

# Тубулоинтерстициальный фиброз при диабетической нефропатии: механизмы развития и подходы к лечению

И.А. Бондарь, В.В. Климонтов

Кафедра эндокринологии (зав. – проф. И.А. Бондарь)  
Государственный медицинский университет (Новосибирск)

**О**сновное внимание при диабетической нефропатии (ДН), начиная с классической работы Пауля Киммельстила и Клиффорда Уилсона [1], уделяли поражениям клубочков. Изменения канальцев и интерстиция почек обычно рассматривали как вторичный феномен, вызванный протеинурией. Данные, полученные в последние годы, позволяют пересмотреть сложившиеся представления о механизмах изменений почечных канальцев и интерстиция при сахарном диабете (СД), уточнить роль этих изменений в развитии ДН, определить новые подходы к лечению.

## Механизмы развития интерстициального фиброза при СД

**Фиброгенный эффект гипергликемии.** Повышение уровня глюкозы запускает процессы склерозирования интерстиция почек при СД. В экспериментальных работах показано, что избыток глюкозы приводит к увеличению продукции компонентов внеклеточного матрикса в канальцевых клетках. В числе этих компонентов коллагены I, III и IV типа, фибронектин [2, 3], гиалуроновая кислота [4]. Медиаторами эффекта глюкозы на синтез матрикса являются внутриклеточные транскрипционные факторы и факторы роста. Доказано, что стимулирующий эффект глюкозы на синтез коллагена в почках реализуется через протеинкиназу C [5]. Ограничивают фиброгенное влияние глюкозы ядерные рецепторы PPAR- $\gamma$  [6, 7].

Среди факторов роста важнейшее значение в формировании ДН отводят трансформирующему фактору роста  $\beta$  (ТФР- $\beta$ ) [7, 8]. Гипергликемия запускает синтез ТФР- $\beta$  [9], а также повышает экспрессию рецепторов ТФР- $\beta$  в канальцевых клетках [10]. Синтез ТФР- $\beta$  возрастает уже в первые дни после индукции экспериментального диабета. Введение инсулина уменьшает выраженность изменений экспрессии генов ТФР- $\beta$  [9] и его рецепторов [10]. ТФР- $\beta$  способствует развитию фиброза интерстиция за счет стимуляции синтеза коллагена и компонентов матрикса клетками эпителия канальцев и интерстициальными фибробластами [3, 11]. Кроме того, ТФР- $\beta$  повышает продукцию фактора роста соединительной ткани (ФРСТ) в канальцевом эпителии [12, 13]. ФРСТ также оказывает мощный стимулирующий эффект на продукцию коллагена, фибронектина и других компонентов матрикса в канальцевых клетках и интерстициальных фибробластах [12, 14]. Высокий уровень глюкозы повышает синтез еще одного фиброгенного медиатора – фактора роста эндотелия сосудов (ФРЭС) в эпителиоцитах канальцев [15]. Установлено, что продукция данного фактора в канальцах усилена у больных с ДН [16]. Одновременная активация синтеза ряда фиброгенных факторов роста определяет усиление продукции матрикса и его отложение в интерстиции почек.

**Активация ренин-ангиотензиновой системы.** Помимо гипергликемии, развитие интерстициального фиброза при СД способствует активации синтеза ангиотензина II в почках. Ангиотензин II повышает синтез ТФР- $\beta$ , фибронектина и коллагена I типа в фибробластах почечного интерстиция [17]. Кроме того, ангиотензин II способен стимулировать продукцию фибронектина в канальцевых клетках [18]. Имеются данные, что ангиотензин II усиливает апоптоз клеток канальцев и интерстиция при СД [19].

**Хроническое воспаление.** В последние годы обсуждается роль воспалительных реакций в развитии интерстициального фиброза при СД. Установлено, что в условиях гипергликемии в канальцевых клетках возрастает синтез молекул межклеточной адгезии ICAM-1 [20, 21], а также хемокинов. К числу последних принадлежит моноцитарный хемоаттрактантный белок 1 (MCP-1: monocyte chemoattractant protein-1) и хемокин, экспрессируемый и секретируемый T-клетками при активации (RANTES: regulated upon activation, normal T-cell expressed and secreted). Усиление экспрессии MCP-1 и RANTES в клубочках и в большей степени в канальцах почек обнаружено у больных СД 2 с нефропатией [22, 23].

Активация синтеза молекул адгезии и цитокинов в канальцевых клетках способствует привлечению в интерстиций мононуклеарных лейкоцитов, прежде всего макрофагов. Увеличение числа мононуклеаров в интерстиции почек зафиксировано у животных с экспериментальным СД [20, 24, 25] и у пациентов с ДН [23, 26, 27]. По нашим данным, увеличение числа макрофагов в интерстиции (но не в клубочках) у больных СД 1 наблюдается уже на допротеинурических стадиях нефропатии [28].

Мигрирующие в почки макрофаги могут играть важную роль в формировании интерстициального воспаления и фиброза, поскольку они продуцируют большое количество цитокинов и факторов роста, в числе которых ТФР- $\beta$ , эпителиальный фактор роста, фактор роста фибробластов, тромбоцитарный фактор роста и другие [29, 30]. Кроме того, активированные макрофаги вырабатывают значительное количество хемокинов, в том числе MCP-1, а также увеличивают экспрессию ICAM-1 в канальцевых клетках [31, 32]. Таким образом, создаются условия для привлечения новых популяций мононуклеаров и хронизации воспалительного процесса. Посредством выработки ТФР- $\beta$  и фактора роста тромбоцитов, макрофаги стимулируют миграцию и пролиферацию фибробластов, что также усиливает нефросклероз [31]. Как показали эксперименты на животных, выраженность макрофагальной инфильтрации почек при СД взаимосвязана с альбуминурией, выраженностью нефросклероза и снижением функции органа [24, 31].

**Роль протеинурии в фиброзировании интерстиция.** Помимо метаболических изменений, большую роль в развитии интерстициального фиброза при СД отводят протеинурии [29, 33]. Увеличение проницаемости гломерулярного фильтра при ДН сопровождается увеличением поступления в тубулярную жидкость факторов роста, в числе которых ТФР- $\beta$  и инсулиноподобный фактор роста-1 (ИФР-1). Доказано, что профильтровавшиеся факторы роста усиливают выработку различных компонентов внеклеточного матрикса в канальцах. Кроме того, попавшие в первичную мочу факторы роста запускают синтез в тубулярном эпителии других ростовых факторов, прежде всего ФРСТ и фактора роста тромбоцитов, а также хемокинов (MCP-1, RANTES), участвующих в воспалении. Возникший «цитокиновый каскад» приводит к быстрому прогрессированию интерстициального склероза у больных СД с протеинурией [34, 35].

**Миофибробласты и интерстициальный фиброз.** В норме в почечном интерстиции обнаруживают небольшое число фибробластов. В обычных условиях эти клетки синтезируют незначительное количество матрикса. Под влия-

нием ТФР- $\beta$  или других стимулов фибробласты пролиферируют и превращаются в миофибробласты – клетки, экспрессирующие сократительные белки, такие как  $\alpha$ -актин и миозин. Миофибробласты не обладают способностью к пролиферации, однако они продуцируют значительные количества компонентов матрикса, поэтому увеличение их числа является важным моментом в развитии интерстициального фиброза. Повышенное количество миофибробластов в интерстиции обнаружено в биоптатах почек у пациентов с ДН [36]. Описана трансформация перитубулярных фибробластов в миофибробласты при СД [37]. Источником фибробластов при диабете становятся также эпителиоциты канальцев. Эпителиально-мезенхимальная трансформация клеток проксимальных канальцев запускается поздними продуктами гликирования [38]. Способствовать трансформации эпителиальных клеток могут ТФР- $\beta$  [38, 39], ФРСТ [40] и ангиотензин II [41].

### Диагностика интерстициального фиброза при СД

**Морфологическая диагностика.** Начало формирования фиброза интерстиция приходится на ранние стадии ДН. У больных СД 1 первые признаки интерстициального фиброза обычно выявляются на стадии микроальбуминурии [42]. При СД 2 изменения интерстиция могут обнаруживаться даже при нормальной экскреции альбумина и опережать изменения в клубочках [43]. Наиболее закономерно обнаружение фиброза интерстиция у больных с протеинурией и почечной недостаточностью [26, 44].

На светооптическом уровне фиброз интерстиция характеризуется увеличением числа интерстициальных клеток, избыточным отложением коллагеновых волокон, склерозом перитубулярных капилляров [44]. При исследовании в электронном микроскопе в интерстиции выявляется большое количество коллагеновых волокон, гомогенизация и неравномерное утолщение тубулярной базальной мембраны. Иммуногистохимические исследования выявляют аккумуляцию коллагенов [45], а также увеличение количества CD-68-положительных мононуклеаров в интерстиции почек [28].

Количественно о выраженности интерстициального фиброза судят по увеличению показателя относительной плотности (доли) интерстиция в корковом веществе почек [46]. Следует заметить, что на начальных стадиях ДН доля интерстиция может уменьшаться [42, 47]. Очевидно, это уменьшение носит относительный характер и связано с увеличением площади, занимаемой клубочками и канальцами.

**Лабораторная диагностика.** Для оценки процессов фиброгенеза в почках у больных СД предложено определение мочевой экскреции коллагена IV типа [48], ТФР- $\beta$  [49], MCP-1 и RANTES [28]. Повышение экскреции указанных веществ, вовлеченных в склерозирование почек, наблюдается на ранних стадиях ДН и коррелирует с выраженностью морфологических изменений в почках. Однако экскреция данных медиаторов не позволяет дифференцировать клубочковые и тубулоинтерстициальные поражения. Актуальной задачей остается поиск индикаторов гломерулярного и интерстициального фиброза.

### Роль фиброза интерстиция в развитии ДН

**Интерстициальный фиброз и анемия.** Характерным признаком диабетического поражения почек является анемия. Известно, что при СД анемия возникает на более ран-

них стадиях поражения почек и сопровождается большим снижением гемоглобина, чем при других нефропатиях [50, 51]. По данным М.С. Thomas и соавт., частота анемии у больных СД с микроальбуминурией выше в 2,3 раза по сравнению с пациентами с нормоальбуминурией [52]. Основную роль в регуляции эритропоэза играют почки, точнее, фибробласты почечного интерстиция. В норме на снижение обеспечения кислородом фибробласты отвечают экспоненциальным повышением продукции гликопротеидного гормона эритропоэтина. Большое значение в этом процессе имеет фактор, индуцируемый гипоксией (HIF-1: hypoxia-inducible factor-1). Интенсивно синтезирующийся в условиях снижения напряжения кислорода, HIF-1 связывается с ключевой последовательностью в гене эритропоэтина («элемент, отвечающий на гипоксию») и запускает транскрипцию этого гена. Таким образом обеспечивается тесная взаимосвязь между гематокритом, синтезом эритропоэтина и его уровнем в крови [53, 54].

При ДН почки теряют способность увеличивать продукцию эритропоэтина в ответ на гипоксию; концентрация эритропоэтина в крови не повышается, несмотря на снижение уровня гемоглобина [55]. Установлено, что функциональный дефицит эритропоэтина у больных диабетом 2 типа возникает до нарушения фильтрационной способности почек [59]. Сниженную продукцию эритропоэтина предлагают считать ранним признаком патологии тубулоинтерстиция при СД [58].

Предполагают, что нарушение «эритропоэтинового ответа» является следствием изменения взаимодействий между канальцевыми клетками, фибробластами и эндотелиоцитами перитубулярных капилляров в условиях формирующегося интерстициального фиброза [56]. Другой причиной недостаточности эритропоэтина может быть трансформация перитубулярных фибробластов в миофибробласты [57].

**Интерстициальный фиброз и функция почек.** Изменения интерстиция играют важную роль в прогрессирующей потере функции почек при СД [11, 60]. Проведя исследования 488 биоптатов почек с ДН, А. Bohle и соавт. установили, что наличие фиброза интерстиция является неблагоприятным предиктором снижения скорости клубочковой фильтрации (СКФ) у больных СД [26]. Таким образом, возможно, что исход ДН детерминирован главным образом изменениями интерстиция, а не клубочков.

Значение фиброза интерстиция в ухудшении функции почек может реализоваться следующим образом. Увеличение отложения коллагена и других компонентов матрикса в интерстиции сопровождается склерозом перитубулярных капилляров, сдавлением и атрофией канальцев. Возникающая гипоксия канальцев и интерстиция вызывает дальнейшую активацию синтеза фиброгенных и провоспалительных медиаторов и ускоряет склерозирование почек [60–62]. Облитерация постгломерулярных сосудов приводит к внутриклубочковой гипертензии, что также усиливает гломерулосклероз [63].

### Подходы к лечению тубулоинтерстициального фиброза при СД

**Контроль гликемии.** Пусковая роль гипергликемии в развитии ДН определяет важность оптимального гликемического контроля для профилактики и коррекции ранних этапов диабетического нефросклероза. В настоящее время доказана принципиальная возможность обратного развития изменений тубулоинтерстиция при идеальной компенсации метаболизма глюкозы. P. Fioretto и соавт. установлено, что выраженность интерстициального фиброза и атрофии канальцев уменьша-

ется в условиях постоянной нормогликемии спустя 10 лет после трансплантации поджелудочной железы [64].

Возможно, некоторые преимущества среди сахароснижающих препаратов в профилактике интерстициального фиброза имеют глитазоны. Показано, что пиоглитазон уменьшает индуцированную глюкозой продукцию ТФР- $\beta$  и фибронектина, а также синтез коллагена IV типа в эпителиоцитах канальцев [6]. Пиоглитазон оказывает антипролиферативный эффект на почечные фибробласты и уменьшает секрецию фибронектина и коллагена IV типа этими клетками [65]. Антисклеротическое действие глитазонов при ДН нуждается в проверке в клинических исследованиях.

**Блокаторы ренин-ангиотензиновой системы.** Ингибиторы АПФ и антагонисты рецепторов ангиотензина II стали стандартами в лечении ДН. Помимо влияния на системную и почечную гемодинамику, большую роль в механизме нефропротективного действия этих препаратов играют метаболические эффекты. В экспериментах установлено, что при диабете ингибиторы АПФ уменьшают экспрессию в почках протеинкиназы C [66], ТФР- $\beta$  [67–69] и его рецептора [70]. Кроме того, ингибиторы АПФ уменьшают дисбаланс между снижением активности металлопротеиназ и повышением экспрессии их ингибитора и уменьшают аккумуляцию коллагена в почках [67]. Лозартан блокирует стимулирующий эффект ангиотензина II на синтез ФРЭС и его рецептора в эпителиоцитах канальцев [15]. У больных с ДН периндоприл уменьшает почечную экспрессию ТФР- $\beta$  [71]. Это свидетельствует, что блокаторы ангиотензина могут оказывать антифибротический эффект при ДН.

**Антипротеинурическая терапия.** Уменьшение экскреции белка с мочой имеет большое значение для замедления развития интерстициального фиброза. В связи с этим, антипротеинурическое действие ингибиторов АПФ и антагонистов рецепторов ангиотензина II является важным с точки зрения влияния на исходы ДН. В исследовании RENAAL показано, что наилучший прогноз течения нефропатии имеют больные с СД 2, у которых достигнуто уменьшение альбуминурии в первые 6 месяцев лечения лозартаном [72]. Это подтверждает важную роль контроля протеинурии в профилактике прогрессирования ДН. Для снижения протеинурии у больных СД применяют также гликозаминогликаны (гепарины, сулодексид). Нефропротективное действие этих препаратов обсуждалось нами ранее [73]. Заметим, что способность гликозаминогликанов влиять на частоту клинических исходов ДН не доказана в контролируемых исследованиях.

**Перспективные подходы. Ингибиторы протеинкиназы C.** Новые методы нефропротекции при СД связаны с воздействием на молекулярные механизмы развития интерстициального фиброза. В настоящее время наиболее изучены ингибиторы протеинкиназы C. Показано, что продукция коллагена и других компонентов матрикса в интерстиции может быть снижена при помощи ингибитора  $\beta$ -изоформы протеинкиназы C рубоксистаурина [25]. В плацебо-контролируемом клиническом исследовании рубоксистаурина при СД 2 установлено, что препарат оказывает антиальбуминурический эффект и препятствует снижению СКФ у пациентов с нефропатией. Исследование проводилось в течение 1 года, антиальбуминурический эффект проявлялся через месяц после начала терапии [74]. Помимо снижения альбуминурии, терапия рубоксистаурином приводила к уменьшению мочевой экскреции ТФР- $\beta$  [75]. Для ответа на вопрос, может ли терапия ингибиторами протеинкиназы C снижать частоту клинически значимых исходов ДН, необходимы дальнейшие исследования.

**Факторы роста и модуляторы их активности.** Важной мишенью для новых нефропротективных средств является ТФР- $\beta$ . В экспериментах на животных показано, что блокада

действия данного фактора с помощью моноклональных антител может задерживать формирование диабетического нефросклероза [70, 76]. Помимо антител, нейтрализации эффектов ТФР- $\beta$  можно достичь с помощью ингибиторов киназы рецепторов ТФР- $\beta$ , блокады пострецепторных механизмов передачи сигнала данного фактора (Smad7, Smad3) или «выключения» гена ТФР- $\beta$  [8]. Однако оказалось, что системная блокада ТФР- $\beta$  может повышать риск опухолей, что связано с участием данного фактора в туморогенезе [77]. В связи с этим, перспективным направлением исследований является поиск веществ, противодействующих реализации эффектов ТФР- $\beta$  в почках.

Среди последних большое внимание уделяется исследованиям костного морфогенетического протеина-7 (BMP-7: bone morphogenic protein-7). В почках взрослых людей BMP-7 экспрессируется в основном в собирательных трубках, канальцах и в подоцитах. При СД экспрессия BMP-7 и рецепторов BMP-7 в почках снижается, что, вероятно, связано с усилением синтеза его антагониста греллина и ТФР- $\beta$  [78]. Установлено, что BMP-7 блокирует индуцированную ТФР- $\beta$  трансформацию эпителиоцитов в миофибробласты [79] и уменьшает синтез компонентов матрикса эпителиоцитами канальцев [80]. Введение BMP-7 задерживает развитие экспериментального интерстициального фиброза, вызванного обструкцией мочеочника [81]. При стрептозотоциновом диабете у крыс BMP-7 уменьшает протеинурию, выраженность склероза клубочков и интерстиция и препятствует развитию почечной недостаточности [80]. На модели ДН у мышей линии CD1 показано, что BMP-7 уменьшает выраженность воспаления в интерстиции и тормозит развитие гломерулярного и тубулоинтерстициального склероза [82].

Другим белком, препятствующим реализации эффектов ТФР- $\beta$  в почках, является фактор роста гепатоцитов. Данный фактор подавляет профиброгенные сигналы ТФР- $\beta$ , в частности синтез компонентов внеклеточного матрикса и ФРСТ [83, 84]. Кроме того, он способен стимулировать расщепление компонентов матрикса в интерстиции почек [84] и подавлять синтез хемокинов (MCP-1 и RANTES) в канальцах [86]. В эксперименте показано, что фактор роста гепатоцитов тормозит формирование интерстициального фиброза почек [86]. Введение рекомбинантного фактора роста гепатоцитов мышам со стрептозотоциновым СД замедляет развитие гломерулярного и тубулоинтерстициального фиброза [87].

Еще одной мишенью для нефропротективной терапии является ФРСТ. Олигонуклеотиды, блокирующие ФРСТ, задерживают развитие интерстициального фиброза почек в эксперименте [88]. Изучается эффективность применения моноклональных антител, блокирующих ФРСТ, у пациентов с ДН [35].

**Активатор рецептора эритропоэтина.** Учитывая данные о роли гипоксии и изменениях продукции эритропоэтина при ДН, обсуждаются возможности влияния на HIF-систему и эритропоэтиновый рецептор. Установлено, что введение активатора рецептора эритропоэтина мышам линии db/db способствует уменьшению экспрессии ТФР- $\beta$ , ФРЭС и коллагена IV типа в клубочках и тубулоинтерстиции почек [89].

**Влияние на воспаление.** По данным экспериментов, воспалительные реакции в почках при СД блокируют ингибиторы протеинкиназы C [25], антагонисты NF- $\kappa$ B [90], блокаторы ангиогенеза [91].

**Генная терапия.** Определенные надежды связаны с применением генно-инженерных подходов. В экспериментах замедления развития ДН удалось достичь при применении гена фактора роста гепатоцитов [92], «нокаутировании» гена молекул адгезии ICAM-1 [93] и MCP-1 [94].

## Заключение

Формирование интерстициального фиброза в почках у больных СД начинается на доклинических стадиях нефропатии. Ведущей причиной интерстициального фиброгенеза является гипергликемия. Усиливают фиброзирование протеинурия, активация ренин-ангиотензиновой системы, хроническое воспаление и формирование миофибробластов в интерстиции. Фиброз интерстиция играет ключевую роль в прогрессировании ДН, способствуя развитию «почечной» анемии и потере фильтрационной функции почек.

Первичная и вторичная профилактика интерстициального фиброза при СД основана на строгом контроле гликемии, применении блокаторов ренин-ангиотензиновой системы, снижении протеинурии. Новые подходы, основанные на применении ингибиторов протеинкиназы С, модуляторов активности фиброгенных факторов роста, противовоспалительной и генной терапии, положительно зарекомендовали себя в экспериментах на животных. Актуальной задачей является установление клинической эффективности данных методов нефропротекции.

## Литература

1. Kimmelstiel PH, Wilson C. Intercapillary lesion in the glomeruli of the kidney. // *Am J Pathol* 1936; 12: 82-97
2. Razaque MS, Koji T, Horita Y, et al. Synthesis of type III collagen and type IV collagen by tubular epithelial cells in diabetic nephropathy. // *Pathol Res Pract* 1995; 191 (11): 1099-1104
3. Kobayashi T, Inoue T, Okada H, et al. Connective tissue growth factor mediates the profibrotic effects of transforming growth factor-beta produced by tubular epithelial cells in response to high glucose. // *Clin Exp Nephrol* 2005; 9 (2): 114-121
4. Jones S, Jones S, Phillips AO. Regulation of renal proximal tubular epithelial cell hyaluronan generation: implications for diabetic nephropathy. // *Kidney Int* 2001; 59 (5): 1739-1749
5. Ziyadeh FN, Fumo P, Rodenberger CH, et al. Role of protein kinase C and cyclic AMP/protein kinase A in high glucose-stimulated transcriptional activation of collagen alpha 1 (IV) in glomerular mesangial cells. // *J Diabetes Complications* 1995; 9 (4): 255-261
6. Panchapakesan U, Sumual S, Pollock CA, Chen X, Nicholas SB, Kawano Y, Wakino S, et al. PPARgamma agonists exert antifibrotic effects in renal tubular cells exposed to high glucose. // *J Physiol Renal Physiol* 2005; 289 (5): F1153-F1158
7. Chen S, Jim B, Ziyadeh FN. Diabetic nephropathy and transforming growth factor-beta: transforming our view of glomerulosclerosis and fibrosis build-up. // *Semin Nephrol* 2003; 23 (6): 532-543
8. Chen S, Ziyadeh FN. Transforming growth factor- signal transduction in the pathogenesis of diabetic nephropathy. // In: *The Diabetic Kidney*. Ed. P Cortes, CE Mogensen. - Totowa, New Jersey: Humana Press, 2006: 527-548
9. Park IS, Kiyomoto H, Abboud SL, Abboud HE. Expression of transforming growth factor-beta and type IV collagen in early streptozotocin-induced diabetes. // *Diabetes* 1997; 46 (3): 473-780
10. Kang MJ, Ingram A, Ly H, et al. Effects of diabetes and hypertension on glomerular transforming growth factor-beta receptor expression. // *Kidney Int* 2000; 58 (4): 1677-1685
11. Gilbert RE, Cooper ME. The tubulointerstitium in progressive diabetic kidney disease: more than an aftermath of glomerular injury? // *Kidney Int* 1999; 56 (5): 1627-1637
12. Wang S, Denichilo M, Brubaker C, Hirschberg R. Connective tissue growth factor in tubulointerstitial injury of diabetic nephropathy. // *Kidney Int* 2001; 60 (1): 96-105
13. Qi W, Twigg S, Chen X, et al. Integrated actions of transforming growth factor-beta 1 and connective tissue growth factor in renal fibrosis. // *Am J Physiol Renal Physiol* 2005; 288 (4): F800-F809
14. Wahab NA, Yevdokimova N, Weston BS, et al. Role of connective tissue growth factor in the pathogenesis of diabetic nephropathy. // *Biochem J* 2001; 359 (Pt 1): 77-87
15. Kim NH, Oh JH, Seo JA, et al. Vascular endothelial growth factor (VEGF) and soluble VEGF receptor FLT-1 in diabetic nephropathy. // *Kidney Int* 2005; 67 (1): 167-177
16. Cha DR, Kim NH, Yoon JW, et al. Role of vascular endothelial growth factor in diabetic nephropathy. // *Kidney Int Suppl* 2000; 77: S104-S112
17. Ruiz-Ortega M, Egido J. Angiotensin II modulates cell growth-related events and synthesis of matrix proteins in renal interstitial fibroblasts. // *Kidney Int* 1997; 52 (6): 1497-1510
18. Volpini RA, da Silva CG, Costa RS, Coimbra TM. Effect of enalapril and losartan on the events that precede diabetic nephropathy in rats. // *Diabetes Metab Res Rev* 2003; 19 (1): 43-51
19. Kumar D, Zimpelmann J, Robertson S, Burns KD. Tubular and interstitial cell apoptosis in the streptozotocin-diabetic rat kidney. // *Nephron Exp Nephrol* 2004; 96 (3): e77-88
20. Qi XM, Wu GZ, Wu YG et al. Renoprotective effect of breviscapine through suppression of renal macrophage recruitment in streptozotocin-induced diabetic rats. // *Nephron Exp Nephrol* 2006; 104 (4): e147-e157
21. Бондарь ИА, Климонтов ВВ, Надеев АП. Сывороточный уровень и почечная экспрессия молекул межклеточной адгезии ICAM-1 у больных с диабетической нефропатией. // *Сахарный диабет* 2007; 3
22. Mezzano S, Droguett A, Burgos ME, et al. Renin-angiotensin system activation and interstitial inflammation in human diabetic nephropathy. // *Kidney Int Suppl* 2003; 86: S64-S70
23. Mezzano S, Aros C, Droguett A, et al. NF-kappaB activation and overexpression of regulated genes in human diabetic nephropathy. // *Nephrol Dial Transplant* 2004; 19 (10): 2505-2512
24. Chow F, Ozols E, Nikolic-Paterson DJ, et al. Macrophages in mouse type 2 diabetic nephropathy: correlation with diabetic state and progressive renal injury. // *Kidney Int* 2004; 65 (1): 116-128
25. Kelly DJ, Chanty A, Gow RM, et al. Protein kinase Cbeta inhibition attenuates osteopontin expression, macrophage recruitment, and tubulointerstitial injury in advanced experimental diabetic nephropathy. // *J Am Soc Nephrol* 2005; 16 (6): 1654-1660
26. Bohle A, Wehrmann M, Bogensch tz O, et al. The pathogenesis of chronic renal failure in diabetic nephropathy. Investigation of 488 cases of diabetic glomerulosclerosis. // *Pathol Res Pract* 1991; 187 (2-3): 251-259
27. Wada T, Furuichi K, Sakai N, et al. Up-regulation of monocyte chemoattractant protein-1 in tubulointerstitial lesions of human diabetic nephropathy. // *Kidney Int* 2000; 58 (4): 1492-1499
28. Klimontov VV, Bondar IA, Nadeev AP. Increased urinary excretion of proinflammatory cytokines is associated with renal structural changes in type 1 diabetic patients. // *Diabetologia* 2007; 50 (Suppl 1): S467
29. Eddy AA. Proteinuria and interstitial injury // *Nephrol Dial Transplant* 2004; 19 (2): 277-281
30. Чеботарева НВ, Бобкова ИН, Козловская ЛВ. Молекулярные механизмы интерстициального фиброза при прогрессирующих заболеваниях почек. // *Нефрология и диализ* 2006; 1: 26-35
31. Chow FY, Nikolic-Paterson DJ, Atkins RC, Tesch GH. Macrophages in streptozotocin-induced diabetic nephropathy: potential role in renal fibrosis. // *Nephrol Dial Transplant* 2004; 19 (12): 2987-2996
32. Chow FY, Nikolic-Paterson DJ, Ma FY, et al. Monocyte chemoattractant protein-1 induced tissue inflammation is critical for the development of renal injury but not type 2 diabetes in obese db/db mice. // *Diabetologia* 2007; 50 (2): 471-480
33. Eardley KS, Zehnder D, Quinkler M, et al. The relationship between albuminuria, MCP-1/CCL2, and interstitial macrophages in chronic kidney disease. // *Kidney Int* 2006; 69 (7): 1189-1197
34. Wang SN, Hirschberg R. Growth factor ultrafiltration in experimental diabetic nephropathy contributes to interstitial fibrosis. // *Am J Physiol Renal Physiol* 2000; 278 (4): F554-F560
35. Hirschberg R. Proteinuria and interstitial fibrogenesis in diabetic nephropathy. // In: *The Diabetic Kidney*. Ed. P Cortes, CE Mogensen. - Totowa, New Jersey: Humana Press, 2006: 39-56
36. Essawy M, Soylemezoglu O, Muchaneta-Kubara EC, et al. Myofibroblast and the progression of diabetic nephropathy. // *Nephrol Dial Transplant* 1997; 12: 43-50
37. Ina K, Kitamura H, Tatsukawa S, et al. Transformation of interstitial fibroblasts and tubulointerstitial fibrosis in diabetic nephropathy. // *Med Electron Microsc* 2002; 35 (2): 87-95
38. Oldfield MD, Bach LA, Forbes JM, et al. Advanced glycation end products cause epithelial-myofibroblast transdifferentiation via the receptor for advanced glycation end products (RAGE). // *J Clin Invest* 2001; 108 (12): 1853-1863
39. Yang J, Liu Y. Dissection of key events in tubular epithelial to myofibroblast transition and its implications in renal interstitial fibrosis. // *Am J Pathol* 2001; 159 (4): 1465-1475
40. Zhang C, Meng X, Zhu Z et al. Connective tissue growth factor regulates the key events in tubular epithelial to myofibroblast transition in vitro. // *Cell Biol Int* 2004; 28 (12): 863-873
41. Yang J, Dai C, Liu Y. Hepatocyte growth factor gene therapy and angiotensin II blockade synergistically attenuate renal interstitial fibrosis in mice. // *J Am Soc Nephrol* 2002; 13 (10): 2464-2477
42. Бондарь ИА, Климонтов ВВ, Надеев АП, Братова НП. Начальные изменения в почках у больных сахарным диабетом 1-го типа. // *Проблемы эндокринологии* 2007; 5: 3-8

43. Fioretto P, Stehouwer CD, Mauer M, et al. Heterogeneous nature of microalbuminuria in NIDDM: studies of endothelial function and renal structure. // *Diabetologia* 1998; 41 (2): 233-236
44. Katz A, Caramori ML, Sisson-Ross S, et al. An increase in the cell component of the cortical interstitium antedates interstitial fibrosis in type 1 diabetic patients. // *Kidney Int* 2002; 61 (6): 2058-2066
45. Gilbert RE, Cox A, Wu LL, et al. Expression of transforming growth factor-beta1 and type IV collagen in the renal tubulointerstitium in experimental diabetes: effects of ACE inhibition. // *Diabetes* 1998; 47 (3): 414-422
46. Lane PH, Steffes MW, Fioretto P, Mauer SM. Renal interstitial expansion in insulin-dependent diabetes mellitus. // *Kidney Int* 1993; 43 (3): 661-667
47. Drummond K, Mauer M, International Diabetic Nephropathy Study Group. The Early Natural History of Nephropathy in Type 1 Diabetes. II. Early Renal Structural Changes in Type 1 Diabetes. // *Diabetes* 2002; 51 (5): 1580-1587
48. Okonogi H, Nishimura M, Utsunomiya Y, et al. Urinary type IV collagen excretion reflects renal morphological alterations and type IV collagen expression in patients with type 2 diabetes mellitus. // *Clin Nephrol* 2001; 55 (5): 357-364
49. Бондарь ИА, Климонтов ВВ, Надеев АП. Мочевая экскреция трансформирующего фактора роста - ранний маркер нефропатии у больных сахарным диабетом 1-го типа. // *Сахарный диабет* 2007; 2: 14-18
50. Bosman DR, Winkler AS, Marsden JT et al. Anemia with erythropoietin deficiency occurs early in diabetic nephropathy. // *Diabetes Care* 2001; 24 (3): 495-499
51. Ravanan R, Spiro JR, Mathieson PW, Smith RM. Impact of diabetes on haemoglobin levels in renal disease. // *Diabetologia* 2007; 50 (1): 26-31
52. Thomas MC, Maclsaac RJ, Tsalamandris C, et al. Unrecognized anemia in patients with diabetes: a cross-sectional survey. // *Diabetes Care* 2003; 26 (4): 1164-1169
53. Stockmann C, Fandrey J. Hypoxia-induced erythropoietin production: a paradigm for oxygen-regulated gene expression. // *Clin Exp Pharmacol Physiol* 2006; 33(10): 968-979
54. Nangaku M, Eckardt KU. Hypoxia and the HIF system in kidney disease. // *J Mol Med* 2007; 85 (12): 1325-1330
55. Thomas MC, Cooper ME, Tsalamandris C, et al. Anemia with impaired erythropoietin response in diabetic patients. // *Arch Intern Med* 2005; 165 (4): 466-469
56. Jerums G, Maclsaac R, Panagiotopoulos S, Thomas M. Anemia and diabetic nephropathy. // In: *The Diabetic Kidney*. Ed. P Cortes, CE Mogensen. - Totowa, New Jersey: Humana Press, 2006: 527-548
57. Maxwell PH, Ferguson DJ, Nicholls LG, et al. The interstitial response to renal injury: fibroblast-like cells show phenotypic changes and have reduced potential for erythropoietin gene expression. // *Kidney Int* 1997; 52 (3): 715-724
58. Inomata S, Itoh M, Imai H, Sato T. Serum level of erythropoietin as a novel marker reflecting the severity of diabetic nephropathy. // *Nephron* 1997; 75: 426-430
59. Thomas MC, Tsalamandris C, Macisaac R, Jerums G. Functional erythropoietin deficiency in patients with Type 2 diabetes and anaemia. // *Diabet Med* 2006; 23 (5): 502-509
60. Ziyadeh FN. Significance of tubulointerstitial changes in diabetic renal disease. // *Kidney Int Suppl* 1996; 54: S10-S13
61. Orphanides C, Fine LG, Norman JT. Hypoxia stimulates proximal tubular cell matrix production via a TGF-beta1-independent mechanism. // *Kidney Int* 1997; 52 (3): 637-647
62. Nangaku M. Mechanisms of tubulointerstitial injury in the kidney: final common pathways to end-stage renal failure. // *Intern Med* 2004; 43 (1): 9-17
63. Bohle A, Mackensen-Haen S, von Gise H, et al. The consequences of tubulo-interstitial changes for renal function in glomerulopathies. A morphometric and cytological analysis. // *Pathol Res Pract* 1990; 186 (1): 135-144
64. Fioretto P, Sutherland DE, Najafian B, Mauer M. Remodeling of renal interstitial and tubular lesions in pancreas transplant recipients. // *Kidney Int* 2006; 69 (5): 907-912
65. Zafiriou S, Stanners SR, Saad S, et al. Pioglitazone inhibits cell growth and reduces matrix production in human kidney fibroblasts. // *J Am Soc Nephrol* 2005; 16 (3): 638-645
66. Osicka TM, Yu Y, Panagiotopoulos S et al. Prevention of albuminuria by aminoguanidine or ramipril in streptozotocin-induced diabetic rats is associated with the normalization of glomerular protein kinase C. // *Diabetes* 2000; 49 (1): 87-93
67. Gilbert RE, Cox A, Wu LL, et al. Expression of transforming growth factor-beta1 and type IV collagen in the renal tubulointerstitium in experimental diabetes: effects of ACE inhibition. // *Diabetes* 1998; 47 (3): 414-422
68. Kalender B, Ozturk M, Tunçdemir M, et al. Renoprotective effects of valsartan and enalapril in STZ-induced diabetes in rats. // *Acta Histochem* 2002; 104 (2): 123-130
69. Davis BJ, Forbes JM, Thomas MC et al. Superior renoprotective effects of combination therapy with ACE and AGE inhibition in the diabetic spontaneously hypertensive rat. // *Diabetologia* 2004; 47 (1): 89-97
70. Hill C, Flyvbjerg A, Rasch R, et al. Transforming growth factor-beta2 antibody attenuates fibrosis in the experimental diabetic rat kidney. // *J Endocrinol* 2001; 170 (3): 647-651
71. Langham RG, Kelly DJ, Gow RM, et al. Transforming growth factor in human diabetic nephropathy: effects of ACE inhibition. // *Diabetes Care* 2006; 29 (12): 2670-2675
72. de Zeeuw D, Remuzzi G, Parving HH, et al. Proteinuria, a target for renoprotection in patients with type 2 diabetic nephropathy: lessons from RENAAL. // *Kidney Int* 2004; 65 (6): 2309-2320
73. Бондарь ИА, Климонтов ВВ. Гликозаминогликаны и диабетическая нефропатия. // *Проблемы эндокринологии* 2004; 2: 29-34
74. Tuttle KR, Bakris GL, Toto RD, et al. The effect of ruboxistaurin on nephropathy in type 2 diabetes. // *Diabetes Care* 2005; 28 (11): 2686-2690
75. Gilbert RE, Kim SA, Tuttle KR, et al. Effect of ruboxistaurin on urinary transforming growth factor-beta in patients with diabetic nephropathy and type 2 diabetes. // *Diabetes Care* 2007; 30 (4): 995-996
76. Ziyadeh FN, Hoffman BB, Han DC, et al. Long-term prevention of renal insufficiency, excess matrix gene expression, and glomerular mesangial matrix expansion by treatment with monoclonal antitransforming growth factor-beta antibody in db/db diabetic mice. // *Proc Natl Acad Sci USA* 2000; 97 (14): 8015-8020
77. Jakowlew SB. Transforming growth factor-beta in cancer and metastasis. // *Cancer Metastasis Rev* 2006; 25 (3): 435-457
78. Wang SN, Lapage J, Hirschberg R. Loss of tubular bone morphogenetic protein-7 in diabetic nephropathy. // *J Am Soc Nephrol* 2001; 12 (11): 2392-2399
79. Zeisberg M, Hanai J, Sugimoto H, et al. BMP-7 counteracts TGF-beta1-induced epithelial-to-mesenchymal transition and reverses chronic renal injury. // *Nat Med* 2003; 9 (7): 964-968
80. Wang S, Chen Q, Simon TC et al. Bone morphogenetic protein-7 (BMP-7), a novel therapy for diabetic nephropathy. // *Kidney Int* 2003; 63 (6): 2037-2049
81. Morrissey J, Hruska K, Guo G, et al. Bone morphogenetic protein-7 improves renal fibrosis and accelerates the return of renal function. // *J Am Soc Nephrol* 2002; 13 (Suppl 1): S14-S21
82. Sugimoto H, Grahovac G, Zeisberg M, Kalluri R. Renal fibrosis and glomerulosclerosis in a new mouse model of diabetic nephropathy and its regression by bone morphogenetic protein-7 and advanced glycation end product inhibitors. // *Diabetes* 2007; 56 (7): 1825-1833
83. Yang J, Dai C, Liu Y. Hepatocyte growth factor suppresses renal interstitial myofibroblast activation and intercepts Smad signal transduction. // *Am J Pathol* 2003; 163 (2): 621-632
84. Inoue T, Okada H, Kobayashi T, et al. Hepatocyte growth factor counteracts transforming growth factor-beta1, through attenuation of connective tissue growth factor induction, and prevents renal fibrogenesis in 5/6 nephrectomized mice. // *FASEB J* 2003; 17 (2): 268-270
85. Liu Y, Rajur K, Tolbert E, Dworkin LD. Endogenous hepatocyte growth factor ameliorates chronic renal injury by activating matrix degradation pathways. // *Kidney Int* 2000; 58 (5): 2028-2043
86. Gong R, Rifai A, Tolbert EM, et al. Hepatocyte growth factor ameliorates renal interstitial inflammation in rat remnant kidney by modulating tubular expression of macrophage chemoattractant protein-1 and RANTES. // *J Am Soc Nephrol* 2004; 15 (11): 2868-2881
87. Mizuno S, Nakamura T. Suppressions of chronic glomerular injuries and TGF-beta 1 production by HGF in attenuation of murine diabetic nephropathy. // *Am J Physiol Renal Physiol* 2004; 286 (1): F134-F143
88. Yokoi H, Mukoyama M, Nagae T, et al. Reduction in connective tissue growth factor by antisense treatment ameliorates renal tubulointerstitial fibrosis. // *J Am Soc Nephrol* 2004; 15 (6): 1430-1440
89. Menne J, Park JK, Shushakova N, et al. The continuous erythropoietin receptor activator affects different pathways of diabetic renal injury. // *J Am Soc Nephrol* 2007; 18 (7): 2046-2053
90. Lee FT, Cao Z, Long DM, et al. Interactions between angiotensin II and NF-kappaB-dependent pathways in modulating macrophage infiltration in experimental diabetic nephropathy. // *J Am Soc Nephrol* 2004; 15 (8): 2139-2151
91. Ichinose K, Maeshima Y, Yamamoto Y, et al. Antiangiogenic endostatin peptide ameliorates renal alterations in the early stage of a type 1 diabetic nephropathy model. // *Diabetes* 2005; 54 (10): 2891-2903
92. Dai C, Yang J, Bastacky S, et al. Intravenous administration of hepatocyte growth factor gene ameliorates diabetic nephropathy in mice. // *J Am Soc Nephrol* 2004; 15 (10): 2637-2647
93. Chow FY, Nikolic-Paterson DJ, Ozols E et al. Intercellular adhesion molecule-1 deficiency is protective against nephropathy in type 2 diabetic db/db mice. // *J Am Soc Nephrol* 2005; 16 (6): 1711-1722
94. Chow FY, Nikolic-Paterson DJ, Ozols E, et al. Monocyte chemoattractant protein-1 promotes the development of diabetic renal injury in streptozotocin-treated mice. // *Kidney Int* 2006; 69 (1): 73-80