Сравнение нефропротективных эффектов селективного блокатора эндотелиновых рецепторов и ингибитора АПФ на модели экспериментального сахарного диабета типа 2

Е.Ю. Федорова[1], Гросс М.-Л.[2], Шооф А.[2], Аманн К.[4], Хельмке Б.[2], Ритц Е.[3], И.М. Кутырина[1], М.Ю. Швецов[1]

[1] Кафедра нефрологии и гемодиализа ФППО ММА им. И.М. Сеченова, Москва, Россия;
[2] Департамент патологии, Гейдельбергский университет, Германия;
[3] Департамент внутренней медицины, Гейдельбергский университет,, Германия;
[4] Департамент патологии, Университет Эрлангена, Германия

В настоящее время все больше внимания уделяется изучению механизмов развития и прогрессирования диабетического поражения почек [1, 5, 17, 23-25]. Это делает возможным поиск новых методов лечения такого осложнения сахарного диабета (СД), как диабетическая нефропатия (ДН), доля которой возрастает с каждым годом среди причин терминальной почечной недостаточности, требующей применения гемодиализа [17].

Развитие ДН начинается с функциональных почечных нарушений, которые включают в себя увеличение скорости клубочковой фильтрации («гиперфильтрация») и внутриклубочковой гипертензии (повышенное гидравлическое давление в капиллярах клубочков почек) [1, 3, 18]. Эти факторы способствуют быстрому развитию таких структурных изменений в почках, как гипертрофия клубочков, утолщение базальных мембран клубочков, расширение мезангиального матрикса, атрофия почечных канальцев [19].

Развивающиеся нарушения почечной гемодинамики и почечных функций связывают с активацией локально-почечной ренин-ангиотензиновой системы (РАС), в частности, с синтезом и активацией в ткани почек ангиотензина II (АТ II) [3, 13, 27]. Эта позиция подкреплена многочисленными данными об успешном применении при ДН блокаторов РАС – ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ) и блокаторов рецепторов к АТ II (БРА) [2, 35, 36].

В условиях нарушения метаболизма и гемодинамики эпителиальные клетки клубочков, почечных канальцев и мезангиальные клетки клубочков вырабатывают еще более активный, чем АТII, вазоконстриктор – эндотелин -1 (ЭТ1) [21-23, 27, 37].

Рецепторы к ЭТ1 подразделены на 2 вида – $ЭТ_A$ и $ЭТ_B$ – в зависимости от их относительной аффинности к разным изоформам ЭТ. Стимуляция $ЭТ_A$ рецепторов вызывает вазоконстрикцию, клеточную пролиферацию и отложение внеклеточного матрикса [27, 28]. Основными эффектами ЭТ1, опосредованными стимуляцией ЭТВ рецепторов, являются выработка вазодилататоров и активация разрушения ЭТ1 в легких.

Таким образом, ЭТ1 обладает свойствами как вазоактивного гормона, так и свойствами фактора роста; пролиферативное действие ЭТ1 не связано с его прессорными эффектами [14]. Учитывая роль $ЭТ_B$ рецепторов в вазодилатации, а также их способность стимулировать разрушение ЭТ1, закономерной является блокада именно $ЭТ_A$ рецепторов, посредством стимуляции которых ЭТ1 и оказывает свое негативное действие. На данный момент медикаментозные средства, корригирующие функцию эндотелия, находятся на стадии экспериментальных разработок [12] и требуют дальнейшего изучения как средства для профилактики и лечения ангиопатий, в том числе диабетического генеза.

Для изучения механизмов развития ДН используют различные модели животных [6]. В настоящее время известны лишь единичные экспериментальные модели СД 2 типа, достаточно полно отображающие клинико-морфологическую картину, характерную для этого заболевания у человека [6, 7].

Морфологические изменения в почках, схожие с таковыми у человека, обнаружены у крыс штамма SHR-N/cp, которые были выведены Хансеном [16]. Эти крысы имеют ген cp (ген корпулентности, или ожирения), который наследуется по аутосомно-рецессивному пути и обусловливает развитие инсулинорезистентности тканей, нарушения толерантности к глюкозе или гипергликемии и склонность к гиперлипидемии и ожирению [15]. Крысы – гомозиготы cp/cp – являются нерепродуктивными, их выводят путем скрещивания гетерозиготных особей. Пенетрантность cp-гена составляет 100%. При разведении получают три генотипа в соотношении 1:2:1 с двумя фенотипами: 1) крысы с ожирением, развивающие в возрасте 8-10 нед. СД 2 типа, – гомозиготы (cp/cp) – составляют 25%, 2) крысы с нормальной массой тела, не развивающие СД, – гетерозиготы (cp/+) и гомозиготы (+/+) – составляют 50 и 25% соответственно.

Цель исследования – сравнить влияние терапии селективным блокатором $ЭТ_A$ рецепторов (LU

135252) и иАПФ (трандолаприл) на прогрессирование ДН на экспериментальной модели СД типа 2.

В задачи исследования входила оценка выраженности повреждения почек в условиях экспериментального СД типа 2 на модели крыс SHR-N/cp; оценка нефропротективного эффекта селективного блокатора $Э_A$ рецепторов (LU 135252) и сравнения его с таковым у иАПФ (трандолаприл).

Материалы и методы

Работа выполнена на 100 крысах штамма SHR-N/cp, которые были разделены на группы в соответствии с фенотипом (табл. 1).

Крысы, гетерозиготы (cp/+) или гомозиготы (+/+), имеющие нормальную для своего пола и возраста массу тела, вошли в группу крыс без СД . В группу крыс с СД вошли гомозиготы по сргену, страдающие ожирением и СД 2 типа. В каждой группе были выделены 3 подгруппы: контроль, леченные селективным блокатором $Э_A$ рецепторов, леченные иАПФ.

Исследование проводилось на базе отделения лабораторных животных Гейдельбергского университета INF 345. Препараты предоставлены фирмой Knoll (Людвигсхафен, Германия): иАПФ (трандолаприл), пероральный активный антагонист $ЭТ_A$-рецепторов (LU135252). Животные в подгруппах БЭР и иАПФ с 3-месячного возраста ежедневно получали препараты с питьевой водой (имели свободный доступ) в дозах 50 и 0.3 мг/кг в сутки соответственно. Необходимое количество каждого препарата было рассчитано после предварительного определения в течение 1 мес. суточного потребления питьевой воды. Все крысы содержались на стандартной диете (Altromin 1324) и имели свободный доступ к пище без ограничения потребляемого корма.

В течение 24 нед. всем животным регулярно проводилось измерение массы тела (3 раза в неделю), измерение АД с помощью хвостовой плетизмографии (каждые 2 нед.), измерение уровня глюкозы натощак в крови из хвостовой вены с помощью глюкометра (Elite Sensor, Bayer, Мюнхен) (2 раза в неделю), определение уровня альбуминурии (АУ) с помощью прибора MRX Reveletion UV фирмы DYNEX, Германия (1 раз в 4 нед.), измерение натощак уровня сывороточного креатинина, мочевой кислоты, натрия, калия, глюкозы однократно в конце исследования.

После 24 нед. всех животных забивали. После вскрытия обе почки животных взвешивались. Оценка степени повреждения почек проводилась на PAS-окрашенных парафиновых срезах при помощи световой микроскопии и включала определение индекса гломерулосклероза (GSI) по методу Эл Нахаса [29], индексов тубулоинтерстициальных (TII) и сосудистых (VI) изменений по методу Вениата [30]. При морфометрии рассчитывали следующие параметры: объемные фракции коркового и мозгового вещества почки, абсолютный объем мозгового и коркового вещества почки, объемную плотность клубочков, абсолютное число клубочков и общий объем клубочков одной почки, тотальный гломерулярный и средний гломерулярный объемы.

Все результаты представлены в виде средних значений ± стандартное отклонение исследуемых показателей в группе. При оценке достоверности различий групп использовался метод One-Way ANOVA, LSD-тест, статистическая программа SPSS Счетного центра Гейдельбергского университета. Достоверными считались различия при $p<0.05$.

Результаты исследования представлены в табл. 2 и 3.

Таблица 1

Группы животных

Показатель	Фенотип											
	СД типа 2						Без СД					
Препарат	—		БЭР		иАПФ		—		БЭР		иАПФ	
Пол	м	ж	м	ж	м	ж	м	ж	м	ж	м	ж
Количество, n	7	6	9	9	12	8	9	6	8	8	13	5

Результаты и их обсуждение

В данной экспериментальной работе, проведенной на крысах штамма SHR-N/cp (генетическая модель СД типа 2), предпринята попытка оценить нефропротективный эффект селективного БЭР и сравнить его с уже известным у иАПФ.

Эффективность иАПФ достаточно полно изучена и доказана. Активация локально-почечной РАС с образованием АТ II играет большую роль в развитии внутрипочечной гипертензии, в развитии гипертрофии и гиперплазии почечных структур, в развитии и увеличении протеинурии. Применение иАПФ у экспериментальных животных с СД тормозит развитие диабетического гломерулосклероза, а в клинических исследованиях применение иАПФ сопровождалось значимым уменьшением микроальбуминурии [1, 5, 23, 35, 36] и проявлений почечной недостаточности [2, 35]. С другой стороны, в условиях нарушения метаболизма и внутрипочечной гемодинамики клетки почек вырабатывают эндотелин-1 (ЭТ1), обладающий ярко выраженными свойствами вазоконстриктора и фактора роста, пролиферативное действие которого не связано с его прессорными эффектами [14]. В различных исследованиях выявлено, что выделение ЭТ1 с мочой увеличивается у животных с прогрессирующим гломерулосклерозом [9] и у пациентов с почечной недостаточностью [10], а у больных с диабетическими микро- и макроангиопатиями концентрация этого гормона в крови увеличивалась в несколько раз [26]. У крыс с субтотальной нефрэктомией в ткани почек найдено увеличение пре-про ЭТ1-мессенджеров [11]. Введение таким животным антагонистов $ЭТ_A$- и антагонистов неселективных $ЭТ_A/ЭТ_B$-рецепторов приводило к уменьшению образования гломерулосклероза [12]. Этот эффект не был связан с изменением АД и сопровождался увеличением экспрессии ЭТ1-мессенджеров и уменьшением экспрессии $ЭТ_A$- и $ЭТ_B$- рецепторов.

Проведенное исследование показало, что назначение селективного БЭР, как иАПФ, оказывает нефропротективое действие у крыс, с ожирением и СД типа 2. Это выражалось в нормализации уровня

сывороточного креатинина и в достоверно значимом снижении уровня суточной АУ по сравнению с этими показателями в группе контрольных животных, страдающих СД типа 2, что является благоприятным прогностическим признаком при ДН [2, 23].

De Mattia с соавт. показали, что при применении иАПФ увеличивается потребление глюкозы периферическими тканями у больных СД типа 2 [31]. Эти препараты повышают чувствительность тканей к инсулину и снижают инсулинорезистентность, оказывая непосредственное влияние на пусковой фактор развития СД типа 2. Нами показано, что назначение селективного БЭР также вело к достоверному снижению уровня глюкозы натощак в крови животных, страдающих СД типа 2, что является благоприятным прогностическом признаком в отношении прогрессирования всех осложнений СД [1]. Это дает право предположить, что ATII и ЭТ1 играют определенную роль в развитии инсулинорезистентности тканей.

Уровень АД был значимо выше у всех животных, страдающих СД 2 типа. Не отмечено достоверного снижения АД у животных с СД типа 2, получающих как БЭР, так и иАПФ. Это связано с подбором доз препаратов для исключения влияния системного АД на почечную гемодинамику.

Таким образом, все нефропротективные эффекты, полученные при применении как БЭР, так и иАПФ, не зависели от системного АД [14].

Нефропротективный эффект медикаментозной терапии подтверждается результатами морфологических исследований, отображающих степень повреждения почечной ткани у обследуемых крыс. При назначении как трандолаприла, так и LU 135252, отмечалось достоверное уменьшение индексов GSI, TII и VI. Причем у самцов, леченных трандолаприлом, степень снижения выраженности фиброза интерстиция и поражения сосудов была выше, чем в случае назначения LU 135252. Эти показатели достоверно различались. Нефропротективный эффект препаратов был независимым от уровня системного АД, что подтверждает их непосредственное действие на внутрипочечную гемодинамику, локальное антипролиферативное действие на мезангиальные клетки и уменьшение выработки интерстициального матрикса.

При морфометрическом исследовании выявлено, что абсолютное число клубочков на одну почку было одинаковым во всех группах, независимо от наличия СД типа 2. Это свидетельствует против гипотезы развития ДН вследствие врожденного дефекта структуры почек, выдвинутой Brenner и

Таблица 2

Показатели физических параметров, уровня артериального давления, альбуминурии, биохимических показателей крови и индексов повреждения почек

Показатель	Сахарный диабет 2 типа						Без сахарного диабета 2 типа					
	без лечения		LU 135252		трандолаприл		без лечения		LU 135252		трандолаприл	
Пол, n	м, n=7	ж, n=6	м, n=9	ж, n=9	м, n=12	ж, n=8	м, n=9	ж, n=6	м, n=8	ж, n=8	м, n=13	ж, n=5
Масса, г	674±60	605±48	650±57	637±78	635±73	583±138	489±41[1)5)]	230±22[1)]	411± 116[1)2)5)]	262±17[1)]	396±74[1)3)5)]	255±7[1)]
Масса почки, г	2,27±0,21[5)]	1,49±0,12	1,9±0,31[2)5)]	1,46±0,17	1,91±0,21[3)5)]	1,37±0,28	1,86±0,11[1)5)]	1,08±0,14	1,62±0,36[1)2)5)]	0,97±0,08	1,54±0,29[1)3)5)]	0,98±0,1
Масса почки/ масса х 1000	3,46±0,56[5)]	2,48±0,29	2,91± 0,27[2)5)]	2,29±0,23	3,03±0,49[3)5)]	2,41±0,49	3,9±0,09[1)5)]	4,75±0,65[1)]	4,0±0,37[1)]	3,7±0,41[1)2)]	3,93±0,34[1)]	3,72±0,44[1)3)]
Артериальное давление, мм рт.ст.	155±20	160±21	149±22	142±13	152±33	143±12	143±23	115±12[1)]	136±15	117±26	133±27	120±5
Глюкоза сыв., мг/дл	252±53[5)]	130±28	165±30[2)]	135±34	173±32[3)5)]	117±6	98±6[1)]	97±3[1)]	97,9±4,1[1)]	95±3[1)]	92±4[1)]	91±1
Креатинин сыв., мг/дл	2,6±0,6[5)]	0,8±0,1	0,9±0,3[2)]	1,2±0,3	1,1±0,3[2)]	1,1±0,1	0,8±03[1)]	0,7±0,1	0,68±0,07	1,0±0,3	0,9±0,4	1,2±0,3
Триглицериды, сыв., мг/дл	302±164[5)]	1692±683	313±266[5)]	569±151[2)]	161±4	340±214[3)]	88±36	101±32[1)]	73,8±34,4	93±42[1)]	131±100	96±1
Мочевая к-та сыв., мг/дл	107±40[5)]	67±19	53,6±6[2)]	49±14	66±16[3)]	52±4	56±7[1)]	59±18	55,5±11,4	47±7	55±9	55±5
Альбуминурия, мг/сут.	176,3±76,5[5)]	45,2±16,5	67,2±39,0[2)]	40,9±9,8	47,5±25,5[3)]	39,6±14,6	33,2±14,8[1)5)]	3,6±2,8[1)]	22,1±12,2[1)]	3,9±2,5[1)]	9,9±9,0[1)]	11,9±8,3
GSI	1,79±0,09[5)]	0,5±0,09	0,82±0,12[2)5)]	0,26±0,05[2)]	0,71±0,12[3)4)5)]	0,21±0,07[3)]	0,79±0,1[1)5)]	0,13±0,02[1)]	0,46±0,04[1)2)5)]	0,11±0,04[1)]	0,41±0,1[1)3)5)]	0,11±0,04[1)]
TII	2,72±0,12[5)]	1,49±0,45	1,4±0,27[2)5)]	0,96±0,36[2)]	0,99±0,25[3)4)5)]	0,27±0,08[3)4)]	0,3±0,1[1)]	0,1±0,02[1)]	0,3±0,16[1)]	0,1±0,03[1)]	0,2±0,08[1)]	0,07±0,02
VI	0,3±0,15	0,32±0,06	0,2±0,14[2)5)]	0,13±0,05[2)]	0,1±0,06[3)4)]	0,08±0,04[3)]	0,19±0,08[1)]	0,16±0,04[1)]	0,1±0,03[1)2)]	0,07±0,03[2)]	0,1±0,07[3)]	0,06±0,04[3)]

[1)] Различия в средних значениях между особями, страдающими СД 2 типа и без СД 2 типа, в группах без лечения, с LU135252 и с трандолаприлом соответственно.

[2)] Различия в средних значениях между крысами, леченными LU135252, и группой без лечения.

[3)] Различия в средних значениях между крысами, леченными трандолаприлом, и группой без лечения.

[4)] Различия в средних значениях между крысами, леченными трандолаприлом, и крысами, леченными LU135252.

[5)] Различия в средних значениях между мужскими и женскими особями в каждой группе.

соавт. [24, 25]. Выявленное достоверно низкое значение показателя доли массы почки от общей массы тела у особей с СД типа 2 свидетельствует о развитии у этих крыс относительного дефицита массы нефронов (относительно массы тела животного), первопричиной чего является именно наличие метаболических нарушений (инсулинорезистентность и гипергликемия). Относительный дефицит нефронов ведет к повышенной фильтрационной нагрузке (гиперфильтрации), что в свою очередь вместе с метаболическими нарушениями и активацией вазоактивных факторов оказывает повреждающее воздействие на почечные структуры, приводя к ускоренному развитию гломерулосклероза.

Показатель тотального гломерулярного объема у леченых крыс с СД типа 2 не отличался от этого показателя в контрольной группе. Однако обращает на себя внимание факт увеличения числа клубочков на единицу площади и единицу объема, а также уменьшения среднего гломерулярного объема у крыс с СД типа 2, леченных трандолаприлом, что может свидетельствовать о наличии тенденции к уменьшению пролиферации мезангиальных клеток, продукции экстрацеллюлярного матрикса и косвенно свидетельствовать об уменьшении гипертрофии клубочков.

Широко обсуждается роль гиперлипидемии [34] как метаболического фактора, влияющего на прогрессирование различных нефропатий и в том числе диабетического генеза [3, 34]. В проведенном эксперименте получены несколько противоречивые результаты в отношении уровня триглицеридемии. Этот показатель оказался значительно выше у женских особей, в то время как другие показатели степени повреждения почек (уровень креатинина сыворотки, уровень АУ, индексы GSI, TII и VI) были достоверно выше у самцов. Возможно, это связано с определением лишь общего уровня липидов, а не фракций в отдельности, что не показательно. Также нельзя исключить протективного влияния женских половых гормонов на сосудистую стенку и обменные процессы в организме [4, 8, 20].

Необходимо отметить, что продукция ATII и ЭТ1 взаимосвязана, РАС и система эндотелинов оказывают влияние друг на друга на многих уровнях. Так, ATII стимулирует синтез и высвобождение ЭТ1 эндотелиальными и мезангиальными клетками, а ЭТ1 регулирует превращение ангиотензина I в ATII [27] и принимает участие в опосредовании прессорного и пролиферативного действия ATII [32, 33]. Принимая во внимание наличие множественных взаимосвязей между РАС и системой эндотелинов, играющих важную роль в прогрессировании нефропатий, можно

Таблица 3

Показатели морфометрического исследования

Показатель	Сахарный диабет типа 2			Без сахарного диабета типа 2		
	без лечения	LU 135252	трандолаприл	без лечения	LU 135252	трандолаприл
Объемная фракция коркового вещества почки, %	83,44±1,34	82.14±2,2[2)]	80.89±1,23[2)]	79,79±1,56[1)]	79.33±1,2[1)]	80,41±0,36
Объемная фракция мозгового вещества почки, %	16,39±1,44	17,86±2,2[2)]	19,11±1,23[2)]	20,21±1,56[1)]	20,67±1,2[1)]	19,59±0,36
Общий объем почки, $см^3$	1,43±0,12	1,48±0,13	1,32±0,27[3)]	1,04±0,19[1)]	0,96±0,09[1)]	0,93±0,09[1)]
Абсолютный объем коркового вещества почки, $см^3$	1,19±0,11	1,22±0,11	1,07±0,22[3)]	0,83±0,16[1)]	0,77±0,08[1)]	0,75±0,07[1)]
Абсолютный объем мозгового вещества почки, $см^3$	0,23±0,02	0,26±0,04[2)]	0,25±0,05	0,21±0,03	0,2±0,02[1)]	0,18±0,02[1)]
Абсолютное число клубочков на единицу площади, $1/мм^2$	5,09±0,69	5,44±0,5	6,2±0,79[2)3)]	7,0±0,93[1)]	7,49±0,67[1)]	7,67±1,01[1)]
Объемная плотность клубочков в корковом веществе почки	0,093	0,094	0,099	0,103	0,098	0,101
Тотальный гломерулярный объем, $см^3$	0,1107±0,0238	0,1149±0,02	0,1055±0,0188	0,0841±0,0159[1)]	0,0744±0,0059[1)]	0,0761±0,0099[1)]
Число клубочков на единицу объема, $1/мм^2$	27,63±4,93	30,28±4,47	35,58±5,84[2)]	42,11±6,17[1)]	47,63±5,72[1)2)]	48,52±8,27[1)2)]
Абсолютное число клубочков в почке	32637±4224	36707±7027	36990±2437	34364+ 4737	36357±5037	36145±4500
Средний гломерулярный объем, $10^6мкм^3$	3,45±0,88	3,23±1,01	2,84±0,36[2)]	2,45±0,34[1)]	2,08±0,31[1)]	2,13±0,34

[1)] Различие в средних значениях результатов между особями, страдающими СД типа 2, и без СД типа 2, в группах без лечения, леченных LU 135252 и трандолаприлом соответственно ($p<0,05$).

[2)] Различие в средних значениях результатов между особями, получающими лечение, и без лечения ($p<0,05$).

[3)] Различие в средних значениях результатов между группами, получающими LU 135252 и трандолаприлом ($p<0,05$).

предположить, что блокада одной из них не способна полностью предотвратить или остановить поражение почек при СД. Возможно, предпочтительным будет назначение комбинации препаратов этих групп, тем более что медикаментозная коррекция активности факторов эндотелия могла бы способствовать профилактике быстрого прогрессирования поздних сосудистых осложнений СД, а эффективность их совместного применения уже показана в эксперименте на крысах с субтотальной нефрэктомией [38].

Выводы

1. Крысы штамма SHR-N/ср, с ожирением и СД 2 типа, имеют выраженные морфологические изменения в почках в виде гипертрофии клубочков, расширения мезангия с пролиферацией мезангиальных клеток, диффузным склерозированием почечной ткани, интерстициальным фиброзом и атрофией канальцев и сосудистыми изменениями в виде утолщения сосудистой стенки; эти изменения более выражены у самцов.

2. Нефропротективное действие селективного блокатора $Э_А$ рецепторов LU 135252 у крыс, страдающих ожирением и СД типа 2, проявляется в коррекции метаболических нарушений (уровней креатинина, мочевой кислоты в сыворотке, уровня АУ) и в уменьшении выраженности гломерулосклероза, тубулоинтерстициальных и сосудистых изменений. Блокада $Э_А$ рецепторов, возможно, уменьшает инсулинорезистентность тканей и может использоваться в терапии ДН с учетом свойства снижать гипергликемию.

3. Нефропротективное действие селективного блокатора $Э_А$ рецепторов LU 135252 у крыс, страдающих ожирением и СД типа 2, сравнимо с таковым у иАПФ трандолаприла в отношении клинических и биохимических показателей.

Литература

1. Шестакова М.В., Воронцов А.В., Выхристюк С.Г., Дедов И.И.: Перспективы лечения диабетической нефропатии// Проблемы эндокринологии 3.97.том 43, 20-22
2. Шестакова М.В., Дедов И.И,. Шереметьева О.В., Ивлева А.Я.: Показания к применению эналоприла при диабетической нефропатии// Клин. Фармакология и терапия.-1993.-№3.-с. 22-26
3. Дедов И.И., Шестакова МВ.: Диабетическая нефропатия// Москва, 2000
4. Караченцев А.Н., Сергеев П.В.: Вазоактивные эффекты половых гормонов// Проблемы эндокринологии том 43, №2, 1997.
5. Mogensen C.E., Keane .W.F., Bennet P.H., Jerums H.H., Passa P., Steffes M.W., Striker G.E., Viberti C.G.//Lancet 346:1080-84, 1995
6. Velasquez M., Kimmel P., Michaelis O.//FASEB J. 4: 2850-2859, 1990
7. Bower G., Brown D., Steffes M., Verner R., Mauer S.//Laboratory Investigation Vol. 43, No 4 p333, 1980
8. Tulp O., Wenig M.//Biochem. Physiol. Vol. 101 A, No 2 p 403-408, 1992
9. Benigni A., Perico N., Gaspari F.// Am J Physiol 260: F331-F339, 1991
10. Takeda M., Komeyama T, Tsutsui T, Mizusawa T, Katayama Y. Go H., Tamaki M., Gatano A.// Nephron 67: 180-84, 1994
11 Orisio S., Benigni A., Bruzzi I.// Kidney Int 43: 354-58, 1993
12. Benigni A., Zoja C., Corna D., Orisio S., Longaretti L., Bertani T., Remuzzi G.// KI Vol. 44 (1993), pp. 440-444
13. Wolf G.// Nephrology Dialisis Transplantation – 1999. Vol. 14. – Suppl. 1. – P. 42-44
14. Nabokov A., Amann K., Wagner J., Gehlen F., Muenter K., Ritz E.// Nephrol Dial Transplantnt 11: 514-520, 1996
15. Michaelis O.E., Patrick D.H., Hansen C.T., Canary J.J, Werner R.M., Carswell N.//Am. J. Pathol. 123:389-400 1986
16. Turley D.T., Hansen C.T.: Rates of sterol synthesis in the liver end extrahepatic tissues of the SHR/N-cp rat, an animal with hyperlipidemia and insulin-independent diabetes journal of lipid research Vol. 27, 486-496 1986
17. E. Ritz, K. Bergis, K. Strojek, C. // Medizinische Klinik 92 (1997), 421-425 (№7)
18. Viberti G.C., Walkner J.D., Pinto J.// Eds K. G. M. M. Alberti, R.A. de Fronzo, H. Keen.- Chichester, 1992. – Vol. 2. – P. 1267 – 1328
19. Mauer S., Steffes M., Ellis E. // J. clin. Invest. – 1984. – Vol. 74. – P. 1143-1155
20. de Jong P.E., Heeg J. E., Apperloo A. J. // J. cardiovasc. Pharmacol. – 1992. – Vol. 19, Suppl. 6.-P.S28 – S32
21. Jensen T., Feldt-Rasmussen B., Bjirre-Knudsen J., Deckert T. // Lancet.-1989.- Vol. 1., – P. 859-863
22. Craven P., Melhem M., DeRubertis F. // Kidney Intern. – 1992. – Vol. 42. – P. 937-946.
23. Remuzzi et al.// Kidney International, Vol.51 (1997), pp. 2-15
24. Brenner B.M., Mackenzie H.S.// KI, Vol. 52, Suppl. 63 (1997), pp. S-124-S-127
25. Brenner B.M., Lawler E.V., Mackenzie H.S.// KI Vol. 49 (1996), pp. 1774-1777
26. Koide H., Nakamura T., Ebihara I., Fukui M.// Kidney International 1994.-Vol. 45. (suppl. 45).-P.S125-131
27. Egido J.// Kidney International -1996. – Vol. 49. – P. 578-597
28. Ruiz-Ortega M., Gomez-Garre D., Alcazar R., Palacios I., Bustos C., Gonsalez S., Plaza J.J., Gonsalez E., Egido J.// J Hypertens. – 1994. – Vol. 12. – P. 551-558
29. El Nahas A.M., Basset A.H., Cope G.H., Le Carpentier J.E.// Kidney Int. – 1991. -Vol. 40. -P. 29-34
30. Veniant M., Heudes D., Clozel J.P., Bruntval P., Menard J.// Kidney Int, – 1994. -Vol. 46 (2). -P. 421-429
31. De Mattia et al.: Diabetes Care – 1996 Mar. – 19 (3) – P.226-30
32. Chen L., McNeill J.R., Wilson T.W., Gopalakrishnan V.// Hypertension. – 1995. – Vol. 26. – P. 83-88
33. Gomez-Garre D., Ruiz-Ortega M., Ortego M.// Hypertension. – 1996. – Vol. 27. – P. 885-892.
34. Шестакова М.В., Дедов И.И., Неверов Н.И. и соавт. Гиперлипидемия как фактор прогрессирования диабетической нефропатии// Проблемы эндокринологии. – 1993. – №5. – С. 7-11.
35. Ravid M., Lang R., Rachmani R., Lishner M.// Arch. Intern. Med. – 1996. – Vol. 156. – P. 286-289.
36. The Microalbuminuria Captopril Study Group.// Diabetologia. – 1996. – Vol. 39. – P. 587-593.
37. Kohan D.E.// Am J Kidney Dis. – 1996. – Vol. 1. – P. 2-26
38. Медведева Т.Ю.// Диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук.- Москва.- 2001.