; средний возраст больных составил $55,7 \pm 3,1$ года. Уровень глюкозы в крови натощак составил $5,2 \pm 0,2$ ммоль/л. Конкременты располагались у 38 (31,4%) пациентов в лоханке, у 31 (25,6%) – в верхней трети и у 52 (43,0%) больных – в средней и нижней трети мочеточника. У 44 (36,4%) пациентов диагностирована фаза рецидива и у 77 (63,6%) – фаза ремиссии ХОПН; 41 (33,9%) пациент принимал НПВП. Макрогематурия ($27,2 \pm 3,0\%$; 95% ДИ 21,2–33,3%) имела место у 90 (74,4%) пациентов, макрогематурия – у 31 (25,6%) больного. Из 48 пациентов, у которых НЛТ ассоциирована с СД 2 типа, в 37 (77,1%) случаях имела место легкая степень тяжести течения диабета – уровень глюкозы крови натощак $7,3 \pm 0,2$ ммоль/л (95% ДИ 7,0–7,6 ммоль/л); в 10 (20,8%) – выявлена средняя степень тяжести – $8,5 \pm 0,2$ ммоль/л (95% ДИ 7,9–9,1 ммоль/л), в 1 (2,1%) случае – тяжелая степень тяжести диабета. Конкременты располагались у 13 (27,1%) пациентов в лоханке, у 12 (25,0%) – в верхней трети и у 23 (47,9%) пациентов – в средней и нижней трети мочеточника. У 28 (58,3%) пациентов была фаза рецидива и у 20 (41,7%) – фаза ремиссии ХОПН;

НПВП принимали 27 (56,3 %) пациентов. Микрогематурия имела место у 27 (56,2 %) пациентов, у 21 (43,8 %) – макрогематурия. У пациентов с коморбидностью НЛТ и СД 2 типа при анализе мочи выявлено большее количество эритроцитов (на 66,3 %; $p=0,014$), а также чаще встречалась макрогематурия ($p=0,034$) по сравнению с пациентами, у которых имел место только НЛТ.

Гипотеза – если реактивность рецепторов на клетках-мишенях при коморбидности НЛТ с СД 2 типа отличается от таковой при наличии только НЛТ, то молекулярные механизмы, связанные с гипергликемией, могут быть фактором риска выраженности гематурии и тяжести воспалительной реакции, вызванных наличием конкрементов в МВП. *Исследовательский вопрос* – активность каких рецепторов Тц модулируется при наличии СД у пациентов с НЛТ? Сопоставление активности рецепторов Тц у пациентов с НЛТ при наличии и отсутствии СД (табл. 1) свидетельствует, что гипергликемия сопровождается повышением реактивности Р2Х-рецепторов (на 17,2 %, $p<0,001$), ФАТ-рецептора (на 12,9 %, $p<0,001$) и GPVI-рецептора (на 26,8 % $p<0,001$) по сравнению с таковой у больных с НЛТ без гипергликемии. Таким образом, влияние СД 2 типа на патогенез осложнений НЛТ связано: а) с ишемией тканей почки, сопровождающейся повышением содержания внеклеточных нуклеотидов и стимуляцией пуриновых Р2Х-рецепторов; б) развитием системной воспалительной реакции, сопровождающейся стимуляцией ФАТ-рецепторов Тц со стороны активированных лейкоцитов; в) ремоделированием стенки сосудов, которое проявляется повышением уровня в крови растворимого коллагена и стимуляцией GPVI-рецепторов. Молекулярные механизмы патогенеза, связанные с данными рецепторами, в конечном счете, могут потенцировать осложнения, вызванные наличием конкрементов в МВП.

Исследовательский вопрос – проявляется ли выраженность лейкоцитурии изменением активности рецепторов на Тц у пациентов с коморбидностью НЛТ и СД 2 типа? Для решения этой задачи на первом этапе анализа сопоставили количество лейкоцитов в моче у пациентов с НЛТ и НЛТ, ассоциированным с СД 2 типа. Оказалось, что при коморбидности НЛТ лейкоцитурия была в 2,3 раза выше ($p=0,003$), чем при наличии только НЛТ, $26,8\pm 4,5$ (размах min–max 13,0–100,0 лейкоцитов в п/зр) и $11,7\pm 0,9$ (размах min–max 10,0–50,0 лейкоцитов в п/зр) соответственно. На втором этапе пациентов распределили на две под-

Таблица 1 / Table 1

Различия индуцированной АТц (%) у больных с НЛТ при наличии и отсутствии СД
Differences of induced PLT aggregation (%) in patients with NLT with and without diabetes

Индуктор	НЛТ (n=121)		НЛТ+СД 2 типа (n=48)	
АТц	$\bar{X} \pm m$	Min–Max _i	$\bar{X} \pm m$	Min–Max _i
АТФ (500 мкмоль)	$51,8\pm 1,2$	18,0–61,0	$60,7\pm 0,7$ $p<0,001$	50,0–67,0
ФАТ (150,0 мкмоль)	$59,6\pm 1,2$	44,0–80,0	$67,3\pm 1,8$ $p<0,001$	40,0–80,0
Коллаген (1,0 мг/мл)	$47,7\pm 1,4$	17,0–76,0	$60,5\pm 1,7$ $p<0,001$	47,0–71,0

Примечание. p – вероятность различий АТц при ассоциации НЛТ с СД 2 типа относительно таковой у пациентов с НЛТ без СД. Note. p is the probability of PLT aggregation differences for NLT association with type 2 diabetes vs. patients with NLT without diabetes.

Таблица 2 / Table 2

Различия индуцированной АТц (%) при различной выраженности лейкоцитурии у больных с коморбидностью НЛТ и СД 2 типа
Differences of induced PLT aggregation (%) with different severity of leukocyturia in patients with comorbidity of NLT and type 2 diabetes

Индуктор	Подгруппа А (лейкоцитурия ≤ 15 в п/зр; n=28)		Подгруппа Б (лейкоцитурия > 15 в п/зр; n=20)	
АТц	$\bar{X} \pm m$	Min–Max _i	$\bar{X} \pm m$	Min–Max _i
АТФ (500 мкмоль)	$58,0\pm 1,2$	50,0–65,0	$59,0\pm 1,3$	45,0–65,0
ФАТ (150,0 мкмоль)	$61,1\pm 2,6$	40,0–80,0	$65,8\pm 1,5$ $p_{\text{АТФ-ФАТ}}<0,01$	50,0–80,0
Коллаген (1,0 мг/мл)	$59,6\pm 1,6$	50,0–69,0	$67,2\pm 1,0^{***}$ $p_{\text{АТФ-Коллаг}}<0,01$	60,0–73,0

Примечание. p – вероятность различий АТц с разными агонистами; *** вероятность различий АТц при различной выраженности лейкоцитурии.

Note. p is the probability of differences between PLT aggregation and different agonists; *** the probability of PLT aggregation differences for different severity of leukocyturia.

группы: А – с легкой степенью лейкоцитурии (менее или равно 15 лейкоцитов в поле зрения при микроскопии осадка мочи) и Б – со средней + тяжелой степенью лейкоцитурии (более 15 лейкоцитов в поле зрения). Оказалось, что в подгруппе А активность всех рецепторов была сопоставимой ($p>0,05$), тогда как в подгруппе Б активность ФАТ– и GPVI-рецепторов превышала активность Р2Х-рецептора на 11,5 и 13,9 % ($p<0,01$) соответственно (табл. 2).

Необходимо выделить более высокую активность GPVI-рецепторов в подгруппе Б (на 12,7 %; $p<0,001$) по сравнению с таковой в подгруппе А. Вероятно, усиление деградации базальной мембраны стенки сосудов микроциркуляторного русла

является следствием возрастания тяжести воспаления в слизистой оболочке МВП. Выявленный уровень гиперреактивности рецепторов может быть как следствием воздействия на клетки-мишени патогенетических факторов гипергликемии, так и результатом взаимодействия рецепторов. Проверка данной гипотезы показала, что в подгруппе А имела связь между активностью ФАТ-рецептора и GPVI-рецептора ($r=0,448$; $p<0,05$). Больше разнообразие взаимодействия рецепторов обнаружено в подгруппе Б. Во-первых, обнаружена корреляция между активностью P2X-рецептора и ФАТ-рецептора ($r=0,322$; $p<0,05$), что свидетельствует о связи между ишемией тканей почки и активацией лейкоцитов. Во-вторых, выявлена взаимосвязь между активностью P2X-рецептора и GPVI-рецептора ($r=0,430$; $p<0,05$), отражающая зависимость ишемии почки от ремоделирования стенки сосуда. В-третьих, сила связи между активностью ФАТ-рецептора и GPVI-рецептора ($r=0,534$; $p<0,05$) была выше таковой в подгруппе А, что отражает увеличение зависимости деградации базальной мембраны стенки сосудов от функциональной активности лейкоцитов. Обнаруженные корреляции отражают функционирование патогенетических механизмов при ассоциации НЛТ и СД 2 типа с участием P2X, ФАТ- и GPVI-рецепторов. Вероятно, гипергликемия провоцирует повышение активности Тц лейкоцитов, что сопровождается ремоделированием и увеличением проницаемости стенки капилляров, посткапиллярных венул, следствием чего может быть усиление ишемии почки.

Гипотеза – если при прогрессировании лейкоцитурии происходит деградация коллагена базальной мембраны сосудов и повышается проницаемость сосудистой стенки, то возможно усиление гематурии. Проведенные исследования показали, что в подгруппе А у 23 (82,2%) пациентов имела место микрогематурия (до 100 эритроцитов в п/зр), у 2 (7,1%) пациентов макрогематурия и в 3 (10,7%) случаях гематурия отсутствовала. В подгруппе Б у 13 (65%) больных имела место микрогематурия и у 7 (35%) – макрогематурия. Обращает на себя внимание увеличение ($p=0,039$) частоты макрогематурии в подгруппе Б. Выраженность микрогематурии в подгруппе Б была в 5 раз выше, чем в подгруппе А, $76,6\pm5,2$ (95% ДИ 64,7–88,5%) и $15,5\pm3,3$ % (95% ДИ 8,6–22,3%) соответственно. Таким образом, при коморбидности НЛТ и СД 2 типа возрастает риск гематурии, связанной с активацией рецепторов на Тц и лейкоцитах, что сопровождается деградацией коллагена IV-типа базальной мембраны сосудов и диapedезом эритроцитов.

ОБСУЖДЕНИЕ

В настоящее время Тц рассматриваются в виде адресатов и игроков, несущих и трансдуцирующих нарушение обмена веществ в сосудистое повреждение [13]. В этом контексте представляют интерес: а) гипергликемия, гликемическая изменчивость и резистентность к инсулину в качестве детерминант и предикторов активации Тц [14]; б) воспалительные медиаторы, секретируемые Тц, растворимый CD40-лиганд, растворимый CD36, Dickkopf-1 и, возможно, (sRAGE), которые расширяют функциональный репертуар Тц от участников гемостаза и тромбоза до мощных амплифайеров воспаления, способствующих высвобождению цитокинов и хемокинов, активации клеток и клеточно-клеточных взаимодействий [15]. Проведенное исследование выявило влияние СД 2 типа на патогенез НЛТ, которое проявлялось гиперреактивностью P2Y-рецепторов, ФАТ-рецептора и GPVI-рецептора ($p<0,001$). Ранее [16] сообщили о повышении активности рецепторов Тц у пациентов с диабетом, что сопровождалось тромбогенезом. Механизмы гиперреактивности Тц при СД связаны с: модуляцией пуринергической передачи сигналов [17]; повышением экспрессии P2Y₁₂-рецептора [18]; стимуляцией фермента Rac1 и нарушением продукции NO [19]; снижением в Тц уровня глутатиона, экспрессии глутатион-пероксидазы и супероксид дисмутаза вследствие высокого уровня метилглиоксана [20]. Отмеченная стимуляция P2X-рецепторов Тц может быть обусловлена повышением внеклеточного уровня пуринов вследствие перманентной гипоксии/ ишемии тканей почки при наличии НЛТ и диабета [21]. Эндогенные лиганды для пуриновых рецепторов (АТР, АДФ и аденозин) могут высвобождаться из разных типов клеток сосудистой стенки, а также из циркулирующих эритроцитов и тромбоцитов, причем ферменты-эктонуклеотидазы, отвечающие за конверсию пуринов, представлены на поверхности эндотелия [22]. Анализируя возможные последствия стимуляции P2X-рецепторов, следует упомянуть поддержание воспалительного процесса, который реализуется в результате взаимодействия Тц и лейкоцитов [23]; вазоконстрикцию, связанную с паракринным влиянием АТФ и АДФ на эндотелий и гладкие миоциты стенки сосудов [24].

При анализе механизмов воспалительной реакции заслуживает внимания активность ФАТ-рецепторов, поскольку их лиганд ФАТ: а) секретируется лейкоцитами и традиционно рассматривается как индикатор активности нейтрофи-

лов [25]; б) является индуктором формирования тромбоцитарно-лейкоцитарных агрегатов при развитии воспаления [26]; в) считается провоспалительным медиатором и модулятором местных цитокиновых сетей [27]. В случае коморбидности НЛТ с СД гиперреактивность ФАТ-рецепторов на клетках-мишенях не только поддерживает системную воспалительную реакцию, но и может сопровождаться: снижением СКФ, появлением макроальбуминурии [28]; развитием микроангиопатии вследствие нарушения функции эндотелия [29]; повышением синтеза внеклеточного матрикса поскольку в фибробластах активируется внутриклеточный сигнальный путь протеинкиназа C – трансформирующий фактор роста $\beta 1$ [30].

Обнаруженное повышение активности GPVI-рецептора у пациентов с коморбидностью НЛТ, вероятно, обусловлено связыванием с индуктором матриксных металлопротеиназ (ММР) внеклеточного матрикса (EMMPRIN; CD147), который экспрессируется в тромбоцитах и лейкоцитах [31]. Kazushi Tsuda et al. [32] обращают внимание на особую роль внеклеточного матрикса при воспалении. Наибольший интерес представляет состояние коллагеновых волокон базальной мембраны (коллаген IV-типа) стенки сосуда и внеклеточного матрикса интерстициальной соединительной ткани (стромы органа). Большинство исследователей склоняются к мысли, что деградация белков внеклеточного матрикса почки и повышение проницаемости гистогематического барьера связаны с активацией ММР. При коморбидности НЛТ с СД гиперреактивность GPVI-рецептора к коллагену IV типа представляет интерес в связи с анализом причин гематурии. В этой связи необходимо упомянуть исследование [33], в котором было показано, что повышенный уровень коллагена IV-типа в сыворотке связан с ремоделированием кровеносных сосудов. Убедительные доказательства влияния ремоделирования сосудистой стенки на ее проницаемость приводят [34]. В этой связи СД может рассматриваться как важный фактор риска гематурии, поскольку высокий уровень глюкозы индуцирует экспрессию коллагена IV-типа, фибронектина и ламинина через путь сигнализации PI3K / Akt, что сопровождается ремоделированием стенки сосудов [35].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Ассоциация НЛТ и СД 2 типа сопровождается увеличением выраженности микрогематурии и лейкоцитурии, возрастанием частоты случаев макрогематурии. Влияние диабета на патогенез осложнений НЛТ связано с усилением ишемии

тканей почки, системной воспалительной реакции и ремоделирования стенки сосудов, что проявлялось гиперреактивностью P2Y-рецепторов, ФАТ-рецептора и GPVI-рецептора на Тц. В данном контексте активность указанных рецепторов можно рассматривать как систему потенциальных биомаркеров и прогностических факторов развития осложнений при коморбидности НЛТ с СД 2 типа. Дальнейший анализ молекулярных механизмов взаимодействия и потенцирования воспаления и повышения проницаемости гистогематического и гистоуремического барьеров в слизистой оболочке МВП и гематурии позволит разработать новые стратегии профилактики и лечения осложнений при НЛТ, ассоциированном с СД 2 типа.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК REFERENCES

1. Kim S, Chang Y, Jung H. et al. Glycemic Status, Insulin Resistance, and the Risk of Nephrolithiasis: A Cohort Study. *Am J Kidney Dis* 2020;76(5):658–668. doi: 10.1053/j.ajkd.2020.03.013
2. Prezioso D, Strazzullo P, Lotti T. et al. Dietary treatment of urinary risk factors for renal stone formation. A review of CLU Working Group. *Arch Ital Urol Androl* 2015;87(2):105–120. doi: 10.4081/aiua.2015.2.105
3. Olcucu MT, Teke K, Yalcin S. Characterizing the Association Between Toll-like Receptor Subtypes and Nephrolithiasis With Renal Inflammation in an Animal Model. *Urology* 2018;111:238. doi: 10.1016/j.urology.2017.09.026
4. Mefford JM, Tungate RM, Amini L et al. Comparison of Urolithiasis in the Presence and Absence of Microscopic Hematuria in the Emergency Department. *West J Emerg Med* 2017;18(4):775–779. doi: 10.5811/westjem.2017.4.33018
5. Lumlertgul N, Siribamrungwong M, Jaber B et al. Secondary Oxalate Nephropathy: A Systematic Review. *Kidney Int Rep* 2018;3(6):1363–1372. doi: 10.1016/j.ekir.2018.07.020
6. Lin B-B, Huang R-H, Lin B-L et al. Associations between nephrolithiasis and diabetes mellitus, hypertension and gallstones: A meta-analysis of cohort studies. *Nephrology (Carlton)* 2020;25(9):691–699. doi: 10.1111/nep.13740
7. Akash MSH, Rehman K, Fiayyaz F et al. Diabetes-associated infections: development of antimicrobial resistance and possible treatment strategies. *Arch Microbiol* 2020;202(5):953–965. doi: 10.1007/s00203-020-01818-x
8. Kim S, Chang Y, Jung H-S et al. Glycemic Status, Insulin Resistance, and the Risk of Nephrolithiasis: A Cohort Study. *Am J Kidney Dis* 2020;76(5):658–668. doi: 10.1053/j.ajkd.2020.03.013
9. Carbone A, Salhi YA, Tasca A et al. Obesity and kidney stone disease: a systematic review. *Minerva Urol Nefrol* 2018;70(4):393–400. doi: 10.23736/S0393-2249.18.03113-2
10. Wang H-F, Yu Q-Q, Zheng R-F et al. Inhibition of vascular adventitial remodeling by netrin-1 in diabetic rats. *J Endocrinol* 2020;244(3):445–458. doi: 10.1530/JOE-19-0258
11. Binet F, Cagnone G, Crespo-Garcia S et al. Neutrophil extracellular traps target senescent vasculature for tissue remodeling in retinopathy. *Science* 2020;369(6506):eaay5356. doi: 10.1126/science.aay5356
12. Correa-Costa M, Andrade-Oliveira V, Braga TT et al. Activation of platelet-activating factor receptor exacerbates renal inflammation and promotes fibrosis. *Lab Invest* 2014;94(4):455–466. doi: 10.1038/labinvest.2013.155
13. Dwyer KM, Kishore BK, Robson S. Conversion of extracellular ATP into adenosine: a master switch in renal health and disease. *Nat Rev Nephrol* 2020;16(9):509–524. doi: 10.1038/s41581-020-0304-7

14. Harrison P, Mackie I, Mumford A. British Guidelines for the laboratory investigation of heritable disorders of platelet function. *Brit Journal of Haematology* 2011;155(1):30–44
15. Buch A, Kaur S, Nair R et al. Platelet Volume Indices as Predictive Biomarkers for Diabetic Complications in Type 2 Diabetic Patients. *J Lab Physicians* 2017;9(2):84–88. doi: 10.4103/0974-2727.199625
16. Arthur JF, Jandeleit-Dahm K, Andrews RK. Platelet Hyper-reactivity in Diabetes: Focus on GPVI Signaling-Are Useful Drugs Already Available? *Diabetes* 2017;66(1):7–13. doi: 10.2337/db16-1098
17. Tokarz A, Szuścik I, Kuśnierz-Cabala B et al. Extracellular Vesicles Participate in the Transport of Cytokines and Angiogenic Factors in Diabetic Patients With Ocular Complications. *Folia Med Cracov* 2015;55(4):35–48
18. Shilpi K, Potekar RM. A Study of Platelet Indices in Type 2 Diabetes Mellitus Patients. *Indian J Hematol Blood Transfus* 2018;34(1):115–120. doi: 10.1007/s12288-017-0825-9
19. Pereira ADS, de Oliveira LS, Lopes TF et al. Effect of gallic acid on purinergic signaling in lymphocytes, platelets, and serum of diabetic rats. *Biomed Pharmacother* 2018;101:30–36. doi: 10.1016/j.biopha.2018.02.029
20. Hu L, Chang L, Zhang Y et al. Platelets Express Activated P2Y₁₂ Receptor in Patients With Diabetes Mellitus. *Circulation* 2017;136(9):817–833. doi: 10.1161/CIRCULATION-AHA.116.026995
21. Schiattarella GG, Carrizzo A, Ildardi F et al. Rac1 Modulates Endothelial Function and Platelet Aggregation in Diabetes Mellitus. *J Am Heart Assoc* 2018;7(8):pii:e007322. doi: 10.1161/JAHA.117.007322
22. Wang B, Yee Aw T, Stokes KY. N-acetylcysteine attenuates systemic platelet activation and cerebral vessel thrombosis in diabetes. *Redox Biol* 2018;14:218–228. doi: 10.1016/j.redox.2017.09.005
23. Gong D-J, Wang L, Yan Y-Y et al. Diabetes aggravates renal ischemia and reperfusion injury in rats by exacerbating oxidative stress, inflammation, and apoptosis. *Ren Fail* 2019;41(1):750–761. doi: 10.1080/0886022X.2019.1643737
24. Burnstock G. Purinergic Signaling in the Cardiovascular System. *Circ Res* 2017;120(1):207–228. doi: 10.1161/CIRCRES-AHA.116.309726
25. Wang W, Hu D, Feng Y et al. Paxillin mediates ATP-induced activation of P2X₇ receptor and NLRP3 inflammasome. *BMC Biol* 2020;18(1):182. doi: 10.1186/s12915-020-00918-w
26. Baudel MM-A, Espinosa-Tanguma R, Nieves-Cintrón M et al. Purinergic Signaling During Hyperglycemia in Vascular Smooth Muscle Cells. *Front Endocrinol (Lausanne)* 2020;11:329. doi: 10.3389/fendo.2020.00329
27. Quiroga J, Alarcón P, Manosalva C et al. Mitochondria-derived ATP participates in the formation of neutrophil extracellular traps induced by platelet-activating factor through purinergic signaling in cows. *Dev Comp Immunol* 2020;113:103768. doi: 10.1016/j.dci.2020.103768
28. Finsterbusch M, Schrottmaier WC, Kral-Pointner J et al. Measuring and interpreting platelet-leukocyte aggregates. *Platelets* 2018;29(7):677–685. doi: 10.1080/09537104.2018.1430358
29. Lordan R, Tsoupras A, Zabetakis I et al. Forty Years Since the Structural Elucidation of Platelet-Activating Factor (PAF): Historical, Current, and Future Research Perspectives *Molecules* 2019;24(23):4414. doi: 10.3390/molecules24234414
30. Darestani SG, Kurano M, Shinnakasu A et al. Association between changes in the mRNA expression of platelet-activating factor receptor in peripheral blood mononuclear cells and progression of diabetic nephropathy. *Diabetol Int* 2019;11(1):11–18. doi: 10.1007/s13340-019-00394-w
31. Kurano M, Darestani SG, Shinnakasu A et al. mRNA expression of platelet activating factor receptor (PAFR) in peripheral blood mononuclear cells is associated with albuminuria and vascular dysfunction in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Res Clin Pract* 2018;136:124–133. doi: 10.1016/j.diabres.2017.11.028
32. Zhou S-X, Huo D-M, He X-Y et al. High glucose/lysophosphatidylcholine levels stimulate extracellular matrix deposition in diabetic nephropathy via platelet-activating factor receptor. *Mol Med Rep* 2018;17(2):2366–2372. doi: 10.3892/mmr.2017.8102
33. Pennings GJ, Yong AS, Wong C et al. Circulating levels of soluble EMMPRIN (CD147) correlate with levels of soluble glycoprotein VI in human plasma. *Platelets* 2014;25(8):639–642. doi: 10.3109/09537104.2013.852660
34. Tsuda K. Angiotensin 1-7 and the Sympathetic Nervous System in Hypertensive Kidney Disease. *Am J Hypertens* 2019;32(10):e3. doi: 10.1093/ajh/hpz114
35. Motegi S-I, Sekiguchi A, Fujiwara Ch et al. Possible association of elevated serum collagen type IV level with skin sclerosis in systemic sclerosis. *J Dermatol* 2017;44(2):167–172. doi: 10.1111/1346-8138.13564
36. Xie Y, Wang Y, Ding H et al. Highly glycosylated CD147 promotes hemorrhagic transformation after rt-PA treatment in diabetes: a novel therapeutic target. *J Neuroinflammation* 2019;16(1):72. doi: 10.1186/s12974-019-1460-1
37. Kostov K, Blazhev A. Use of Glycated Hemoglobin (A1c) as a Biomarker for Vascular Risk in Type 2 Diabetes: Its Relationship with Matrix Metalloproteinases-2, -9 and the Metabolism of Collagen IV and Elastin. *Medicina (Kaunas)* 2020;56(5):E231. doi: 10.3390/medicina56050231

**Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
The authors declare no conflict of interest.**

Сведения об авторах:

Проф. Барinov Эдуард Федорович, д-р мед. наук
83003, Украина, г. Донецк, пр. Ильича, д. 16. Донецкий национальный медицинский университет имени М. Горького, кафедра гистологии, цитологии и эмбриологии. Тел.: (+38) 050 069 0470; e-mail: barinov.ef@gmail.com. ORCID: 0000-0002-8070-2242

Григорян Хачен Владимирович, канд. мед. наук
83003, Украина, г. Донецк, пр. Ильича, д. 16. Донецкий национальный медицинский университет имени М. Горького, кафедра урологии. Тел.: (+38) 050 208 0622; e-mail: khachengrigroryan@gmail.com. ORCID: 0000-0002-8785-1662

Малинин Юрий Юртевич, канд. мед. наук
83003, Украина, г. Донецк, пр. Ильича, д. 16. Донецкий национальный медицинский университет имени М. Горького, кафедра урологии. Тел.: (+38) 050 764 4183 ; e-mail: jora2@list.ru. ORCID: 0000--0002-7809-5260

About the authors:

Prof. Eduard F. Barinov MD, PhD, DMedSci
83003, Donetsk, Ukraine, M. Gorky Donetsk National Medical University. Phone: (+38)0500690470; e-mail: barinov.ef@gmail.com. ORCID: 0000-0002-8070-2242

Khachen V. Grigoryan, MD, PhD
83003, Donetsk, Ukraine, M. Gorky Donetsk National Medical University. Phone: (+38) 050 208 0622; e-mail: khachengrigroryan@gmail.com. ORCID: 0000-0002-8785-1662

Yuri Yu. Malinin MD, PhD
83003, Donetsk, Ukraine, M. Gorky Donetsk National Medical University. Phone: (+38) 050 764 4183; e-mail: jora2@list.ru. ORCID: 0000-0002-7809-5260

Поступила в редакцию: 19.02.2021

Принята в печать: 14.06.2021

Article received: 19.02.2021

Accepted for publication: 14.06.2021