

Т.С. Рябова¹, И.А. Ракитянская²,
А.С. Мануилов¹, М.В. Захаров¹

Роль С1q-фракции комплемента в развитии диабетической нефропатии у больных сахарным диабетом 2-го типа

¹Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова, Санкт-Петербург
²Городская поликлиника № 112, Санкт-Петербург

Резюме. Исследовано влияние интраклубочковой экспрессии С1q на клинико-лабораторные показатели и развитие морфологических изменений почечной ткани у больных сахарным диабетом 2-го типа, осложненным диабетической нефропатией. Присутствие депозитов С1q было выявлено во всех зонах клубочка и интерстиция почечной ткани. Частота выявления экспрессии С1q зависела от морфологического класса диабетической нефропатии. При развитии нодулярных образований Киммелстил – Уилсона частота выявляемости экспрессии С1q в области мезангиального матрикса и вдоль капсулы клубочка снижается до 0%. В эпителии мочевых канальцев экспрессия С1q сохраняется независимо от класса, а в области интерстиция экспрессия фракции, наоборот, имеют тенденцию к увеличению с 8,3% в группе IIа класса до 20% у больных IV класса диабетической нефропатии. Вдоль тубулярной базальной мембраны фракция комплемента отсутствовала независимо от морфологического класса диабетической нефропатии. Установлено, что гломерулярная экспрессия депозитов С1q-компонента способствует прогрессированию хронической болезни почек, так как влияет на снижение скорости клубочковой фильтрации ($F=4,533$; $p=0,039$; $\beta=-0,303$; $CI: 0,37; 13,343$; $p=0,039$). Экспрессия депозитов С1q в интерстиции играет роль в развитии и прогрессировании очагового интерстициального склероза ($F=4,462$; $p=0,045$; $\beta=0,295$; $CI: 0,005; 0,375$; $p=0,045$), определяя тяжесть тубулоинтерстициальных изменений ткани при диабетической нефропатии, и является одним из факторов, способствующих прогрессированию гиалиноза артериол почечной ткани ($F=4,349$; $p=0,05$; $\beta=-0,535$; $CI: -1,095; 0,001$; $p=0,05$).

Ключевые слова: диабетическая нефропатия, сахарный диабет 2-го типа, нефробиопсия, С1q-компонент, фиброз и гиалиноз артериол, скорость клубочковой фильтрации, протеинурия, хроническая болезнь почек, артериальная гипертензия.

Введение. Система комплемента активно участвует в патогенезе диабетической нефропатии (ДН) у больных сахарным диабетом (СД) и прогрессировании хронической болезни почек. В 1985 г. впервые было показано, что клетки, инфильтрирующие почечную ткань, продуцируют различные компоненты системы комплемента [3]. А в 1989 г. Н.Е. Feucht et al. [4] продемонстрировали локальный синтез компонентов комплемента в почке человека. Позднее были опубликованы данные о синтезе компонентов комплемента эпителиальными клетками проксимальных канальцев нормальной почки человека [2]. В 2002 г. S. Tang et al. [16] показали, что комплементарные белки, проходя через гломерулярный фильтр, вместе с белками сыворотки могут активировать тубулярный эпителий щеточной каемки и запускать кульминационную каскадную реакцию повреждения клеток. В экспериментальных работах Z. Wuding et al. [18] было продемонстрировано, что гломерулярные мезангиальные и эпителиальные клетки способны секретировать различные компоненты классического и альтернативного пути комплемента, а максимальная экспрессия фракции С1q обнаружена в клубочках. Основная физиологическая функция С1q заключается в удалении иммунных комплексов и апоптотических телец из организма. С1q связывает апоптотические клетки и клеточные обломки посредством шаровых головок, идентифицируя апоптотические

клеточно-ассоциированные молекулярные фрагменты [13]. Взаимодействие С1q с моноцитами принимает участие в регуляции продукции цитокинов посредством стимуляции Толл-подобных рецепторов клеток (TLR). Наконец, в зависимости от состояния дифференцировки фагоцитов С1q изменяет иммунный ответ в сторону расширения Th2-профиля или способствует развитию состояния «противовоспаления» [6].

Разнообразие иммунологических функций С1q объясняется уникальностью структуры этого белка: сочетание шести шаровых «головок» гетеродимерного глобулярного домена gC1q, связанных посредством шести коллаген-подобных «трубочек» сC1q с фибрилл-подобным центральным регионом фибриллы. За счет содержания в молекуле С1q домена шаровых «головок» gC1q и коллаген-подобного домена сC1q осуществляется связывание с молекулами клеточной поверхности. Область gC1q домена способна идентифицировать ауто- и чужеродные антигены, в совокупности все перечисленное и объясняет универсальность функции С1q [14].

Связывание С1q с клеточной мембраной посредством рецепторов индуцирует множество биологических функций, в частности стимуляцию окислительной реакции лейкоцитов, фагоцитоз, подавление Т-клеточной пролиферации, адгезию фибробластов и эндотелиальных клеток, миграцию клеток трофобласта, регуляцию дендритных клеток, ангиогенез, хемотаксис

эозинофилов, тучных клеток, нейтрофилов и дендритных клеток [1]. Локальная секреция С1q модулирует клеточные функции посредством аутокринного и/или паракринного сигнальных механизмов, С1q идентифицирует протеины классического пути комплемента и является основным связующим звеном между врожденным и приобретенным иммунитетом, активирует классический путь через домен gC1q. Тримерная сигнатура домена gC1q идентифицирует некомплементарные протеины, которые могут быть сгруппированы в С1q семейство [7] посредством X-кристаллической структуры gC1q домена, образуя мультифункциональный лиганд семейства фактора некроза опухоли (ФНО). Члены этого «С1q и ФНО суперсемейства» участвуют в процессах иммунной защиты, воспаления, апоптоза, аутоиммунитета, клеточной дифференцировки, органогенеза, резистентности к инсулину и ожирению [8].

Цель исследования. Изучение влияния интра-ренальной экспрессии С1q на развитие морфологических изменений почечной ткани и клинико-лабораторные показатели у больных СД 2-го типа, осложненным ДН.

Материалы и методы. Обследовано 50 больных СД 2-го типа (средний возраст $66,58 \pm 3,27$ лет), осложненным развитием ДН. В исследование включали пациентов при уровне креатинина сыворотки крови не более $0,13-0,14$ ммоль/л. Больные, страдающие кетоацидозом, патологией почек недиабетического генеза, инфекцией мочевыводящих путей, а также с обострением сопутствующих заболеваний в исследование не включались. Длительность СД составила $17,69 \pm 0,35$ года, а длительность ДН от первого известного момента выявления микроальбуминурии до проведения морфологического исследования почечной ткани и постановки диагноза составила $1,63 \pm 0,34$ лет.

С целью выявления характера и выраженности морфологических изменений почечной ткани всем пациентам проводилась световая и иммунофлюоресцентная микроскопия биоптатов ткани почек, полученных путем прижизненной пункционной биопсии. Морфологические изменения ткани оценивались в соответствии с последней Международной классификацией ДН, разработанной в 2010 г. Научным комитетом общества патологии почек в Соединенных Штатах Америки [17]. Световая микроскопия биоптата почки оценивалась по следующим показателям: число клубочков, наличие глобального и сегментарного склероза клубочков, клеточность клубочка, выраженность экспансии мезангиального матрикса (менее и более 25%), утолщение гломерулярной базальной мембраны, выраженность межкапиллярных сращений, нодулярные образования Киммелстил – Уилсона, наличие гиалиновых шапочек, перигломерулярный склероз, склеротические изменения интерстиция, наличие и выраженность мононуклеарных воспалительных инфильтратов в интерстиции, присутствие белковых масс в просветах канальцев, атрофия и дистрофия эпителия мочевых канальцев (толщина

апикального края и высота эпителия канальцев), гиалиноз афферентных и эфферентных артериол. Оценка выраженности морфологических изменений проводилась полуколичественным способом в баллах (0–3). Глобальный и сегментарный склероз клубочков оценивался как процент глобально и сегментарно склерозированных клубочков от общего количества клубочков в срезе нефробиоптата. Интерстициальный фиброз и атрофия канальцев оценивались в баллах (0–3) как процент от общей области интерстиция и канальцев в биоптате, оценка мононуклеарной инфильтрации и афферентного и эфферентного галиноза также выражалась в баллах (0–2 и 0–2 соответственно), согласно критериям Международной классификации ДН [17].

По данным световой микроскопии, у 12 больных был выявлен IIa класс (мягкая мезангиальная экспансия), у 14 больных – IIb класс (тяжелая мезангиальная экспансия), у 19 больных – III класс (нодулярные поражения Киммелстил-Уилсона) и у 5 больных – IV класс (расширенный диабетический гломерулосклероз). Используя моноклональные антитела, меченные FITC фирмы «Dako» (Германия), с помощью иммунофлюоресцентной микроскопии у всех больных определяли экспрессию депозитов С1q в клубочке и в интерстиции. Оценивались интенсивность экспрессии в баллах от 0 до 3, характер и расположение экспрессии С1q в клубочках (капиллярные петли, мезангиальный матрикс, капсула клубочка) и в интерстиции (эпителий извитых мочевых канальцев, базальная мембрана мочевых канальцев, интерстициальные клетки).

Статистический анализ полученных результатов проводился с помощью статистического пакета программного обеспечения IBM SPSS Statistics, версия 26. Групповые результаты представлены в виде средней (M) \pm стандартная ошибка от средней (m). Обработка результатов проводилась с использованием параметрических (метод Пирсона) и непараметрических (метод Спирмена, тау (τ) Кендалла) критериев.

Для определения прогностической значимости интра-ренальных депозитов провоспалительных цитокинов использовали регрессионный линейный анализ с расчетом коэффициента детерминации (R Square) и критерия Дарбин – Уотсона. Для проверки соблюдения условия независимости наблюдений применяли дисперсионный анализ с расчетом критерия Фишера (F) для проверки значимости модели. Также рассчитывался стандартизованный коэффициент бета (β) с 95% доверительным интервалом. Критический уровень значимости различия показателей принимали равным 0,05.

Результаты и их обсуждение. Присутствие депозитов С1q в почечной ткани больных ДН было выявлено во всех зонах клубочка и интерстиция (табл. 1).

Однако частота выявления экспрессии С1q зависела от морфологического класса ДН (табл. 2).

При прогрессировании морфологических изменений ткани у больных ДН частота выявления экспрессии С1q в области капиллярных петель клубочков сохраняется высокой во всех группах. Вдоль капсулы

Таблица 1

Экспрессия депозитов C1q в клубочках и интерстиции больных ДН

Показатель	Локализация в клубочке			Локализация в интерстиции		
	капиллярные петли клубочка (1)	мезангиальный матрикс (2)	капсула клубочка (3)	эпителий канальцев (4)	базальная мембрана канальцев (5)	интерстициальные клетки (6)
C1q	1,83±0,17	0,404±0,14 P1,2<0,0001	0,426±0,13 P1,3<0,0001	1,57±0,15	0,00±0,00 P4,5<0,00	0,553±0,14 P4,6<0,0001

и в области мезангиального матрикса при развитии нодулярных образований Киммелстил – Уилсона частота выявления экспрессии C1q снижается до 0%. В области эпителия мочевых канальцев экспрессия C1q сохраняется независимо от класса ДН, а в области интерстициальных клеток, наоборот, имеет тенденцию к увеличению экспрессии фракции с 8,3% в группе IIa класса и до 20,0% у больных с IV классом ДН. На базальной мембране канальцев отсутствовала фракция комплемента независимо от морфологического класса ДН.

Корреляционный анализ выявил, что интраренальная экспрессия C1q как в гломерулярной зоне, так и в интерстициальном пространстве у больных ДН оказывает разнообразное влияние на выраженность морфологических изменений в клубочках, интерстиции, и артериолах (табл. 3).

Результаты корреляционного анализа влияния интраренальной экспрессии C1q у больных СД 2 типа, страдающих ДН, на возраст, длительность СД, длительность ДН, длительность инсулинотерапии, цифры систолического и диастолического артериального давления (САД и ДАД), уровень гемоглобина, скорость оседания эритроцитов (СОЭ), биохимические показатели крови (креатинин, мочевины, калий,

натрий), скорость клубочковой фильтрации (СКФ), С-реактивный белок (СРБ), разовую и суточную протеинурию, цилиндрурию, эритроцитурию представлены в таблице 4.

Как видно из представленных в таблице 4 данных, фракция C1q оказывает влияние на развитие артериальной гипертензии и хронической болезни почек (ХБП).

С целью выяснения прогностической значимости интраренально синтезируемого C1q компонента комплемента и его роли в прогрессировании ДН был проведен анализ линейной регрессии с расчетом коэффициентов детерминации R² и использованием критерия Дурбин – Уотсон. Допустимые значения критерия были от 1,361 до 2,116. Все полученные значения R² оказались меньше 50%, что свидетельствует об отсутствии статистической связи между C1q и клинико-лабораторными показателями, а также гистологическими изменениями почечной ткани при ДН. Результаты критерия F и коэффициента β, свидетельствующие о значимости полученной регрессионной модели, были следующими:

Гломерулярная экспрессия депозитов C1q-компонента комплемента способствует прогрессированию ХБП, так как влияет на снижение СКФ (F=4,533; p=0,039; β= -0,303 CI: 0,370; 13,343; p=0,039).

Таблица 2

Частота выявления (%) экспрессии C1q в разных зонах клубочка и интерстиция у больных в зависимости от морфологического класса ДН

Локализация экспрессии C1q	IIa класс, n=12	IIb класс, n=14	III класс, n=19	IV класс, n=5
Капиллярные петли клубочка	63,3 (10)	78,5 (11)	73,6 (14)	60,0 (3)
Мезангиальный матрикс	6,3 (1)	35 (5)	0,0 (0)	0,0 (0)
Капсула клубочка	25 (3)	21,5 (3)	5,3 (1)	0,0 (0)
Эпителий мочевых канальцев	75,0 (9)	65,2 (9)	63,1 (12)	60 (3)
Базальная мембрана мочевых канальцев	0,0 (0)	0,0 (0)	0,0 (0)	0,0 (0)
Интерстициальные клетки	8,3 (1)	14,4 (2)	21,1 (4)	20 (1)

Таблица 3

Влияние интраренальной экспрессии C1q на развитие морфологических изменений у больных СД 2 типа, осложненным ДН

Морфологические изменения ткани	СД 2 тип, ДН	
	клубочек	интерстиций
Атрофия эпителия мочевых канальцев	–	r=0,549; p=0,008 τ=0,502; p=0,001
Очаговый склероз интерстиция	–	r=0,458; p=0,031 τ=0,414; p=0,006
Гиалиноз артериол	r=0,541; p=0,009 τ=0,383; p=0,012	r=0,788; p=0,00006 τ=0,673; p=0,0005
Толщина гломерулярной базальной мембраны	r= -0,726; p=0,0001 τ= -0,717; p=0,002	–

Влияние экспрессии С1q в почечной ткани на клинико-лабораторную картину ДН у больных СД 2-го типа

Показатель	СД 2-го типа ДН	
	клубочек	интерстиций
Уровень САД, макс.	r=0,487; p=0,021 τ=0,310; p=0,043	r=0,349 p=0,005 τ=0,309 p=0,043
СКФ	r= -0,439; p=0,040 τ= -0,372; p=0,015	-
Уровень креатинина сыворотки крови	r=0,470; p=0,027 τ=0,341; p=0,025	-
Разовая протеинурия	r=0,493; p=0,019 τ=0,438; p=0,004	-
Суточная потеря белка	r=0,502; p=0,017 τ=0,442; p=0,003	-

Экспрессия депозитов С1q в интерстиции играет роль в развитии и прогрессировании очагового интерстициального склероза ($F=4,462$; $p=0,045$; $\beta=0,295$ CI: 0,005; 0,375; $p=0,045$), определяя тяжесть тубулоинтерстициальных изменений ткани при ДН.

Интерстициальная экспрессия С1q является одним из факторов, способствующих прогрессированию гиалиноза артериол почечной ткани ($F=4,349$; $p=0,05$; $\beta= -0,535$ CI: $-1,095$; 0,001; $p=0,05$).

Таким образом, результаты линейной регрессии показали, что у больных ДН интерстициальный С1q-компонент способствует прогрессированию гиалиноза артериол почечной ткани, формированию и дальнейшему прогрессированию тубулоинтерстициальных изменений.

Система комплемента участвует в развитии и прогрессировании тубулоинтерстициальных повреждений у больных ДН за счет стойкой протеинурии, которая является наиболее общим механизмом тубулоинтерстициального повреждения. Выраженность протеинурии влияет на скорость прогрессирования гломерулосклероза и тубулоинтерстициального фиброза. Увеличение экскреции альбумина с мочой и развитие артериальной гипертензии у больных ДН связано с дисфункцией эндотелия, а увеличение экспрессии С1q гломерулярным эндотелием может участвовать в повреждении капиллярной стенки [9], при этом клетки эндотелия выполняют функцию первой линии гломерулярного фильтрационного барьера. Поверхность эндотелия гломерулярных капилляров покрыта гликокаликсом, который состоит из протеогликанов, гликозаминов и белков плазмы, богатых отрицательными зарядами. Повреждение системы эндотелиального гликокаликса нарушает проницаемость капиллярной стенки, что клинически проявляется альбуминурией [15]. Изменения эндотелиального гликокаликса, альбуминурия, повышение системной проницаемости капилляров развиваются при СД 1-го и 2-го типов. Результаты, полученные нами, продемонстрировали и подтвердили влияние интратубулярной экспрессии С1q на уровень разовой и суточной протеинурии у больных ДН. Однако при проведении анализа с помощью линейной регрессии выявить прогностическую значимость С1q-компонента комплемента в развитии протеинурии не удалось ($R^2=0,001$; $F=0,033$; $p=0,856$; $\beta= -0,027$ CI: $-0,216$; 0,160; $p=0,856$) и ($R^2=0,036$; $F=1,775$; $p=0,186$; $\beta= -0,195$ CI: 0,603; 2,030; $p=0,186$).

Критический уровень фильтрующихся макромолекул тубулярными клетками, включая лизосомальный разрыв, энергетический расход, повреждение канальцев, индуцирует продукцию компонентов комплемента [12]. Показано, что клетки мочевых канальцев могут продуцировать компоненты комплемента и реагировать в ответ на активацию комплемента. Комплементарные белки, проходя через гломерулярный барьер вместе с сывороточными белками в стадии протеинурии, могут активировать щеточную каемку эпителия и приводить к кульминационному каскаду повреждения клеток. Также нефротические компоненты мочевое пространство способны активировать тубулярные клетки, способствуя гиперэкспрессии комплемента и локальному повреждению ткани [16]. Активация комплемента при развитии протеинурии играет роль основного медиатора тубулоинтерстициального повреждения и прогрессирующей почечной недостаточности в различных экспериментальных моделях животных. Показано, что интратубулярный синтез комплемента может играть важную роль в патогенезе заболеваний почек [11]. Локальная экспрессия С1q имеет кинетические преимущества по сравнению с другими депозитами циркулирующих компонентов комплемента. Экспрессия гена С1q выявлена в клубочках, канальцах, корковом и мозговом слое почки. Интратубулярная активация комплемента приводит к активации тубулярных клеток или повреждению и выходу провоспалительных цитокинов, являясь основным медиатором прогрессирования тубулоинтерстициального повреждения. Полученные в нашем исследовании результаты согласуются с данными литературы и документально доказывают роль интратубулярной (гломерулярной и интерстициальной) экспрессии С1q в развитии очагового склероза интерстиция и ухудшения функции почек (увеличение уровня креатинина сыворотки, снижение СКФ) у больных СД 2-го типа, осложненного ДН. Результаты линейного регрессионного анализа показали, что экспрессия депозитов С1q влияет не только на развитие, но и на прогрессирование тубулоинтерстициальных повреждений ткани, то есть на развитие и прогрессирование ХБП у больных ДН.

Результаты исследований A. Flyvbjerg et al. [5] подтверждают гипотезу о нарушении регуляции системы комплемента и семейства ФНО, которые участвуют в развитии сосудистых осложнений у больных СД. Основным механизмом формирования эндотелиальной

дисфункции является воспаление, а провоспалительные цитокины интерлейкин-6 и ФНО- α обладают выраженным воздействием на эндотелий, которое обусловлено лейкоцитами, экспрессией молекул адгезии, синтезом хемоаттрактантов и повышенной проницаемостью капилляров [10]. Это подтверждается полученными данными о роли экспрессии C1q на развитие гиалиноза артериол в почечной ткани, а также влиянием локальной экспрессии C1q на уровень максимального САД у больных ДН.

Заключение. Показано, что гломерулярная экспрессия депозитов C1q-компонента влияет на снижение СКФ, способствуя прогрессированию ХБП. Интерстициальная экспрессия C1q играет роль в развитии и прогрессировании очагового интерстициального склероза, определяет тяжесть тубулоинтерстициальных изменений и способствует прогрессированию гиалиноза артериол почечной ткани у больных СД 2-го типа, страдающих ДН.

Литература

1. Bossi, F. C1q induces in vivo angiogenesis, and wound healing / F. Bossi [et al.] // *Mol. Immunol.* – 2011. – Vol. 48. – P. 1676.
2. Brooimans, R. Interleukin 2 mediates stimulation of complement C3 biosynthesis in human proximal tubular epithelial cells / R. Brooimans [et al.] // *J. Clin. Invest.* – 1991. – Vol. 88, № 2. – P. 379–384.
3. Cole, F. Tissue-specific pretranslational regulation of complement production in human mononuclear phagocytes / F. Cole [et al.] // *J. Immunol.* – 1985. – Vol. 134, № 4. – P. 2610–2616.
4. Feucht, H. Biosynthesis of complement C4 messenger RNA in normal human kidney / H. Feucht [et al.] // *Nephron.* – 1989. – Vol. 53. – P. 338–342.
5. Flyvbjerg, A. Diabetic angiopathy, the complement system and the tumor necrosis factor superfamily / A. Flyvbjerg [et al.] // *Nat. Rev. Endocrinol.* – 2010. – Vol. 6, № 2. – P. 94–101.
6. Fraser, D. C1q Differentially Modulates Phagocytosis and Cytokine Responses during Ingestion of Apoptotic Cells by Human Monocytes, Macrophages, and Dendritic Cells / D. Fraser [et al.] // *J. Immunol.* – 2009. – Vol. 183, № 10. – P. 6175–6185.
7. Ghai, R. C1q and its growing family / R. Ghai [et al.] // *Immunobiology.* – 2007. – Vol. 212, № 5. – P. 253–266.
8. Hosszu Kinga, K. Evidence that a C1q/C1qR system regulates monocyte-derived dendritic cell differentiation at the interface of innate and acquired immunity / K. Hosszu Kinga [et al.] // *Innate Immun.* – 2010. – Vol. 16, № 2. – P. 115–127.
9. Kreutz, R. Induction of C1q expression in glomerular endothelium in a rat model with arterial hypertension and albuminuria / R. Kreutz [et al.] // *J. Hypertens.* – 2007. – Vol. 25, № 11. – P. 2308–2316.
10. Libby, P. Inflammation and atherosclerosis / P. Libby [et al.] // *Circulation.* – 2002. – Vol. 105, № 9. – P. 1135–1143.
11. Montinaro, V. Renal C3 synthesis in idiopathic membranous nephropathy: Correlation to urinary C5b-9 excretion / V. Montinaro [et al.] // *Kidney Int.* – 2000. – Vol. 57. – P. 137–146.
12. Nangaku, M. Mechanisms of tubulointerstitial injury in the kidney: final common pathways to end-stage renal failure / M. Nangaku [et al.] // *Intern. Med.* 2004. – Vol. 43, № 1. – P. 9–17.
13. Paidassi, H. C1q binds phosphatidylserine and likely acts as a multiligand-bridging molecule in apoptotic cell recognition / H. Paidassi [et al.] // *J. Immunol.* – 2008. – Vol. 180. – P. 2329–2338.
14. Paidassi, H. Investigations on the C1q-calreticulin-phosphatidylserine interactions yield new insights into apoptotic cell recognition / H. Paidassi [et al.] // *J. Mol. Biol.* – 2011. – Vol. 480. – P. 277–290.
15. Salmon, A. Endothelial glycocalyx dysfunction in disease: albuminuria and increased microvascular permeability / A. Salmon, S. Satchell // *Journal of Pathology.* – 2012. – Vol. 226, № 4. – P. 562–574.
16. Tang, S. Role of complement in tubulointerstitial injury from proteinuria / S. Tang [et al.] // *Kidney Blood Press Res.* – 2002. – Vol. 25, № 2. – P. 120–126.
17. Tervaert, T. Pathologic classification of diabetic nephropathy / T. Tervaert [et al.] // *J. Am. Soc. Nephrol.* 2010. – Vol. 21, № 4. – P. 556–563.
18. Wuding, Z. Intrarenal synthesis of complement / Z. Wuding [et al.] // *Kidney International.* – 2001. – Vol. 59. – P. 1227–1235.

T.S. Ryabova, I.A. Rakityanskaya, A.S. Manuilov, M.V. Zakharov

The role of C1q complement fraction in the development of diabetic nephropathy in patients with type 2 diabetes

Abstract. The role of intrarenal expression of C1q on clinical and laboratory parameters and the development of morphological changes in the renal tissue in patients with type 2 diabetes complicated by diabetic nephropathy was studied. It was noted that the presence of C1q deposits was detected in all zones of the glomerulus and interstitium of the renal tissue. The frequency of detection of C1q expression depended on the morphological class of diabetic nephropathy. With the development of nodular formations of Kimmelstil-Wilson, the frequency of detecting the expression of C1q in the area of the mesangial matrix and along the glomerulus capsule decreases to 0%. In the epithelium of the urinary tubules, C1q expression remains, regardless of class, and in the interstitial region of expression, the fraction, on the contrary, tends to increase from 8,3% in class IIa to 20% in patients with class IV diabetic nephropathy. Along the tubular basement membrane, the complement fraction was absent, regardless of the morphological class of diabetic nephropathy. Glomerular expression of the C1q-component deposits was found to contribute to the progression of chronic kidney disease, as it affects the decrease in glomerular filtration rate ($F=4,533$; $p=0,039$; $\beta=-0,303$; $CI: 0,37; 13,343$; $p=0,039$). The expression of C1q deposits in the interstitium plays a role in the development and progression of focal interstitial sclerosis ($F=4,462$; $p=0,045$; $\beta=0,295$; $CI: 0,005; 0,375$; $p=0,045$), determining the severity of tissue interstitial tubulointerstitial changes in diabetic nephropathy and is one of factors contributing to the progression of renal tissue arteriolar hyalinosis ($F=4,349$; $p=0,05$; $\beta=-0,535$; $CI: -1,095; 0,001$; $p=0,05$).

Key words: diabetic nephropathy, type 2 diabetes, nephrobiopsy, C1q component, fibrosis and hyalinosis of arterioles, glomerular filtration rate, proteinuria, chronic kidney disease, arterial hypertension.

Контактный телефон: 8-921-405-98-85; e-mail: vmeda-nio@mil.ru