

УДК 616.379-008.64-036.15-097-098-02:616.1

ВЗАИМОСВЯЗЬ ИММУНОЛОГИЧЕСКИХ И МЕТАБОЛИЧЕСКИХ ФАКТОРОВ В РАЗВИТИИ И ПРОГРЕССИРОВАНИИ МИКРОАНГИОПАТИЙ ПРИ ЛАТЕНТНОМ АУТОИММУННОМ ДИАБЕТЕ ВЗРОСЛЫХ (LADA)

Саприна Т.В., Прохоренко Т.С., Лазаренко Ф.Э., Ворожцова И.Н., Рязанцева Н.В.

Сибирский государственный медицинский университет, г. Томск

РЕЗЮМЕ

Некоторыми исследователями установлено, что развитие микроангиопатий (нефропатии, ретинопатии) при латентном аутоиммунном сахарном диабете взрослых (LADA) происходит значительно раньше, чем при сахарном диабете 1-го типа. Проведено исследование, посвященное изучению спектра и времени развития микроангиопатий у пациентов с латентным аутоиммунным сахарным диабетом взрослых в сравнении с пациентами с сахарным диабетом 1-го и 2-го типов. Изучались также иммунологические факторы (цитокинсекретирующая функция мононуклеарных лейкоцитов крови) как один из возможных механизмов прогрессирования диабетических ангиопатий. Было показано, что при LADA, как и у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа, развитие микроангиопатий (нефропатии, ретинопатии) происходит значительно раньше, чем при сахарном диабете 1-го типа (после 4-го года течения заболевания) на фоне резкого снижения сывороточной концентрации С-пептида. При этом у пациентов с LADA, имеющих микрососудистые осложнения, в супернатантах клеточных культур мононуклеарных лейкоцитов определяется значимое повышение концентрации цитокинов интерлейкинов-2, -4, фактора некроза опухоли α .

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: латентный аутоиммунный сахарный диабет взрослых, микроангиопатии, С-пептид, интерлейкины-2, -4, фактор некроза опухоли α .

Введение

Установлено, что сахарный диабет 1-го типа (СД-1) является гетерогенным заболеванием и помимо сахарного диабета 1-го типа манифестного течения существует латентный аутоиммунный диабет взрослых (LADA). На данный момент между СД-1 и LADA известны различия в скорости потери инсулинпродуцирующей функции поджелудочной железы [1–3], что в клинической картине отражается в более позднем развитии потребности пациентов в инсулине при LADA, чем при СД-1, в среднем на 3–5 лет (что маскирует LADA под сахарный диабет 2-го типа (СД-2)). Помимо этого, проведенные ранее исследования указывают на наличие различий в реактивности иммунных клеток при LADA и СД-1 [4–6], что подразумевает существование разных иммуноопосредованных механизмов как формирования, так и прогрессирования этих форм аутоиммунного диабета. Клиническая практика длительного наблюдения за пациентами с LADA показывает, что

распространенность, темпы развития микрососудистых осложнений и клиническая тяжесть их течения при данном варианте диабета выражены в большей степени, чем при СД-1. Исследования, посвященные изучению сосудистых осложнений при LADA, в большей степени затрагивают показатели метаболизма пациентов [7–9], упуская влияние иммунных реакций.

В связи с вышеизложенным в исследовании проведена сравнительная оценка продукции цитокинов интерлейкинов-2, -4 (IL-2, IL-4), фактора некроза опухоли α (TNF- α) мононуклеарными лейкоцитами крови и содержание С-пептида в крови у пациентов с латентным аутоиммунным диабетом взрослых при отсутствии и наличии микрососудистых осложнений (нефропатия, ретинопатия).

Материал и методы

Обследованы пациенты в возрасте от 18 до 45 лет с сахарным диабетом 1-го типа (37 человек, средний возраст $(34,6 \pm 2,0)$ года), 2-го типа (67 человек, средний возраст $(42,9 \pm 1,1)$ года), латентным аутоиммунным диабетом взрослых (LADA) (31 человек, средний возраст $(39,7 \pm 9,0)$ года). Из них 19 больных СД-1, 19

✉ Саприна Татьяна Владимировна, тел. 8 (3822) 53-15-87, 8-913-818-5826, факс 8 (3822) 53-33-09; e-mail: tan-ja.v.saprina@mail.ru

пациентов с LADA и 49 – с СД-2 имели микрососудистые осложнения (нефро-, ретинопатия) I степени. Подгруппа с LADA была выделена из группы пациентов с СД-2 при наличии положительного титра аутоантител (определяли содержание аутоантител к инсулину (IAA), островковым клеткам (ICA), глутаматдекарбоксилазе (GAD) методом иммуноферментного анализа (ИФА) (Biomerika, США)). Все группы с СД были сопоставимы по уровню гликированного гемоглобина (HbA1c равен 8,4; 8,6 и 8,4% при СД-1, LADA и СД-2 соответственно). Контрольную группу составили 30 практически здоровых доноров (средний возраст $(45,3 \pm 5,6)$ года).

Исследование соответствовало Хельсинкской декларации Всемирной ассоциации «Этические принципы проведения научных медицинских исследований с участием человека» с поправками 2000 г. и Правилам клинической практики в Российской Федерации, утвержденным приказом Минздрава РФ от 19.06.2003 г. № 266. Все лица, участвовавшие в исследовании, дали информированное согласие на участие.

Исследовали стабилизированную гепарином (25 Ед/мл) венозную кровь, взятую утром до приема пищи. Концентрацию С-пептида в сыворотке крови пациентов определяли методом ИФА (AccuBind, США). Мононуклеарные лейкоциты выделяли в стерильных условиях из цельной венозной крови методом градиентного центрифугирования с использованием Ficoll-Paque (Pharmacia, Швеция) ($\rho = 1,077 \text{ г/см}^3$), стандартизировали в количестве $2,0 \cdot 10^6/\text{мл}$. Клетки инкубировали в течение 24 ч при температуре 37°C и 5% CO_2 . Продукцию мононуклеарными лейкоцитами IL-2, IL-4, TNF- α оценивали в супернатантах клеточных культур с помощью ИФА (ЗАО «Вектор-Бест», Россия).

Для проверки нормальности распределения показателей использовали критерий Шапиро–Уилки. Рассчитывали медиану Me , первый и третий квартили Q_1 – Q_3 . Для оценки достоверности различий показателей в сравниваемых группах использовали критерий Манна–Уитни с поправкой Бонферрони. Различия считались достоверными при уровне значимости $p < 0,05$.

Результаты

Рассматривая продолжительность течения сахарного диабета в зависимости от срока развития микроангиопатий показано, что при LADA (как и при СД-2) развитие микрососудистых осложнений происходило после 4-го года течения заболевания, т.е. в 2 раза раньше, чем при СД-1 (табл. 1).

Оценка содержания С-пептида в крови пациентов с сахарным диабетом (как показателя, отражающего продукцию инсулина β -клетками островков Лангер-

ганса и, следовательно, их функциональную активность) выявила, что при стаже диабета до 4 лет уровень базального С-пептида при LADA (как и при СД-2) был выше, чем у больных СД-1. Однако после 4 лет заболевания базальная концентрация С-пептида у пациентов с LADA резко снижалась и сравнивалась с аналогичным показателем у пациентов с СД-1 (рис. 1, 2).

Таблица 1

Стаж сахарного диабета в зависимости от срока развития микроангиопатий ($Me (Q_1-Q_3)$)		
Тип диабета	Стаж заболевания при отсутствии микроангиопатий, лет	Стаж заболевания при наличии микроангиопатий, лет
СД-1	3,0 (0,3–4,5)	8,0 (5,5–10,0)
LADA	1,0 (0,2–3,0) $p_{1-3} > 0,05$	4,0 (2,0–10,0) $p_{1-3} = 0,04$
СД-2	2,0 (0,5–3,0) $p_{1-2} > 0,05$ $p_{2-3} > 0,05$	5,0 (1,9–6,5) $p_{1-2} = 0,01$ $p_{2-3} > 0,05$

Примечание. p_{1-2} – уровень статистической значимости между группами пациентов с СД-1 и СД-2; p_{1-3} – между группами пациентов с СД-1 и LADA; p_{2-3} – между группами пациентов с LADA и СД-2.

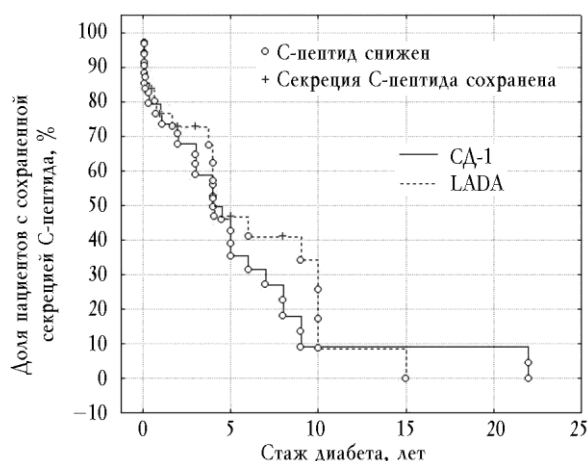


Рис. 1. Динамика концентрации С-пептида натощак в сыворотке крови у больных СД-1, LADA в зависимости от стажа заболевания

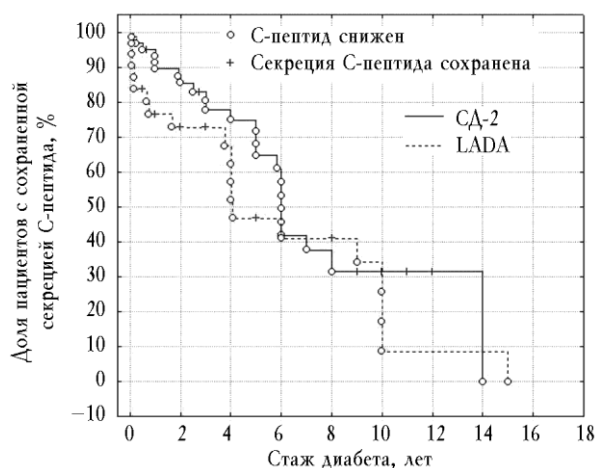


Рис. 2. Динамика концентрации С-пептида натощак в сыворотке крови у больных СД-2, LADA в зависимости от стажа заболевания

Таблица 2

Базальная концентрация С-пептида у пациентов с сахарным диабетом в зависимости от наличия микроангиопатий (Ме (Q ₁ -Q ₃))			
Тип диабета	С-пептид при отсутствии микроангиопатий, нг/мл	С-пептид при наличии микроангиопатий, нг/мл	p
СД-1	0,49 (0,23-0,77)	0,17 (0,14-1,00)	p > 0,05
LADA	0,95 (0,75-1,78)	0,31 (0,15-0,90)	p = 0,02
СД-2	2,31 (1,00-3,39)	0,83 (0,26-1,76)	p = 0,01

Примечание. p – уровень статистической значимости в сравнении с показателем в группе пациентов без микроангиопатий.

Таблица 3

Концентрация цитокинов IL-2, IL-4, TNF-α в супернатантах культур мононуклеарных лейкоцитов (Ме (Q ₁ -Q ₃))				
Показатель		IL-2, пг/мл	IL-4, пг/мл	TNF-α, пг/мл
Здоровые доноры (30 человек)		16,31 (7,78-21,99)	16,09 (14,92-17,72)	47,13 (31,07-206,45)
СД-1 (37 человек)	Без осложнений (18 человек)	65,55 (34,74-80,48) p ₁ = 0,04	15,79 (13,22-18,90) p ₁ > 0,05	35,73 (22,15-48,98) p ₁ > 0,05
	Наличие микрососудистых осложнений (19 человек)	114,30 (66,26-145,25) p ₁ = 0,04 p ₂ = 0,045	17,93 (13,97-44,79) p ₁ > 0,05 p ₂ > 0,05	20,62 (19,98-75,63) p ₁ > 0,05 p ₂ > 0,05
LADA (31 человек)	Без осложнений (12 человек)	119,36 (105,11-124,11) p ₁ = 0,001 p ₂ = 0,001	31,31 (14,00-32,36) p ₁ > 0,05 p ₂ > 0,05	23,72 (19,80-370,49) p ₁ > 0,05 p ₂ > 0,05
	Наличие микрососудистых осложнений (19 человек)	228,87 (183,23-245,11) p ₁ = 0,017 p ₃ = 0,003 p ₄ = 0,03	116,41 (98,34-131,23) p ₁ = 0,03 p ₃ = 0,007 p ₄ = 0,045	354,34 (250,12-375,33) p ₁ = 0,015 p ₃ = 0,016 p ₄ = 0,007
СД-2 (67 человек)	Без осложнений (18 человек)	100,36 (90,40-114,61) p ₁ = 0,001 p ₂ = 0,001 p ₃ > 0,05	32,73 (17,93-37,72) p ₁ = 0,03 p ₂ = 0,045 p ₃ > 0,05	28,56 (21,89-129,87) p ₁ > 0,05 p ₂ > 0,05 p ₃ > 0,05
	Наличие микрососудистых осложнений (49 человек)	123,54 (117,06-145,57) p ₁ = 0,003 p ₄ > 0,05 p ₅ = 0,045 p ₆ > 0,05	34,33 (14,92-64,37) p ₁ = 0,05 p ₄ > 0,05 p ₅ = 0,037 p ₆ > 0,05	62,86 (22,30-231,07) p ₁ > 0,05 p ₄ > 0,05 p ₅ = 0,014 p ₆ > 0,05

Примечание. p₁ – достоверность отличий показателя относительно аналогичного показателя в группе здоровых доноров; p₂ – относительно аналогичного показателя в группе пациентов с СД-1 без осложнений; p₃ – относительно аналогичного показателя в группе пациентов с LADA без осложнений; p₄ – относительно аналогичного показателя в группе пациентов с СД-1 с микрососудистыми осложнениями; p₅ – относительно аналогичного показателя в группе пациентов с LADA с микрососудистыми осложнениями; p₆ – относительно аналогичного показателя в группе пациентов с СД-2 без осложнений.

При оценке концентрации С-пептида у пациентов с сахарным диабетом в зависимости от наличия микроангиопатий показано, что для LADA (подобно СД-2) характерно снижение содержания С-пептида на этапе развития микрососудистых осложнений, чего не было отмечено при СД-1 (табл. 2).

Концентрация цитокинов IL-2, IL-4, TNF-α в культуральных средах мононуклеарных лейкоцитов крови пациентов с LADA, имеющих диабетические микроангиопатии, была достоверно выше (p < 0,05) по сравнению с концентрацией данных цитокинов у здоровых доноров, пациентов с LADA, не имеющих микроангиопатий, и больных СД-1 и СД-2 с нефро-, ретинопатией (табл. 3).

Обсуждение

При аутоиммунном сахарном диабете каскад гормонально-метаболических изменений (и в первую очередь гипергликемия), связанный с гибелью β-клеток островков Лангерганса, ведет к развитию тканевой гипоксии и появлению в клинической картине ангиопатий [10, 11]. Сопоставление данных о наличии микрососудистых осложнений, сроках их развития и функциональном состоянии β-клеток поджелудочной железы подчеркивает, что падение концентрации С-пептида в крови после 4-го года течения заболевания при LADA (аналогично СД-2) ассоциировано с наличием диабетических микроангиопатий (табл. 2). Ряд исследований последних лет указывают на ангиопротективные свойства С-пептида [12, 13], проявляющиеся в защите клеток от глюкозоиндуцированного апоптоза и стимуляции их пролиферации [14]. Поэтому резкое снижение концентрации С-пептида при LADA

способствует развитию диабетических микрососудистых осложнений. В то же время данный факт не в полной мере объясняет разницу между клинической тяжестью течения микрососудистых осложнений при LADA и СД-1.

По данным литературы известно, что при диабете в условиях гипергликемии и окислительного стресса активируются сигнальные системы, регулирующие экспрессию генов провоспалительных цитокинов [5, 15]. Результаты исследования иммунологического компонента патогенеза заболевания показывают, что развитие микрососудистых осложнений при LADA происходит на фоне значительно повышенного уровня продукции иммунными клетками цитокинов с иммунорегуляторными и цитотоксическими свойствами (IL-2, IL-4, TNF- α). Подобная наработка цитокинов свидетельствует о большей выраженности воспалительных реакций при LADA (чем при СД-1), оказывающих влияние на развитие микроангиопатий. В сочетании с резким снижением секреции С-пептида и уровня инсулина [4, 7] подобная цитокинсекретирующая активность иммунных клеток указывает на существование комплекса иммуно-метаболических особенностей развития LADA, определяющих темпы формирования и клиническую выраженность эндотелиальной дисфункции.

Заключение

Проведенное исследование показывает, что кроме метаболических сдвигов, связанных с резким снижением концентрации С-пептида после 4-го года течения заболевания, раннему развитию микрососудистых осложнений при LADA сопутствуют иммунологические изменения, в частности повышенная продукция мононуклеарными лейкоцитами цитокинов IL-2, IL-4, TNF- α . Это отражает отличные от СД-1 аспекты развития микроангиопатий при LADA. Данные результаты дополнительно указывают на необходимость учета LADA в классификации сахарного диабета как отдельного варианта аутоиммунного диабета с последующей оптимизацией терапевтических подходов, направленных на сдерживание каскада гормонально-метаболических и иммунологических изменений, провоцирующих появление в клинической картине ангиопатий.

Исследования выполнены при финансовой поддержке грантов Президента РФ (№ 16.120.11.1233-МД, 16.120.11.614-НШ); Федеральной целевой программы «Научные и научно-педагогические кадры инновационной России» на 2009–2013 годы (соглашение № 8302).

Литература

1. Korf H., Gysemans C., Overbergh L. Pathogenesis of type 1 diabetes: immunological pathways // *International Diabetes*. 2010. 22. P. 121–127.
2. Seissler J. Latent (slowly progressing) autoimmune diabetes in adults // *Curr. Diab. Rep.* 2008. 8. P. 94–100.
3. Tuomi T., Andersen M., Lundgren V. LADA: is it distinct from type 1 diabetes? // *International Diabetes*. 2010. 22. P. 128–131.
4. Naik R.G., Brooks-Worrell B.M., Palmer J.P. Latent autoimmune diabetes in adults // *J Clin Endocrinol Metab.* 2009. 94. P. 4635–4644.
5. Саприна Т.В., Лазаренко Ф.Э., Прохоренко Т.С., Рязанцева Н.В., Ворожцова И.Н. Роль Th1/Th2 дисбаланса иммунного ответа в детерминации клинических особенностей аутоиммунного сахарного диабета взрослых // *Сахарный диабет*. 2011. № 2. С. 12–17.
6. Саприна Т.В., Лазаренко Ф.Э., Прохоренко Т.С., Столярова В.А., Рязанцева Н.В., Ворожцова И.Н. Особенности базальной и стимулированной секреции интерлейкинов-2 и -4 мононуклеарами крови при аутоиммунном диабете // *Сиб. мед. журн.* 2010. № 1. С. 41–44
7. Arikan E., Sabuncu T., Ozer E.M., Hatemi H. The clinical characteristics of latent autoimmune diabetes in adults and its relation with chronic complications in metabolically poor controlled Turkish patients with Type 2 diabetes mellitus // *Journal of Diabetes and its Complications*. 2005. 19 (5). P. 254–258.
8. Biesenbach G., Auinger M., Clodi M., Prischl F., Kramar R. Prevalence of LADA and frequency of GAD antibodies in diabetic patients with end-stage renal disease and dialysis treatment in Austria // *Nephrol. Dial. Transplant.* 2005. 20. P. 559–565.
9. Myhill P., Davis W.A., Bruce D.G., Mackay I.R., Zimmet P., Davis T.M. Chronical complications and mortality in community-based patients with latent autoimmune diabetes in adults: the Fremantle Diabetes Study // *Diabet Med.* 2008. 25 (10). P. 1245–1250.
10. Chavira-Suarez E., Sandoval A., Quintero H., Bustamante P., Felix R., Lamas M. Hyperglycemia induces early upregulation of the calcium sensor KChIP3/DREAM/calsenilin in the rat retina // *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 2012. 418 (2). P. 420–425.
11. Titov V.N., Shiriaeva Iu.K. The glucose, glycotoxins and glycation products: the involvement into pathogenesis of microangiopathies, arteriolosclerosis and atherosclerosis // *Klin. Lab. Diagn.* 2011. 11. P. 3–13.
12. Maciejwska-Jeske M., Szczesna A., Meczekalski B. C-peptid and its role in the physiology and chosen endocrinopathies // *Pol. Merkur. Lekarski.* 2011. 31. P. 75–79.
13. Vasic D., Spyranis A., Durst R., Bach H., Vogt S., Rottbauer W. et al. C-peptid induces human renal mesangial cell proliferation in vitro, activating Src-kinase, PI-3 kinase and ERK1/2 // *Mol. Cell Endocrinol.* 2012. 351. P. 337–341.
14. Li Z., Zhang W., Sima A. C-peptide enhances insulin-mediated cell growth and protection against high glucose-induced apoptosis in SH-SY5Y cells // *Diabetes Metab. Res. Rev.* 2003. 19. P. 375–385.
15. Evans J.L., Goldfine I.D., Maddux B.A., Grodsky G.M. Are oxidative stress-activated signaling pathways mediators of insulin resistance and β -cell dysfunction? // *Diabetes*. 2003. 52. P. 1–8.
16. Yadav U.C., Srivastava, S.K., Ramana K.V. Understanding the role of aldose reductase in ocular inflammation // *Curr. Mol. Med.* 2010. 10. P. 540–549.

Поступила в редакцию 12.01.2014 г.

Утверждена к печати 24.01.2014 г.

Саприна Татьяна Владимировна (✉) – канд. мед. наук, доцент кафедры эндокринологии и диабетологии СибГМУ (г. Томск).**Прохоренко Татьяна Сергеевна** – ассистент кафедры молекулярной медицины и клинической лабораторной диагностики СибГМУ (г. Томск).**Лазаренко Феликс Эдуардович** – канд. мед. наук, эндокринолог медицинского центра «Здоровье» (г. Томск).**Ворожцова Ирина Николаевна** – д-р мед. наук, профессор, зав. кафедрой эндокринологии и диабетологии СибГМУ (г. Томск).**Рязанцева Наталья Владимировна** – д-р мед. наук, профессор, зав. кафедрой молекулярной медицины и клинической лабораторной диагностики СибГМУ (г. Томск).✉ **Саприна Татьяна Владимировна**, тел. 8 (3822) 53-15-87, 8-913-818-5826, факс 8 (3822) 53-33-09; e-mail: tanja.v.saprina@mail.ru

IMMUNOLOGICAL AND METABOLIC FACTORS INTERACTION IN THE DEVELOPMENT AND PROGRESSION OF MICROVASCULAR COMPLICATIONS IN LATENT AUTOIMMUNE DIABETES OF ADULTS (LADA)

Saprina T.V., Prokhorenko T.S., Lazarenko F.E., Vorozhtsova I.N., Ryazantseva N.V.

Siberian State Medical University, Tomsk, Russian Federation

ABSTRACT

Some researchers found that the development of microvascular complications (nephropathy, retinopathy) with latent autoimmune diabetes adults (LADA) occurs much earlier than in type 1 diabetes mellitus. The research devoted to the study of the spectrum and the time of development of microangiopathy in patients with latent autoimmune diabetes of adults, compared to patients with type 1 and 2 diabetes mellitus. Also studied immunological factors (cytokine secretion of mononuclear leukocytes) as one of the possible mechanisms of diabetic angiopathy progression. It has been shown that in LADA, as in patients with type 2 diabetes mellitus, the development of microvascular complications (nephropathy, retinopathy) occurs much earlier than in type 1 diabetes mellitus (after a 4-year course of the disease) due to a sharp decline in the serum concentration of C peptide. Thus in patients with LADA, having microvascular complications in the supernatants of cell cultures of mononuclear leukocytes determined a significant increase in the concentrations of cytokines IL-2, IL-4, TNF α .

KEY WORDS: latent autoimmune diabetes mellitus, microangiopathy, C-peptide, IL-2, IL-4, TNF- α .

Bulletin of Siberian Medicine, 2014, vol. 13, no. 1, pp. 73–78

References

1. Korf H., Gysemans C., Overbergh L. Pathogenesis of type 1 diabetes: immunological pathways. *International Diabetes*, 2010, 22, pp. 121–127.
2. Seissler J. Latent (slowly progressing) autoimmune diabetes in adults. *Curr. Diab Rep.*, 2008, 8, pp. 94–100.
3. Tuomi T., Andersen M., Lundgren V. LADA: is it distinct from type 1 diabetes? *International Diabetes*, 2010, 22, pp. 128–131.
4. Naik R.G., Brooks-Worrell, B.M., Palmer, J.P. Latent autoimmune diabetes in adults. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 2009, 94, pp. 4635–4644.
5. Saprina T.V., Lazarenko F.E., Prokhorenko T.S., Ryazantseva N.V., Vorozhtsova I.N. The role of Th1/Th2 imbalance in the immune response in determining the clinical features of autoimmune diabetes of adults. *Diabetes mellitus*, 2011, no. 2, pp. 12–17 (in Russian).

6. Saprina T.V., Lazarenko F.E., Prokhrenko T.S., Stolyarova V.A., Ryazantseva N.V. Features of basal and stimulated of interleukin 2 and 4. *Siberian Journal of Medicine*, 2010, no. 1, pp. 41–44 (in Russian).
7. Arikani E., Sabuncu T., Ozer E.M., Hatemi H. The clinical characteristics of latent autoimmune diabetes in adults and its relation with chronic complications in metabolically poor controlled Turkish patients with Type 2 diabetes mellitus. *Journal of Diabetes and its Complications*, 2005, 19 (5), pp. 254–258.
8. Biesenbach G., Auinger M., Clodi M., Prischl F., Kramar R. Prevalence of LADA and frequency of GAD antibodies in diabetic patients with end-stage renal disease and dialysis treatment in Austria. *Nephrol. Dial. Transplant.*, 2005, 20, pp. 559–565.
9. Myhill P., Davis W.A., Bruce D.G., Mackay I.R., Zimmet P., Davis T.M. Chronical complications and mortality in community-based patients with latent autoimmune diabetes in adults: the Fremantle Diabetes Study. *Diabet Med.*, 2008, 25 (10), pp. 1245–1250.
10. Chavira-Suarez E., Sandoval A., Quintero H., Bustamante P., Felix R., Lamas M. Hyperglycemia induces early upregulation of the calcium sensor KChIP3/DREAM/calsenilin in the rat retina. *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 2012, 418 (2), pp. 420–425.
11. Titov V.N., Shiriaeva Iu.K. The glucose, glycotoxins and glycation products: the involvement into pathogenesis of microangiopathies, arteriosclerosis and atherosclerosis. *Klin. Lab. Diagn.*, 2011, 11, pp. 3–13.
12. Maciejwska-Jeske M., Szczesna A., Meczekalski B. C-peptid and its role in the physiology and chosen endocrinopathies. *Pol. Merkur Lekarski*, 2011, 31, pp. 75–79.
13. Vasic D., Spyranis A., Durst R., Bach H., Vogt S., Rottbauer W. et al. C-peptid induces human renal mesangial cell proliferation in vitro, activating Src-kinase, PI-3 kinase and ERK1/2. *Mol. Cell Endocrinol.*, 2012, 351, pp. 337–341.
14. Li Z., Zhang W., Sima A. C-peptide enhances insulin-mediated cell growth and protection against high glucose-induced apoptosis in SH-SY5Y cells. *Diabetes Metab. Res. Rev.*, 2003, 19, pp. 375–385.
15. Evans J.L., Goldfine I.D., Maddux B.A., Grodsky G.M. Are oxidative stress-activated signaling pathways mediators of insulin resistance and β -cell dysfunction. *Diabetes*, 2003, 52, pp. 1–8.
16. Yadav U.C., Srivastava S.K., Ramana K.V. Understanding the role of aldose reductase in ocular inflammation. *Curr. Mol. Med.*, 2010, 10, pp. 540–549.

Saprina Tatyana V. (✉), Siberian State Medical University, Tomsk, Russian Federation.

Prokhorenko Tatyana S., Siberian State Medical University, Tomsk, Russian Federation.

Lazarenko Feliks E., Siberian State Medical University, Tomsk, Russian Federation.

Vorozhtsova Irina N., Siberian State Medical University, Tomsk, Russian Federation.

Ryazantseva Nataliya V., Siberian State Medical University, Tomsk, Russian Federation.

✉ **Saprina Tatyana V.**, Ph.: +7 (3822) 53-15-87, +7-913-818-5826, Fax +7 (3822) 53-33-09; e-mail: tanja.v.saprina@mail.ru