

Ногайбаева А.Т.

БИОЛОГИЧЕСКИЕ ЭФФЕКТЫ С-ПЕПТИДА И ЕГО ВЛИЯНИЕ НА ПРОГРЕССИВОВАНИЕ ДИАБЕТИЧЕСКОЙ НЕФРОПАТИИ

A.T. Nogaihaeva

BIOLOGICAL EFFECTS OF C-PEPTIDE AND ITS EFFECT ON PROGRESSION OF DIABETIC NEPHROPATHY

УДК:616.61:616.379-008.64

В статье представлен обзор исследований по функциям С-пептида и его положительное воздействие на модели сосудистых осложнений сахарного диабета и углеводный обмен.

Ключевые слова: *С-пептид, диабетическая нефропатия, сахарный диабет.*

This article presents review of researches of C-peptide functions and it's positive influence upon models of diabetes vascular complications and carbohydrate exchange.

Key words: *C-peptide, diabetic nephropathy, diabetes mellitus.*

С-пептид (от английского connecting - связывающий) - специфическая последовательность в молекуле проинсулина, так называемый связывающий пептид. С-пептид является частью проинсулина, состоящего из трех пептидных цепей (А, В, С). А- и В-цепочки соединены дисульфидными мостиками, С-пептид связывает А- и В-цепи. Он расположен между карбоксильным концом В-цепи и аминоконцом А-цепи будущего инсулина. Длина проинсулинов у различных видов колеблется от 78 до 86 аминокислотных остатков, причем эти различия обусловлены только длиной С-пептида [1].

Молекулярная масса проинсулина - 9000 дальтон (Да). Синтезированный проинсулин поступает в аппарат Гольджи, где под влиянием протеолитических ферментов расщепляется на молекулу С-пептида с молекулярной массой 3000 Да и молекулу инсулина с молекулярной массой 6000 Да. А-цепь инсулина состоит из 21 АМК-го остатка, В-цепь - из 30, а С-пептид - из 27-33. Из аппарата Гольджи инсулин, С-пептид и частично проинсулин поступают в везикулы, где первый связывается с цинком и депонируется в кристаллическом состоянии [2].

С-пептид попадает в кровь в эквивалентных количествах вместе с активным инсулином и, от 2 до 3% - с проинсулином и его производными (продуктами неполного протеолиза проинсулина) [1]. Исследования показали, что в норме концентрация С-пептида значительно выше, чем инсулина. В литературе приведены данные времени жизни эндогенного С-пептида - 20-30 минут, а инсулина - от 4 до 10 минут (вследствие связывания в печени в 50% от общей концентрации) и проинсулина - 17.2 минуты. После забора крови для определения уровня инсулина анализ должен быть произведен не позднее, чем через 4-6 ч. Деградация С-пептида и проинсулина происходит в печени, но значительно медленнее, чем деградация инсулина [1,3].

Таким образом, наиболее точную картину о функционировании β-клеток островков Лангерганса поджелудочной железы представляет измерение уровней С-пептида и проинсулина [1].

Основная функция С-пептида в синтезе инсулина - связывание А и В-цепей посредством правильного фолдинга и межцепочечных дисульфидных мостиков. Когда С-пептид освобождается от инсулина в результате протеолитического процессинга, СООН-конечная часть В-цепи инсулина становится незащищенной и способной принять соответствующую конформацию для эффективного взаимодействия с инсулиновым рецептором. После открытия режима биосинтеза инсулина, несколько ранних исследований обратились к вопросу о возможных физиологических эффектах С-пептида. Было обнаружено, что С-пептид крысы уменьшает глюкозостимулированный выброс инсулина у крыс как *in vivo*, так и *in vitro*, в то время как соответствующие исследования у других животных были менее ясными. Также С-пептид ингибирует аргинин-стимулированный выброс глюкагона из изолированной перфузируемой поджелудочной железы крысы, и жиро-стимулированную секрецию желудочного ингибиторного полипептида кишечными клетками. Недавние исследования продемонстрировали специфические связи С-пептида с клеточными поверхностями, посредством взаимодействия с G-протеин - связывающими мембранными рецепторами. С-пептид вследствие этого может стимулировать специфические внутриклеточные процессы, влияя на почечную и нервную функции у пациентов СД с дефицитом С-пептида [1,4].

Связывание С-пептида

Классический способ, при котором биоактивные пептиды оказывают эффекты - это специфическое связывание лиганд - рецептор. При таком связывании ограниченный регион лиганда служит в качестве "активного участка", осуществляя связь с рецептором. Этот сегмент пептида обычно хорошо сохраняется в пределах вида. Процесс связывания обычно изучается посредством оценки связи меченого пептида с радиолигандом. В случае С-пептида, недостаток двух основных понятий таких как, сохраненный активный участок и установленный лиганд, долго препятствовали опознаванию С-пептида как биологически активного гормона. Взамен, для объяснения некоторых эффектов С-пептида были предложены нерепепторные мембранные взаимодействия. Тем не менее, недавние исследования связи, использовавшие новую технологию, установили типичный рецептор взаимодействия С-пептида. Таким образом, С-пептид может быть признан в качестве лиганда рецептора; и эти свойства позволяют подтвердить существование его многочисленных эффектов [4].

Оценка связи посредством стимуляции Na⁺-K⁺-АТФазы.

Внутриклеточные эффекты С-пептида были исследованы при использовании свежеприготовленных препаратов проксимальных канальцев нефронов крысы, хорошо подготовленная экспериментальная модель [5].

Оказалось, что присоединение гомологичного С-пептида к канальцевым сегментам повышает внутреннюю активность Na^+ -КГ-АТФазы концентрационно (дозо) - зависимым способом. Кроме того, предварительная обработка канальцевых сегментов токсином бактерии коклюша полностью блокировала этот эффект. Эти и другие наблюдения указывают, что взаимодействие G-протеина с лиганд-активирующим рецептором имеет место в сигнальной передаче пути С-пептида [15].

G-белки - это белки клеточной мембраны, которые связывают гуаниловые нуклеотиды, именно с ними взаимодействует комплекс гормон-рецептор, подвергшийся конформационным изменениям. Одни белки стимулируют, а другие ингибируют превращение гуанозинтрифосфата в гуанозиндифосфат и называются соответственно $G_{c(s)}$ и $G_{s(i)}$ - белками. Каждый G-белок состоит из трех субъединиц - из α , β , и γ . При активации эти субъединицы диссоциируют, причем α -субъединица (в зависимости от того, образовалась ли она из G_c или G_s , - белка) соответственно либо стимулирует, либо ингибирует каталитическую единицу. Каталитические единицы представляют собой ферменты, такие как аденилциклаза, гуанилциклаза, фосфолипаза C или различные протеинкиназы [5].

Известно, что обработка токсином бактерии коклюша влияет на α -субъединицу G β -белков, и может таким образом создавать помехи взаимодействию G-протеина и петель региона мембрано- распределяющего рецептора, что в свою очередь позволяет нивелировать эффекты С-пептида [1].

Установлено, С-пептид активирует кальций- зависимые внутриклеточные пути передачи. При обработке культуры клеток проксимальных извитых канальцев гомологичным С-пептидом в нарастающей концентрации, был зафиксирован быстрый и последовательный рост концентрации внутриклеточного кальция. Также, добавление к обработанным канальцевым сегментам специфического ингибитора кальций/кальмодулин-зависимого протеина фосфатазы 2В (PP2В) - FK506 - привело к полному ингибированию стимулирующего эффекта С-пептида. PP2В играет важную роль в регуляции активности Na^+ - К - АТФазы клеток канальцев, из-за его способности конвертировать фосфорилированную форму неактивного фермента в его дефосфорилированную активную форму. Таким образом, согласно прояснившейся схеме, С-пептид активирует мембранный рецептор, связанный с чувствительным к токсину бактерии коклюша G-протеином. Последний, в свою очередь активирует кальциевые каналы, приводящие к росту внутриклеточного кальция и активации эндотелиальной оксид-азот-синтазы и PP2В. PP2В последовательно переводит фосфорилированную в дефосфорилированную форму Na^+ - К $^+$ -АТФазу, с ее активацией [4,6].

В исследовании Maestroni A. et al был уточнен механизм активации Na^+ - К $^+$ -помпы: в культуре человеческих фибробластов кожи и мезангиальных клеток С-пептид осуществлял часть эффектов путем повышения экспрессии гена вазопрессин-активирующего кальций-мобилизирующего рецептора-1, что подтверждено результатами полуколичественной ПЦР и иммуноблотинга. Доказанные основные внутриклеточные эффекты С-пептида (т.е. увеличения поступления кальция и активации эндотелиальной NG-синтазы, параллельно с перераспределением уровня микроциркуляции кожи у пациентов СД1) оказались аналогичными таковым у вазопрессина. Поэтому была выдвинута гипотеза о наличии единого рецептора активации работы Na^+ - К $^+$ -насоса у С-пептида и вазопрессина, в связи с чем и был исследован данный ген [7].

Также, согласно результатам исследования Lurri et al показаво, что С-пептид интернализируется в цитоплазму клеток (человеческих эндотелиальных клеток аорты и гладкомышечных клеток пупочной артерии) путем эндоцитоза, поскольку было зафиксировано нахождение меченого С-пептида в ранних эндосомах. Эндосомы могут быть представлены в качестве сигнальной станции, посредством чего С-пептид может достигать осуществления своих клеточных эффектов. Т.е. авторы предполагают, что взаимодействие С-пептида с рецептором происходит не при прямой транслокации через мембрану, а путем классического эндоцитоза. В любом случае, это может быть одним из промежуточных этапов на пути к лизосомальной деградации С-пептида [8]. Вероятно поэтому, было выявлено, что С-пептид стимулирует транспорт глюкозы без вовлечения инсулинового рецептора и активации тирозинкиназы в изолированной культуре клеток поперечно-полосатой мускулатуры [9].

Физиологические эффекты С-пептида

Установлено, что С-пептид не является биологически инертным веществом, как предполагали ранее. Вместо этого как выяснилось, он является активным пептидным гормоном с потенциально важными физиологическими эффектами. Являясь частью проинсулина, С-пептид - это отдельная субстанция с биохимическими и физиологическими характеристиками, отличными от функций инсулина. Последние данные указывают, что С-пептид в диапазоне наномолярных концентраций специфически связывается с поверхностью клеток, вероятно с G-протеин связывающей поверхностью рецептора, с последующей активацией кальций-зависимых внутриклеточных сигнальных путей [4].

Связывание С-п с рецептором – стереоспецифично, и не наблюдается перекрестной реакции между инсулином, проинсулином, инсулиноподобным факторами роста I и II или нейропептидом Y. С- пептид стимулируя Na^+ - К $^+$ - АТФазу, приводит к активации эндотелиальной NO-синтазы. Экспериментальные и клинические данные также указывают, что введение С-пептида сопровождается приростом скорости кровотока в скелетных мышцах и коже [10], снижением клубочковой гиперfiltrации, уменьшением экскреции альбумина с мочой, и улучшением функ-

ции нервов у субъектов с 1 типом диабета, имеющих недостаток С-пептида, но не у здоровых лиц [11,12,13,14].

Также необходимо отметить кардиопротективное действие С-п: исследовалось его влияние на сердца крыс, подвергшиеся искусственной ишемии - реперфузии; отмечалось статистически значимое увеличение коронарного кровотока и развиваемого давления в левом желудочке, уменьшение инфильтрации миокарда полиморфноядерными лейкоцитами, увеличение базального уровня эндогенного оксида азота при сравнении с контрольной группой, получавших физиологический раствор [15].

Доказано, что С-п оказывает протективное действие на эндотелиальные клетки, находящиеся под воздействием гипергликемии, посредством ингибирования процессов эндотелиальной дисфункции [16]. На эндотелий острая и хроническая гипергликемия оказывает повреждающее действие посредством выброса продуктов перекисного окисления, приводящих к активации транскрипционного нуклеарного фактора κB и в конечном счете к продукции воспалительных медиаторов. *In vitro* С-п напрямую подавляет экспрессию молекулы клеточной адгезии сосудов 1 (VCAM-1), моноцитарного хемоаттрактантного протеина-1 (MCP-1) в культуре эндотелиоцитов аорты человека, вследствие снижения активации нуклеарного фактора - κB [17]. Также после добавления С-п уменьшалось влияние фактор некроза опухоли α - индуцированного апоптоза: в культуре клеток проксимальных канальцев почек опосредуемого количеством жизнеспособных клеток оказалось больше, чем в контрольной группе, что было обусловлено снижением активации нуклеарного фактора - κB [18].

Таким образом, существует возможность, что замещение С-пептида наряду с введением инсулина может предотвратить развитие или замедлить прогрессирование поздних осложнений сахарного диабета [4].

Влияние С-пептида на функцию почек

Влияние С-пептида на гломерулярную гиперфильтрацию, функциональный почечный резерв и протеинурию было исследовано у крыс со стрептозоцин - индуцированным диабетом. Введение человеческого С-пептида в течение 90 минут сопровождалось уменьшением клубочковой гиперфильтрации на 20%, улучшением функционального почечного резерва, подтвержденной увеличением СКФ после нагрузки глицином, а также значительным снижением (на 70%) потери белка с мочой, в сравнении с контрольной группой животных с СД. В другом двойном - слепом рандомизированном исследовании, пациенты с СД 1 типа получали подкожную инфузию инсулина с эквивалентным количеством С-пептида или только инсулина с помощью помпы в течение 4 недель. В группе, получавшей лечение С-пептидом, СКФ снизилась на 6%, в то время как, в группе, получавшей терапию только инсулином, не отмечено изменений в отношении СКФ. Более того, в группе «С-пептида» наблюдалось значительное снижение уровня альбуминурии по сравнению с контрольной. Предполагают, что С-пептид обладает способностью стимулировать почечную Na^+ - K^+ -

АТФазу и эндотелиальную оксид-азот-синтазу, что влияет на проницаемость и транспортную функцию гломерулярной мембраны, улучшает региональный кровоток почек, и возможно ведет к улучшению почечной функции при СД [4].

Так как клубочковая гиперфильтрация и гипертрофия гломерул развиваются одновременно, было проведено исследование на крысах со стрептозоцин-индуцированным диабетом для оценки морфологических изменений почек на ранней стадии ДН. Было выявлено статистически значимое увеличение объема клубочков на 33% в группе крыс с диабетом, получавших лечение плацебо, при сравнении с группой крыс без диабета, в то время как, в группе диабетических крыс, получавших инфузию С-п, объем клубочков не отличался от таковых у здоровых животных. Кроме того, введение С-п уменьшило развитие экспансии мезангиального матрикса на ранней стадии ДН в фазу постгипер- фильтрации [19].

Необходимо отметить, что в недавнем исследовании на крысах со стрептозоциновым диабетом было продемонстрировано, что диабет - индуцированная продукция трансформирующего фактора роста ρ (ТФР- ρ) в гломерулах предотвращается при введении С-п. Также, при исследовании подоцитов мышей *in vitro* было отмечено дозо-зависимое ингибирование ТФР- 3 - индуцированной продукции коллагена IV типа. Эти наблюдения способствуют пониманию механизма действия С-п на уменьшение экспансии мезангиального матрикса при диабете [19]. Данные находки совпадают с результатами наблюдений, когда после трансплантации поджелудочной железы у человека, отмечался обратный процесс экспансии мезангиального матрикса, что ранее приписывалось улучшению гликемического контроля [20]. Однако, предполагается, что эти изменения могут быть связаны с восстановлением уровня С-п после трансплантации [19].

При сравнении воздействия С-п и каптоприла на клубочковую гиперфильтрацию у крыс с экспериментальным СД1 без инсулинотерапии, отмечался одинаковый положительный эффект в обеих группах [21].

С-пептид и утилизация глюкозы

Ранние исследования эффектов С-пептида продемонстрировали, что супрафизиологические концентрации С-пептида увеличивали и пролонгировали гипогликемизирующее действие инсулина, у крыс с аллоксановым диабетом. Прямое исследование влияния С-пептида на транспорт глюкозы в скелетной мускулатуре в условиях *in vitro* показали, что человеческий С-пептид способен стимулировать транспорт 3-0-метилглюкозы в культивированных человеческих мышечных волокнах дозо-зависимым эффектом. Данный эффект отмечался в мышечных волокнах как здоровых субъектов, так и больных СД 1 типа, и проявлялся посредством механизма независимого от активации инсулинового рецептора и рецептора тирозин-киназы. Прямое измерение поглощения глюкозы в мышцах предплечья во время введения С-пептида пациентам СД 1 типа подтвердило увеличившуюся утилизацию глюкозы всего тела по данным исследования эугликемического

клампа, именно как следствие увеличившегося употребления глюкозы мышцами, а не ингибирования продукции глюкозы печенью [1,4].

Таким образом, относительно значимый стимулирующий эффект С-пептида на утилизацию глюкозы в экспериментах *in vitro* и на животных и, в меньшей степени у людей (при краткосрочных исследованиях, но не при пролонгированном введении С-пептида), обусловлен воздействием на NO-синтазу. Последнее объясняется блокирующим эффектом вводимого Ы-монометил-Ь-аргинина С- пептид-индуцированной утилизации глюкозы [4,22].

Позднее в исследовании N. M. Al-Rasheed et al. было продемонстрировано, что С-п как и инсулин стимулирует активацию PPAR γ (peroxisome proliferator - activated receptor γ) в клетках проксимальных канальцев почек опосредуемо. Оба вещества оказывают концентрационно-зависимую индукцию на транскрипционную активность PPAR γ лиганднезависимым способом. При этом, при обработке клеточной культуры токсином Bordetella Pertusis были блокированы эффекты воздействия С-п на PPAR γ , но не инсулина [23,24].

С-пептид и PPAR γ .

PPAR γ (peroxisome proliferator - activated receptor γ) - пероксисомальный активируемый пролифератором гамма рецептор представляет собой ядерный рецептор, который выполняет регуляторную функцию в процессах дифференцировки клеток, в основном адипоцитов. Этот рецептор также экспрессируется в других клетках, включая мышечные, эндотелиальные клетки, клетки гладкой мускулатуры сосудов, моноцитов и макрофагов [25], а также мезангиальных клетках почек [26].

Следовательно, ожидаемые эффекты активации PPAR γ С-пептидом можно проследить на примере механизма действия группы пероральных сахароснижающих препаратов - сенситайзеров (тиазолидиндиенов или глитазонов).

Тиазолидиндионы являются селективными агонистами ядерных рецепторов PPAR γ , которые регулируют транскрипцию генов, вовлеченных в контроль за продукцией, транспортом и утилизацией глюкозы периферическими тканями [27,28]. Глитазоны непосредственно улучшают чувствительность тканей к инсулину [25], регулируют активность инсулина и метаболизм липидов, повышают инсулиноопосредованную утилизацию глюкозы мышцами [29,30] и жировой тканью, предположительно за счет снижения уровня свободных жирных кислот, что приводит

к стимуляции транспорта глюкозы, слегка тормозят печеночную продукцию глюкозы [31].

Кроме того, агонисты PPAR γ наряду с ингибиторами АПФ эффективно снижали уровень протеинурии и было морфологически установлено уменьшение повреждения гломерулярного и канальцевого аппарата почек у крыс с моделью хронической болезни почек при СД2 с ожирением [32].

В исследовании Omasu F. et al. Продолжительный прием пиоглитазона предотвращал прогрессирование ХПН, посредством снижения уровня протеинурии и экспрессии почечного активатора плазминогена I, а также ингибированием почечного фиброза у крыс с моделью ХБП с длительно персистирующей, тяжелой протеинурией. При оценке степени почечного фиброза сравнивалось содержание общего коллагена в тубулоинтерстиции нефробиоптата крыс, разделенных на группы, получавших лечение пиоглитазоном, кандесартаном и плацебо [33]. Имеются сообщения о защитном эффекте глитазонов на подоциты при прогрессирующем гломерулосклерозе с протеинурией [33,34] и прямом местном нефропротективном действии на функцию мезангиоцитов [26]: антифибротический эффект в клетках проксимальных канальцев человеческой почки в присутствии высокой концентрации глюкозы проявлялся посредством уменьшения концентрации TGF- β , торможением продукции экстрацеллюлярного матрикса, в частности, фиброектина [35], а предотвращение апоптоза подоцитов также снижением уровня TGF- β и восстановлением экспрессии ингибитора цикла и н-зависимой киназы [36].

Также, необходимо отметить, что активация PPAR γ снижает уровень лептина плазмы, несмотря а увеличение массы жировой ткани [30]. Лептин – эрмон, участвующий в формировании чувства насыщения. Предполагается развитие резистентности лептину с его гиперпродукцией у больных с ожирением. Обладая рядом патогенных действий, в сновном являясь индуктором органного фиброгеза, лептин повреждает органы - мишени - миокард, сосудистую стенку и почечную ткань. Под эдействием избытка лептина активируется локально-почечная экспрессия трансформирующего фактора роста- β и рецепторов к нему на мембране мезангиоцитов и эндотелиоцитах [37].

Последние данные позволяют выдвинуть гипотезу о механизме нефропротективного эффекта - п, в основе которого также лежит активация PPAR γ .

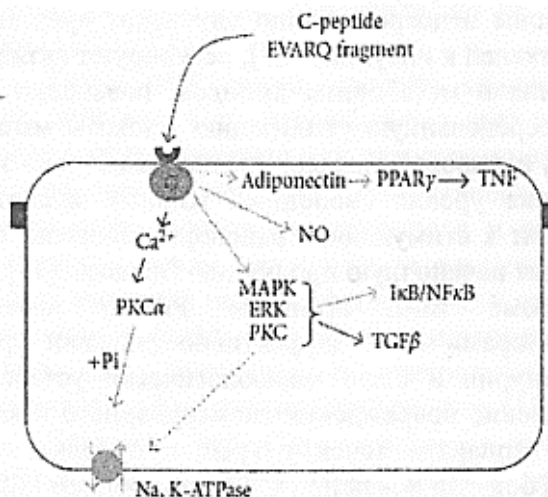


Схема 1 - Демонстрация эффектов С-пептида на почечные каналцы.

С-терминальный фрагмент С-пептида связывается с мембранным G-белком - связанным рецептором булярных клеток. В результате активации ПК-С возрастает внутриклеточная концентрация ионов кальция, что ведет к активации натрий-калиевой АТФ-азы. Совместно с этим природные внутриклеточные киназы в результате влияют на активацию или ингибирование медиаторов воспаления. Зеленым цветом отмечена активация, красным - ингибирование. Стрелки с тасириной линией - предполагаемое патогенетическое действие [Rebsomen L. et al., 2008].

Таким образом, С-пептид, являясь основным компонентом нефропротективного эффекта ТФОК, в будущем окажется одним из основных препаратов, [ряду с инсулинами, необходимыми для компенсации СД и профилактики микроваскулярных осложнений].

Литература:

1. С-пептид. <http://www.nisbiotech.ru>.
2. Старкова Н.Т. Клиническая эндокринология // Санкт-Петербург. - «Питер». - 2002. - глава 5. Заболевания островкового аппарата поджелудочной железы. - С. 208-289.
3. Балаболкин М.И., Клебанова Е.М., Кремская В.М. Дифференциальная диагностика и лечение эндокринных заболеваний: Руководство. - Москва «Медицина». - 2002. - глава 4 Синдром гипергликемии - сахарный диабет.-С. 345-461,
4. Wahren J., Ekberg K., Johansson J. et al. Role of c-peptide in human physiology // American Journal Physiology Endocrinology Metabolism. - 2000. - №5. - Vol. 278-P. E759- E768.
5. Лейкок Дж.Ф., Вайс П.Г. Основы эндокринологии // Москва. - «Медицина». - 2000. - С. 26-41.
6. Rigler R., Pramanik A., Jonasson P. et al. Specific binding of proinsulin C-peptide to human cell membranes // PNAS Proceedings of the National Academy of Sciences of the USA.- 1999. -№23. - vol. 96.-P. 13318-13323.
7. Maestroni A., Ruggieri D., DeFAntonio G. et al. C-peptide increases the expression of vasopressin-activated calcium-mobilizing receptor gene through a G protein-dependent pathway // European Journal of Endocrinology. - 2005.-vol. 152.-P. 135-141.
8. Luppi P., Geng X., Cifarelli V. et al C-peptide is internalised in human endothelial and vascular smooth muscle cells via early endosomes // Diabetologia. - 2009. - vol. 52. - P. 2218-2228.

9. Zierath J.R., Handberg A., Tally M. et al. C-peptide stimulates glucose transport in isolated human skeletal muscle independent of insulin receptor and tyrosine kinase activation // Diabetologia.- 1996/ - vol. 39,- P. 306
10. Forst Th., Kunt Th., Pohlmann Th. et al. Biological activity of C-peptide on the skin microcirculation in patients with insulin-dependent diabetes mellitus // J. Clin. invest. - 1998. - Vol. 101. - №10.- P. 2036-2041.
11. Cotter M.A., Ekberg K., Wahren J.,Cameron N.E. Effects of proinsulin C-peptide in experimental diabetic neuropathy // Diabetes. - 2003. - Vol. 52. - P. 1812-1817.
12. Johansson B.L., Borg K, Fernqvist-Forbes E. Et al. Beneficial effects of C-peptide on incipient nephropathy and neuropathy in patients with Type 1 diabetes mellitus // Diabet Med. - 2000,-vol. 17,-№3,-P. 181-189.
13. Arun V. Krishnan, Matthew C. Kieran. Altered nerve excitability properties in established diabetic neuropathy //Brain.-2005.-vol. 128. -№5.-P. 1178-1187.
14. Ekberg K., Brismar T., Johansson Bo-L. et al. C- Peptide Replacement Therapy and Sensory Nerve Function in Type 1 Diabetic Neuropathy // Diabetes Care. - 2007. - vol. 30. - P. 71-76.
15. Young L.H., Ikeda Y., Scalia R. et al. C-peptide exerts cardioprotective effects in myocardial ischemia-reperfusion // Am J Physiol Heart Circ Physiol. - 2000,-vol. 279.-P. H1453-1459.
16. Johansson B.L., WahrenJ., Pernow J. C-peptide increases forearm blood flow in patients with type 1 diabetes via a nitric oxide-dependent mechanism // Am J Physiol Endocrinol Metab. - 2003. - vol. 285. - P. E864-E870.

НАУКА И НОВЫЕ ТЕХНОЛОГИИ, № 6, 2012

17. Luppi P., Cifarelli V., Tse H. Human C-peptide antagonizes high glucose-induced endothelial dysfunction through the nuclear factor-κ B // Diabetologia. - 2008.- vol. 51. -P. 1534-1543.
18. Al-Rasheed N.M., Willars G.B., Brunskill N.J. C- Peptide signals via Gi to Protect against TNF-α-mediated apoptosis of opossum kidney proximal tubular cells // J Am Soc Nephrol - 2006. - vol. 17. - P. 986-995.
19. Bjorn Sarmegard, Stefan H. Jacobson, Georg Jaremko et al. C-peptide prevents glomerular hypertrophy and mesangial matrix expansion in diabetic rats // Nephrology Dialysis Transplantation. - 2005. - №3. - Vol. 20-P. 532-538.
20. Fioretto P., Steffes M.W., Sutherland E.R. et al. Reversal of lesions of diabetic nephropathy after pancreas transplantation //The New England Journal of Medicine. - 1998. - №2. - Vol. 339- P.69-75.

21. Bjorn Samnegard, Stefan H. Jacobson, Bo-Lennart Johansson et al. C-peptide and captopril are equally effective in lowering glomerular hyperfiltration in diabetic rats // *Nephrology Dialysis Transplantation*. - 2004. - №6. - Vol. 19- P. 1385-1391.
22. Rebsomen L., Khammar A., Raccah D. et al. C- peptide effects on renal physiology and diabetes // *Experimental Diabetes Research*. - 2008. - article ID 281536. - P.1-5.
23. AL-Rasheed N.M., Chana R.S., Baines R.J. et al. Ligand-independent activation of peroxisome proliferator-activated receptor- γ by insulin and C-peptide in kidney proximal tubular cells // *The Journal of Biological Chemistry*. - 2004. - №48. - Vol.279-P.49747-49754.
24. Hills C.E., Brunskill N.J., Squires P.E. C-peptide as a therapeutic tool in diabetic nephropathy // *Am. J. Nephrol.* - 2010. -vol-31. -P. 389-397.
25. Под редакцией Ройтберга Г.Е. Метаболический синдром: Москва «МЕДпресс-информ». -2007. - 223 с.
26. Hall Ph. M. Prevention of progression in diabetic nephropathy // *Diabetes Spectrum*. - 2006. - Vol.19. - №1. - P. 18-24.
27. Дедов И.И., Шестакова М.В. Инкретины: новая веха в лечении сахарного диабета 2-го типа // *М.* - 2010.-89 с.
28. Под ред. Дедова И.И., Мельниченко Г.А. Рациональная фармакотерапия заболеваний эндокринной системы и нарушений обмена веществ // Москва «Литерра». - 2008. - с. 20.
29. Колуэлл Дж. А. Сахарный диабет. Новое в лечении и профилактике // Москва «БИНОМ. Лаборатория знаний». - 2007. - 288 с.
30. Larsen Ph. J., Jensen P.B., Sorensen R.V. et al. Differential influences of peroxisome proliferator-activated receptors γ and α on food intake and energy homeostasis // *Diabetes*. - 2003. - vol. 52. - P.2249.
31. Питерс-Хармел Э., Матур Р. Сахарный диабет. Диагностика и лечение // Москва. - «Практика». - 2008. - 494 с.
32. Baylis C., Atzpodien E., Freshour G, Peroxisome proliferator-activated receptor γ agonist provides superior renal protection versus angiotensin-converting enzyme inhibition in a rat model of type 2 diabetes with obesity // *The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*. - 2003. - Vol.307. - №3. - P. 854-860.
33. Omasu F., Oda T., Yamada M. et al. Effects of pioglitazone and candesartan on renal fibrosis and the intrarenal plasmin cascade in spontaneously hypercholesterolemic rats // *Am. J. Physiol. Renal Physiol.* - 2007. - vol. 293. - P. F1292-F1298.
34. Hua-Feng Liu, Li-Qin Guo, Yu-Ying Huang. Thiazolidinedione attenuate proteinuria and glomerulosclerosis in Adriamycin-induced nephropathy rats via slit diaphragm protection // *Nephrology*. - 2010.- vol. 15.- P. 75-83.
35. Panchapakesan U., Sumual S., Pollock C.A. et al. PPAR γ agonists exert antifibrotic effects in renal tubular cells exposed to high glucose // *Am. J. Physiol. Renal Physiol.* - 2005. - vol. 289. - P. F1153-F1158.
36. Kanjanabuch T., Ma L-J, Chen J., Pozzi A. PPAR- γ agonist protects podocytes from injury // *Kidney International*. -2007.-vol. 71.-P. 1232-1239.
37. Сагинова Е.А., Галлямов М.Г., Северова М.М. Современные представления о поражении почек при ожирении // *Клиническая нефрология*. -2010.- №2. -С.66 - 71.

Рецензент: д.м.н. Рахимбекова Г.А.