

И.А. Бондарь, В.В. Климонтов, Л.Б. Ким, Г.А. Пауль

ВЛИЯНИЕ ТЕРАПИИ ФОЗИНОПРИЛОМ НА ОБМЕН КОЛЛАГЕНА И ПРОТЕОГЛИКАНОВ У БОЛЬНЫХ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 1-ГО ТИПА С НАЧАЛЬНЫМИ СТАДИЯМИ НЕФРОПАТИИ

ГОУ ВПО Новосибирский государственный медицинский университет

ГУ НЦ клинической и экспериментальной медицины СО РАМН

Новосибирский государственный областной клинический диагностический центр

Цель исследования: изучить эффекты ингибитора ангиотензин-превращающего фермента (АПФ) фозиноприла на обмен коллагена и протеогликанов у нормотензивных больных сахарным диабетом (СД) 1-го типа с начальными стадиями диабетической нефропатии. Фозиноприл назначался в дозе 2,5-10 мг/сут 24 больным с нормальной экскрецией альбумина с мочой (ЭАМ) или микроальбуминурией. Экскреция с мочой свободного и пептидно-связанного гидроксипролина, трансформирующего фактора роста β (ТФР- β) и сульфатированных гликозаминогликанов была определена до начала лечения, через 2 недели и 6 месяцев терапии. К концу исследования гиперэкскреция ТФР- β снизилась, экскреция свободного гидроксипролина возросла, соотношение пептидно-связанный/свободный гидроксипролин и экскреция гепарасульфата уменьшились. Не отмечено изменений в суммарной экскреции сульфатированных гликозаминогликанов. Снижение ЭАМ зафиксировано у 11 из 14 больных с микроальбуминурией. Артериальное давление и параметры углеводного обмена остались без изменений. Полученные результаты свидетельствуют о том, что ингибирование АПФ способно улучшать обмен коллагена и протеогликанов у пациентов с СД. Этот эффект может иметь важное значение для антиальбуминурического и антинефросклеротического действия ингибиторов АПФ на начальных стадиях диабетической нефропатии.

Ключевые слова: диабетическая нефропатия, фозиноприл, коллаген, протеогликаны.

Раннее назначение ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента (АПФ) признано одним из основных методов лечения диабетической нефропатии (ДН). Способность ингибиторов АПФ замедлять темпы прогрессирования ДН доказана в крупных контролируемых исследованиях EUCLID и MICRO-HOPE [7, 8]. Установлен антипротеинурический эффект препаратов данного класса у больных сахарным диабетом (СД) и микроальбуминурией [12]. Имеются данные, что ингибиторы АПФ препятствуют росту альбуминурии даже у пациентов с нормальной экскрецией альбумина с мочой (ЭАМ) при нормальном уровне артериального давления (АД) [5].

Устранение внутривенной гипертензии и гиперфльтрации является важнейшим механизмом нефропротективного действия ингибиторов АПФ. Вместе с тем в последнее время большое внимание привлекают метаболические эффекты этих препаратов. Как показано в экспериментах, в почках при СД ингибиторы АПФ

снижают синтез протеинкиназы C, трансформирующего фактора роста β (ТФР- β) и препятствуют накоплению коллагена [1]. Это позволяет предполагать, что ингибиторы АПФ могут блокировать механизмы, посредством которых гипергликемия приводит к склерозированию почечной ткани. Влияние ингибиторов АПФ на обмен коллагена и протеогликанов у больных СД не изучено.

В связи с этим представлялось важным исследовать влияние малых доз ингибиторов АПФ, назначаемых с «нефропротективной» целью на начальных стадиях ДН, на обмен компонентов внеклеточного матрикса. Для изучения указанных эффектов был выбран фозиноприл. Большим преимуществом данного препарата является двойной путь выведения (через почки и желчевыводящие пути), что снимает необходимость титрации дозы у больных с почечной недостаточностью. Ранее было показано благоприятное влияние фозиноприла на альбуминурию у больных СД 1-го типа с нормальным

уровнем АД [5]. Мы изучили влияние фозиноприла на обмен коллагена и протеогликанов у больных СД 1-го типа с нормо- и микроальбуминурией.

Пациенты и методы исследования

Дизайн: открытое проспективное исследование. Критерии включения: 1) СД 1-го типа; 2) АД $\leq 130/85$ мм рт. ст.; 3) нормальная ЭАМ или микроальбуминурия; 4) нормальный клиренс креатинина. Критерии исключения: 1) предшествующая терапия ингибиторами АПФ или антагонистами рецепторов ангиотензина II; 2) лечение препаратами гликозаминогликанов (гепарины, сулодексид); 3) кетоацидоз, выраженная декомпенсация углеводного обмена (среднесуточная гликемия выше 10 ммоль/л); 4) поражения костной системы; 5) поражения почек недиабетического генеза; 6) сопутствующие заболевания в стадии обострения.

Включение больных осуществляли после комплексного обследования в условиях эндокринологического отделения Новосибирской государственной областной клинической больницы. В соответствии с критериями включения/исключения были последовательно отобраны 26 больных СД, 12 мужчин и 14 женщин от 16 до 47 лет (средний возраст $29,2 \pm 8,4$ года). Длительность заболевания варьировала от двух месяцев до 19 лет (в среднем $6,0 \pm 4,1$ года). Средний уровень гликированного гемоглобина составил $9,9 \pm 1,4\%$. Среди включенных в исследование 11 больных имели нормальную ЭАМ, наличие у них диабетического поражения почек было верифицировано морфологически с помощью нефробиопсии. У 15 пациентов выявлена микроальбуминурия. В связи с доказанным нефропротективным эффектом ингибиторов АПФ при СД группу сравнения не формировали по этическим причинам.

Фозиноприл (препарат «Моноприл», Bristol-Myers Squibb) назначали в дозе 2,5 мг/сут при исходном АД $\leq 120/80$ мм рт. ст. или 5 мг/сут при АД $> 120/80$ мм рт. ст. Стартовая доза 2,5 мг/сут была назначена 21 пациенту, 5 мг/сут — пяти. Титрацию дозы фозиноприла осуществляли на основании уровня АД и альбуминурии. Первое контрольное обследование проводили спустя 2 недели после назначения препарата. Оценивали динамику АД, альбуминурии, выявляли возможные побочные эффекты, при необходимости корректировали дозу препарата. Показатели углеводного обмена, метаболизма коллагена и протеогликанов изучали до начала

приема препарата, через 2 недели и через 6 месяцев от начала лечения.

Альбуминурия исследовалась иммунохимическим полуколичественным методом с помощью тест-полосок «Микраль-Тест» фирмы «Roche Diagnostics». Для оценки метаболизма коллагена в утренней порции мочи определяли содержание пептидно-связанного и свободного гидроксипролина по методу П.Н. Шараева с соавт. (1990). Сумму свободного и пептидно-связанного гидроксипролина обозначали как общий гидроксипролин. Об обмене протеогликанов судили по экскреции с мочой гликозаминогликанов (ГАГ). Определение экскреции суммарных сульфатированных ГАГ в утренней порции мочи осуществляли с помощью раствора алцианового синего 8 GX по методу Gold E.W. (1981) в модификации Г.А. Пауль, Т.В. Русовой (1995). Исследование фракционного состава ГАГ проводили с помощью электрофоретического разделения на ацетатцеллюлозных мембранах в 0,1 М барий-ацетатном буфере (рН = 4,8) по Pennock C.A. (1976). Для этого предварительно выделяли ГАГ из мочи осаждением цетилпиридиния хлоридом с последующей очисткой переосаждением этанолом в присутствии солей калия. Исследование содержания ТФР- β проводили до начала лечения и через 6 месяцев терапии у 10 больных в утренней порции мочи методом иммуноферментного анализа с помощью коммерческих наборов Bendek Medsystems, Biosource (Бельгия) с использованием планшеточного ридера BioRad 680 (BioRad, США)¹. Результаты исследования экскреции гидроксипролина, ГАГ и ТФР- β приводили к величине экскретируемого креатинина и сопоставляли с показателями в контрольной группе, в которую вошли 29 здоровых лиц от 18 до 48 лет (средний возраст $28,7 \pm 10,1$ года), 16 мужчин и 13 женщин.

Статистическая обработка проведена с использованием пакета STATISTICA 6.0 (StatSoft, 2001). Различия между группами оценивали с помощью критерия Манна-Уитни, изменения параметров в динамике лечения — с помощью критерия Уилкоксона. Данные представлены как средние и стандартные отклонения ($M \pm SD$).

Исследование выполнено в соответствии с Хельсинской декларацией Всемирной Ассоциации «Этические принципы проведения на-

¹ Исследования уровня ТФР- β выполнены в МЦ «Лабораторная диагностика» к. м. н. В.В. Романовым.

учных медицинских исследований с участием человека» с поправками 2000 г. Протокол исследования одобрен этическим комитетом Новосибирской государственной медицинской академии. Пациенты давали письменное информированное согласие на участие в исследовании.

Результаты

Исследование закончили 24 пациента. В одном случае прием препарата был прекращен досрочно в связи с планируемой беременностью. Другая пациентка была исключена из исследования в связи с заболеванием туберкулезом. Доза препарата к концу исследования составляла: у 18 пациентов 2,5 мг/сут, у четырех — 5 мг/сут, у двух больных — 10 мг/сут. Побочных эффектов фозиноприла в ходе наблюдения не было зафиксировано. Среднее содержание HbA1c достоверно не изменилось. Средний уровень АД также не претерпел существенных изменений (систолическое АД: 117,6±9,8 и 117,5±8,3 мм рт. ст. в начале и в конце исследования, $p > 0,05$; диастолическое АД: 75,6±7,1 и 74,4±7,8 мм рт. ст., $p > 0,05$). Случаев артериальной гипотонии на фоне применения ингибитора АПФ не выявлено.

Снижение ЭАМ отмечено у 11 из 14 больных с исходной микроальбуминурией. В одном случае экскреция альбумина осталась на прежнем уровне, у двух пациентов наблюдался ее рост в пределах диапазона микроальбуминурии (30-300 мг/сут). У всех больных с исходно нормальной ЭАМ нормоальбуминурия сохранялась на протяжении всего периода исследования.

Изучение динамики экскреции с мочой свободного гидроксипролина, отражающего катаболизм коллагена, выявило существенное (в среднем в 2 раза) увеличение данного параметра на фоне лечения фозиноприлом (Таблица). Экскреция возрастала уже через две недели от начала приема препарата и продолжала увеличиваться в дальнейшем. Экскреция пептидно-связанного гидроксипролина, отражающего

как синтез, так и распад коллагена, значимо не увеличилась. Экскреция общего гидроксипролина (сумма свободной и пептидно-связанной фракций) увеличилась достоверно в первые две недели и оставалась повышенной к концу исследования.

Динамика отношения фракций гидроксипролина в ходе лечения показана на рис. 1. Уже в первые две недели приема препарата наблюдалось достоверное снижение отношения экскреции пептидно-связанного гидроксипролина к свободному. В последующем эта тенденция сохранялась. Все исследованные показатели метаболизма коллагена у больных СД к концу исследования были выше контрольных (свободный гидроксипролин: $3,24 \pm 2,07$ и $1,12 \pm 0,86$ мг/ммоль креатинина соответственно, $p < 0,001$; пептидно-связанный гидроксипролин $5,47 \pm 3,18$ и $3,37 \pm 1,84$ мг/ммоль, $p = 0,004$; общий гидроксипролин $8,76 \pm 4,86$ и $4,49 \pm 2,34$ мг/ммоль, $p < 0,001$). Соотношение пептидно-связанного/свободного гидроксипролина, напротив, оказалось пониженным (больные СД к 6-му месяцу терапии: $2,06 \pm 1,07$, контроль: $3,00 \pm 1,37$, $p = 0,01$).

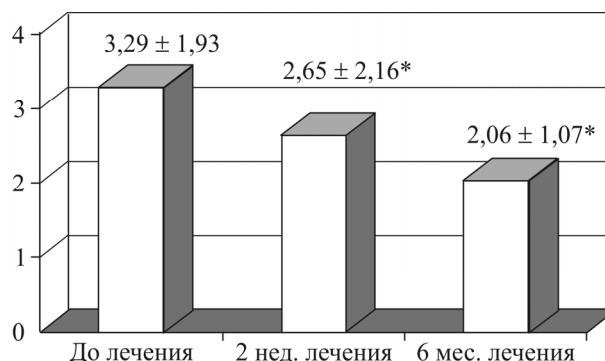


Рис. 1. Соотношение пептидно-связанного/свободного гидроксипролина у больных СД 1-го типа в ходе лечения фозиноприлом.

Примечание: * — достоверное ($p < 0,01$) различие с показателем до лечения.

Таблица

Динамика экскреции гидроксипролина у больных СД 1-го типа в ходе лечения фозиноприлом

Параметр	Исходно	Через 2 недели		Через 6 месяцев	
		M±SD	p	M±SD	p
Свободный гидроксипролин	$1,66 \pm 0,98$	$2,66 \pm 1,57$	0,003	$3,24 \pm 2,07$	0,001
Пептидно-связанный гидроксипролин	$4,21 \pm 2,01$	$5,19 \pm 3,06$	$>0,05$	$5,47 \pm 3,18$	0,06
Общий гидроксипролин	$5,86 \pm 2,43$	$7,87 \pm 3,52$	0,01	$8,76 \pm 4,86$	0,01

Примечания: показатели выражены в мг/ммоль креатинина; p — достоверность различий с показателем до лечения.

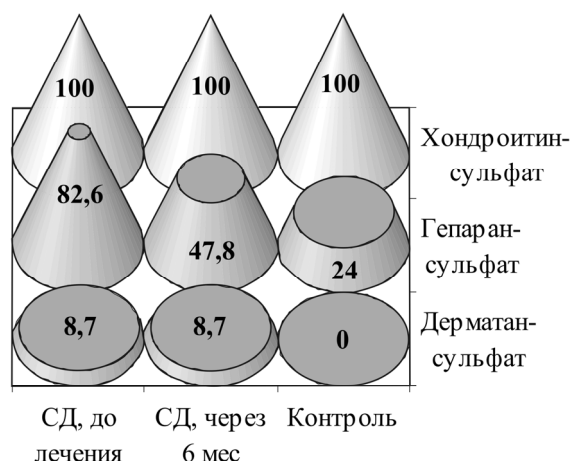


Рис. 2. Частота (%) выявления различных фракций ГАГ в моче у больных СД 1-го типа в динамике лечения фозиноприлом.

Исходно повышенная экскреция ТФР- β достоверно снизилась к концу исследования ($4,27 \pm 2,16$ и $2,87 \pm 1,83$ пг/мкмоль креатинина, $p = 0,04$), хотя и не достигла контрольного уровня ($1,64 \pm 0,80$ пг/мкмоль, различия с контролем в начале и конце исследования достоверны: $p < 0,001$ и $p = 0,03$).

Суммарная экскреция сульфатированных ГАГ на фоне терапии фозиноприлом не изменилась (исходно: $5,34 \pm 2,29$ мг/ммоль креатинина, через 2 недели — $5,16 \pm 1,92$, $p > 0,05$, через 6 месяцев — $5,27 \pm 2,03$, $p > 0,05$; все показатели выше контрольных: $2,32 \pm 0,95$, $p < 0,001$). Вместе с тем заметные изменения произошли во фракционном составе ГАГ. Как видно на рис. 2, частота обнаружения хондроитин- и дерматан-сульфата в моче в ходе лечения не изменилась. Хондроитинсульфат оставался основной фракцией у всех больных как до, так и после лечения. Изменения претерпела экскреция гепаран-сульфата. Снижение выделения данной фракции зафиксировано у 16 (69,6%) человек. Частота обнаружения гепарансульфата уменьшилась с 78,3% до 47,8% (в контроле — 24%). Количество проб, в которых гепарансульфат присутствовал в качестве основной фракции (экскреция была сопоставима с таковой хондроитинсульфата), до лечения составляла 56,5%. К концу курса ни у одного больного гепарансульфат не являлся основной фракцией ГАГ.

Обсуждение

Накопление компонентов внеклеточного матрикса (коллагена и протеогликанов) признано краеугольным камнем в развитии диабетического нефросклероза. Как показали морфо-

логические исследования, развитие ДН сопровождается аккумуляцией различных типов коллагена, хондроитин- и дерматансодержащих протеогликанов и других компонентов матрикса в базальных мембранах, мезангии клубочков и в интерстиции почек [2, 4]. Исследованиями последних лет установлено, что пусковым фактором в активации синтеза внеклеточного матрикса при СД является гипергликемия. Ее эффект реализуется через продукты гликирования, ростовые факторы, ангиотензин II [1]. Пусковая роль гипергликемии определяет важность оптимального гликемического контроля для коррекции обмена внеклеточного матрикса с момента дебюта СД. Fioretto P. и соавт. показано [15], что толщина базальных мембран, объем мезангиального матрикса и альбуминурия у больных СД 1-го типа с начинающейся ДН уменьшаются в условиях постоянной нормогликемии после трансплантации поджелудочной железы. Однако даже в этих условиях для обратного развития изменений в почках требуется 5-10 лет!

Другим подходом к коррекции обмена внеклеточного матрикса является подавление активности ренин-ангиотезиновой системы. В данной работе мы показали, что шестимесячный курс лечения ингибитором АПФ фозиноприлом у больных с начальными стадиями ДН сопровождается усилением катаболизма коллагена, уменьшением экскреции с мочой ТФР- β и гепарансульфата, нормализацией альбуминурии.

В качестве маркера обмена коллагена нами использована экскреция свободного и пептидно-связанного гидроксипролина с мочой. Одновременное определение данных фракций гидроксипролина позволяет судить о соотношении процессов распада и синтеза коллагена. Считается, что увеличение концентрации свободной фракции преимущественно связано с увеличением распада коллагена, а содержание пептидно-связанного гидроксипролина в большей степени характеризует интенсивность фибрилlogenеза. Как показано нами ранее, по мере формирования ДН у пациентов с СД главным образом возрастает экскреция пептидно-связанного гидроксипролина, что указывает на преобладание процессов синтеза коллагена над его распадом [2]. В данном исследовании применение фозиноприла сопровождалось преимущественным усилением экскреции свободного гидроксипролина и уменьшением соотношения «пептидно-связанный/свободный гидро-

кисипролин». Очевидно это является следствием изменения баланса между интенсивностью синтеза и катаболизма коллагеновых белков со сдвигом равновесия в пользу катаболизма в условиях блокады АПФ.

Полученные данные соответствуют представлениям об ангиотензине II как о регуляторе почечного синтеза и распада коллагена. Показано, что глюкоза может стимулировать продукцию ангиотензина II мезангиальными клетками. Ангиотензин II повышает экспрессию ТФР- β , который, в свою очередь, стимулирует продукцию коллагена. В дополнение, ангиотензин II подавляет активность матриксных металлопротеиназ - ферментов, осуществляющих катаболизм коллагена [14]. Поэтому нейтрализация эффектов ангиотензина II может приводить к торможению синтеза и активации катаболизма коллагена. В экспериментальных исследованиях было установлено, что ингибиторы АПФ уменьшают дисбаланс между снижением активности металлопротеиназ и повышением экспрессии их ингибитора и уменьшают аккумуляцию коллагена в почках [11].

Влияние ингибиторов АПФ на синтез коллагена может реализоваться через изменение продукции ТФР- β . В настоящее время указанный фактор рассматривается в качестве одного из ключевых медиаторов в развитии ДН [1]. В экспериментальных и клинических исследованиях показано повышение экспрессии ТФР- β [9], а также его рецепторов [13] в почках при СД. Активируя синтез коллагена и других компонентов матрикса клубочковыми клетками, ТФР- β стимулирует развитие гипертрофии клубочков, утолщение базальных мембран и экспансию мезангия при СД [6]. Кроме того, он способствует формированию фиброза интерстиция за счет стимуляции синтеза компонентов матрикса клетками эпителия канальцев и интерстициальными фибробластами [11]. Активация синтеза ТФР- β в почках при СД связана с эффектами гипергликемии, продуктов гликирования, активацией протеинкиназы C и ангиотензина II [1]. Роль последнего фактора подтверждается тем, что ингибиторы АПФ тормозят синтез ТФР- β при экспериментальном диабете [11]. Очевидно торможением образования ангиотензина II объясняется обнаруженное нами снижение продукции ТФР- β у пациентов с СД на фоне лечения фозиноприлом.

Еще одним эффектом фозиноприла, зафиксированном в данном исследовании, оказалось

уменьшение избыточного выделения гепарансульфата с мочой. Ранее было показано, что ингибитор АПФ эналаприл уменьшает экскрецию гепарансульфата и восстанавливает его количество в клубочках у крыс с экспериментальным СД [10]. Как известно, функциональная роль гепарансульфат-содержащих протеогликанов состоит в создании отрицательного заряда базальной мембраны клубочков, который и препятствует прохождению через почечный фильтр небольших молекул альбумина, несущих отрицательный заряд. Установлено, что количество отрицательно заряженных участков в клубочковой базальной мембране при СД снижается по мере роста альбуминурии, и это снижение связано с уменьшением количества гепарансульфата [3]. В нашем исследовании снижение экскреции гепарансульфата у больных СД с микроальбуминурией сочеталось с уменьшением ЭАМ. Логично предположить, что антиальбуминурический эффект ингибиторов АПФ может реализоваться через повышение зарядо-селективности почечного фильтра.

Полученные результаты согласуются с представлениями об антинефросклеротическом и антиальбуминурическом эффектах блокаторов ренин-ангиотензиновой системы при СД. Нефропротективные свойства ингибиторов АПФ у больных СД с нормальным уровнем АД могут реализоваться через изменение обмена коллагена и протеогликанов. Снижение синтеза, активация катаболизма коллагена и уменьшение «потери» гепарансульфата с мочой в условиях блокады ренин-ангиотензиновой системы могут иметь большое значение для профилактики развития и прогрессирования диабетического нефросклероза.

Выводы

1. Шестимесячный курс лечения фозиноприлом (2,5-10 мг/сут) оказывает антиальбуминурический эффект у больных сахарным диабетом 1-го типа с начальными стадиями диабетической нефропатии.

2. Лечение фозиноприлом сопровождается снижением синтеза и активацией катаболизма коллагена, что проявляется снижением экскреции с мочой трансформирующего фактора роста β , увеличением экскреции свободного гидроксипролина, снижением соотношения пептидно-связанный/свободный гидроксипролин в моче.

3. Фозиноприл оказывает благоприятное влияние на обмен протеогликанов, которое проявляется в уменьшении гиперэкскреции

гепарансульфата с мочой.

4. Применение малых доз фозиноприла у больных СД с нормальным уровнем АД безопасно в плане развития гипотензивных реакций.

THE EFFECTS OF FOSINOPRIL ON THE COLLAGEN AND PROTEOGLYCAN METABOLISM IN TYPE 1 DIABETIC PATIENTS WITH INITIAL STAGES OF NEPHROPATHY

I.A. Bondar, V.V. Klimontov, L.B. Kim, G.A. Paul

The aim of the study: to investigate the effects of angiotensin-converting enzyme (ACE) inhibitor fosinopril on the collagen and proteoglycan metabolism in normotensive type 1 diabetic patients with incipient stages of diabetic nephropathy. Fosinopril (2.5-10 mg/dayly) was administrated to 24 patients with normal albumin excretion rate (AER) or microalbuminuria. The urinary excretion of free and peptide-bound hydroxyprolin, transforming growth factor β (TGF- β) and sulfated glycosaminoglycans was measured at baseline, after 2 weeks and 6 months of therapy. At the end of the study, TGF- β hyperexcretion decreased, free hydroxyprolin excretion increased, peptide-bound/free hydroxyprolin ratio and heparan-sulfate excretion decreased. No change in the total excretion of sulfated glycosaminoglycans was found. AER decreased in 11 out of 14 patients with microalbuminuria. Blood pressure and glycemic control parameters remained unchanged. The obtained results demonstrate that ACE inhibition can improve the collagen and proteoglycan metabolism in diabetic patients. This effect may be important for antialbuminuric and antinephrosclerotic action of ACE inhibitors in initial stages of diabetic nephropathy.

Литература

1. Бондарь И.А. Изменения обмена коллагена при диабетической нефропатии / И.А. Бондарь, В.В. Климонтов // Пробл. эндокринологии. – 2005. – № 2. – С. 23-28.
2. Экскреция гидроксипролина с мочой и локализация коллагенов III, IV и VI типа в клубочках почек у больных сахарным диабетом типа 1 с нефропатией / И.А. Бондарь, В.В. Климонтов, А.П. Надеев, Л.Б. Ким // Пробл. эндокринологии. – 2005. – № 4. – С. 6-10.

3. Alterations of glomerular basement membrane charge and structure in diabetic nephropathy / N.P. Goode, M. Shires, D.M. Crellin, et al. // Diabetologia. – 1995. – Vol. 38. – № 12. – P. 1455-1465.
4. Cadaval R. Urinary excretion of glycosaminoglycans and albumin in experimental diabetes mellitus / R. Cadaval, O. Kohlman, Y. Michelacci // Glycobiology. – 2000. – Vol. 10. – № 2. – P. 185-192.
5. Carella M.J. The effects of a low-dose regimen of fosinopril on elevated urinary albumin excretion in normotensive type 1 diabetic patients / M.J. Carella, V.V. Gossain, J. Jones // J. Med. – 1999. – Vol. 30. – № 5-6. – P. 305-320.
6. Chen S. Diabetic nephropathy and transforming growth factor-beta: transforming our view of glomerulosclerosis and fibrosis build-up / S. Chen, B. Jim, F.N. Ziyadeh // Semin. Nephrol. – 2003. – Vol. 23. – № 6. – P. 532-543.
7. Effect of lisinopril on progression of retinopathy in normotensive people with type 1 diabetes. The EUCLID Study Group. EURODIAB Controlled Trial of Lisinopril in Insulin-Dependent Diabetes Mellitus. / N. Chaturvedi, A.K. Sjolie, J.M. Stephenson, et al. // Lancet. – 1998. – Vol. 351. – P. 28-31.
8. Effects of ramipril on cardiovascular and microvascular outcomes in people with diabetes mellitus: results of the HOPE study and MICRO-HOPE substudy. Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators / Heart Outcomes Prevention Evaluation (HOPE) Study Investigators // Lancet. – 2000. – Vol. 355. – P. 253-259.
9. Effects of the combination of an angiotensin II antagonist with an HMG-CoA reductase inhibitor in experimental diabetes / J. Qin, Z. Zhang, J. Liu, et al. // Kidney Int. – 2003. – Vol. 64. – № 2. – P. 565-571.
10. Enalapril improves albuminuria by preventing glomerular loss of heparan sulfate in diabetic rats / A.S. Reddi, R. Ramamurthi, M. Miller, et al. // Biochem. Med. Metab. Biol. – 1991. – Vol. 45. – № 1. – P. 119-131.
11. Expression of transforming growth factor-beta1 and type IV collagen in the renal tubulointerstitium in experimental diabetes: effects of ACE inhibition / R.E. Gilbert, A. Cox, L.L. Wu, et al. // Diabetes. – 1998. – Vol. 47. – № 3. – P. 414-422.
12. Lovell H.G. Angiotensin converting enzyme inhibitors in normotensive diabetic patients with microalbuminuria / H.G. Lovell // Cochrane Database Syst. Rev. – 2001. – № 1. – CD002183.
13. Regulation of type II transforming-growth-factor-beta receptors by protein kinase C ι / L.Y. Chuang, J.Y. Guh, S.F. Liu, et al. // Biochem. J. – 2003. – Vol. 15. – № 375. – Pt 2. – P. 385-393.
14. Role of angiotensin II in glucose-induced inhibition of mesangial matrix degradation / R. Singh, N. Alavi, A.K. Singh, et al. // Diabetes. – 1999. – Vol. 48. – № 10. – P. 2066-2073.
15. Reversal of lesions of diabetic nephropathy after pancreas transplantation / P. Fioretto, M.W. Steffes, D.E. Sutherland, et al. // N. Engl. J. Med. – 1998. – Vol. 339. – № 2. – P. 69-75.