

# ВЛИЯНИЕ РЕНОПРОТЕКТОРНОЙ ГИПОТЕНЗИВНОЙ ТЕРАПИИ И $\omega$ -3-ПОЛИНЕНАСЫЩЕННЫХ ЖИРНЫХ КИСЛОТ НА ВОСПАЛИТЕЛЬНЫЙ КОМПОНЕНТ ДИАБЕТИЧЕСКОЙ НЕФРОПАТИИ

*И.И. Топчий, А.Б. Тверетинов, Т.Д. Щербань, Г.А. Коргеро, С.В. Оксененко*

*ГУ «Институт терапии имени Л.Т. Малой АМН Украины», Харьков*

**Ключевые слова:** диабетическая нефропатия,  $\omega$ -3-полиненасыщенные жирные кислоты, нейтрофилы, интерлейкины, молекулы адгезии, воспаление.

Концепция развития васкулопатии при сахарном диабете (СД) подразумевает нарушения в системе форменные элементы крови /сосудистая стенка, важная роль в которой отводится эндотелиальным клеткам, контролирующим сосудистую проницаемость, ремоделирование сосудов, метаболические, воспалительные, про- и антитромботические процессы [1, 3, 4]. Эндотелиальная дисфункция, которая первоначально реализуется в нарушении расширения сосудов, затем трансформируется в васкулопатию и атеросклероз, рассматривается как причина предрасположенности к сосудистой патологии у больных с диабетической нефропатией (ДН) [5, 6]. Однако механизмы развития ДН, тот каскад взаимодействия различных систем организма, через который гипергликемия вызывает повреждение тканей, все еще полностью не изучены. Кроме генетических детерминант, которые могут объяснить различия в структуре гипергликемических повреждений, окислительный стресс и формирование конечных продуктов необратимого гликирования (AGE), по-видимому, являются ведущими факторами развития диабетических осложнений [2, 21]. ДН уже на начальных этапах характеризуется повреждением почек с инфильтрацией тканей клетками, принимающими участие в развитии воспаления. При этом установлено, что увеличение синтеза цитокинов и хемокинов связано с повышением уровня ядерного фактора транскрипции генов (NF- $\kappa$ B), играющего существенную роль в прогрессировании повреждения почек как медиатора воспалительного процесса. Так формирование AGE через NF- $\kappa$ B повышает экспрессию провоспалительных генов, в том числе цитокинов (IL-6, TNF- $\alpha$ ), хемокинов (MCP-1 и RANTES) и адгезивных молекул [7, 13]. Этот процесс связан с транскрипцией ге-

нов, задействованных в пероксисомальном  $\alpha$ -окислении. Посредниками в этом процессе выступают особые транскрипционные факторы, получившие название рецепторов, активируемых пролифератором пероксисом (PPAR) [11,16].

Недавние исследования показали, что рыбий жир, содержащий  $\omega$ -3-полиненасыщенные жирные кислоты ( $\omega$ -3-ПНЖК) — эйкозопентаеновую кислоту (ЭПК) (С 20:5) и докозагексаеновую кислоту (ДГК) (С22:6) — замедляет прогрессирование заболевания почек путем активации PPAR с ингибированием продукции провоспалительных цитокинов [9,12].

Цель исследования — определить, оказывают ли  $\omega$ -3-ПНЖК противовоспалительное действие у больных ДН путем воздействия на функциональную активность нейтрофилов.

## **МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ**

В исследование были включены 47 пациентов с СД II типа (28 женщин и 19 мужчин) с продолжительностью заболевания от 3 мес до 20 лет, средний возраст —  $(47 \pm 8)$  года. В базальных условиях частота сердечных сокращений у больных составляла  $(72 \pm 7)$  уд./мин. Систолическое артериальное давление (САД) —  $(188 \pm 28)$  мм рт. ст., диастолическое (ДАД) —  $(108 \pm 12)$  мм рт. ст. У всех больных ДН выявлен мочевого синдром (протеинурия, микрогематурия, цилиндрурия), клубочковая фильтрация составила в среднем  $(75 \pm 20)$  мл/мин, уровень креатинина не превышал  $(0,160 \pm 35)$  ммоль/л, уровень гемоглобина —  $(122 \pm 7)$  г/л. Диагноз хронической болезни почек устанавливали согласно классификации болезней мочевой системы для нефрологической практики, принятой на Украинском съезде нефрологов (Харьков, 2005). Стадии ДН определяли по классификации, разработанной

С.Е. Mogensen (1983). Контрольная группа состояла из 8 здоровых добровольцев (3 женщины и 5 мужчин соответствующего возраста). Экскрецию альбумина с мочой определяли до и после лечения, суточную альбуминурию — нефелометрическим методом. Всем пациентам были проведены общеклинические анализы. Концентрацию IL-1 $\beta$  и IL-8 устанавливали иммуноферментными методами. Содержание рецепторов адгезивных молекул ICAM (CD54), VCAM (CD106) на поверхности клеток определяли с помощью моноклональных антител в соответствии с инструкцией фирмы изготовителя (eBioscience). Спонтанную адгезию нейтрофилов изучали спектрофотометрическим методом [3], N-Formyl-Met-Leu-Phe (ФМЛФ) активированную агрегацию нейтрофилов определяли по изменению световой трансмиссии [22].

Уровень нормогликемии поддерживался приемом препарата «Диабетон MR» в терапевтических дозировках. Все пациенты получали базовую гипотензивную ренопротекторную терапию с применением ингибитора АПФ (лизиноприл) и блокатора ангиотензиновых рецепторов (лосартан) в течение 2 мес. 18 больных (основная группа) на фоне базовых гипотензивных средств 3 раза в день принимали препарат «New Life-1000» (New Spirit Naturales, USA), который содержит  $\omega$ -3-ПНЖК: 540 мг ЭПК, 360 мг ДГК и 2 мг  $\alpha$ -токоферола.

### РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Известно, что длительное увеличение содержания провоспалительных цитокинов играет патогенетическую роль в развитии васкулопатий. В нашем исследовании было установлено, что у больных ДН изменяются и функциональные свойства нейтрофилов (табл. 1). Достоверных различий количества рецепторов к ICAM, VCAM и рецепторов L-селектина на поверхности клеток по полу и возрасту не выявлено, у пациентов с нормоальбуминурией отмечено выраженное повышение адгезивной способности нейтрофилов — эти показатели достоверно отличались от показателей контрольной группы.

При утяжелении течения заболевания отмечается тенденция к повышению количества рецепторов к ICAM на нейтрофилах, максимальная активность нейтрофилов также наблюдалась на стадии протеинурии (адгезивная способность повысилась на 97%,  $P < 0,05$ ).

У больных ДН повышается и количество рецепторов к VCAM (у больных ДН с микроальбуминурией — на 74%, на стадии протеинурии — на 181%.

Выявлено также достоверное повышение количества рецепторов L-селектина на нейтрофилах во всех группах больных по сравнению с контрольной группой. У больных ДН и микроальбуминури-

Таблица 1. Функциональные свойства нейтрофилов и содержание интерлейкинов в плазме крови у больных диабетической нефропатией

Показатель	Контрольная группа (n = 8)	Нормоальбуминурия (n = 12)	Больные ДН	
			Микроальбуминурия (n = 18)	Протеинурия (n = 17)
Количество пациентов, м/ж	3/5	5/7	9/9	6/11
Возраст, годы	28,4 $\pm$ 0,5	36,9 $\pm$ 0,8	42,9 $\pm$ 1,3	49,7 $\pm$ 1,9
Продолжительность СД, годы	—	14,8 $\pm$ 0,8	17,3 $\pm$ 1,0	20,5 $\pm$ 1,9
Общий холестерин сыворотки, ммоль/л	4,00 $\pm$ 0,27	4,82 $\pm$ 0,78	5,60 $\pm$ 0,80	6,40 $\pm$ 0,87*
Триглицериды сыворотки крови, ммоль/л	0,99 $\pm$ 0,02	1,20 $\pm$ 0,04*	1,78 $\pm$ 0,02*	2,01 $\pm$ 0,06*
Клетки с рецепторами к ICAM-1 (CD54), %	8,50 $\pm$ 0,68	12,60 $\pm$ 0,85*	18,60 $\pm$ 0,87*	38,91 $\pm$ 1,20*
Клетки с рецепторами к VCAM (CD106), %	10,6 $\pm$ 0,23*	13,1 $\pm$ 0,70*	18,40 $\pm$ 0,86*	29,80 $\pm$ 1,30*
Клетки с рецепторами L-селектина (CD62), %	12,80 $\pm$ 0,80	16,57 $\pm$ 0,47	28,50 $\pm$ 1,50*	40,90 $\pm$ 1,80*
Спонтанная адгезия нейтрофилов, %	38,00 $\pm$ 1,60	48,00 $\pm$ 1,90*	62,00 $\pm$ 2,90*	75,00 $\pm$ 3,20*
Транслокация рецепторов IL-1 $\beta$ на нейтрофилы, %	23,80 $\pm$ 2,30	28,00 $\pm$ 2,50	36,00 $\pm$ 3,37*	42,00 $\pm$ 5,20*
Транслокация рецепторов IL-8 на нейтрофилы, %	18,00 $\pm$ 2,27	23,00 $\pm$ 2,70	27,00 $\pm$ 3,20*	31,00 $\pm$ 3,50*
IL-1 $\beta$ , пг/мл	16,80 $\pm$ 3,30	26,70 $\pm$ 5,60	28,30 $\pm$ 5,30	39,70 $\pm$ 4,10*
IL-8, пг/мл	9,90 $\pm$ 1,20	18,60 $\pm$ 2,30*	38,60 $\pm$ 5,40*	28,20 $\pm$ 6,30*
ФМЛФ-индуцированная агрегация нейтрофилов, %	11,70 $\pm$ 2,00	17,30 $\pm$ 4,30	32,90 $\pm$ 6,10*	37,90 $\pm$ 7,30*

Примечание.\* Достоверные изменения в сравнении с группой контроля ( $P < 0,05$ ).

ей было зафиксировано повышение уровня данной адгезивной молекулы на 122%. Транслокация L-селектина на поверхность нейтрофилов у больных ДН и протеинурией увеличивалась на 219%, что свидетельствует о количественной взаимосвязи потери белка с мочой и выраженностью активности нейтрофилов. По нашим данным, активация нейтрофилов у больных СД связана также с постпрандиальной гипергликемией (табл. 2).

Так, на 40-й минуте после приема пищи отмечалось увеличение исследуемых показателей: содержание рецепторов к VCAM увеличивалась на 224%, ICAM — на 218%, уровень L-селектина был выше на 122%, спонтанная адгезия нейтрофилов — на 63%.

В результате лечения улучшение клинического состояния отметили практически все больные, как основной группы, так и контрольной. В группе больных, принимавших только ингибиторы АПФ и блокаторы рецепторов к ангиотензину II САД снизилось на  $(30 \pm 10)$  мм рт. ст., ДАД — на  $(15 \pm 10)$  мм рт. ст. У больных, принимавших дополнительно препарат «New Life-1000» уровень САД уменьшился на  $(35 \pm 10)$  мм рт. ст., ДАД — на  $(20 \pm 10)$  мм рт. ст. Уровень протеинурии при базовой терапии опустился с показателя  $(0,156 \pm 0,070)$  до  $(0,070 \pm 0,029)$  г/л, при этом скорость клубочковой фильтрации достоверно не изменялась.

Потери белка при назначении препарата «New Life-1000» уменьшились до  $(0,059 \pm 0,030)$  г/л/сут, скорость клубочковой фильтрации при этом также существенно не изменялась. Такие изменения состояния больных сопровождались изменениями исследуемых показателей. Так, в группе базовой терапии показатели ICAM уменьшились на 28,2%, VCAM на 30,5%, L-селектин — на 29,8%, спонтанная адгезия нейтрофилов снизилась на 32,9%. В группе применения препарата «New Life-1000»

уменьшились такие показатели, как содержание рецепторов к молекулам адгезии ICAM — на 38,2%, VCAM — на 36,5%, уровень L-селектина был снижен на 39,0%, спонтанная адгезия нейтрофилов — на 38,6%.

При исследовании иммуномодулирующих свойств  $\omega$ -3-ПНЖК было установлено уменьшение содержания интерлейкинов, что, по-видимому, обусловлено снижением активности продуцирующих их клеток, в том числе нейтрофилов (табл. 3).

Таким образом, комплексное лечение больных ДН с применением ингибиторов АПФ, антагонистов рецепторов к ангиотензину II и препарата «New Life-1000» приводит к снижению активности нейтрофилов и концентрации интерлейкинов  $1\beta$  и 8 в плазме крови, что может обуславливать их значительный нефропротекторный эффект.

Большинство прогрессирующих заболеваний почек начинаются с поражения сосудов клубочков, тогда как конечный результат в значительной степени определяется вторичными тубулоинтерстициальными изменениями [5, 6]. Независимо от этиологии первичного повреждения, гистологические изменения почек с хронической почечной недостаточностью сходны и характеризуются гломерулярным склерозом и сморщиванием тубулоинтерстициального пространства. Одним из пустых моментов развития васкулопатии при СД являются образования AGE, которые присоединены к свободным аминокетогруппам на белках, липидах и нуклеиновых кислотах, их формирование комплексное, не требуют ферментов. Рецепторы к AGE определяются во многих тканях организма, в том числе клетках сосудов. У этих рецепторов имеется короткий эндоплазматический остаток, который активизирует внутриклеточные пути, стимулирующие секрецию провоспалительных

Таблица 2. Влияние постпрандиальной гипергликемии на содержание молекул адгезии на нейтрофилах и спонтанную адгезию нейтрофилов у больных СД ( $M \pm m$ )

Показатель	Контрольная группа (n = 8)	Больные СД (n = 18)		
		Натощак	Через 40 мин	Через 120 мин
Количество пациентов, м/ж	3/5	23/27	23/27	23/27
Возраст, годы	$28,4 \pm 0,5$	$36,9 \pm 0,8$	$36,9 \pm 0,8$	$36,9 \pm 0,8$
Продолжительность СД, годы	—	$17,3 \pm 1,0$	$17,3 \pm 1,0$	$17,3 \pm 1,0$
Клетки с рецепторами к ICAM-1 (CD54) на нейтрофилах, %	$8,50 \pm 0,68$	$19,00 \pm 0,85^*$	$27,0 \pm 0,87^*$	$22,00 \pm 1,2^*$
Клетки с рецепторами к VCAM (CD106) на нейтрофилах, %	$10,6 \pm 0,2$	$21,1 \pm 0,7^*$	$34,4 \pm 0,9^*$	$25,8 \pm 1,3^*$
Клетки с L-селектином (CD62) на нейтрофилах, %	$12,80 \pm 0,8$	$16,57 \pm 0,47^*$	$28,50 \pm 1,5^*$	$40,90 \pm 1,8^*$
Спонтанная адгезия нейтрофилов, %	$38,00 \pm 1,59$	$48,00 \pm 1,90^*$	$62,00 \pm 2,90^*$	$75,00 \pm 3,20^*$

Примечание. \* Достоверные изменения в сравнении с группой контроля ( $P < 0,05$ ).

Таблиця 3. Уровень IL-1 $\beta$  и IL-8 в сыворотке крови больных и ФМЛФ-индуцированная агрегация нейтрофилов при ДН до и после лечения

Группа	IL-1 $\beta$ , пг/мл		IL-8, пг/мл		ФМЛФ, %	
	До лечения	После лечения	До лечения	После лечения	До лечения	После лечения
Группа сравнения (n = 29)	22,7 $\pm$ 1,3	17,1 $\pm$ 1,8	25,3 $\pm$ 2,3	22,6 $\pm$ 1,4	15,9 $\pm$ 2,1	13,4 $\pm$ 2,4
Основная (n = 18)	24,6 $\pm$ 1,2 <sup>#</sup>	16,8 $\pm$ 1,7 <sup>*</sup>	37,4 $\pm$ 1,5 <sup>#</sup>	28,4 $\pm$ 1,6 <sup>*</sup>	16,4 $\pm$ 3,2	14,5 $\pm$ 2,3
Контроль	9,8 $\pm$ 0,2		7,8 $\pm$ 0,4		11,7 $\pm$ 2,0	

Примечание. Достоверные изменения ( $P < 0,05$ ) в сравнении: <sup>#</sup>с группой контроля; <sup>\*</sup> до лечения.

цитокинов, транслокацию адгезивных молекул VCAM-1, ICAM-1 и тканевых факторов роста [7, 20]. Таким образом, воспалительный инфильтрат, главным образом состоящий из моноцитов/макрофагов и лимфоцитов, вносит вклад в локальное воспаление при ДН. Полученные нами данные согласуются с этой концепцией развития васкулопатии при СД. Появление микроальбуминурии и протеинурии у больных СД у наших больных сопровождалось увеличением количества рецепторов на нейтрофилах, которые поддерживают активацию и инфильтрацию воспалительных клеток. Особое значение имеет выявленное нами увеличение исследуемых показателей активности нейтрофилов при постпрандиальной гликемии. Терапия сопровождалась положительным воздействием на исследуемые показатели как в группе базовой терапии ингибиторами АПФ и блокаторами рецепторов к ангиотензину II, так и в основной группе. Односторонняя направленность такого влияния обусловлена рядом сходных эффектов ингибиторов АПФ, блокаторов рецепторов к ангиотензину II и  $\omega$ -3-ПНЖК.

Одним из хорошо описанных эффектов ангиотензина II являются действие его как цитокина, который регулирует рост клеток и фиброз тканей. Этот аспект предоставляет дополнительное объяснение терапевтических эффектов от блокады ренин-ангиотензиновой системы (РАС) при прогрессирующих заболеваниях почек независимо от его влияния на внутрипочечную гемодинамику. Однако накапливаются данные о том, РАС может принимать участие не только в прогрессировании, но и в индукции ряда заболеваний почек. Эта концепция базируется на связанной с ангиотензин II экстравазацией лейкоцитов, которая делится на два этапа: 1) краевое стояние, вращение и прилипание лейкоцитов к эндотелию; 2) перемещение в соответствии с хемотактной стимуляцией. Формирование АПФ — часть процесса старения, но при СД установлено его существенное ускорение вследствие гипергликемии, которая является активатором гликирования. Неферментативное и необратимое гликирование белков и липидов по реакции Maillard приводит к генерации АПФ, связыванию с белками и накоплению в клетках и тканях. Содержание АПФ в сыворотке крови и тка-

нях прямопропорционально связано с усредненной по времени концентрацией глюкозы в крови и тяжестью диабетических осложнений, включая нефропатию и ретинопатию. Важная роль АПФ в диабетической микро- и макроангиопатии подтверждена фактом, что они иммуногистохимически определяются в стенке сосуда [19]. Кроме того, исследования *in vitro* показали, что АПФ также взаимодействуют через специфические рецепторы AGE с моноцитами/макрофагами и эндотелиальными клетками. Через эти рецепторы происходит передача сигнала по генерированию радикалов кислорода внутрь клеток путем активации фактора транскрипции NF- $\kappa$ B. Наши данные свидетельствуют о положительном влиянии двойной блокады ангиотензина II на функциональные свойства нейтрофилов.

Вместе с тем, помимо NF- $\kappa$ B в воспалительной реакции при ДН принимают участие особые транскрипционные факторы PPAR, влияние на которые ингибиторов АПФ и антагонистов рецепторов к ангиотензину II изучено недостаточно. PPAR являются ядерными рецепторами стероидных гормонов, витаминов и жирных кислот, которые действуют как факторы транскрипции, контролирующие экспрессию специфических генов, которые в свою очередь регулируют множество клеточных функций [17]. Описаны три подсемейства этих рецепторов с различным тканевым распределением и эффектами: PPAR- $\alpha$ , PPAR- $\beta$  и PPAR- $\gamma$ . После активации соответствующими лигандами ядерные рецепторы распознают их, связывают с ДНК в местах целевых генов, определенных как элементы реакции пролифератора пероксисом (ЭРПП) (рисунок). После связывания с ЭРПП рецепторный комплекс может активировать или подавлять проявление целевого гена. Протеины, которые кодируются этими генами, принимают участие в процессах воспаления, а также в метаболизме липопротеинов и жирных кислот. Коррекция воспалительного компонента при ДН является серьезной проблемой в клинике внутренних болезней. Ведутся поиски наиболее приемлемого алгоритма лечения. Например, уже несколько лет известно, что фибраты повышают пролиферацию пероксисом в организмах грызунов. Препараты этой группы являются синтетическими агонистами PPAR- $\alpha$ , однако их нельзя

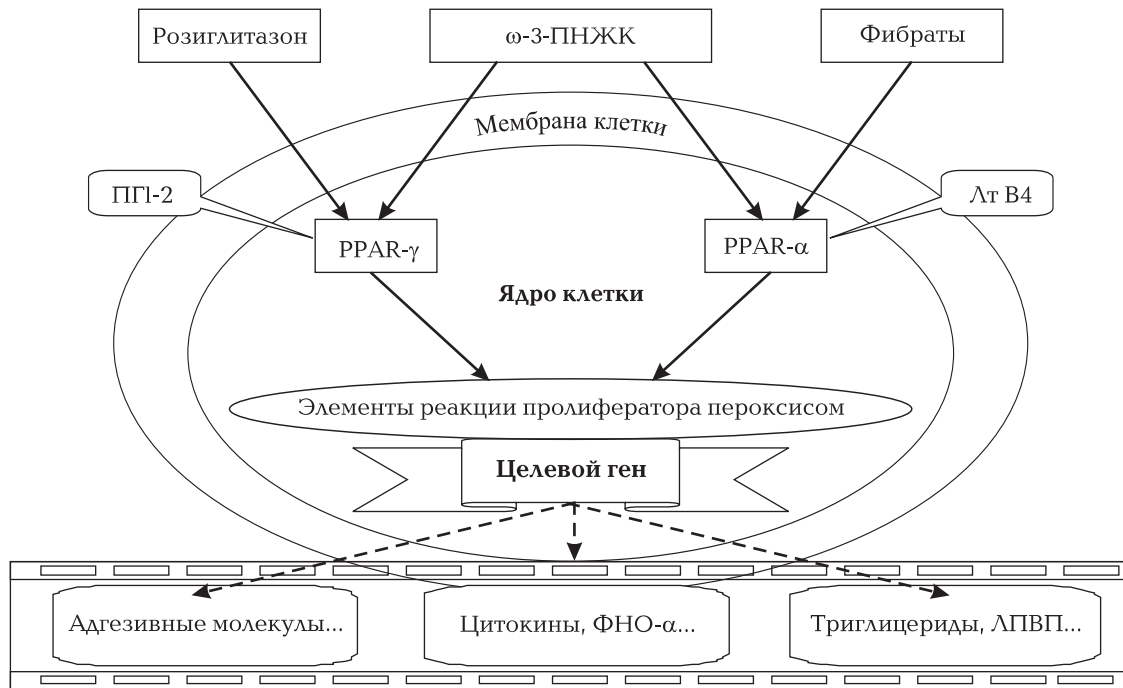


Рисунок. Регуляция активности клетки через естественные и синтетические лиганды рецепторов, активируемых пролифератором пероксисом

применять у пациентов с заболеваниями печени. В экспериментах на животных было показано, что ингибитор формирования AGE аминуганид способствовал предотвращению диабетических повреждений капилляров клубочков в почках, сетчатке и нервных волокнах. Кроме того, назначение рекомбинантного рецептора к AGE (RAGE), который вмешивался во взаимодействие системы конечные продукты гликирования/RAGE предотвращало сосудистые поражения при диабете [21]. Обнадеживающие данные получены недавно R. Utimura et al. Авторы показали, что мусорphenolate mofetil (MMF) предотвращает повреждение клубочков у крыс с диабетом [25]. В этом исследовании MMF препятствовал развитию протеинурической гломерулопатии, подавляя активность макрофагов на ранней стадии болезни, не оказывая существенного влияния на гликемический профиль и общий иммунологический статус. Однако назначать препарат, используемый для предотвращения отторжения трансплантата для профилактики ДН вряд ли кто отважится.

Синтетические PPAR-α лиганды, такие, как фибраты, используют в клинической практике для понижения содержания богатых триглицеридами липопротеинов [14]. Синтетические PPAR-γ лиганды, такие, как тиазолидиндионы (например, розиглитазон) повышают чувствительность к инсулину, их применяют в лечении диабета [17]. Недавние исследования показали, что лиганды PPAR могут уменьшить воспалительную реакцию, снижая продукцию провоспалительных цитокинов [19].

В ряде экспериментальных исследований установлено, что на воспалительные факторы при СД положительное влияние оказывают ω-3-ПНЖК.

При этом было доказано, что их действие обусловлено стимулирующим влиянием на PPAR [8, 23], но они не селективны для PPAR подтипов. Их производные могут далее активизировать PPAR. Например, циклооксигеназный продукт арахидоновой кислоты, 15d-A12,14-prostaglandin J2 (PGJ2), является селективным лигандом PPAR-γ, тогда как его липооксигеназный продукт 8 (S) гидроксид — (5Z, 9E, 14Z) — эйкозотетраеновая кислота — селективный лиганд PPAR-α [15, 18].

В настоящем исследовании не было возможности определить, на какую группу этих рецепторов действуют составляющие препарата «New Life-1000», однако с учетом литературных данных можно выдвинуть спекулятивное предположение о стимуляции PPAR-γ и/или PPAR-α рецепторов. Наши данные свидетельствуют о том, что ω-3-ПНЖК позволяют дополнить ренопротекторный эффект ингибиторов АПФ и блокаторов ангиотензиновых рецепторов путем стимуляции PPAR.

#### ВЫВОДЫ

Полученные результаты свидетельствуют о начале процесса активации форменных элементов крови и эндотелия уже на ранних сроках ДН. Усиление взаимодействия эндотелиальных клеток и нейтрофилов нарастает с ухудшением течения заболевания и при постпрандиальной гликемии: увеличивается транслокация рецепторов L-селектина, ICAM, VCAM на нейтрофилах, повышается содержание интерлейкинов 1β и 8 в плазме крови. Применение ингибиторов АПФ и блокаторов рецепторов к ангиотензину II приводит к уменьшению этих факторов воспаления у больных ДН, а дополнительное назначение ω-3-ПНЖК усиливает этот эффект.

## СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Беловол А.Н., Латогуз И.К., Кучеренко О.Д. и др. Гипергомоцитемия и развитие ишемической болезни сердца у больных сахарным диабетом / Матер. науч.-практ. конференции «От фундаментальных исследований до прогресса в медицине», посвященной 200-летию Харьковского государственного медицинского университета.— Харьков, 2005.— С. 82.
2. Бондарь Т.П., Козинец Г.И. Лабораторно-клиническая диагностика сахарного диабета и его осложнений.— М., 2003.— 87 с.
3. Бутаков А.А., Оганезов Б.В. Спектрофотометрия определения адгезивной способности полиморфноядерных лейкоцитов // Иммунология.— 1991.— № 5.— С. 71—72.
4. Зуева Н.А., Ефимов А.С. Новое в патогенезе и лечении сахарного диабета и его хронических осложнений.— К., 2003.— 88 с.
5. Иванов Д.Д. Діабетична нефропатія та сучасний погляд на її лікування // Ліки України.— 2002.— № 6.— С. 6—8.
6. Семидоцкая Ж.Д., Перерва Л.А. Диабетическая нефропатия: патогенез, диагностика, прогноз // Междунар. мед. журн.— 2004.— № 2.— С. 66—68.
7. Топчий И.И., Зарицкая Г.А. Экспрессия рецепторов адгезивных молекул (ICAM, VCAM, L-selectin) на поверхности нейтрофилов у больных диабетической нефропатией // Врач. практика.— 2004.— № 2.— С. 43—47.
8. Belluzzi A. N-3 fatty acids for the treatment of inflammatory bowel diseases // Proc. Nutr. Soc.— 2002.— Vol. 61.— P. 391—395.
9. De Caterina R., Caprioli R., Giannesi D. N-3 fatty acids reduce proteinuria in patients with chronic glomerular disease // Kidney Int.— 1993.— Vol. 44.— P. 843—850.
10. Clark W.F., Parbtani A., Naylor C.D. et al. Fish oil in lupus nephritis: Clinical findings and methodological implications // Kidney Int.— 1993.— Vol. 44.— P. 75—86.
11. Chinetti G., Gbaguidi E.G., Griglio S. et al. CLA-1/SRBI is expressed in atherosclerotic lesion macrophages and regulated by activators of peroxisome proliferator-activated receptors // Circulation.— 2000.— Vol. 101.— P. 2411—2417.
12. Corti R., Osende J., Fuster V. et al. PPAR-gamma agonist induces regression of atherosclerotic plaques: In vivo study by high resolution MRI // J. Am. Coll. Cardiol.— 2002.— Vol. 39.— P. 248—249.
13. Fiona T.H. Lee, Zemin Cao, David M. Long et al. Interactions between Angiotensin II and NF-kB-Dependent Pathways in Modulating Macrophage Infiltration in Experimental Diabetic Nephropathy // J. Am. Soc. Nephrol.— 2004.— Vol. 15.— P. 2139—2151.
14. Gruden G., Setti G., Hayward A. et al. Mechanical Stretch Induces Monocyte Chemoattractant Activity via an NF-kB-Dependent Monocyte Chemoattractant Protein-1-Mediated Pathway in Human Mesangial Cells: Inhibition by Rosiglitazone // J. Am. Soc. Nephrol.— 2005.— Vol. 16.— P. 688—696.
15. Hang Li, Xiong Z. Ruan, Stephen H. Powis et al. EPA and DHA reduce LPS-induced inflammation responses in HK-2 cells: Evidence for a PPAR-gamma-dependent mechanism // Kidney Int.— 2005.— Vol. 67.— P. 867—874.
16. Hsueh W.A, Jackson S., Law R.E. et al. Control of vascular cell proliferation and migration by PPAR-gamma: A new approach to the macrovascular complications of diabetes // Diabetes care.— 2001.— Vol. 24.— P. 392—397.
17. Jiang C., Ting A.T., Seed B. PPAR-gamma agonists inhibit production of monocyte inflammatory cytokines // Nature.— 1998.— Vol. 391.— P. 82—86.
18. Jurgin T., Shagdarsuren E., Miller D. et al. Inducible NOS inhibition, eicosapentaenoic acid supplementation, and angiotensin II-induced renal damage // Kidney Int.— 2005.— Vol. 67.— P. 248—258.
19. Pasceri V., Wu H.D., Willerson J.T., Yeh E.T. Modulation of vascular inflammation in vitro and in vivo by peroxisome proliferator-activated receptor-gamma activators // Circulation.— 2000.— Vol. 101.— P. 235—238.
20. Po-Chiao Chang, Tso-Hsiao Chen, Chun-Jen Chang et al. Advanced glycosylation end products induce inducible nitric oxide synthase (iNOS) expression via a p38 MAPK-dependent pathway // Kidney Int.— 2004.— Vol. 65.— P. 1664—1675.
21. Ricote M., Li A.C., Willson T.M. et al. The peroxisome proliferator-activated receptor-gamma is a negative regulator of macrophage activation // Nature.— 1998.— Vol. 391.— P. 79—82.
22. Schapira M., Despland E. Scott. et al. Purified human plasma kallikrein aggregates human blood neutrophils // J. Clin. Invest.— 1982.— Vol. 69.— P. 1199—1202.
23. Sethi S, Ni H. Oxidized omega-3 fatty acids in fish oil inhibit leukocyte-endothelial interactions through activation of PPARa // Blood.— 2002.— Vol. 100.— P. 1340—1346.
24. Siamopoulos A.P. Omega-3 fatty acids in inflammation and autoimmune diseases // J. Am. Coll. Nutr.— 2002.— Vol. 21.— P. 495—505.
25. Utimura R., Fujihara C.K., Maitai A.L. et al. Mycophenolate mofetil prevents the development of glomerular injury in experimental diabetes // Kidney Int.— 2003.— Vol. 63.— P. 209—216.
26. Zafiriou S., Scott R.S., Saad S. et al. Pioglitazone Inhibits Cell Growth and Reduces Matrix Production in Human Kidney Fibroblasts // J. Am. Soc. Nephrol.— 2005.— Vol. 16.— P. 638—645.

## ВПЛИВ РЕНОПРОТЕКТОРНОЇ ГІПОТЕНЗИВНОЇ ТЕРАПІЇ І $\omega$ -3-ПОЛІЕНАСИЧЕНИХ ЖИРНИХ КИСЛОТ НА ЗАПАЛЬНИЙ КОМПОНЕНТ ДІАБЕТИЧНОЇ НЕФРОПАТІЇ

І.І. Топчий, О.Б. Тверетинів, Т. Д. Щербань, Г.А. Кордеро, С.В. Оксененко

Дослідження, проведене у 47 пацієнтів з діабетичною нефропатією засвідчило, що процес розвитку діабетичного ушкодження нирок супроводжується вірогідним збільшенням вмісту L-селектину, рецепторів до внутрішньоклітинної молекули адгезії і судинно-клітинної молекули адгезії на поверхні нейтрофілів, підсиленням агрегаційних властивостей цих клітин, а також підвищенням рівня IL-1 $\beta$ , IL-8 у плазмі крові. Комплексне лікування хворих із застосуванням «New Life-1000» на тлі базової терапії інгібіторами АПФ і блокаторами ангіотензинових рецепторів мало протизапальну дію, що підтверджується зменшенням функціональної активності нейтрофілів і концентрації інтерлейкінів 1 $\beta$  та 8.

**INFLUENCE OF RENOPROTECTIVE HYPOTENSIVE THERAPY  
AND  $\omega$ -3-POLYUNSATURATED FATTY ACIDS  
ON AN INFLAMMATORY COMPONENT OF DIABETIC NEPHROPATHY**

**I.I. Topchij, A.B. Tveretinov, T.D. Shcherban, G.A. Kordero, S.V. Oksenenko**

The study was held on 47 patients with diabetic nephropathy. It has been shown that the process of development of diabetic lesion of kidneys was accompanied by increase of L-celectin, ICAM and VCAM levels on a surface of neutrophils, enhancement of aggregative properties of these cells and elevated level of IL-1 $\beta$ , IL-8 in a blood plasma. The administration of basic therapy and New Life-1000 led to the diminution of functional activity of neutrophils and concentration interleukins 1 $\beta$  and 8.