

**Олександр Нагорний***

Старший викладач

Національний медичний університет імені О. О. Богомольця

01601, бульв. Т. Шевченка, 13, м. Київ, Україна

<https://orcid.org/0000-0002-8271-5151>**Володимир Ліходієвський**

Кандидат медичних наук, асистент

Національний медичний університет імені О. О. Богомольця

01601, бульв. Т. Шевченка, 13, м. Київ, Україна

<https://orcid.org/0000-0002-7596-1207>**Морфологічні особливості ураження клубочків нирок при експериментальному цукровому діабеті та їх корекція шляхом гальмування клітинних протеїніназ****Анотація**

Актуальність. Діабетична нефропатія належить до критичних ускладнень, що суттєво погіршує якість життя пацієнтів, призводить до втрати працездатності та високої летальності. Сучасні наукові тренди демонструють перехід від класичного підходу, зосередженого виключно на нормалізації рівня глюкози, до розробки комплексних стратегій профілактики, які базуються на блокуванні патогенетичних механізмів безпосередньо на молекулярному рівні.

Мета. Визначити вплив інгібітора протеїніназ (сорафенібу) на гістологічну структуру нирки при експериментальному моделюванні цукрового діабету другого типу та його лікуванні.

Матеріали та методи. Проведено експериментальне дослідження на лабораторних тваринах (щурах) із моделюванням діабету шляхом використання гіперкалорійної, високожирової дієти протягом 150 діб та подальшої індукції цукрового діабету стрептозотоцином. Тварини були розділені на такі дослідні групи та підгрупи: I група – нормокалорійна дієта; II група – моделювання діабету, підгрупа IIa (лікування плацебо); IIb (лікування сорафенібом), IIc (лікування інсуліном), IIд (лікування інсуліном і сорафенібом). Тривалість лікування після індукції діабету становила 30 діб. Нирки тварин забирали для загальногістологічного і морфометричного дослідження. Парафінові зрізи забарвлювали гематоксиліном-еозинном, підраховували площу ниркових тілець, площу клубочків, питому кількість клітин у складі клубочка.

Результати. У тварин експериментальних підгруп IIa, IIb, IIc відзначалися помірні зміни переважно у клубочках у вигляді збільшення їх площі, у порівнянні із інтактними тваринами. Для тварин IIa групи більше була характерна наявність як облітерованих, так і розширених капілярів у складі петель клубочків. Для тварин підгруп IIb та IIc поруч із збільшенням у розмірах, відзначалося розширених капілярних петель. Гістологічна структура та морфометричні параметри клубочків нирок у тварин підгрупи IIд наближалися до таких у тварин I групи. Виявлені у тварин підгруп IIa, IIb, IIc морфологічні зміни були характерними для початкових стадій діабетичної нефропатії і свідчили як про здавлення капілярів за рахунок розширення мезангіуму, так і перерозширення інших капілярів внаслідок гіперфільтрації.

Висновки. Застосування інгібітора протеїніназ сорафенібу як доповнення до стандартної схеми інсулінотерапії попереджало появу характерних для діабетичної нефропатії ознак ураження ниркових клубочків.

Ключові слова: діабетична нефропатія; інгібітори протеїніназ; сорафеніб; мезангіум клубочка; сигнальні шляхи.

Приклад цитування:

Nahorny O, Likhodievskiy V. Morphological features of renal glomerular injury in experimental diabetes mellitus and their correction through the inhibition of cellular protein kinases. Med Sci Ukr. 2026;22(2):40–47. DOI: <https://doi.org/10.32345/2664-4738.2.2026.05>

*Автор-кореспондент (doctorsanches94@gmail.com)

ВСТУП

Діабетична нефропатія є одним із найбільш грізних та клінічно значущих ускладнень цукрового діабету, що виступає провідною причиною інвалідизації, суттєвого зниження якості життя та високого рівня смертності пацієнтів у всьому світі. Традиційний підхід до профілактики цього стану тривалий час базувався виключно на інтенсивному контролі рівня глікемії, проте накопичені клінічні дані свідчать, що цього недостатньо для того, щоб повністю зупинити прогресування ниркової недостатності та запобігти фібротичній трансформації паренхіми органа. У зв'язку з цим у сучасній патофізіології відбувся суттєвий зсув парадигми від суто глюкозоцентричної моделі до пошуку та розробки патогенетично обґрунтованих тактик таргетного впливу на молекулярні й клітинні каскади ураження нирок. Хронічна гіперглікемія запускає складний каскад внутрішньоклітинних сигнальних шляхів, ключову роль у яких відіграє надмірна активація протеїнкіназ, що індукує оксидативний стрес, ендотеліальну дисфункцію та експансію позаклітинного матриксу. Дослідження морфологічних особливостей ураження ниркових клубочків за умов моделювання цукрового діабету другого типу та пошук засобів їх медикаментозної корекції за допомогою інгібіторів клітинних протеїнкіназ є актуальним завданням сучасної фундаментальної медицини, оскільки може відкрити нові перспективи для створення комбінованих терапевтичних схем захисту нирок.

Аналіз наукової літератури останніх років демонструє глибокий інтерес дослідників до вивчення конкретних молекулярних механізмів, які опосередковують пошкодження ниркової тканини при цукровому діабеті. Так, Н. Xu *et al.* [1] у своїй роботі детально охарактеризували роль сигнального шляху ERK1/2 при цукровому діабеті, вказавши на його патогенетичне значення та терапевтичний потенціал як мішені для зниження клітинного стресу. Досліджуючи цей же каскад, Y. Hu *et al.* [2] дійшли висновку, що активація сигнального шляху RAF/MEK/ERK у тубулярному епітелії безпосередньо стимулює процеси епітеліально-мезенхімального переходу, посилюючи фіброзування паренхіми. С. Lavozy *et al.* [3] у своєму експериментальному дослідженні встановили, що блокада рецепторів VEGFR2 дозволяє суттєво зменшити ступінь пошкодження нирок при діабетичній нефропатії за рахунок пригнічення патологічного ангіогенезу та нормалізації проникності гломерулярного бар'єру. Важливе значення стану мезангіуму приділили L. Feng *et al.* [4], які довели, що проліферація мезангіальних клітин та надмірний синтез матриксу під впливом протеїнкіназ становлять морфологічну основу ранніх гломерулярних змін. На системному рівні S. Hu *et al.* [5] сформували перелік

терапевтичних мішеней, зазначивши, що саме молекулярне таргетування внутрішньоклітинних кіназ є найбільш перспективним вектором подолання резистентності до стандартної терапії.

Сорафеніб як мультикіназний інгібітор, що пригнічує ключові компоненти шляхів RAF/MEK/ERK, VEGFR та PDGFR, становить інтерес щодо вивчення впливу на патогенетичні ланки діабетичних ускладнень. Зокрема, К. Usenko *et al.* [6] у своїх експериментах виявили, що фармакологічна блокада протеїнкіназ за допомогою сорафенібу в комбінації з інсуліном ефективно запобігає патологічній експресії факторів росту VEGF та HIF-1 α , знижуючи рівень нейродегенерації при ретинопатії. Також у роботі К. Usenko *et al.* [7] продемонстрували, що використання сорафенібу суттєво зменшує активацію глії та пригнічує проліферативні процеси, викликані тривалим метаболічним стресом. Окрім того, Y. Chen *et al.* [8] підтвердили високу біологічну ефективність новітніх наночастинкових форм сорафенібу у збереженні гістологічної структури тканин за умов експериментального діабету.

Перспективність використання інших інгібіторів кіназ для захисту нирок підтверджується паралельними дослідженнями. Зокрема, J. Wang *et al.* [9] у моделі діабету на щурах довели, що застосування селективного інгібітора протеїнкінази C α і β здатне зупинити прогресуюче зниження функції нирок та суттєво зменшити вираженість морфологічних змін у клубочках. Водночас X. Zhu *et al.* [10] встановили, що комбіноване використання мультикіназного інгібітора дазатинібу з кверцетином захищає нирки від діабетичного ураження шляхом активації автофагії та відновлення структури подоцитів, що прямо корелює із покращенням загальних гістологічних параметрів органа. К. Matoba [11] у своєму дослідженні визначив, що пригнічення Rho-асоційованої протеїнкінази (ROCK) забезпечувало стабілізацію архітектоніки гломерулярних капілярів на тканинному рівні.

Ціль дослідження полягала у визначенні характеру та ступеня морфологічних змін ниркових клубочків щурів при довготривалому моделюванні цукрового діабету 2-го типу та в оцінці ефективності їхньої терапевтичної корекції за допомогою ізолюваного та поєднаного з інсуліном застосування мультикіназного інгібітора сорафенібу.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Експериментальне дослідження проводили на щурах-самцях лінії Вістар, віком 3 місяці, що утримувалися за стандартних умов експериментальної клініки-віварію з температурою повітря 20-24 °C та відносною вологістю 45-65 %, за природної тривалості світлового дня і вільного доступу до води та їжі. Усі експериментальні процедури,

маркування, утримання та догляд проводилися у відповідності до Directive 2010/63/EU of the European Parliament and of the Council [12] та згідно з нормами Law of Ukraine No. 3447-IV [13]. Протокол дослідження був розглянутий та схвалений Комісією з питань біоетичної експертизи та етики наукових досліджень при НМУ імені О.О. Богомольця (№204 від 23.03.2026). Розрахунок обсягу вибірки було проведено за допомогою програмного забезпечення G*Power v.3.1.9.7 (Heinrich Heine University Düsseldorf) з використанням статистичного тесту ANOVA: Fixed effects, omnibus, one-way для порівняння середніх значень між 5 групами. Для power-аналізу було прийнято рівень значущості $\alpha = 0,05$ та статистичну потужність 80 %.

Дослідних тварин розподіляли на групи методом простої рандомізації. Перед початком дослідження всім щурам присвоїли індивідуальні номери шляхом маркування на хвості. За допомогою генератора випадкових чисел (функція RANDBETWEEN, MS Excel) тварин було рандомізовано на такі групи: I ($n = 9$, нормокалорійна дієта) – до та після досягнення 3 місячного віку отримувати стандартний гранульований корм (ПК 120-1, ПП «Резон», Україна). Даний корм містив 3295 ккал на кілограм, 23 % сирого протеїну, 6,6 % клітковини, 6 % жиру. II ($n = 36$, висококалорійна дієта, індукція інсулінорезистентності) – після досягнення 3 місячного віку, отримували протягом 150 днів висококалорійний корм, збагачений жирами та фруктозою, який містив 5260 ккал на кілограм та мав вищий вміст жирів (56,7 %). По закінченні даного терміну тварини отримували одноразову внутрішньоочеревинну ін'єкцію стрептозотину у дозі 25 мг/кг, після чого протягом 30 діб вони продовжували отримувати висококалорійне харчування та були розділені на підгрупи: IIa ($n = 9$, лікування плацебо) – щоденно отримували по 5 мл фізіологічного розчину 1 раз на добу перорально; IIb ($n = 9$, сорафеніб) – отримували перорально суспензію сорафенібу у 5 мл фізіологічного розчину в дозі 50 мг/кг (Sorafenib, Cipla, Індія); IIc ($n = 9$, інсулін) – отримували інсулін ультракороткої дії внутрішньоочеревинно в дозі 30 IU/кг (Актрапід НМ, Novo Nordisk, Данія) через день; IId ($n = 9$, сорафеніб + інсулін) – отримували інсулін і сорафеніб за протоколами підгруп IIb і IIc.

На 180 день всіх тварин виводили з експерименту шляхом передозування тіопенталу (75 мг/кг, внутрішньоочеревинно). Для світлооптичного дослідження забирали фрагменти нирки, фіксували шляхом занурення у 10 % забуферений формалін (Ph 7,2 PBS, Sigma-Aldrich, США) протягом 72 годин, зневоднювали у батареї ізопропілового спирту зростаючої концентрації, заливали у парапласт (Paraplast+ McCormick, США). Виготовляли зрізи на мікротомі Accu-cut Sakura SRM-200

(Sakura, США). Отримані зрізи забарвлювали гематоксином та еозином. Зафарбовані мікропрепарати фотографували на мікроскопі MicroMed Evolution ES-4130 (MicroMed, КНР) з програмним забезпеченням для аналізу біомедичних зображень ImageJ ver. 1.50 (NIH, США). Для морфометричного аналізу на випадково обраних полях зору обраховували показники площі ниркового тільця, площі клубочка, показник питомої кількості клітин у складі клубочків. Отримані числові дані аналізували на нормальність розподілу критерієм Д'Агостіно-Пірсона. Для міжгрупового порівняння використовували критерії Крускала-Волліса у статистичному пакеті Prizm ver 11.0.0 (GraphPad, США). Статистично достовірними вважали відмінності при значенні $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ОБГОВОРЕННЯ

При світлооптичному дослідженні зрізів, забарвлених гематоксином і еозином у тварин I групи (нормокалорійна дієта) відзначалося збереження гістоархітекτονіки органа, що складався із паренхіми та стромы. Паренхіма органа була представлена нирковими тільцями та канальцями, що належали до різних відділів нефрону (Рис. 1А). Ниркові тільця склалися із клубочків капілярів та капсули. Наявний чітко видимий, широкий сечовий простір. Капсула у вигляді тонкої смужки, має округлу форму, представлена плоскими епітеліоцитами. На поперечному перерізі просвіт капілярів округлої або трикутної форми, чітко візуалізувався. Виявлялися канальці різного діаметру. Епітеліоцити канальців мали еозинофільну, рівномірно профарбовану цитоплазму та центрально розташоване ядро. В деяких канальцях епітеліоцити мали облямівку на поверхні, що відповідало мікроворсинкам епітеліоцитів проксимального канальця.

У тварин IIa підгрупи (висококалорійна дієта, індукування діабету, лікування плацебо) гістоархітектоніка органа була збережена аналогічно до попередньої групи: до складу паренхіми нирки входили ниркові тільця, канальці різних діаметрів. Ниркові тільця склалися із капсули та клубочка капілярів. Клубочки помітно збільшені. На відміну від тварин I групи, у даній групі тварин більшість клубочків або містили капіляри без чітко видимого простору (Рис. 1В) або мали розширені, збільшені у діаметрі капіляри у складі петель клубочка (Рис. 1С). Мезангіум у вигляді гомогенної маси містив помірну кількість клітин. Канальці містили еозинофільно забарвлені злуцнені епітеліоцити.

У тварин IIb підгрупи (висококалорійна дієта, індукування діабету, лікування сорафенібом) структура нирки була збережена і мала паренхіму, що складалася із ниркових тілець та канальців, що відповідали різним відділам нефрону. У більшій половині ниркових тілець був чітко видимий

сечовий простір по периферії клубочка. Більшість клубочків збільшені, із звуженим сечовим простором, склалися із капілярів, із звуженим просвітом, більше половини капілярів не мали чітко видимого просвіту (Рис. 1D). Кількість клітин у складі мезангіума була помірною, проте, відзначалася нерівномірність розподілу клітин у складі клубочка із наявними безклітинними зонами. Канальці містили еозинотично забарвлені зрушені епітеліоцити. У тварин Іс підгрупи (висококалорійна дієта, індукування діабету, лікування інсуліном) структура нирки була подібна до такої у попередній підгрупі, із збільшеними у розмірах клубочками, проте, більше капілярів у складі клубочків мали видимий просвіт округлої або лінійної форми в залежності від їх орієнтації до площини зрізу. Деякі з клубочків

містили петлі із розширеними капілярами (Рис. 1Е). Клубочки мали чітко видимий сечовий простір та капсулу, що складалася з плоских епітеліоцитів. Мезангіум із гомогенним світло-рожевим забарвленням мав помірну кількість клітин, що були розподілені рівномірно. У тварин ІІd підгрупи (висококалорійна дієта, індукування діабету, лікування інсуліном та сорафенібом) структура нирки була збережена. Ниркові тільця звичайного розміру, містили клубочки, що були чітко відмежовані від капсули сечовим простором. Клубочки мали чітко видимий сечовий простір та капсулу, що складалася з плоских епітеліоцитів (Рис. 1F). Мезангіум із гомогенним світло-рожево забарвленим матриксом мав помірну кількість клітин, що мали рівномірне розташування.

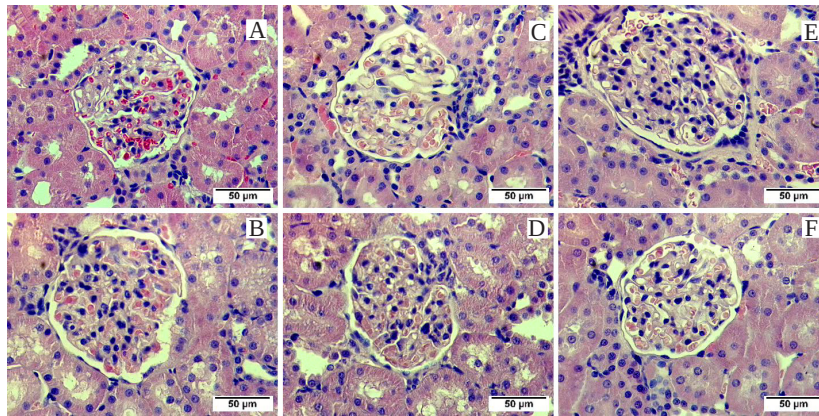


Рисунок 1. Гістологічна структура ниркових тілець щурів різних груп

Примітка: А – І група; В, С – ІІа підгрупа (індуція діабету, лікування плацебо); D – ІІb підгрупа (індуція діабету, лікування сорафенібом); Е – ІІс підгрупа (індуція діабету, лікування інсуліном); F – ІІd підгрупа (індуція діабету, лікування інсуліном, сорафенібом). Забарвлення гематоксином і еозином

Джерело: створено авторами

Морфометричні дослідження показали, що показник площі ниркового тільця статистично значуще відрізнявся у тварин різних досліджуваних груп та підгруп ($p < 0,001$) (Таблиця 1). Причому, при міжгруповому порівнянні даний показник у щурів ІІа, ІІb ІІс підгруп був статистично достовірно вищим за аналогічний показник у тварин І групи. Показник площі ниркових тілець у підгрупі ІІd (комбіноване

лікування) достовірно не відрізнявся від такого у тварин І групи. Показник площі клубочка мав аналогічну до показника площі ниркових тілець динаміку в групах. При міжгруповому порівнянні у щурів ІІа, ІІb, ІІс підгруп він був значуще вищим за аналогічний показник у тварин І групи. Показник площі клубочка у підгрупі ІІd (комбіноване лікування) достовірно не відрізнявся від такого у тварин І групи.

Таблиця 1. Морфометричні показники ниркових тілець тварин різних експериментальних груп

Групи/підгрупи тварин, параметри	Площа ниркового тільця, мкм ² медіана, (25-75 % перцентиль)	Площа клубочка, мкм ² медіана, (25-75 % перцентиль)	Питома кількість клітин, одиниць на 1000 мкм ²
I	7,856 (6,216-8,750)	6,636 (5,327-7,738)	7.1 (6.4-7.9)
IIa (плацебо)	9,487 (8,333-10,716)*	8,011 (7,343-8,903)*	6.8 (6.4-7.5)
IIb (сорафеніб)	9,741 (8,617-11,770)*	7,724 (6,694-9,280)*	6.6 (6.2-7.4)
IIc (інсулін)	9,572 (7,927-11,218)*	7,953 (6,575-9,218)*	7.4 (7.0-8.0)
IIId (інсулін+сорафеніб)	7,235 (6,604-8,123)	6,137 (5,571-7,062)	7.4 (6.6-8.0)

Примітка: * – $p < 0,05$ при порівнянні з тваринами І групи

Джерело: складено авторами

Показник питомої кількості клітин у тварин значуще не відрізнявся у тварин різних груп та підгруп ($p > 0,05$ для усіх попарних порівнянь). Таким чином, в умовах експериментального моделювання цукрового діабету у щурів спостерігалось статистично значуще збільшення площі ниркових тілець і клубочків у підгрупах IIa (плацебо), IIb (сорафеніб) та IIc (інсулін) порівняно з тваринами I групи ($p < 0,05$). Найбільш виражені зміни з наявністю як облітерованих, так і розширених капілярних петель відзначалися в групі плацебо. Монотерапія сорафенібом або інсуліном частково модифікувала характер гломерулярних змін, але не запобігала гіпертрофії клубочків. Лише комбіноване застосування інсуліну та сорафенібу (підгрупа IIд) дозволило утримати морфометричні параметри ниркових тілець і клубочків на рівні, що статистично не відрізнявся від тварин I групи, з рівномірним розподілом клітин у мезангіумі та збереженням нормальної архітекτονіки гломерулярних капілярів.

Виявлені морфологічні зміни у підгрупах тварин II групи спостерігалися більшою мірою в клубочках та меншою мірою торкалися каналцевої частини нефронів. За своєю інтенсивністю зміни у клубочках можна вважати помірними, що пояснюється відносно нетривалим часом експерименту та може розцінюватися як початкові прояви діабетичної нефропатії. Ці зміни відповідають раннім стадіям захворювання – категорії Class I (потовщення гломерулярної базальної мембрани) та Class IIa/IIb (легка або помірна мезангіальна експансія) відповідно до сучасної класифікації Renal Pathology Society, яка залишається основним інструментом для гістопатологічної оцінки діабетичної нефропатії, що було описано Н. Qasim *et al.* [14]. Автори Н. Thomas & А. Ford Versypt [15] у своєму огляді детально проаналізували патофізіологію мезангіальної експансії, підкресливши роль біомеханічного стресу, сигнальних шляхів (TGF- β , MAPK) та накопичення позаклітинного матриксу як ключових механізмів ранніх гломерулярних змін при діабетичній нефропатії. На підтвердження цього, для тварин експериментальних підгруп IIa, IIb та IIc характерним є збільшення розмірів ниркових тілець за рахунок гіпертрофії клубочків при відносно збереженому сечовому просторі. Разом із наявністю розширених капілярних петель, це може мати функціональний еквівалент у вигляді гіперфільтрації, що характерно для ініціальних проявів діабетичної нефропатії. Механізм даного явища пов'язаний із тим, що розвиток гіперглікемії та посилена внаслідок цього реабсорбція глюкози й натрію в проксимальному каналці призводить до зменшення доставки іонів натрію та хлору до клітин щільної плями. Це спричиняє пригнічення тубулогломерулярного зворотного зв'язку, зниження продукції аденозину та відносно розширення

приносної артеріоли, що в кінцевому підсумку посилює гломерулярну гіперфільтрацію. Автори Y. Yang & G. Xu [16] у своїй роботі зазначили, що цей процес з часом призводить до гломеруломегалії, механічного стресу на мезангіальні клітини та подоцити, сприяючи прогресуванню захворювання.

Разом із цим, були виявлені ознаки звуження та облітерації просвітів капілярів у складі клубочків, найбільш виражені у підгрупах IIa та IIb, що, ймовірно, відбулося за рахунок розширення мезангіума. Дослідники V. Natesan & S. Kim [17] у огляді ризик-факторів, прогресування та механізмів діабетичної нефропатії підкреслили, що гіперглікемія індукує активацію протеїніназ, оксидативний стрес та надмірне накопичення компонентів позаклітинного матриксу – таких як фібронектин, ламінін і колаген – у мезангіумі, що призводить до мезангіальної експансії та механічного здавлення капілярних петель клубочків. Враховуючи відсутність статистично значущих змін у питомій кількості клітин у складі клубочків, розширення мезангіального простору в експериментальних підгрупах IIa та IIb, ймовірно, зумовлене переважним накопиченням неклітинного матриксу, хоча остаточне підтвердження цього механізму потребує додаткових імуногістохімічних та електронно-мікроскопічних досліджень.

Ефективність інсулінотерапії (група IIc) проявилася частковим збереженням візуальних просвітів капілярів, що пояснюється зниженням прямої цитотоксичної дії гіперглікемії на ендотелій та мезангіоцити. Проте лише контроль глікемії не зупиняв збільшення площі клубочків, що підтверджує обмеженість такого глюкозоцентричного підходу: навіть при нормалізації цукру в крові запущені каскади внутрішньоклітинної сигналізації продовжують стимулювати синтез матриксу та гіпертрофію. D. Viggiano [18] показав, що інтенсивний глікемічний контроль уповільнює, але не зупиняє прогресування діабетичної нефропатії, оскільки значна частина патологічних механізмів (запалення, фіброз, ендотеліальна дисфункція та накопичення матриксу) продовжує діяти незалежно від нормалізації рівня глікемії. Сорафеніб (група IIb), як мультикіназний інгібітор, теоретично мав би блокувати проліферативні сигнали через пригнічення рецепторів VEGF та PDGF, які відіграють ключову роль у мезангіальній експансії. Проте в монотерапії без корекції глікемії він не продемонстрував статистично значущого покращення морфометричних показників порівняно з плацебо. Це може свідчити про те, що метаболічний стрес в даній моделі є настільки інтенсивним, що блокування окремих кіназ без базового контролю обміну речовин є недостатнім.

Найбільш виражений протективний ефект продемонструвала комбінована терапія (група IIд). Це можна пояснити наявністю синергізму: інсулін

знижує безпосередній метаболічний вплив гіперглікемії, а сорафеніб блокує залишкову патологічну активацію протеїнкіназ та факторів росту. Це дозволило утримувати морфометричні параметри клубочків на фізіологічному рівні. Отримані результати корелюють з сучасними стратегіями модуляції сигнальних шляхів протеїнкіназ. Автори D. Dorotea *et al.* [19] продемонстрували, що інгібування пан-Src кіназ (зокрема Fyn) зменшує ендоплазматичний ретикулярний стрес, запалення та фіброз у моделях діабетичного ураження нирок. W. Xiong *et al.* [20] у огляді Rho/ROCK-сигналіну в ниркових захворюваннях продемонстрували, що інгібування цього шляху зменшує протеїнурію, мезангіальну експансію та фіброз у моделях діабетичної нефропатії. S. Al-Masri *et al.* [21] підкреслили перспективність таргетування PKC- та інших кіназних шляхів у комбінації зі стандартною терапією. Крім того, автори S. Sinha & S. Nicholas [22] підтвердили роль PKC у розвитку мікросудинних ускладнень діабету, включаючи мезангіальну експансію.

Наукова новизна отриманих результатів полягає в тому, що вперше в умовах моделювання цукрового діабету показано, що мультикіназний інгібітор сорафеніб може виявляти морфопротективні властивості щодо ниркових клубочків при поєднанні з інсулінотерапією. Результати свідчать про перспективність розробки допоміжних терапевтичних схем для пацієнтів із діабетичною нефропатією, які базуються на «таргетному» впливі на молекулярні механізми паралельно зі стандартною цукрознижувальною терапією та необхідність подальших експериментальних та клінічних досліджень.

ВИСНОВКИ

1. У щурів з експериментальною моделлю цукрового діабету 2 типу спостерігалось статистично значуще збільшення площі ниркових тілець та клубочків у підгрупах IIa (плацебо), IIb (сорафеніб) та IIc (інсулін) порівняно з інтактними тваринами I групи ($p < 0,05$). Медіана площі ниркового тільця становила 9487-9741 мкм², а площі клубочка 7724-8011 мкм² проти 7856 мкм² та 6636 мкм² відповідно в контролі. Морфологічно в підгрупах IIa, IIb та IIc виявлено характерні для ранніх стадій діабетичної нефропатії зміни: гіпертрофію клубочків, нерівномірність просвіту капілярних петель (облітеровані та розширені капіляри), помірну експансію мезангіального матриксу, що свідчить про наявність гіперфільтрації та мезангіальної експансії.

2. Самостійне введення сорафенібу (IIb) чи інсуліну (IIc) не забезпечило профілактики гіпертрофії клубочків, обмежившись лише незначною корекцією їхньої структурної перебудови.

3. Комбіноване застосування інсуліну та сорафенібу (підгрупа IIc) продемонструвало найбільш виражений морфопротективний ефект: площа ниркових тілець становила 7235 мкм² (25-75 % перцентиль: 6604-8123), площа клубочків – 6137 мкм² (25-75 % перцентиль: 5571-7062), що статистично не відрізнялося від показників інтактної групи I ($p > 0,05$). Гістологічна структура клубочків наближалася до норми – зберігався чіткий сечовий простір, рівномірний розподіл клітин у мезангіумі та нормальна архітекtonіка капілярних петель.

4. Питома кількість клітин у клубочках не зазнавала статистично значущих змін між групами ($p > 0,05$), що може вказувати на переважання позаклітинного матриксу в механізмі мезангіальної експансії на ранніх етапах діабетичної нефропатії.

5. Варто зазначити, що дане дослідження має певні методологічні обмеження. Зокрема, результати робити базувалися лише на даних світлооптичної морфометрії, проте для детальнішого розуміння механізмів дії сорафенібу необхідне проведення гістохімічного, електронномікроскопічного, та імуногістохімічного дослідження разом із аналізом експресії специфічних маркерів запалення, фіброзу та ангіогенезу у тканині нирки. Наступні кроки дослідження повинні бути спрямованими на оцінку впливу блокади клітинних протеїнкіназ на показники питомої площі мезангіального матриксу та колагену в клубочках, а також на експресію маркерів запалення та ангіогенезу в нирках щурів імуногістохімічним методом.

ПОДЯКИ

Немає.

ФІНАНСУВАННЯ

Дослідження є фрагментом планової науково-дослідної роботи кафедри патофізіології НМУ імені О.О. Богомольця «Патогенетичні механізми та обґрунтування шляхів корекції пошкодження органів при впливі зовнішніх факторів на організм», державний реєстраційний номер 0126U001773.

КОНФЛІКТ ІНТЕРЕСІВ

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

ДЖЕРЕЛА

- [1] Xu H, Liu T, Dai Y, Li N, Cao Z. The role of ERK1/2 signaling in diabetes: Pathogenic and therapeutic implications. *Front Pharmacol.* 2025;16:1600251. DOI: [10.3389/fphar.2025.1600251](https://doi.org/10.3389/fphar.2025.1600251)
- [2] Hu Y, Tang W, Liu W, Hu Z, Pan C. Astragaloside IV alleviates renal tubular epithelial-mesenchymal transition via the CX3CL1-RAF/MEK/ERK signaling pathway in diabetic kidney disease. *Drug Des Devel Ther.* 2022;16:1605–20. DOI: [10.2147/DDDT.S360346](https://doi.org/10.2147/DDDT.S360346)

- [3] Lavozy C, Rodrigues-Diez RR, Plaza A, Carpio D, Egido J, Ruiz-Ortega M, et al. VEGFR2 blockade improves renal damage in an experimental model of type 2 diabetic nephropathy. *J Clin Med*. 2020;9(2):302. DOI: [10.3390/jcm9020302](https://doi.org/10.3390/jcm9020302)
- [4] Feng L, Feng YY, Ren Q, Fu P, Ma L. Mesangial cells in diabetic kidney disease: From mechanisms to therapeutic implications. *Int J Biol Sci*. 2025;21(11):4762–81. DOI: [10.7150/ijbs.114907](https://doi.org/10.7150/ijbs.114907)
- [5] Hu S, Lee K, He JC, Fan Y. Current landscape and emerging therapeutic targets in diabetic kidney disease. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2026. DOI: [10.2215/CJN.0000001053](https://doi.org/10.2215/CJN.0000001053)
- [6] Usenko KO, Strubchevska O, Rykov SO, Babenko MS, Strubchevska K, Kozyk O, et al. Growth factor and hypoxia-inducible factor alpha content in the retina of male Wistar rats in experimental diabetic retinopathy and the effect of cellular protein kinase blockade. *Front Endocrinol*. 2025;16:1643445. DOI: [10.3389/fendo.2025.1643445](https://doi.org/10.3389/fendo.2025.1643445)
- [7] Usenko KO, Ziablitshev SV, Yevstifeiev DI, Dyadyk OO, Popova KI. Retinal glial activation in diabetic retinopathy: Therapeutic impact of multikinase inhibition with sorafenib. *Wiad Lek*. 2025;7:1309–18. DOI: [10.36740/WLek/208991](https://doi.org/10.36740/WLek/208991)
- [8] Chen Y, Liu B, Zhang X, Xie R, Li J, Qu J, et al. Sorafenib nanoparticles coated with Eudragit RL for ocular drug delivery: A potential treatment for diabetic retinopathy. *Int J Pharm X*. 2026;11:100523. DOI: [10.1016/j.ijpx.2026.100523](https://doi.org/10.1016/j.ijpx.2026.100523)
- [9] Wang J, Casimiro-Garcia A, Johnson BG, Duffen J, Cain M, Savary L, et al. A protein kinase C α and β inhibitor blunts hyperphagia to halt renal function decline and reduces adiposity in a rat model of obesity-driven type 2 diabetes. *Sci Rep*. 2023;13:16919. DOI: [10.1038/s41598-023-43759-7](https://doi.org/10.1038/s41598-023-43759-7)
- [10] Zhu X, Zhang C, Liu L, Xu L, Yao L. Senolytic combination of dasatinib and quercetin protects against diabetic kidney disease by activating autophagy to alleviate podocyte dedifferentiation via the Notch pathway. *Int J Mol Med*. 2024;53(3):26. DOI: [10.3892/ijmm.2024.5350](https://doi.org/10.3892/ijmm.2024.5350)
- [11] Matoba K. Harnessing ROCK biology to revolutionize diabetic nephropathy: Decoding mechanisms, designing therapies. *Diabetol Int*. 2026;17:3. DOI: [10.1007/s13340-025-00861-7](https://doi.org/10.1007/s13340-025-00861-7)
- [12] Directive 2010/63/EU of the European Parliament and of the Council. On the Protection of Animals Used for Scientific Purposes [Internet]. 2010 October 20 [cited 2026 January 8]. Available from: <https://eur-lex.europa.eu/eli/dir/2010/63/oj>
- [13] Law of Ukraine No. 3447-IV. On the Protection of Animals from Cruelty [Internet]. 2006 February 21 [cited 2026 January 8]. Available from: <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/3447-15>
- [14] Qasim H, Dibian S, Hayajneh A, Khattab K, Leoni MLG, Varrassi G. Histopathology of diabetic nephropathy: Beyond glomerular basement membrane thickening. *Cureus*. 2025;17(9):e93497. DOI: [10.7759/cureus.93497](https://doi.org/10.7759/cureus.93497)
- [15] Thomas HY, Ford Versypt AN. Pathophysiology of mesangial expansion in diabetic nephropathy: Mesangial structure, glomerular biomechanics, and biochemical signaling and regulation. *J Biol Eng*. 2022;16:19. DOI: [10.1186/s13036-022-00299-4](https://doi.org/10.1186/s13036-022-00299-4)
- [16] Yang Y, Xu G. Update on pathogenesis of glomerular hyperfiltration in early diabetic kidney disease. *Front Endocrinol*. 2022;13:872918. DOI: [10.3389/fendo.2022.872918](https://doi.org/10.3389/fendo.2022.872918)
- [17] Natesan V, Kim SJ. Diabetic nephropathy – a review of risk factors, progression, mechanism, and dietary management. *Biomol Ther*. 2021;29(4):365–72. DOI: [10.4062/biomolther.2020.204](https://doi.org/10.4062/biomolther.2020.204)
- [18] Viggiano D. Mechanisms of diabetic nephropathy not mediated by hyperglycemia. *J Clin Med*. 2023;12(21):6848. DOI: [10.3390/jcm12216848](https://doi.org/10.3390/jcm12216848)
- [19] Dorotea D, Jiang S, Pak ES, Son JB, Choi HG, Ahn SM, et al. Pan-Src kinase inhibitor treatment attenuates diabetic kidney injury via inhibition of Fyn kinase-mediated endoplasmic reticulum stress. *Exp Mol Med*. 2022;54:1086–97. DOI: [10.1038/s12276-022-00810-3](https://doi.org/10.1038/s12276-022-00810-3)
- [20] Xiong W, Miao D, Hou Z, Zhang X, Xiong Z. Rho/ROCK signaling pathway in kidney diseases: Mechanisms and therapeutic perspectives. *Biomedicines*. 2026;14(3):621. DOI: [10.3390/biomedicines14030621](https://doi.org/10.3390/biomedicines14030621)
- [21] Al-Masri S, Coelho JN, Thomas L. Molecular pathways and emerging therapeutic targets in the pathogenesis of diabetic kidney disease. *Front Physiol*. 2026;17:1747053. DOI: [10.3389/fphys.2026.1747053](https://doi.org/10.3389/fphys.2026.1747053)
- [22] Sinha SK, Nicholas SB. Pathomechanisms of diabetic kidney disease. *J Clin Med*. 2023;12(23):7349. DOI: [10.3390/jcm12237349](https://doi.org/10.3390/jcm12237349)

Oleksandr Nahorny

Senior Lecturer
Bogomolets National Medical University
01601, 13 T. Shevchenko Blvd., Kyiv, Ukraine
<https://orcid.org/0000-0002-8271-5151>

Volodymyr Likhodievskyi

PhD in Medical Sciences, Assistant
Bogomolets National Medical University
01601, 13 T. Shevchenko Blvd., Kyiv, Ukraine
<https://orcid.org/0000-0002-7596-1207>

Morphological features of renal glomerular injury in experimental diabetes mellitus and their correction through the inhibition of cellular protein kinases

Abstract

Relevance. Diabetic nephropathy significantly impairs patients' quality of life, leads to loss of working capacity, and is associated with high mortality. Current scientific trends demonstrate a transition from a conventional approach focused solely on normalising blood glucose levels towards developing comprehensive preventive strategies that block pathogenetic mechanisms directly at the molecular level.

Aim. To investigate the impact of the protein kinase inhibitor sorafenib on the histological structure of the kidney in a model of type 2 diabetes mellitus and during treatment.

Materials and methods. An experimental study was conducted on laboratory rats to model diabetes using a hypercaloric, high-fat diet for 150 days, followed by the induction of diabetes mellitus with streptozotocin. The animals were divided into the following experimental groups and subgroups: Group I: normal-calorie diet. Group II: diabetes modelling comprising subgroups IIa (placebo treatment), IIb (sorafenib treatment), IIc (insulin treatment) and IId (combined insulin and sorafenib treatment). Treatment following the induction of diabetes lasted for 30 days. The animals' kidneys were then examined using general histological and morphometric methods. Paraffin sections were stained with haematoxylin and eosin. The areas of the renal corpuscles and glomeruli, as well as the cell density within the glomeruli, were measured.

Results. Animals in the experimental subgroups IIa, IIb and IIc exhibited moderate changes that predominantly affected the glomeruli. This was manifested by an increase in the glomerular area compared to that of intact animals. Animals in subgroup IIa were more frequently characterised by the presence of both obliterated and dilated capillaries. These capillaries were found within the glomerular loops. In animals in subgroups IIb and IIc, enlargement of the glomeruli was accompanied by dilatation of the capillary loops. The histological structure and morphometric parameters of the renal glomeruli in animals in subgroup IId were similar to those observed in group I. The morphological changes identified in subgroups IIa, IIb and IIc are characteristic of the early stages of diabetic nephropathy, indicating compression of the capillaries due to mesangial expansion and excessive dilatation of other capillaries as a result of hyperfiltration.

Conclusions. Using the protein kinase inhibitor sorafenib alongside the standard insulin therapy regimen prevented the development of the renal glomerular lesions characteristic of diabetic nephropathy.

Keywords: diabetic nephropathy; protein kinase inhibitors; sorafenib; glomerular mesangium; signalling pathways.