

1. Андрусев А.М. Отдаленные результаты постоянного амбулаторного перитонеального диализа и факторы, их определяющие. Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. М., 2005: 167.
2. Бикбов Б.Т. Анализ выживаемости и факторы риска неблагоприятных исходов у больных на программном гемодиализе: Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. М., 2004.
3. Томилина Н.А., Волгина Г.В., Бикбов Б.Т., Ким И.Г. Проблема сердечно-сосудистых заболеваний при хронической почечной недостаточности. Нефрология и диализ 2003; 5; 1: 15–24.
4. Arend S.M., Mallat M.J.K., Westendorp R.J.W., J. van der Woude F., A. van Es L. Patient survival after renal transplantation; more then 25 years follow-up. Nephrol Dial Transplant 2001; 16: 1545–1549.
5. Briggs J.D. Causes of death after renal transplantation. Nephrol Dial Transplant 1997; 12: 1672–1679.
6. Giri M. Choice of renal replacement therapy in patients with diabetic end stage renal disease. EDTNA ERCAJ 2004; 30 (3): 138–142.
7. Ekberg H., Christensson A. Similar treatment success rate after renal transplantation in diabetic and nondiabetic patients due to improved short- and long-term diabetic patient survival. Transpl Int 1996; 9 (6): 557–564.
8. Fernandes-Fresnedo G., Zubimendi J.A., Cotorruelo J.G., de Francisco A.L., Ruiz J.C., Rodrigo E., Heras M., Pinera C., Arias M. Significance of age in the survival of diabetic patients after kidney transplantation. Urol Nephrol 2002; 33 (1): 173–177.
9. Kim H., Cbeigh J.S. Kidney transplantation in patients with type 1 diabetes mellitus: long term prognosis for patients and grafts. Korean J Intern Med 2001; 16 (2): 98–104.
10. Locatelli F., Pozzoni P., Del Vecchio L. Renal replacement therapy in patients with diabetes and end-stage renal disease. J Am Soc Nephrol 2004.
11. Nampoory M.R., Jobny K.V., Costandi J.N., Gupta R.K., Nair M.P., Samban M., al-Muzairai I.A., al-Mousawi M. Inferior long-term outcome of renal transplantation in patients with diabetes mellitus. Med Princ Pract 2002; 11 (1): 29–34.
12. Orsenigo E., Fiorina P., Cristallo M., Socci C., La Rocca E., Maffi P., Invernizzi L., Zuber V., Secchi A., Di Carlo V. Long-term survival after kidney and kidney-pancreas transplantation in diabetic patients. Transplant Proc 2004; 36 (4): 1072–1075.
13. Revanur V.K., Jardine A.G., Kingsmore D.B., Jaques B.C., Hamilton D.H., Jindal R.M. Influence of diabetes mellitus on patient and graft survival in recipients of kidney transplantation. Clin Transplant 2001; 15 (2): 89–94.
14. Schiel R., Heinrich S., Steiner T., Ott U., Stein G. Long-term prognosis of patients after kidney transplantation: a comparison of those with or without diabetes mellitus. Nephrol Dial Transplant 2005; Mar; 20 (3): 611–617.
15. Stengel B., Billon S., van Dijk P.C.W., Jager K.J., Dekker F.W., Simpson K., Briggs J.D. On behalf of the ERA-EDTA Registry Committee. Trends in the incidence of renal replacement therapy for end-stage renal disease in Europe, 1990–1999. Nephrol Dial Transplant 2003; 18: 1824–1833.
16. Van Dijk P.C., Jager K.J., Stengel B., Gronbagen-Riska C., Feest T.G., Briggs J.D. Renal replacement therapy for diabetic end-stage renal disease: data from 10 registries in Europe (1991–2000). Kidney Int 2005; 67 (4): 1489–1499.

Моноцитарный хемоаттрактивный протеин-1 (MCP-1) в патогенезе изменений тубулоинтерстициальной ткани у детей с хроническим гломерулонефритом

**Н.Н. Картамышева, Т.В. Сергеева, А.Г. Кучеренко,
А.Н. Цыгин, И.Е. Смирнов, О.В. Чумакова
НЦЗД РАМН, г. Москва**

Monocyte chemoattractant protein-1
in pathogenesis of tubulointerstitial changes
in children with chronic glomerulonephritis

**N.N. Kartamysheva, T.V. Sergeeva, A.G. Kucherenko,
A.N. Tsygin, I.E. Smirnov, O.V. Chumakova**

Ключевые слова: тубулоинтерстициальные изменения, моноцитарный хемоаттрактивный протеин-1 (MCP-1).

С целью исследования моноцитарного хемоаттрактивного протеина-1 (MCP-1) в патогенезе тубулоинтерстициальных изменений обследованы 16 детей с хроническим гломерулонефритом и 5 детей с хроническими интерстициальными заболеваниями. Контрольная группа была представлена 8 практически здоровыми детьми. У всех детей определялись уровни MCP-1 в моче, а у пациентов с хроническим

Адрес для переписки: 119991, г. Москва, Ломоносовский проспект, д. 2/62. НЦЗД РАМН
Телефон: 134-04-49. Н.Н. Картамышева

гломерулонефритом – и в сыворотке крови методом твердофазного энзим-связанного иммуносорбентного анализа. Содержание MCP-1 в моче оценивалось по соотношению уровней в моче указанного цитокина и креатинина (протеин-креатининовый коэффициент). Установлена существенная роль MCP-1 в патогенезе тубулоинтерстициальных изменений как локального медиатора, образованного непосредственно в почечной ткани. Обоснована целесообразность определения протеин-креатининового коэффициента в моче с целью диагностики степени тубулоинтерстициального повреждения.

In order to investigate the role of monocyte chemoattractant protein-1 (MCP-1, chemoattractant cytokine for main cells in the composition of renal interstitial infiltrations) in pathogenesis of tubulointerstitial changes we examined 16 children with chronic glomerulonephritis and 5 children with chronic interstitial nephritis. In all of them the urine levels of MCP-1 was measured. In children with chronic glomerulonephritis the blood levels of this cytokine was also measured by immunoenzyme assay. Urine concentration of MCP-1 was estimated by calculation the correlation of the urine levels of MCP-1 and creatinine (protein-creatinine coefficient). We revealed the definite role of MCP-1 in pathogenesis of tubulointerstitial changes as local messengers, formed directly in renal tissue, and found that the urine protein-creatinine coefficient is useful for definition of the degree of tubulointerstitial damage.

Тубулоинтерстициальная ткань играет определяющую роль в функционировании почки в физиологических и патологических условиях. Согласно современным представлениям тубулоинтерстициальное повреждение является важнейшим фактором прогрессирования хронического гломерулонефрита и обуславливает нарушения как собственно канальцевых функций, так и клубочковой фильтрации уже на ранних сроках заболевания [4–6, 8–10, 21, 26]. Указанные факты обосновывают необходимость изучения патогенеза тубулоинтерстициальных изменений. По существующим в настоящее время данным процесс повреждения тубулоинтерстициальной ткани включает три взаимосвязанных этапа: инфильтрацию почечного интерстиция воспалительными клетками, развитие интерстициального фиброза и формирование тубулярной атрофии [12, 27].

Ключевое событие на первом (индукционном) этапе тубулоинтерстициальных изменений – повреждение в результате имеющих место при гломерулонефрите тубулярной ишемии и протеинурии проксимальных канальцевых клеток. Согласно современным представлениям эти клетки являются основным источником цитокинов и факторов роста, опосредующих межклеточные взаимодействия в патогенезе изменений ренальной ткани. В качестве ключевого из этих цитокинов в патогенезе тубулоинтерстициального повреждения в настоящее время рассматривают моноцитарный хемоаттрактивный протеин-1 (monocyte chemoattractant protein-1, MCP-1). Значение MCP-1 в развитии тубулоинтерстициальных изменений связано с его способностью привлекать в интерстициальную ткань моноциты – основные клетки в составе инфильтратов почечного интерстиция [2, 11, 13, 14, 16, 17, 20, 22–24, 28, 29, 31, 32, 34–36]. Доминантную роль MCP-1 в этом процессе подтверждают данные об уменьшении на 80% миграции моноцитов при нейтрализации указанного цитокина [24].

Установлено, что MCP-1 экспрессируют главным образом тубулярные, а не гломерулярные клетки. Обнаружено, что именно этот цитокин опосредует в первую очередь повреждение канальцев и интерстиция, а не гломерул, способствуя накоплению вблизи клеток канальцевого эпителия активированных макрофагов, повреждающих тубулярные клетки [35, 36]. В немногочисленных исследованиях обнаружен повышенный

уровень MCP-1 в моче и, в меньшей степени, плазме крови как в экспериментальных моделях, так и у взрослых больных с выраженными тубулоинтерстициальными изменениями; выявлена корреляция экскреции с мочой указанного цитокина с уровнем протеинурии и степенью тубулоинтерстициального повреждения [18, 19, 25, 30, 37]. В то же время следует отметить, что клинических наблюдений, касающихся участия MCP-1 в патогенезе хронического гломерулонефрита, мало, исследования у детей – единичные. Комплексного исследования этого цитокина в крови и моче с расчетом протеин-креатининового коэффициента в зависимости от степени тубулоинтерстициального повреждения при хроническом гломерулонефрите у детей в литературе не обнаружено. Вышеуказанное обусловило проведение настоящей работы.

Цель нашего исследования – установить роль MCP-1 в патогенезе тубулоинтерстициального повреждения у детей с хроническими заболеваниями почек.

Материалы и методы

Обследованы 29 детей: 16 больных с хроническим гломерулонефритом, 5 пациентов с первично интерстициальными заболеваниями (аутосомно-доминантным типом поликистоза почек и хроническим интерстициальным нефритом), 8 практически здоровых детей контрольной группы.

У 11 из 16 детей с хроническим гломерулонефритом имел место нефротический синдром в сочетании с гематурией и/или артериальной гипертензией. В связи со стероид-резистентностью у этих больных была проведена пункционная нефробиопсия, по данным которой обнаружен фокально-сегментарный гломерулосклероз с тубулоинтерстициальным повреждением. Изменения тубулоинтерстициальной ткани, в соответствии с классификацией В.В. Ставской, были представлены умеренными ($n = 5$) и выраженными ($n = 6$) [7]. Согласно классификации М.Я. Ратнер, у описанных детей имели место прогностически неблагоприятные клинический и морфологический типы заболевания [3]. У 5 детей с хроническим гломерулонефритом, включенных в исследование, отмечен стероид-зависимый нефротический синдром. Согласно вышеуказанной классификации у этих больных имел место прогностически благоприятный клинический

тип заболевания [3]. Все пациенты обследовались в активную стадию заболевания на фоне иммуносупрессивной терапии.

У всех детей с ренальными заболеваниями имело место снижение функции почек по осмотическому концентрированию, у 3 – ограничение клубочковой фильтрации. Последнее отмечено у одного ребенка с умеренными изменениями тубулоинтерстициальной ткани по данным нефробиопсии, у одного – с выраженным тубулоинтерстициальным повреждением и у одного ребенка с хроническим интерстициальным нефритом.

Определение уровней MCP-1 проведено методом твердофазного энзим-связанного иммуносорбентного анализа в сыворотке крови и моче у практически здоровых детей и у больных с хроническим гломерулонефритом, в моче – у пациентов с первично интерстициальными заболеваниями. Содержание MCP-1 в моче оценено по соотношению уровней указанного цитокина (пг/мл) и креатинина (ммоль/л) (протеин-креатининовый коэффициент, пг/ммоль креатинина) во второй утренней порции мочи (для удобства расчетов значения протеин-креатининового коэффициента разделены на 1000).

У детей с прогностически неблагоприятными типами гломерулонефрита анализ содержания MCP-1 в крови и моче проведен в зависимости от степени тубулоинтерстициальных изменений. С целью уточнения возможного влияния прогностически неблагоприятных типов заболевания на уровень MCP-1 в крови и моче проведен сравнительный анализ его показателей у детей вышеуказанной группы и у пациентов со стероид-зависимым нефротическим синдромом, поскольку у последних, как правило, отмечаются прогностически благоприятные типы заболевания и невыраженные (незначительные и умеренные изменения тубулоинтерстициальной ткани) [1, 32]. Группа детей с первично интерстициальными заболеваниями включена в исследование для подтверждения существенной роли MCP-1 непосредственно в повреждении тубулоинтерстициальной ткани.

Результаты и обсуждение

При исследовании крови уровень MCP-1 у детей контрольной группы составил $325,6 \pm 48,38$ пг/мл.

У больных с прогностически неблагоприятными типами гломерулонефрита и выраженными изменениями тубулоинтерстициальной ткани повышение уровня MCP-1 обнаружено в 83,3% случаев (у пяти из шести детей указанной группы). Колебания уровня изучаемого цитокина в сыворотке крови у пациентов этой группы составили от 340 до 900 пг/мл, выявлено существенное по сравнению с контрольным значением повышение среднего уровня MCP-1: $519,33 \pm 196,81$ пг/мл, $p < 0,027$.

У детей с прогностически неблагоприятными типами гломерулонефрита и умеренными тубулоинтерстициальными изменениями повышение уровня MCP-1 в сыворотке крови обнаружено только в 20% случаев (у одного ребенка из пяти детей указанной группы). Колебания сывороточного уровня MCP-1 в этой группе составили от 300 до 480 пг/мл, в среднем $378 \pm 81,36$ пг/

мл. Достоверных изменений изучаемого показателя по сравнению с его значением у здоровых детей не обнаружено. Как средний уровень MCP-1, так и частота случаев повышения указанного показателя в сыворотке крови у пациентов с умеренными изменениями тубулоинтерстициальной ткани представляются более низкими, чем у больных с выраженным тубулоинтерстициальным повреждением, однако статистически достоверных различий нами не обнаружено, что, возможно, связано с небольшим числом наблюдений.

Подобные вышеописанным результатам (у детей с прогностически неблагоприятными типами гломерулонефрита и умеренными изменениями тубулоинтерстициальной ткани) данные получены и при определении уровня MCP-1 у пациентов со стероид-зависимым нефротическим синдромом. Повышение уровня MCP-1 в сыворотке крови выявлено в 40% случаев (у двух из пяти детей указанной группы). Колебания уровня изучаемого цитокина в сыворотке крови у этих пациентов составили от 290 до 416 пг/мл, в среднем $360,8 \pm 49,69$ пг/мл. Достоверных изменений сывороточного уровня MCP-1 у пациентов со стероид-зависимым нефротическим синдромом по сравнению с его значением у здоровых детей не выявлено. Не обнаружено и существенных различий средних уровней указанного цитокина в сыворотке крови у больных со стероид-зависимым нефротическим синдромом по сравнению с показателем у пациентов с выраженным повреждением тубулоинтерстициальной ткани (рис. 1).

При изучении экскреции MCP-1 с мочой протеин-креатининовый коэффициент у здоровых детей составил $10,1 \pm 1,39$ пг/ммоль креатинина.

Повышение экскреции MCP-1 с мочой выявлено у всех детей с хроническими заболеваниями почек. Наиболее высокие значения – протеин-креатининовый коэффициент от 37,6 до 120,8 пг/ммоль креатинина, в среднем $76,37 \pm 33,76$ пг/ммоль креатинина – обнаруже-

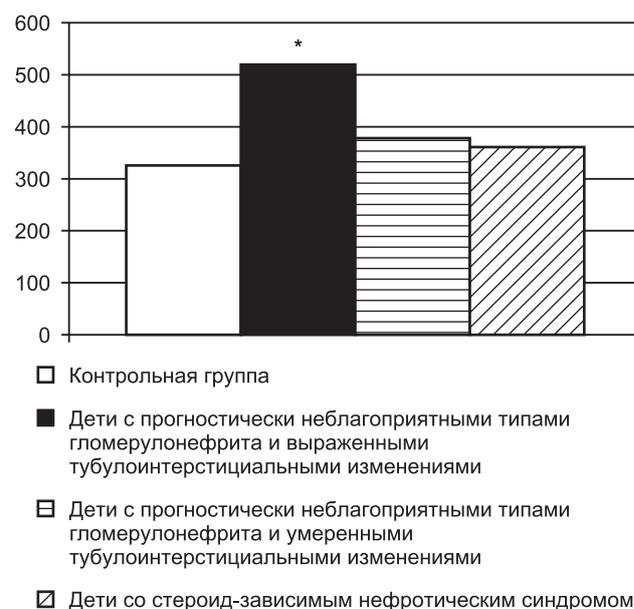


Рис. 1. Уровень хемотаксического для моноцитов белка-1 в сыворотке крови у детей с хроническим гломерулонефритом (пг/мл); * – различия достоверны по сравнению с контрольной группой, $p < 0,027$

ны у детей с хроническим гломерулонефритом при выраженных изменениях тубулоинтерстициальной ткани. У пациентов со стероид-резистентным нефротическим синдромом и умеренными тубулоинтерстициальными изменениями колебания изучаемого показателя составили от 13,9 до 46,5 пг/ммоль креатинина, в среднем $35,54 \pm 12,89$ пг/ммоль креатинина. И при выраженных, и при умеренных изменениях тубулоинтерстициальной ткани средние значения экскреции МСР-1 с мочой существенно превышали тот же показатель контрольной группы: $p < 0,006$ и $p < 0,009$ соответственно. Выявлена достоверная разница в средних уровнях экскреции МСР-1 с мочой в зависимости от степени тубулоинтерстициальных изменений: у детей с выраженным тубулоинтерстициальным повреждением этот показатель был существенно выше, чем у пациентов с умеренными изменениями тубулоинтерстициальной ткани, $p < 0,018$. В группе детей со стероид-зависимым нефротическим синдромом экскреция МСР-1 приближалась к ее значениям у детей со стероид-резистентным нефротическим синдромом и умеренными тубулоинтерстициальными изменениями: $14-45,4$ пг/ммоль креатинина, в среднем $35,15 \pm 12,45$ пг/ммоль креатинина. Средний уровень экскреции изучаемого цитокина с мочой у детей со стероид-зависимым нефротическим синдромом существенно превышал показатель в контрольной группе – $p < 0,009$, но был значительно ниже, чем у детей с хроническим гломерулонефритом при выраженных тубулоинтерстициальных изменениях – $p < 0,018$.

Уровень экскреции МСР-1 с мочой у детей с первично интерстициальными заболеваниями – протеин-креатининовый коэффициент $40,6-110,3$ пг/ммоль креатинина, в среднем $69,83 \pm 26,68$ пг/ммоль креатинина – приближался к показателю у пациентов с хроническим гломерулонефритом, сопровождающимся выраженными тубулоинтерстициальными изменениями. Среднее значение экскреции МСР-1 с мочой у больных с первично интерстициальными заболеваниями было существенно выше, чем у пациентов с хроническим гломерулонефритом при умеренных изменениях тубулоинтерстициальной ткани – $p < 0,028$, у детей со стероид-зависимым нефротическим синдромом – $p < 0,028$ и в контрольной группе – $p < 0,009$ (рис. 2).

Таким образом, полученные результаты указывают на существенное увеличение уровня МСР-1 в моче и крови у детей с хроническими заболеваниями почек.

Поскольку проксимальные канальцевые клетки, поврежденные посредством протеинурии и/или тубулярной ишемии, являются основным источником цитокинов и факторов роста, значительное повышение содержания МСР-1 в моче по мере возрастания тяжести тубулоинтерстициальных изменений связано, вероятно, с его эффектами как локального медиатора, образованного непосредственно в почечной ткани и опосредующего тубулоинтерстициальное повреждение. Это подтверждают и данные, полученные у детей с интерстициальными заболеваниями. Достоверно более низкие значения МСР-1 при «нев्यраженных» тубулоинтерстициальных изменениях, независимо от присутствия прогностически неблагоприятных типов заболевания, по сравнению с его уровнем у детей с наиболее тяжелым повреждением канальцев и

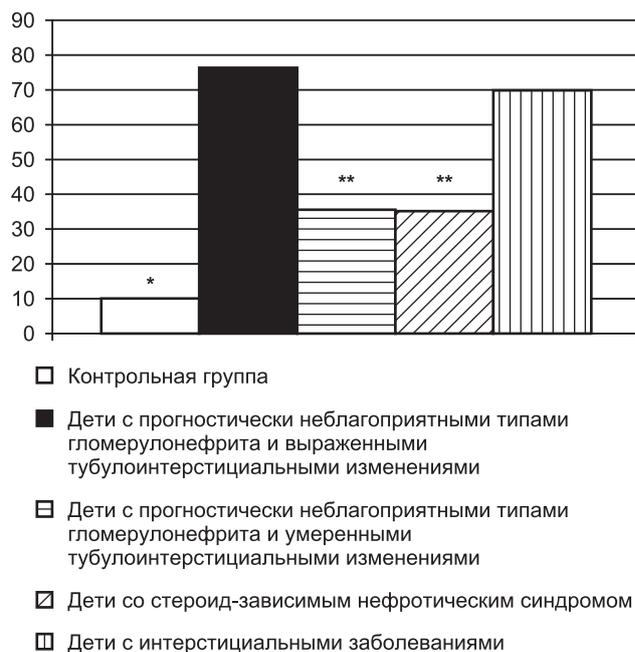


Рис. 2. Уровень хемотаксического для моноцитов белка-1 в моче у детей с хроническими заболеваниями почек (протеин-креатининовый коэффициент, пг/ммоль креатинина); * – различия достоверны по сравнению с показателями в других группах: у детей с прогностически неблагоприятными типами гломерулонефрита и выраженными тубулоинтерстициальными изменениями – $p < 0,006$, у детей с прогностически неблагоприятными типами гломерулонефрита и умеренными тубулоинтерстициальными изменениями, у детей со стероид-зависимым нефротическим синдромом и у пациентов с первично интерстициальными заболеваниями – $p < 0,009$; ** – различия достоверны по сравнению с показателями у детей с прогностически неблагоприятными типами гломерулонефрита и выраженными тубулоинтерстициальными изменениями ($p < 0,018$) и у детей с первично интерстициальными заболеваниями ($p < 0,028$)

интерстиция, в свою очередь, указывают на участие изучаемого цитокина в повреждении преимущественно тубулоинтерстициальной ткани. В связи с тем, что моноциты являются основными клетками в составе инфильтратов почечного интерстиция, изменение уровня МСР-1 в моче, по-видимому, следует считать наиболее специфичным по сравнению с другими цитокинами для тубулоинтерстициального повреждения. Это положение подтверждают и результаты проведенных ранее и упомянутых выше исследований [18, 19, 24, 25, 30, 35–37].

Заключение

Таким образом, результаты проведенного исследования подтверждают ключевое значение МСР-1 в повреждении тубулоинтерстициальной ткани при хроническом гломерулонефрите у детей. Повышение экскреции МСР-1 с мочой и увеличение его уровня в сыворотке крови по мере возрастания тяжести тубулоинтерстициальных изменений указывают на целесообразность определения этого цитокина в моче и крови с целью диагностики степени тубулоинтерстициального

повреждения. Поскольку изменения тубулоинтерстициальной ткани являются одним из существенных факторов прогрессирования хронического гломерулонефрита, определение MCP-1 – ключевого медиатора тубулоинтерстициального повреждения – может быть использовано для прогноза течения заболевания. Наиболее достоверным диагностическим тестом следует считать соотношение содержания в моче MCP-1 и креатинина – протеин-креатининовый коэффициент. Отсутствие необходимости в использовании сложных методов, высокая чувствительность и «неинвазивность» указанного исследования позволяют широко применять его в клинической практике.

Литература

1. Папаян А.В., Савенкова Н.Д., Калинин Е.О. Хронический гломерулонефрит. В кн.: Папаян А.В., Савенкова Н.Д. Клиническая нефрология детского возраста. СПб.: СОТИС, 1997: 310–332.
2. Ратнер М.Я. Современные представления о значении медиаторов в патогенезе фиброза почечного интерстиция. Тер. архив 1997; 12: 87–88.
3. Ратнер М.Я., Серов В.В., Стенина И.И., Варшавский В.А., Розенфельд Б.И., Бродский М.А. О возможности предсказания морфологических типов при хроническом гломерулонефрите на основании клинико-функциональных данных. Клини. мед. 1988; 10: 119–124.
4. Ратнер М.Я., Стенина И.И., Федорова Н.Д. Прогнозирование ускоренного прогрессирования хронического гломерулонефрита на основании клинических и гистоморфологических данных. Тер. архив 1999; 6: 27–30.
5. Ратнер М.Я., Федорова Н.Д. Гистоморфологические тубулоинтерстициальные изменения при прогрессировании хронического гломерулонефрита. Урология 2000; 1: 28–30.
6. Сергеева Т.В., Алексеевских Ю.Г., Гозалишвили Т.В., Раздолькина Т.И., Усубалиева А.Ж. Характер и значение тубулоинтерстициальных изменений при первичном гломерулонефрите у детей. Педиатрия 1997; 2: 49–52.
7. Ставская В.В., Рябов С.И., Клемина И.К. О клиническом значении тубулоинтерстициальных изменений при хроническом гломерулонефрите. Клини. мед. 1987; 10: 125–129.
8. Berg U.B., Bohman S.O., Widstam-Attorps U. Renal histological changes in relation to renal function and urinary protein excretion in IgA nephropathy. Arch Dis Child 1991; 66: 5: 593–597.
9. Boble A., Mackensen-Haen S., von-Gise H. et al. The consequences of tubulointerstitial changes for renal function in glomerulopathies. A morphometric and cytological analysis. Pathol Res Pract 1990; 186: 1: 135–144.
10. Boble A., Strutz F., Muller G.A. On the pathogenesis of chronic renal failure in primary glomerulopathies: a view from the interstitium. Exp Nephrol 1994; 2: 205–210.
11. Bottinger E.P., Bitzer M. TGF-beta signaling in renal disease. J Am Soc Nephrol 2002; 13: 10: 2600–2610.
12. Burton C.Y., Walls Y. Interstitial inflammation and scarring: messages from the proximal tubular cell. Nephrol Dial Transplant 1996; 11: 1505–1508.
13. Burton C.Y., Walls Y. Proximal tubular cell, proteinuria and tubulointerstitial Scarring. Nephron 1994; 68: 287–293.
14. Daba M., van Kooten C. Is the proximal tubular cell a proinflammatory cell? Nephrol Dial Transplant 2000; 15 (Suppl. 6): 41–43.
15. D'Amico G. Influence of clinical and histological features on actuarial renal survival in adult patients with idiopathic IgA nephropathy, membranous nephropathy, and membranoproliferative glomerulonephritis: survey of the recent literature. Am J Kidney Dis 1992; 20: 4: 315–323.
16. De Heer E., Sijpkens W., Verkade M. et al. Morphometry of interstitial fibrosis. Nephrol Dial Transplant 2000; 15 (Suppl. 6): 72–73.
17. Frisbyberg Y., Kelly C.J. TGFβ and regulation of interstitial nephritis. Miner Electrolyte Metabol 1998; 24: 2–3: 181–189.
18. Grandaliano G., Gesualdo L., Ranieri E. et al. Monocyte chemoattractant peptide-1 expression in acute and chronic human nephritides: a pathogenic role in interstitial monocytes recruitment. J Am Soc Nephrol 1996; 7: 6: 906–913.
19. Grandaliano G., Gesualdo L., Bartoli F. et al. MCP-1 and EGFrenal expression and urine excretion in human congenital obstructive nephropathy. Kidney Int 2000; 58: 1: 182–192.
20. Honkanen E., Teppo A.M., Tornroth J. et al. Urinary TGF-β in membranous glomerulonephritis. Nephrol Dial Transplant 1997; 12: 12: 2562–2568.
21. Hruby Z., Smolska D., Filipowski H. et al. The importance of tubulointerstitial injury in the early of primary glomerular disease. J Intern Med 1998; 243; 3: 215–222.
22. Isaka Y., Tsujie M., Ando Y. et al. Transforming growth factor-beta 1 antisense oligodeoxynucleotides block interstitial fibrosis in unilateral ureteral obstruction. Kidney Int 2000; 58; 5: 1885–1892.
23. Junker U., Haufe C.C., Nuske K. et al. Elevated plasma TGF-beta 1 in renal diseases: cause or consequence? Cytokine 2000; 12; 7: 1084–1091.
24. Kuroiwa T., Schlimgen R., Illei G.G. et al. Distinct Tcell/renal tubular epithelial cell interactions define differential chemokine production: implications for tubulointerstitial injury in chronic glomerulonephritis. J Immunol 2000; 164; 6: 3323–3329.
25. Morii T., Fujita H., Narita T. et al. Association of monocyte chemoattractant protein-1 with renal tubular damage in diabetic nephropathy. J Diabetes Complications 2003; 17; 1: 11–15.
26. Muller G.A., Zeisberg M., Strutz F. The importance of tubulointerstitial damage in progressive renal disease. Nephrol Dial Transplant 2000; 15 (Suppl. 6): 76–77.
27. Naiker I.P., Ramsaroop R., Somers S.R. et al. Leukocyte analysis of tubulointerstitial nephritis in primary membranoproliferative glomerulonephritis. Am J Kidney Dis 1996; 27; 3: 316–320.
28. O'Donnell M.P. Renal tubulointerstitial fibrosis. New thoughts on its development and progression. Postgrad Med 2000; 108; 1: 159–162, 165, 171–172.
29. Ogata Y., Isbidoysa S., Fukuzaki A. et al. Upregulated expression of transforming growth factor-beta, type IV collagen, and plasminogen activator inhibitor-1 mRNA are decreased after release of unilateral ureteral obstruction. Tohoku J Exp Med 2002; 197; 3: 159–168.
30. Okada H., Moriwaki K., Kalluri R. et al. Inhibition of monocyte chemoattractant protein-1 expression in tubular epithelium attenuates tubulointerstitial alteration in rat Goodpasture syndrome. Kidney Int 2000; 57; 3: 927–936.
31. Ota T., Tamura M., Osajima A. et al. Expression of monocyte chemoattractant protein-1 in proximal tubular epithelial cells in a rat model of progressive kidney failure. J Lab Clin Med 2002; 140; 1: 43–51.
32. Prodjosudjadi W., Gerritsma J.S.J., Klar-Mobamad N. et al. Production and cytokine mediated regulation of monocyte chemoattractant protein-1 by proximal tubular epithelial cells. Kidney Int 1995; 48: 1477–1486.
33. Schmitt H., Boble A., Reineke T. et al. Long-term prognosis of membranoproliferative glomerulonephritis type I. Significance of clinical and morphological parameters: an investigation of 220 cases. Nephron 1990; 55; 3: 242–250.
34. Segerer S., Cui Y., Hudkins K.L. et al. Expression of the chemokine monocyte chemoattractant protein-1 and its receptor chemokine receptor 2 in human crescentic glomerulonephritis. J Am Soc Nephrol 2000; 11; 12: 2231–2242.
35. Taal M.W., Zandi-Nejad K., Weening B. et al. Proinflammatory gene expression and macrophage recruitment in the rat remnant kidney. Kidney Int 2000; 58; 4: 1664–1676.
36. Tesch G.H., Schwarting A., Rinosbata K. et al. Monocyte chemoattractant protein 1 promotes macrophage-mediated tubular injury, but not glomerular injury in nephrotoxic serum nephritis. J Clin Invest 1999; 103; 1: 73–80.
37. 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.