

Факторы тубулоинтерстициального поражения почек при сахарном диабете

М.Ш. Шамхалова, К.О. Курумова, М.В. Шестакова

ФГУ Эндокринологический научный центр, Москва
(директор — академик РАН и РАМН И.И. Дедов)

Вместе с ростом числа больных с классическими проявлениями диабетической нефропатии (ДН) (узелковый или диффузный гломерулосклероз) у больных сахарным диабетом (СД), в основном сахарным диабетом 2 типа (СД2), все чаще выявляется почечная патология с преимущественным поражением интерстиция и канальцев почек: ишемическая нефропатия, инфекция мочевых путей, интерстициальный нефрит и другие. Но и при гломерулярных заболеваниях почек (ДН, гломерулонефрит) скорость снижения почечной фильтрации связана с выраженностью тубулоинтерстициального фиброза (ТИФ). В развитии тубулоинтерстициального повреждения определена роль сложных процессов межклеточных взаимодействий, которые активизируются под влиянием иммунных и неиммунных факторов. Исследования по определению наиболее значимых факторов ремоделирования тубулоинтерстиция у больных СД способны углубить наши представления о механизмах нефросклероза и определить возможности прогнозирования почечной функции.

Ключевые слова: сахарный диабет, тубулоинтерстициальный фиброз, эндотелиальная дисфункция, хроническая почечная недостаточность

Factors of tubulointerstitial lesions in diabetic kidneys

M.Sh. Shamkhalova, K.O. Kurumova, M.V. Shestakova
Endocrinological Research Centre, Moscow

As the number of cases with classical manifestations of diabetic nephropathy (DN), i.e. nodular or diffuse glomerulosclerosis, grows, an increasingly larger number of DM patients especially those with DM2 present with renal pathology largely affecting interstitium and tubules (ischemic nephropathy, urinary infection, interstitial nephritis, etc.). The rate of renal filtration impairment in glomerular diseases (DN, glomerulonephritis) is also related to the severity of tubulointerstitial fibrosis (TIF). Intricate intercellular interactions activated by immune and non-immune factors have been shown to play an important role in the development of tubulointerstitial lesions. Studies of the most important factors contributing to remodeling tubulointerstitium in DM patients may provide a deeper insight into the mechanisms of nephrosclerosis and extend possibilities for prognostication of renal function.

Key words: diabetes mellitus, tubulointerstitial fibrosis, endothelial dysfunction, chronic renal failure

Увеличение распространенности сахарного диабета (СД), особенно 2 типа (СД2), и артериальной гипертензии (АГ), приводящих к необратимой патологии почек, привело к стремительному росту численности больных, нуждающихся в проведении заместительной почечной терапии (ЗПТ). Во многих развитых странах диабетическая нефропатия (ДН) занимает лидирующие позиции в структуре диализной службы. В настоящее время актуальным вопросом сдерживания эпидемии «диабетической» почечной недостаточности стало определение механизмов утраты функционирующей почечной ткани и замещения ее соединительной тканью. Вместе с ростом числа больных с классическими проявлениями ДН (узелковый или диффузный гломерулосклероз) у больных СД, в основном СД2, все чаще выявляется почечная патология с преимущественным поражением интерстиция и канальцев почек: ишемическая нефропатия, инфекция мочевых путей, интерстициальный нефрит и другие. Но и при гломерулярных заболеваниях почек (ДН, гломерулонефрит) скорость снижения почечной фильтрации связана с выраженностью тубулоинтерстициального фиброза (ТИФ). В развитии тубулоинтерстициального повреждения определена роль сложных процессов межклеточных взаимодействий, которые активизируются под влиянием иммунных и неиммунных факторов. Кроме того, в последнее время все большее внимание уделяется роли эндотелиальной дисфункции в развитии органной патологии, приводящей к гемодинамическим нарушениям в почке и, как следствие, к нарушению в структуре интерстиция [1].

Спектр возможных факторов тубулоинтерстициального повреждения довольно широк: протеинурия, трансформирующий фактор роста-β (TGF-β), ангиотензин II (АТ II), моноцитарный хемоаттрактантный протеин (MCP-1), регулятор активности нормальной экспрессии и секреции Т-клеток (RANTES), факторы адгезии (внутриклеточная молекула адгезии (ICAM-1), мо-

лекула адгезии сосудистых клеток (VCAM-1)), эндотелиальный сосудистый фактор роста (VEGF), белки острой фазы (С-реактивный белок (СРБ), фибриноген), интерлейкин-6 (ИЛ-6), асимметричный диметиларгинин (ADMA), металлопротеиназы (MMP), ингибитор активатора плазминогена (ИАП-I) и др.

ТИФ характеризуется прогрессирующим накоплением белков экстрацеллюлярного матрикса (ЭЦМ), таких как коллагены I и 4 типа, фибронектин, ламинины в тубулоинтерстициальном пространстве. Его развитие — результат активации мощных цитокиновых провоспалительных каскадов, инициируемых многочисленными повреждающими факторами (иммунными, ишемическими, токсическими, метаболическими, нарушением почечной гемодинамики, артериальной гипертензией и т.д.), а также функциональной перегрузкой почек. Опережающее развитие ТИФ при относительно сохранном клубочковом аппарате показательно проявляется при ишемической нефропатии, развивающейся вследствие стеноза почечных артерий (рис. 1) [2]. Снижение почечного кровотока при данной патологии ведет к активации локальной ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) и эндотелина-1, которая носит адаптивный характер для поддержания стабильной клубочковой фильтрации. Но при этом гемодинамические и негемодинамические свойства основного эффекторного гормона системы — АТ II — способствуют развитию и прогрессированию хронической почечной недостаточности (ХПН) за счет нарастания ТИФ. Интермиттирующая гипоперфузия ведет к развитию так называемого «интерстициального» воспаления вследствие изменения полярности и структуры тубулярных клеток и, возможно, к индуцированию апоптоза эпителиальных клеток с триггерной ролью цитокинов, а также аккумуляции ЭЦМ.

При СД гипергликемия, являясь пусковым фактором в развитии микрососудистых осложнений, индуцирует нефермент-



Рис. 1. Патофизиологические механизмы тубулоинтерстициального повреждения при атеросклеротическом стенозе почечных артерий (СПА – стеноз почечных артерий, NF- κ B – ядерный фактор κ B, HIF-1-гипоксия – индуцированный фактор, TGF- β – трансформирующий фактор роста, PDGF – тромбоцитарный фактор роста, ЭЦМ – экстрацеллюлярный матрикс, Ang II – ангиотензин II, СКФ – скорость клубочковой фильтрации, ХПН – хроническая почечная недостаточность [2]

ное гликирование белков, окислительный стресс, активирует протеинкиназу С, митоген-активирующую протеинкиназу, действие факторов роста, вазоактивных факторов, цитокинов, вызывающих повреждение почек на уровне клетки. Это ведет к развитию почечной гипертрофии и аккумуляции ЭЦМ, предшествующих таким необратимым изменениям, как гломерулосклероз и тубулоинтерстициальный фиброз.

При ДН уже на ранних стадиях отмечается увеличение объема интерстиция, его мононуклеарная инфильтрация, депозиция ЭЦМ в повреждающих масштабах [3]. Провоспалительные клетки играют активную роль в тубулоинтерстициальном фиброгенезе, прежде всего в силу их способности синтезировать профиброгенные цитокины и факторы роста, такие как TGF- β . Они могут эксклюзивно распознаваться при тубулоинтерстициальном, но не гломерулярном повреждении. Кроме того, миофибробласты – важнейшие фигуранты деструкции почечной паренхимы – определяются также при начальном развитии ДН в увеличивающемся объеме интерстиция [3]. Имеются сообщения о тубулоинтерстициальных повреждениях при ДН, предшествующих гломерулярным [4], и их большей чувствительности к терапии ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ) или блокаторами рецепторов ангиотензина II (БРА) [5]. У мышей линии CD 1 – модели ДН с развитием в течение трех месяцев терминальной ХПН, ассоциированной с выраженным ТИФ – продемонстрирована эффективность костного морфогенетического протеина-7 (BMP-7), ингибирующего процессы тубулоинтерстициального воспаления и фиброза [6]. Тубулярная атрофия, интерстициальный фиброз и воспаление, наряду с гломерулосклерозом, были показаны у мышей линии db/db (модель СД2), подвергшихся односторонней нефрэктомии [7].

Потенциальные механизмы тубулоинтерстициальных повреждений при первичной гломерулярной патологии включают токсический эффект фильтрующихся белков плазмы, активацию эпителиальных клеток канальцев цитокинами, секретируемых в клубочках, снижение перитубулярного кровотока, приводящее к нарастающей ишемии тубулоинтерстиция, перегрузку функционирующих канальцев. В свою очередь прогрессирующий интерстициальный фиброз может повышать резистентность пре- и постгломерулярных артериол, что усугубляет внутриклубочковую гиперфильтрацию. Прогрессирующий канальцевый стеноз в рамках ТИФ определяет повышение внутриканальцевого давления, что в конечном итоге приводит к снижению скорости клубочковой фильтрации (СКФ), а их обструкция – к снижению числа функционирующих нефронов. Немаловажно, что облитерация микрососудов может индуцировать ишемическую нефропатию [8].

TGF- β 1 – ключевой профибротический цитокин. Он синтезируется в виде латентного комплекса с белковой молекулой (LTBP-1). Активация TGF- β 1 происходит после отщепления от комплекса белковой молекулы при повреждении ткани под воздействием матричных белков, таких как MMP-2, MMP-9, тромбоспадин-1 (TSP-1) [9]. Последний, кроме того, увеличивает клеточную адгезию и ангиогенез, изменяя тем самым структуру внеклеточного матрикса [10, 11, 12]. Еще одним промотором TGF- β 1 является интегрин α v β 6, который в норме синтезируется только эпителиальными клетками в небольших количествах, однако при воспалении или повреждении ткани он начинает синтезироваться в месте повреждения [13]. TGF- β 1 ведет к увеличению накопления матрикса путем усиления экспрессии генов компонентов ЭЦМ: фибронектина, коллагенов I, II, III и IV типов, тромбоспадина, остеопонтина, тенасина, эластина, гиалуроновой кислоты и протеогликанов [14, 15]. Он активно влияет на почечную гемодинамику. Так, систематическое введение рекомбинантного человеческого TGF- β 1 животным способствовало росту активности AT II, эндотелина 1, тромбоспана 2 и развитию интерстициального фиброза без изменений в гломерулярном аппарате [16, 17]. По данным Mozes M.M., при экспериментах на мышах с трансгенной экспрессией TGF- β 1 у последних наблюдалось развитие гломерулосклероза и накопление коллагена I и III типов в интерстиции почки [18]. Обнаружена способность TGF- β 1 вызывать гипертрофию и фиброцеллюлярную гиперплазию гладкой мускулатуры сосудов почек с развитием концентрического альвеолита, что усугубляет нарушения внутриорганной почечной гемодинамики [19, 20]. Подтверждением провоспалительных эффектов TGF- β 1 у больных СД является его способность активировать пролиферацию T- и В-лимфоцитов и экспрессию адгезивных молекул [21, 22], стимулировать хемоаттракцию макрофагов и трансформацию интерстициальных фибробластов в миофибробласты, которые рассматриваются как первичные матрикспроизводящие клетки в почечном интерстиции [3]. В норме у здоровых лиц миофибробласты присутствуют только в интестинальных ворсинках и в легочном интерстиции. Под воздействием повреждающих факторов они появляются в почечном интерстиции, играя ключевую роль в его деструкции, экспрессируя большое количество сократительного белка α -актина гладких мышц (α -SMA) и увеличивая выработку ЭЦМ [23]. Процессы трансформации не только активированных интерстициальных фибробластов, но и циркулирующих мезенхимальных клеток и трансдифференцированных канальцевых эпителиоцитов в миофибробласты при СД, способствующие развитию интерстициального фиброза и приводящие к прогрессивному снижению почечной функции, активно контролируются TGF- β 1. В экспериментальном исследовании на трансгенных мышах линии OVE 26 – модель СД 1 типа (СД1) – маркеры ТИФ (аккумуляция миофибробластов, избыточная депозиция ЭЦМ в тубулоинтерстиции) были ассоциированы именно с высокой активностью TGF- β 1 канальцев [24]. В проспективном исследовании, длившемся 12 лет, в котором приняли участие 386 пациентов с СД1 с микроальбуминурией (МАУ), протеинурией и нормоальбуминурией, часть из которых в течение исследования достигла стадии ХПН, было показано достоверное увеличение TGF- β 1 у пациентов с ХПН, коррелирующее со снижением уровня СКФ. Кроме того, уровень TGF- β 1 явился независимым предиктором смертности в группе пациентов с ХПН [25]. В исследовании с участием пациентов с СД2 и ДН, TGF- β 1 был найден не только в гломерулярных клетках, эндотелиальных клетках и клетках интерстиция, но также в различных сегментах тубулярного аппарата почки [26]. Значимая роль TGF- β и других факторов роста в механизмах ТИФ, несомненно, должна учитываться при разработке современных стратегий нефропротекции как мишень активного воздействия.

Важную роль в воспалительных реакциях в процессе развития ТИФ при СД отводят увеличению синтеза молекул адгезии и хемокинов. К последним относятся MCP-1 и RANTES. MCP-1, синтез которого контролируется интерлейкином-1 и фактором некроза опухоли, обладает селективной хемотаксической активностью по отношению к моноцитам. Он активирует ядерный фактор κB (NF- κB), который в свою очередь стимулирует экспрессию и секрецию ИЛ-6 матричного РНК (mRNA) и ICAM-1 mRNA клетками канальцев. NF- κB повышает выработку ангиотензиногена и оказывает прямое регулирующее действие на продукцию АТ II, активирует ангиотензин-1 (АТ-1) и ангиотензин-2 (АТ-2) рецепторы, стимулирует синтез оксида азота (NO) и циклооксигеназы-2 и участвует таким образом в региональной перестройке гемодинамики почки [27, 28]. MCP-1 принимает активное участие в механизмах развития инсулинорезистентности, ожирения, метаболического синдрома, атеросклероза, СД2, сердечно-сосудистой недостаточности и, что очень важно, его повышение предшествует их возникновению [29, 30, 31, 32, 33, 34, 35]. Участие обсуждаемых хемокинов, в частности RANTES, коррелировавшее с уровнем гликированного гемоглобина, в повреждающих процессах не только в почечном интерстиции, но и в деструкции β -клеток было определено при впервые выявленном СД1 [36]. Tesch G.H. и соавт. показали доминантную экспрессию MCP-1 тубулярными, но не гломерулярными клетками, соответственно, способствуя тубулярным повреждениям, а также его влияние на рост числа активированных макрофагов вблизи канальцевых эпителиальных клеток с их последующей деструкцией при нефритах [37]. Экскреция с мочой MCP-1 и RANTES тесно связана с выраженностью воспалительной клеточной инфильтрации интерстиция у больных с высокоактивными протеинурическими формами хронического гломерулонефрита [38]. У больных с ДН также имеется достаточно сильная корреляция между повышением уровня MCP-1 и RANTES в периферической крови и моче и выраженностью альбуминурии, инфильтрацией интерстиция, степенью поражения почек и длительностью заболевания [39, 40, 41, 42]. Можно говорить о ранней вовлеченности MCP-1 в патогенез тубулоинтерстициального повреждения в связи с увеличением моноцитов / макрофагов (основного компонента инфильтратов интерстиция) у больных СД1 уже на допротеинурической стадии нефропатии [43]. У этих же пациентов была выявлена гиперэкспрессия ICAM-1 в канальцах чаще, чем в клубочках почек, вероятной причиной которой, наряду с оксидативным стрессом и внутриклубочковой гипертензией, является гипергликемия. Значение ICAM-1 как важного медиатора воспалительных реакций при ДН определена при блокировке его гена у мышей db/db (модель СД2) по замедлению развития нефросклероза [44].

ИЛ-6 является одним из наиболее активных цитокинов, участвующих в иммунном ответе и воспалительной реакции. Биологическое действие ИЛ-6 на клетки реализуется через взаимодействие с рецептором. Дефицит ИЛ-6 защищает от развития гипертрофии сосудов и эндотелиальной дисфункции в условиях повышенного содержания АТ II. Имеются данные о том, что ИЛ-6 играет независимую роль в патогенезе СД1 *in vivo*, а именно в развитии инсулита, усиливает действие других медиаторов воспаления, участвующих в апоптозе β -клеток [45], задействован в механизмах инсулинорезистентности [46]. В исследовании с применением световой микроскопии биоптатов почечной ткани, взятой от пациентов с ДН, отмечена экспрессия mRNA ИЛ-6 в интерстиции, некоторых канальцах, в особенности в атрофированных, которая коррелировала с выраженностью интерстициального фиброза, особенно в группе больных с гиперпролиферацией мезангия [47].

Важнейшим механизмом развития ТИФ при СД считают протеинурию. При ДН гломерулярная гиперфилтрация и нарушение зарядо- и размероселективности клубочкового фильтра,

представленного эндотелиальными клетками, базальной мембраной клубочка, щелевой диафрагмой, сформированной малыми отростками подоцитов, ответственные за его патологическую проницаемость. Чрезмерная тубулярная реабсорбция белков ведет к продукции эпителиальными клетками проксимальных канальцев цитокинов (и прежде всего TGF- β 1), участвующих в воспалении [48]. Критическая роль описанных событий, приводящих к тубулоинтерстициальным повреждениям, была подтверждена в исследовании на экспериментальных животных по протекции гломерулярной проницаемости, полностью предотвратившей их развитие [5]. Участие молекулярных медиаторов воспаления в реализации индуцируемых протеинурией тубулоинтерстициальных повреждений как патоморфологической основы прогрессирования ХПН убедительно показано при хронических гломерулонефритах [49]. Механизмы протеинурического ремоделирования тубулоинтерстиция при ДН обосновывают необходимость мероприятий, направленных на снижение высокого уровня потери белка с мочой в комплексной терапии.

Наряду с известными гемодинамическими, обнаружены новые свойства АТ II, позволяющие относиться к нему, как к многофункциональному цитокиноподобному фактору. Экспериментальные данные последних лет подтверждают просклеротическое действие АТ II и его участие в синтезе хемотактантных факторов, таких, например, как MCP-1 [47] и факторов роста (TGF- β) (48). АТ II способен регулировать рост мезангиальных клеток, непосредственно влияя на их пролиферацию или гипертрофию. Кроме того, активация синтеза АТ II в почках увеличивает экспрессию белков внеклеточного матрикса, таких как фибронектин, ламинин и коллаген [48]. Имеются данные, указывающие на участие АТ I и АТ II в активации NF- κB , который регулирует «запрограммированный» клеточный рост, увеличивая продолжительность клеточных сигналов и тем самым предохраняя клетки от апоптоза. Однако в ряде случаев это соединение может индуцировать апоптоз [49]. Kumar D. с соавт. в экспериментальных работах показали, что у мышей с СД и искусственно индуцированной ДН, не получающих ИАПФ и БРА, при микроскопическом исследовании биоптатов почки чаще выявлялись повреждения канальцев и интерстиция, чем клубочков почки [50]. В огромном количестве публикаций последних лет показаны преимущества этих препаратов по торможению развития почечного фиброза в моделях на животных и в клинических исследованиях, что подтверждает их приоритетность в стандартах лечения ДН [51, 52, 53].

VEGF является стимулятором проницаемости мелких кровеносных сосудов, что ведет к подтеканию белков плазмы через стенку сосуда и формированию экстравазального фибринового геля. Этот гель представляет собой подходящую среду для роста клеток эндотелия. Экспрессия VEGF стимулируется множеством проангиогенных факторов, включая эпидермальный ростовой фактор, основной фибробластный ростовой фактор, тромбоцитарный ростовой фактор и интерлейкин-1 β . Кроме того, уровни VEGF непосредственно регулируются такими факторами окружающей среды, как pH, давление и концентрация кислорода. Общее влияние их заключается в опосредованной через VEGF стимуляции важных для ангиогенеза факторов, включая антиапоптотические белки, молекулы клеточной адгезии и металлопротеиназы [54, 55] VEGF вовлечен в патогенез микрососудистых осложнений СД путем увеличения сосудистой проницаемости для макромолекул и стимуляции моноцитарного хемотаксиса. Механизмы, приводящие к увеличению проницаемости, могут повлечь за собой стимуляцию продукции коллагеназы, NO в эндотелиальных клетках и увеличение фильтрационной поверхности клубочков за счет роста эндотелиальных клеток капилляров [56]. В исследовании, проводимом на мышах с СД2, было выявлено увеличение экспрессии mRNA VEGF на ранних стадиях ДН, ассоциированное с увеличением

уровня VEGF в моче. Уровень VEGF положительно коррелировал с МАУ и креатинином крови [57, 58].

ТИФ характеризуется не только прогрессирующим накоплением белков внеклеточного матрикса, но и нарушением его расщепления. В процессе деградации внеклеточного матрикса принимают участие две основные ферментные системы: матричные металлопротеиназы (ММ) и система активации плазминогена, регулируемые ингибитором активатора плазминогена-1. Исследования при помощи иммунофлуоресцентных методов показали двукратное увеличение уровня ИАП-1 в стенках артерий у людей с СД2. Наиболее вероятными механизмами, приведшими к увеличению ИАП-1, а следовательно, и снижению фибринолитической активности считаются инсулинорезистентность и гиперинсулинемия [59, 60]. В экспериментальной работе, проведенной на мышах, Voffa J.-J. и соавт., продемонстрировали роль MMP-9 в развитии нефросклероза. У мышей с искусственно созданной стойкой гипертензией было показано патологическое накопление внеклеточного матрикса за счет коллагенов I и III типа, а так же увеличение экскреции TGF- β 1, MMP-9 и MMP-2. Активация MMP-9 запускалась при угнетении оксида азота непосредственно в почечной ткани, а именно в кортикальном слое. Другим иницирующим фактором через TGF-зависимый механизм оказался АТ II, действие которого снижалось после недельного введения мышам препарата БРА [61]. В проспективном исследовании морфометрических изменений клубочков и тубулоинтерстиция, включавшем больных СД1 с МАУ, показана роль ИАП-1 как независимого фактора увеличения относительного объема интерстиция кор-

кового слоя почки, не ассоциированного с гломерулярными изменениями, гликированным гемоглобином и альбуминурией в сроки 2,5 и 8 лет. Среди других изучаемых маркеров воспаления и фиброза, вовлеченных в развитие ТИФ, значимой для площади интерстиция в срок 2,5 года оказалась система ADMA/L-аргинин [62]. Ранее была выявлена значимая связь одного из факторов эндотелиальной дисфункции, эндогенного ингибитора NO-синтазы – ADMA и прогрессирования недиабетической нефропатии, а также определено снижение его сывороточной концентрации как новый терапевтический подход в предотвращении прогрессирования заболеваний почек [63]. Роль сниженной биодоступности NO и увеличения продукции свободных радикалов в прогрессировании почечного повреждения, определяемого по развитию альбуминурии, интерстициального фиброза, тубулярного апоптоза оценена в экспериментальной модели СД2 (мыши db/db) [64]. Приведенные данные убедительно подтверждают вклад эндотелиальной дисфункции и связанных с ней процессов протеолиза / фибринолиза в развитие ТИФ у больных СД.

Таким образом, исследования по определению наиболее значимых факторов ремоделирования тубулоинтерстиция у больных СД способны углубить наши представления о механизмах нефросклероза при данной патологии. Кроме того, они определяют возможность прогнозирования почечной функции у больных СД в целом и обоснования нефропротективной стратегии, включающей, наряду с традиционными методами контроля гликемии, РААС, протеинурии, целенаправленное воздействие на медиаторы воспаления и фиброза.

Литература

- Шестакова М.В., Дедов И.И. Сахарный диабет и хроническая болезнь почек: Медицинское Информационное Агентство, 2009 г.
- Meier P., Rossert J., Plouin P.-F., Burnier M. Atherosclerotic renovascular disease: beyond the renal artery stenosis // *Nephrology Dialysis Transplantation*. – 2007. – 22(4). – P.1002–1006.
- Ina K., Kitamura H., Tatsukawa Sh. Transformation of interstitial fibroblasts and tubulointerstitial fibrosis in diabetic nephropathy // *Medical. Electron. Microscopy*. – 2002. – 35. – P. 87–95.
- Ellis D., Fottest K.Y., Erbey J. Urinary measurement of transforming growth factor-beta and type IV collagen as a new markers of renal injury: Application in diabetic nephropathy // *Clinical Chemistry*. – 1998. – 44. – P.950–56.
- Benigni A., Tomasoni S., Gagliardini E. Blocking angiotensin II synthesis / activity preserves Glomerular nephron in rats with severe nephrosis // *J. Am. Soc. Nephrology*. – 2001. – 12. – P.941–948.
- Sugimoto H., Grahovae G., Zeisberg M. et al. Renal fibrosis and glomerulosclerosis in a new mouse model of diabetic nephropathy and its regression by bone morphogenic protein-7 and advanced glycation end product inhibitors // *Diabetes*. – 2007. – 56. – P. 1825–1833.
- Ninichuk V., Kulkarni O., Clauss S. Tubular atrophy, interstitial fibrosis and inflammation in type 2 diabetic db/db mice. An accelerated model of advanced diabetic nephropathy // *European journal of medical research*. – 2007. – 12(8). – P.351–355.
- Kim J.G., Lee J., Roe J., Tromberg B.J., Brenner M., Walters T.J. Hemodynamic changes in rat leg muscles during tourniquet-induced ischemia-reperfusion injury observed by near-infrared spectroscopy // *Physiological Measurement*. – 2009. – Jul; 30(7). – P. 529–540.
- Annes J.P., Munger J.S., Rifkin D.B. Making sense of latent TGF- β activation // *Journal of Cell Science*. – 2003. – 116. – P. 217–224.
- Sato Y., Rifkin D.B. Inhibition of endothelial cell movement by pericytes and smooth muscle cells: activation of a latent transforming growth factor- β 1-like molecule by plasmin during co-culture // *Journal of Cell Biol.* – 1989. – 109. – P. 309–315.
- Yu Q., Stamenkovic I. Cell surface-localized matrix metalloproteinase-9 proteolytically activates TGF- β and promotes tumor invasion and angiogenesis // *Genes and Development*. – 2000. – 14. – P. 163–176.
- Schultz-Cherry S., Murphy-Ullrich J.E. Thrombospondin causes activation of latent transforming growth factor-beta secreted by endothelial cells by a novel mechanism // *Journal of Cell Biol.* 1993; 122, 923–32.
- Frazier W.A. Thrombospondins // *Curr. Opin. Cell Biol.* – 1991. – 3. – P.792–99.
- Varga J., Jimenez S.A. Stimulation of normal human fibroblast collagen production and processing by transforming growth factor-beta // *Biochemical and biophysical research communications*. – 1986. – 138. – P.974–80.
- Overall C.M., Wrana J.L., Sodek J. Independent regulation of collagenase, 72-kDa progelatinase, and metalloendoproteinase inhibitor expression in human fibroblasts by transforming growth factor-beta // *The Journal of biological chemistry*. – 1989. – 264. – P.1860–1869.
- Diez-Marques L., Ortega-Velazquez R., Langa C. Expression of endoglin in human mesangial cells: modulation of extracellular matrix synthesis // *Biochim Biophys Acta*. – 2002. – 21, 1587(1). – P.36–44.
- Ledbetter S., Kurtzberg L., Doyle S., Pratt B.M. Renal fibrosis in mice treated with human recombinant transforming growth factor-beta2 // *Kidney Int.* – 2000. – 58(6). – P.2367–2376.
- Mozes M.M., Bottenger E.P., Jacot T.A. Renal expression of fibrotic matrix proteins and transforming factor -beta isoforms in TGF- β transgenic mice // *J. Am. Soc. Nephrology*. – 1999. – 10(2). – P.271–280.
- Nabel E.G., Shum L., Pompili V.J. Direct transfer transforming growth factor - beta 1 gene into arteries stimulates of fibrocellular hyperplasia // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. – 1993. – 90. – P.10759–10769.
- Saltis J., Agrotis A., Bobil A. Regulation and interaction of transforming growth factor - beta 1 with cardiovascular cells: implications of development and disease // *Clinical and experimental pharmacology and physiology*. – 1996. – 23. – P.193–200.
- Ina K., Kitamura H., Tatsukawa S. Transformation of interstitial fibroblasts and tubulointerstitial fibrosis in diabetic nephropathy *Medical Electron Microscopy*. – 2002. – 35(2). – P.87–95.
- Branton M.H., Kopp J.B. TGF-beta and fibrosis // *Microbes. Infect.* – 1999. – 1(15). – P.1349–1365.
- Gabbiani G. The myofibroblast in wound healing and fibrocontractive diseases // *The Journal of Pathology* 2003; 200, 500–503.
- Powell D.W., Bertram C.C., Cummins T.D. Renal tubulointerstitial fibrosis in OVE26 diabetic mice // *Nephron. Exp. Nephrol.* – 2009. – 111. – P.11–19.
- Nguyen T.Q., Tarnow L., Jorsal A., Roestenberg, P., Yasuhiko I., Parving H.-H., Rossing P., Frans A. van Nieuwenhoven, Goldschmeding R. Plasma connective tissue growth factor is an independent Predictor of End-Stage Renal Disease and Mortality in Type 1 Diabetic Nephropathy // *Diabetes Care*. – 2008. – Jun.; 31(6). – P.1177–82.
- Kobayashi T., Okada H., Inoue T., Kanno Y., Suzuki H. Tubular expression of connective tissue growth factor correlates with interstitial fibrosis in type 2 diabetic nephropathy. *Nephrology Dialysis Transplantation*. – 2006. – 21(2). – P.548–549.
- Grandaliano G., Gesualdo L., Bartoli F. MCP-1 and EGF renal expression and urine excretion in human congenital obstructive nephropathy // *Kidney Int.* – 2000. – 58(1). – P.182–192.

28. Viedt C., Dechend R., Fei J. MCP-1 induces inflammatory activation of human tubular epithelial cells: involvement of the transcription factors, nuclear factor-kappa B and activating protein-1 // *J. Am. Soc. Nephrology*. – 2002. – 13(6). – P.1534–47.
29. Mazurek T., Zang L.F., Mannion J. Local epicardial adipose tissue inflammation is associated with serum insulin and insulin resistance in patients with advanced coronary artery disease // *Diabetologia*. – 2004. – 47(Suppl. 1). – P.31.
30. Aukrust P., Yndestad A., Smith C. Chemokines in cardiovascular risk prediction // *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*. – 2008. – 28. – P.1909.
31. Brauersreuther V., Mach F., Steffens S. The specific role of chemokines in atherosclerosis // *Thromb. Haemost.* – 2007. – 97(5). – P.714–721.
32. Coll B., Alonso-Villaverde C., Joven J. Monocyte chemoattractant protein-1 and atherosclerosis: is there room for an additional biomarker? // *Clinica Chimica Acta*. – 2007. – 383(1-2). – P.21–29.
33. Ito A., Suganami T., Miyamoto Y. Role of MAPK phosphatase-1 in the induction of monocyte chemoattractant protein-1 during the course of adipocyte hypertrophy // *The Journal of biological chemistry*. – 2007. – 282(35). – P.25445–25452.
34. Kraaijeveld A.O., de Jager S.C., van Berkel T.J. Chemokines and atherosclerotic plaque progression: towards therapeutic targeting? // *Current Pharmaceutical design*. – 2007. – 13(10). – P.1039–1052.
35. Murdolo G., Hammarstedt A., Sandqvist M. Monocyte chemoattractant protein-1 in subcutaneous abdominal adipose tissue: characterization of interstitial concentration and regulation of gene expression by insulin // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 2007. – 92(7). – P.2688–2695.
36. Pflieger C., Hougaard P., Hansen L. Relation of serum cytokine levels and chemokine levels with HbA_{1c}, C-peptide and proinsulin in patients with newly diagnosed type 1 diabetes mellitus. Results from the Hvidovre Study Group // *Diabetologia*. – 49(Suppl. 1). – P.282.
37. Tesch G.H., Schwarting A., Rinoshta K. Monocyte chemoattractant protein 1 promotes macrophage-mediated tubular injury, but not Glomerular injury in nephrotoxic serum nephritis. *Journal of clinical investigation*. – 1999. – 103. – P.73–80.
38. Бобкова И.Н., Козловская Л.В., Рамеева А.С., Варшавский В.А., Голитцина Е.П. Клиническое значение определения экскреции с мочой маркеров эндотелиальной дисфункции и факторов ангиогенеза в оценке тубулоинтерстициального фиброза при хроническом гломерулонефрите // *Терапевтический Архив*. – 2007. – 79(6). – P.10–15.
39. Banda N., Nakamura T., Matsumura M. Possible relationship of monocyte chemoattractant protein-1 with diabetic nephropathy // *Kidney Int.* – 2000. – 58(2). – P.684–690.
40. Chiarelli E., Cipollone F., Molm A. Circulating monocyte chemoattractant protein-1 and early development of nephropathy in type 1 diabetes // *Diabetes Care*. – 2002. – 25(10). – P.1829–1834.
41. Chow F.Y., Nikolic-Paterson D.J., Ma F.Y. 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). – P.471–480.
42. Morii T., Fujita H., Narita T. Association of monocyte chemoattractant protein-1 with renal tubular damage in diabetic 1 nephropathy // *Journal Diabetes Complications*. – 2003. – 17(1). – P.11–15.
43. Klimontov V.V., Bondar I.A., Nadeev A.P. Increased urinary excretion of proinflammatory cytokines is associated with renal structural changes in type 1 diabetic patients // *Diabetologia* 2007; 50 (Suppl 1): S467.
44. Qi X.M., Wu G.Z., Wu Y.G. Renoprotective effect of breviscapine through suppression of renal macrophage recruitment in streptozocin-induced diabetic rats // *Nephron Experimental Nephrology*. – 2006. – 104. – P.147–157.
45. Kristiansen O.P., Mandrup – Poulsen T. Interleukin-6 and Diabetes the Good, the bad, or the Indifferent? // *Diabetes*. – 2005. – (suppl. 2). – S114–124.
46. Saito O., Saito T., Okuda K., Okuda K., Kotoda A., Akimoto T., Ando Y., Muto S., Ishikawa S.E., Kusano E. Serum adiponectin and markers of endothelial injury in hemodialysis patients with arteriosclerosis obliterans // *Clinical Experimental Nephrology*. – 2008. – 12(1). – P.58–64.
47. Suzuki D., Miyazaki M., Naka R., Koji T., Yagame M., Jinde K., Endoh M., Nomoto Y., Sakai H. In situ hybridization of interleukin 6 in diabetic nephropathy // *Diabetes*. – 2009. – 58 (7).
48. Yard B.A., Choranopolus E., Herr D. Regulation of endothelin-1 and transforming growth factor-beta 1 production in cultured proximal tubular cells by albumin and heparin sulphate glycosaminoglycans // *Nephrology Dialysis Transplantation*. – 2001. – 16. – P.1769–1775.
49. Бобкова И.Н., Мухин Н.А., Козловская Л.В., Рамеев В.В., Чеботарева Н.Б., Плиева О.К., Щербак А.В., Варшавский В.А., Голитцина Е.П. Ключевая роль ремоделирования тубоинтерстиция в прогрессировании хронической болезни почек // *Архив патологии*. – 2004. – 66 (6). – P.16–22.
50. Kumar D., Zimhelfmann J., Robertson S., Buns K.D. Tubular and interstitial cell apoptosis in the streptozotocin-diabetic rat kidney // *Nephron. Experimental. Nephrology*. – 2004. – 96 (3). – P.77–88.
51. Schmieder R.E., Krekler M. Observational study of blood pressure control and microalbuminuria in type 2 diabetics on irbesartan or irbesartan/HCTZ. *MMW Fortschritte der Medizin*. – 2005. – 147 (Suppl. 3). – P.97–101.
52. Parving H.-H., Lehnert H., Brochner-Mortensen J. The effect of irbesartan on the development of diabetic nephropathy in patients with type 2 diabetes // *The New England journal of medicine*. – 2001. – 345. – P.870–878.
53. Opie L.H., Parving H.-H. Diabetic nephropathy. Can renoprotection be extrapolated to cardiovascular protection? // *Circulation*. – 2002. – 106. – P.643–645.
54. Liu E., Morimoto M., Kitajima S., Koike T., Yu Y., Shiiki H., Nagata M., Watanabe T., Fan J. Increased expression of vascular endothelial growth factor in kidney leads to progressive impairment of glomerular functions // *J. Am. Soc. Nephrology*. – 2007. – 18(7). – P.2094–2104.
55. Tremolada G., Lattanzio R., Mazzolari G., Zerbini G. The therapeutic potential of VEGF inhibition in diabetic microvascular complications // *Am. J. Cardiovascular. Drugs*. – 2007. – 7(6). – P.393–398.
56. Khamaisi M., Bieke F., Schrijvers, A., Vriese S., Itamar R., Flyvbjerg A. The emerging role of VEGF in diabetic kidney disease *Nephrology Dialysis Transplantation*. – 2003. – 18. – P.1427–430.
57. Papapetropoulos A., Garcia-Cardena G., Madri J.A., William C.S. Nitric oxide production contributes to the angiogenic properties of vascular endothelial growth factor in human endothelial cells *The American Society for Clinical Investigation*. – 1997. – V.100, №12. – P.3131–3139.
58. Khamaisi M., Schrijvers B.F., De Vriese An.S., Raz I., Flyvbjerg A. The emerging role of VEGF in diabetic kidney disease // *Nephrology Dialy.* – P.1427–430.
59. Pandolfi A., Cetrullo D., Polishuck R., Alberta M.M., Calafiore A., Pellegrini G., Vitacolonna E., Capani F., Consoli A. Plasminogen Activator Inhibitor Type 1 Is Increased in the Arterial Wall of Type II Diabetic Subjects *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*. – 2001. – 21. – P. 1378–1382.
60. Solano M.P., Perry A.C., Wang X., Ross R., Goldberg R.B. Insulin resistance but not visceral adipose tissue is associated with plasminogen activator inhibitor type 1 levels in overweight and obese premenopausal // *African-American women International Journal of Obesity*. – 2003. – 27. – P.82–87.
61. Besevski M., Borozanov V., Peovska I., Georgievska-Ismail L. Endothelial dysfunction correlates with plasma fibrinogen and HDL cholesterol in type 2 diabetic patients with coronary artery disease // *Bratisl. Lek. Listy*. – 2007. – 108(7). – P.297–300.
62. Bangstad H.-J., Seljefflot I., Berg T.J. Renal tubulointerstitial expansion is associated with endothelial dysfunction and inflammation in type 1 diabetes // *Scandinavian Journal of Clinical and Laboratory Investigation* V.69, №1, 2009, P. 138–144(7).
63. Fliser D., Kronenberg F., Kielstein J.T., Morath C., Bode-Boger S.M., Haller H., Ritz E. Asymmetric dimethylarginine and progression of chronic kidney disease: The Mild to Moderate Kidney Disease Study // *J. Am. Soc. Nephrology* 2005; 16 (8): 2456–61.
64. Brezniceanu M.L., Liu F., Wei C.C. Attenuation of interstitial fibrosis and tubular apoptosis in db/db transgenic mice overexpressing catalase in renal proximal tubular cells // *Diabetes* 2008; 57: 451–459.

Шамхалова Минара Шамхаловна

д.м.н., зав. отделением диабетической нефропатии и гемодиализа, ФГУ Эндокринологический научный центр, Москва

Курумова Ксения Олеговна

аспирант отделения диабетической нефропатии и гемодиализа, ФГУ Эндокринологический научный центр, Москва

E-mail: olya.190@mail.ru

Шестакова Марина Владимировна

д.м.н., профессор, директор Института диабета, ФГУ Эндокринологический научный центр, Москва

Директор ФГУ ЭНЦ – академик РАН и РАМН
Дедов Иван Иванович

Основные направления деятельности Института:
диагностика, лечение и профилактика сахарного
диабета

Преимущества лечения в Институте Диабета ФГУ ЭНЦ

Принцип системного обследования и лечения /

комплексная помощь всех специалистов в области диабетологии и смежных специальностей

Принцип максимальной органопroteкции /

максимально эффективные методы лечения при минимальной травматизации

Принцип непрерывного наблюдения /

возможность пожизненного амбулаторного наблюдения и профилактической помощи в условиях ЭНЦ



Отделение психосоциальной реабилитации и обучения больных

- Обучение пациентов, врачей, медицинских сестер принципам управления сахарным диабетом и его осложнениями
- Обучение принципам помповой инсулинотерапии (в том числе беременных с сахарным диабетом)
- Наблюдение психотерапевта и психосоциальная реабилитация



Отделение диабетической ретинопатии и офтальмохирургии

- Лазерная коагуляция сетчатки (90-95% эффективности при своевременном обращении)
- Хирургическое лечение катаракты методом факэмульсификации хрусталика с имплантацией современных моделей эластичных интраокулярных линз
- Операции при глаукоме



Действуем

ДИАБЕТА

и его осложнений с использованием
высокотехнологичных методов медицинской
помощи

Директор института диабета – д.м.н., профессор
Шестакова Марина Владимировна



Отделение кардиологии

- Современная диагностика сердечно-сосудистой патологии, включая коронарографию
- Интервенционные методы лечения (баллонная ангиопластика со стентированием коронарных артерий)
- Программа клиничко-диспансерного наблюдения и лечения больных с прогрессирующей сердечной недостаточностью



Отделение терапевтических и хирургических методов лечения диабетической стопы

- Консервативное лечение ран стопы и голеней, профилактика ампутаций (90-95% эффективности при своевременном обращении)
- Хирургическое закрытие и пластика длительно незаживающих ран стопы
- Внутрисосудистое восстановление кровотока по артериям нижних конечностей
- Консультация врача-ортопеда с изготовлением индивидуальных стелек и обуви, подиатрический уход кожи стопы



Отделение диабетической нефропатии и гемодиализа

- Определение генетического риска, ранняя диагностика диабетической нефропатии и других заболеваний почек
- Профилактика прогрессирования диабетической нефропатии
- Заместительная почечная терапия (хронический гемодиализ)

на опережение!

117036, Москва,
ул. Дмитрия Ульянова, 11
м. Академическая
+7495 500-00-90
www.endocrincentr.ru