© В.Г.Сиповский, Е.Б.Сиповская, К.И.Лебедев, Р.В.Зверьков, А.В.Смирнов, 2017

УДК [616.379 – 008.64+616.61] : 616.61 – 002.17 – 002.7

doi: 10.24884/1561-6274-2017-21-6-48-53

В.Г. Сиповский¹, Е.Б. Сиповская¹, К.И. Лебедев¹, Р.В. Зверьков¹, А.В. Смирнов²

АНАЛИЗ НЕКОТОРЫХ ПАТОМОРФОЛОГИЧЕСКИХ МАРКЕРОВ ТУБУЛОИНТЕРСТИЦИАЛЬНОГО ФИБРОЗА У БОЛЬНЫХ С ДИАБЕТИЧЕСКОЙ НЕФРОПАТИЕЙ С ВЫРАЖЕННОЙ ПРОТЕИНУРИЕЙ

¹Лаборатория клинической иммунологии и морфологии, ²Научно исследовательский институт нефрологии, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П.Павлова, Россия*V.G. Sipovskii¹, E.B. Sipovskaya¹, K.I. Lebedev¹, R.V. Zverkov¹, A.V. Smirnov²*

ANALYSIS OF PATOMORPHOLOGICAL MARKERS OF TUBULOINTERSTITIAL FIBROSIS IN PROTEINURIC PATIENTS WITH DIABETIC NEPHROPATHY

¹Laboratory of Clinical Immunology and Morphology, ²Research Institute of Nephrology, First Pavlov Saint- Petersburg State Medical University, Russian Federation

РЕФЕРАТ

ЦЕЛЬ. Оценка вклада недиабетических гломерулопатий (НДГП) в фибротические процессы паренхимы почек больных с диабетической нефропатией (ДН). **МЕТОДЫ.** Ретроспективный анализ 51 пациента (32 мужчины, средний возраст: 49 ± 13 лет) с ДН за период с 2002 по 2016 год. Пациенты были представлены больными с подтвержденным морфологически диагнозом ДН – группа 1 – общая, из них были выделены группа с «чистой» ДН – группа 2 и группа 3, в которой ДН сочеталась с НДГП. **РЕЗУЛЬТАТЫ.** Из 51 пациента с ДН 30 пациентов были в группе 2, 21 соответственно в группе 3. IgA-нефропатия (IgAN) наблюдалась у 20% пациентов группы 2 и была наиболее распространенной НДГП и следующей по частоте встречаемости после фокального сегментарного гломерулосклероза – 35%. А HCV-ассоциированный гломерулонефрит (HCV) был наиболее распространенным среди вторичных гломерулонефритов (ВГН). Пациенты группы 2 ДН имели более низкие значения скорости клубочковой фильтрации по формуле СКД-ЕРІ (СКФ), более высокое систолическое артериальное давление (САД), % склерозированных клубочков (ГС), значения перитубулярного капиллярита (ПТК) и количества миофибробластов (SMA-положительные клетки) в тубулоинтерстиции (ТИН). Не наблюдалось значительных различий между группами в отношении большинства лабораторных и морфологических признаков. Было установлено, количество миофибробластов имело положительные корреляционные связи с атрофией канальцев, очаговым склерозом, стадией диабета и ГС в группе 2 в отличие от группы 3. **ЗАКЛЮЧЕНИЕ.** Процессы фиброзирования тубулоинтерстиция в почке при ДН сопровождаются изменением таких патоморфологических маркеров, как SMA (активность миофибробластов) и ПТК. В исследовании не получено данных о существенных различиях фибротических процессов в паренхиме почек у пациентов с ДН в сочетании и без НДГП.

Ключевые слова: фиброз, диабетическая нефропатия, биопсия почек, миофибробласты, перитубулярный капиллярит.

ABSTRACT

BACKGROUND: The progression of diabetic nephropathy (DN) often accompanies by a combination with non-diabetic glomerulopathies (NDGP), which can significantly affect the prognosis and treatment of patients. However, the information about such influences, in particular, on the severity of tubulointerstitial fibrosis, one of the main pathomorphological prognostic criteria, on the renal parenchyma is not enough. **AIM:** To investigate the significance of NDGP for fibrotic processes kidney parenchyma in patients with diabetic nephropathy (DN). **PATIENTS (MATERIALS) AND METHODS:** Single-center retrospective analysis based on medical records of 51 patients (32 men, mean age: 49±13 years) with DN who underwent renal biopsy between 2002 and 2016. All patients were diagnosed as cases of DN -gr.№1, those were divided on "pure" DN-gr.№2 and DN-gr.№3 with NDGP. **RESULTS:** Out of the 51 DN gr. №1 patients, 30 (60. %) had gr. № 2, 21 (40. %) had gr. №3. IgA nephropathy (IgAN)-20 % was the most common GN followed by focal segmental glomerulosclerosis (FSGS)-35%, and HCV –associated GN was the most common secondary GN. Patients with "pure" DN had lower estimated glomerular filtration rates (eGFR) and higher value of systolic blood pressure (SBP), glomerulosclerosis (GS), peritubular capillaritis (PTC) and myofibroblasts quantity (SMA-positive cells). No significant between-group differences were observed with respect to majority of laboratory and morphological features. The activity of myofibroblasts positively correlated with tubular atrophy, focal sclerosis, the stage of diabetes and GS in gr. №2 in comparison with gr. № 3. **CONCLUSIONS:** The fibrosis of tubulointerstitium in the kidney of patients with DN accompanied the pathomorphological markers such as SMA and PTC. There wasn't significant evidences about the differences of fibrotic processes in the renal parenchyma in patients with and without NDGP.

Keywords: fibrosis; diabetic nephropathy; renal biopsy; myofibroblasts, peritubular capillaritis.

Сиповский В.Г. Россия, 197022, Санкт-Петербург, ул. Л. Толстого, д. 17, корп.54. Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П.Павлова, лаборатория клинической иммунологии и морфологии, Научно исследовательский институт нефрологии. Тел.: +7 (812) 338-67-23, E-mail:sipovski@mail.ru

ВВЕДЕНИЕ

Диабетическая нефропатия (ДН) является одной из наиболее частых причин терминальной почечной недостаточности (ESRD) [1]. Морфологически это характеризуется фибротическими процессами почечной паренхимы в виде тубулоинтерстициального фиброза, гломерулосклероза и васкулярного склероза [2]. При этом прогрессия ДН достаточно часто сопровождается сочетанием с гломерулопатиями, которые существенным образом могут влиять на течение, прогноз и лечение пациентов [1, 3]. Однако информации о значимости этого влияния, в частности на выраженность тубулоинтерстициального фиброза, одного из основных патоморфологических прогностических критериев дисфункции почечной паренхимы [4] недостаточно.

Цель исследования: оценка возможного вклада НДГП в фибротические процессы паренхимы почек больных с ДН.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

В исследовании были использованы ретроспективные данные 2002–2016 гг. от 51 пациента с сахарным диабетом (СД) 2-го типа. Диагноз верифицировался клинико-морфологически. Общая группа больных с ДН – группа 1, была разделена на пациентов ДН без НДГП [группа 2 (n=31)] и ДН с НДГП [группа 3 (n=20)]. У всех пациентов были выполнены стандартные лабораторные и инструментальные исследования: артериальное давление систолическое (САД) и диастолическое (ДАД); креатинин в сыворотке крови (Cr), ммоль/л; суточная потеря белка (СПБ); скорость клубочковой фильтрации (по формуле СКД-EPI). Для патогистологического исследования фрагменты почечной паренхимы фиксировались в 4% параформальдегиде на фосфатном буфере с pH 7,4 в течение 24 ч при комнатной температуре. После стандартной обработки тканевых фрагментов (обезживание, пропитка, заливка) из парафиновых блоков были приготовлены 3–4 мкм серийные срезы. Препараты окрашивались гематоксилином и эозином, реактивом Шиффа, трихромальной окраской, по Джонсу, конго красным. Анализ патогистологических изменений: очагового склероза (ОС), склерозированных клубочков (ГС), гиалиноза артериол (ГА), выраженности лейкоцитарной инфильтрации в тубулоинтерстиции, (ИТИН) суммарное значение инфильтрации лимфоцитами, макрофагами, плазмócитами, нейтрофилами, перитубулярного капиллярита (РТС), атрофии канальцев (АК) проводился полуколиче-

ственно. В зависимости от степени выраженности патологический процесс ранжировался следующим образом: 0 – нет изменений, 1 – до 25% анализируемых срезов нефробиоптата, 2 – до 50%, 3 – более 50% анализируемого объекта. Склероз клубочков (ГС) определялся как относительное количество (%) склерозированных клубочков от общего числа клубочков в исследованных срезах. Результат патоморфологической диагностики документировался как стадия ДН и вариант гломерулонефрита в соответствии с Классификацией ВОЗ, 2010 и классификацией T.W.C. Tervaert et al., 2010 [5]. Артерии диаметром более 100 мкм оценивали посредством определения коэффициента обструкции (КО) – деления длины внутреннего диаметра сосуда (до субэндотелиальной базальной мембраны) на внешний диаметр сосуда (до внешней границы средней оболочки) (рис. 1) [6].

Иммунофлюоресцентное исследование (прямая флюоресценция) осуществлялось на криостатных срезах с использованием FITC меченых антител, производство фирмы «ДАКО» (Дания). Во всех биопсиях анализировалась депозиция в структурах нефрона IgA, IgM, IgG, C3c, C1q, фибриногена, каппа и лямбда легких цепей. Иммуногистохимические реакции проводились на парафиновых срезах толщиной 4 мкм. После депарафинизации, регидратации, необходимой высокотемпературной демаскиции ингибирование эндогенной пероксидазы проводилось в 3% растворе H₂O₂ на метаноле. Моноклональные антитела к α -SMA (клон 1A4, «ДАКО», Дания) были применены в качестве иммуноморфологических маркеров миофибробластов. Фосфатно-солевой буфер (PBS) был использован как отрицательный контроль для замены первичного антитела. Срезы инкубировали при комнатной температуре в течение 1 ч. Систему детекции EnVision (K5007, «ДАКО», Дания) использовали для визуализации эпитопов. В качестве визуализирующей хромогенной метки применяли диаминобензидиновую реакцию.

Для оценки активности миофибробластов (SMA) проводился количественный анализ путем подсчета SMA-позитивных клеток в 20 полях зрения при увеличении объектива 40 в тубулоинтерстиции (ТИН) каждого пациента, представленные как количество клеток на 1 мм². Исследование проводилось в светооптическом микроскопе «Carl Zeiss Imager Z 2» (Германия). Статистическую обработку полученных данных проводили с применением стандартных пакетов программ прикладного статистического анализа (Statistica 8.0 for Windows). Использовались методы параметриче-

ской и непараметрической статистики. Данные в таблицах представлены в виде среднего значения и стандартного отклонения в случаях правильного распределения, медианы и межквартильного размаха при неправильном. Для сравнительного анализа между группами использовали U-тест Mann–Whitney при $p < 0,05$. Для корреляционного анализа вычисляли коэффициент корреляции Спирмена (Spearman, R) при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Основные демографические и лабораторные характеристики показателей представлены в табл. 1.

В группах больных с ДН преобладали мужчины – 62,6% от общего числа всех пациентов. Достоверной разности между группами по возрасту не обнаружено. Средний возраст по всей когорте больных составил 49 ± 13 лет. Суточная протеинурия, уровень сывороточного креатинина, СКФ и САД также не имели достоверных различий между группами. Несмотря на то, что значение стадии ДН (СДН) во 2-й группе было выше, чем в 3-й, данные различия не являлись статистически достоверными. Количество больных с ДН, отягощенных НДГП, составило в исследуемой группе 40% от общего числа (табл. 2). Первичные гломерулонефриты (ПГН) преобладали над вторичными (соотношение 70/30%). Наиболее частой формой ПГН был ФСГС. Второй по частоте встречаемости была IgA-нефропатия. Остальными нозологическими формами были мембрано-пролиферативный гломерулонефрит (МБПГН) и мембранозная нефропатия (МН). Среди вторичных гломерулонефритов (ВГН) наиболее часто встречался пролиферативный иммунокомплексный гломерулонефрит при гепатите С. Остальными патологиями почек были тромботическая микроангиопатия (ТМА) и болезнь отложения моноклональных иммуноглобулинов (MIDD).

Рис. 1. Гломерулосклероз, очаговый тубулоинтерстициальный склероз, атрофия канальцев, артерия с сужением просвета (белая стрелка). Окраска по Массону. Ув. 100.

Рис. 2. Иммуногистохимический продукт реакции на SMA (коричневого цвета) располагается в цитоплазме миофибробластов тубулоинтерстиция (белая стрелка) паренхимы почки. Ув. 400.

Сравнительный анализ статистических значений патоморфологических маркеров фибропластических процессов в почечной паренхиме исследованных групп статистически достоверных различий не выявил (табл. 3).

Таблица 1

Результаты основных клинических параметров в группах больных с ДН

Показатель	Группа 1 (n=51)	Группа 2 (n=30)	Группа 3 (n=21)	Различия в группах при $p < 0,05$
Пол, М/Ж	32/19	19/12	13/7	НД
Возраст, лет	49 ± 13	51 ± 14	47 ± 13	НД
САД, мм рт. ст.	157 ± 25	162 ± 25	150 ± 22	НД
ДАД, мм рт. ст.	90 (90–100)	90 (90–100)	90 (90–100)	НД
Креатинин в сыворотке крови, ммоль/л	0,13 (0,10–0,19)	0,15 (0,11–0,19)	0,13 (0,09–0,17)	НД
СКФ по СКД-EPI, мл/мин/1,73 м ²	43 (27–62)	39 (27–55)	55 (34–73)	НД
Суточная потеря белка, г/сут	8,5 (5,4–11,75)	9,60 (5,2–15,92)	8,4 (5,98–9,90)	НД
Стадия ДН (1–3)	2,5 (2–3)	3,0 (2–3)	2,0 (2–3)	НД

Примечание. САД – систолическое артериальное давление, ДАД – диастолическое артериальное давление, ДН – диабетическая нефропатия, НД – статистически недостоверны.

Таблица 2

**Основные типы недиабетических
гломерулопатий у больных с ДН**

Показатель	Группа 3, n (%)
Количество пациентов (% от общего числа – 51)	20 (40)
ФСГС	7 (35)
МБПГН / HCV	5 (3/2) (15/10)
IgAN	4 (20)
TMA	1 (5)
MIDD	1 (5)
MN	1 (5)
СПИД (МГН)	1 (5)

Примечание. ФСГС – фокально-сегментарный гломерулосклероз; МБПГН – мембранно-пролиферативный гломерулонефрит; IgAN – IgA-нефропатия; TMA – тромботическая микроангиопатия; MIDD – болезнь отложения моноклональных иммуноглобулинов; MN – мембранозная нефропатия; СПИД – синдром приобретенного иммунодефицита; МГН – мезангиально-пролиферативный гломерулонефрит.

Корреляционный анализ выявил многочисленные связи между показателями у пациентов исследованных групп. Интересным, на наш взгляд, являлось отсутствие связи между SMA и КО, при наличии достоверных положительных корреляционных связей и с АК, ОС, ГС и СДН и отрицательной с СКФ в группе 1 (табл. 4).

В группе 2 показатель активности миофибробластов SMA также имел достоверные положительные корреляционные связи с АК, ОС, утратив при этом корреляции с ГС, СДН и СКФ. Значения SMA в группе 3 не имели корреляционных связей с другими лабораторными или структурными маркерами. В группе 1 патоморфологические признаки активности воспалительного процесса ИТИН и РТС были связаны между собой и структурными признаками фиброза ТИН, включая SMA (табл. 5). Признаки активности воспалительного процесса ИТИН и РТС в группе 2 были связаны

между собой, однако РТС по сравнению с группой 1 имел достоверную корреляцию только с АК, ИТИН и ОС.

РТС и ИТИН в 3-й группе утрачивали взаимосвязь, при этом у РТС сохранялись коррелятивные связи с маркерами фиброза ТИН.

ОБСУЖДЕНИЕ

В настоящей работе мы оценивали клинические и патоморфологические характеристики групп больных с СД, разделив исходную группу на больных без НДГП и осложненным дополнительными патологиями т.е. НДГП. В результате соотношение сочетанных и несочетанных форм ДН получилось 40/60%. Эти данные частично согласуются с мнением других авторов [7,8], хотя они отмечают меньшее количество ДН, отягощенных гломерулонефритами. Что касается вариантов гломерулонефритов, которые осложняют течение ДН, то, по нашим данным, преобладали ПГН, в частности ФСГС и IgA-нефропатия. Наши данные не совсем соответствуют данным других авторов, в которых преобладают IgAN [1, 9], хотя и у наших пациентов IgA-нефропатия была по количеству случаев на втором месте. Если анализировать лабораторные показатели дисфункции почек, то у наших больных статистически достоверных различий между 2-й и 3-й группами выявлено не было. Хотя в группе 2 такие показатели, как более низкий уровень СКФ и повышенный уровень Cr, совпадали с более тяжелой морфологической стадией СДН по сравнению с группой 3 (см. табл. 1). Эти значения частично соотносятся с данными патоморфологического исследования групп 3 и 2, где во 2-й группе значения АК и активности миофибробластов SMA были статистически недостоверны по сравнению с другими группами (см. табл. 3). α -SMA является микро-

Таблица 3

**Результаты морфологического исследования структурных маркеров
воспалительно-склеротических изменений у пациентов с ДН**

Показатель	Группа 1 (n=51)	Группа 2 (n=30)	Группа 3 (n=21)	Различие в группах при p<0,05
Клубочки с гломерулосклерозом (ГС), %	18 (5–42)	24 (5–50)	12,5 (6–35)	НД
Очаговый склероз тубулоинтерстиция (ОС), 0–3	2 (1–3)	2 (1–3)	2 (1–2,5)	НД
Гиалиноз артериол (ГА), 0–3	2 (1–2)	2 (1–2)	2 (1–2)	НД
Атрофия канальцев (АК), 0–3	2 (1–2)	2 (1–2)	1,5 (1–2)	НД
Лейкоцитарная инфильтрация в тубулоинтерстиции (ИТИН), 0–12	4 (1–4)	4 (2–5)	2 (0–4)	НД
Перитубулярный капиллярит (РТС), 0–3	1,34±1,55	1,71±1,62	0,78±1,27	НД
Коэффициент обструкции артерий, КО	0,44±0,1	0,43±0,09	0,4±0,12	НД
Активность миофибробластов (SMA) – количество миофибробластов на 1 мм ²	50,68±12,1	52,63±1,23	48,60±13,77	НД

Примечание. НД – статистически недостоверны.

Таблица 4

Корреляционный анализ клинико-морфологических показателей и активности миофибробластов (SMA) в группах обследованных больных

Показатель	SMA в группе 1	SMA в группе 2	SMA в группе 3
СКФ	-0,38	-0,26	-0,47
СПБ	0,08	0,11	0,10
Cr	0,38	0,32	0,48
САД	0,42	0,310	0,50
ДАД	0,11	0,03	0,08
КО	-0,08	-0,10	-0,03
ОС	0,36	0,43	0,18
ГА	0,14	0,37	-0,34
АК	0,39	0,53	0,19
ИТИН	0,21	0,06	0,27
РТС	0,36	0,40	0,20
ГС	0,38	0,32	0,25
СДН	0,41	0,49	0,10

Примечание. Здесь и в табл. 5: САД – артериальное давление систолическое; ДАД – диастолическое артериальное давление; Cr – креатинин сыворотки крови; СПБ – суточная потеря белка; СКФ – скорость клубочковой фильтрации; ОС – очаговый склероз; ГС – склерозированные клубочки; ГА – гиалиноз артериол; ИТИН – выраженность лейкоцитарной инфильтрации в тубулоинтерстиции; РТС – перитубулярный капиллярит; АК – атрофия канальцев; КО – коэффициент обструкции; СДН – стадия диабетической нефропатии; SMA – активность миофибробластов.

В таблице представлены значения коэффициента корреляции Спирмена. Жирным шрифтом выделены значения статистически достоверной корреляции при $p < 0,05$.

Таблица 5

Корреляционный анализ клинико-морфологических показателей и РТС в группах обследованных больных

Показатель	РТС в группе 1	РТС в группе 2	РТС в группе 3
СКФ	-0,43	-0,19	-0,62
СПБ	0,19	0,21	0,09
Cr	0,49	0,33	0,64
САД	0,36	0,17	0,50
ДАД	0,01	-0,18	0,18
SMA	0,36	0,40	0,20
КО	-0,04	0,08	-0,15
ОС	0,51	0,47	0,53
ГА	0,38	0,29	0,47
АК	0,53	0,50	0,50
ИТИН	0,55	0,59	0,35
ГС	0,33	0,33	0,14
СДН	0,45	0,30	0,56

филаментозным актином, находящимся в миофибробластах. Эти клетки ответственны за продукцию внеклеточного матрикса почками в условиях патологии [10]. Высокая экспрессия α -SMA отражает количество миофибробластов и степень выраженности фиброза, в том числе при ДН [2]. Наши исследования SMA не выявили статистиче-

ски достоверной разницы между группами 2 и 3, хотя значения SMA были несколько выше в группе 2. В то же время, при корреляционном анализе были документированы положительные связи SMA с АК, ОС, ГС и СДН в группе 2 в отличие от 3-й группы больных (см. табл. 4). На наш взгляд этот связано с тем, что производные метаболитов глюкозы могут существенным образом стимулировать дифференцировку и активацию миофибробластов, модулируя фибропластические процессы в тубулоинтерстиции [11]. Влияние же НДГП на этот процесс остается на настоящий момент не совсем ясным. Ряд авторов рассматривают ДН как воспалительное заболевание [12], что вполне объяснимо, так как воспалительные реакции сопровождают течение заболевания в виде инфильтрации ТИН лейкоцитарными клетками и активацией различных цитокинов [13]. В связи с этим мы провели анализ патоморфологических маркеров воспалительных реакций в ТИН: ИТИН и РТС. Сравнительный анализ не дал достоверных различий между группами, хотя показатель РТС в группе 2 явно был выше, чем в других группах. Закономерным на наш взгляд были результаты корреляционного анализа, который показал многочисленные связи ИТИН и РТС с параметрами склероза ТИН. В основном это были положительные связи. Несмотря на схожесть различий в характере и вариантах корреляций между группами, взаимосвязь между ИТИН и РТС в 3-й группе отсутствовала. Кроме того, в группе 3, в отличие от группы 2, выявлялись положительные корреляционные связи, в частности с ГА, САД, Cr, что может свидетельствовать о дополнительном негативном влиянии НДГП на состояние ТИН у пациентов с ДН и быть прогностическим предиктором течения заболевания. Эти данные, с одной стороны, демонстрируют активное участие воспалительных реакций в реализации склеротических процессов ТИН при СД, с другой стороны – свидетельствуют о том, что НДГП определенным образом могут изменять типичную для ДН конфигурацию местных воспалительных реакций в ТИН.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, процессы фиброобразования ТИН в почке при ДН сопровождаются изменениями в исследованных группах больных таких патоморфологических маркеров, как активность миофибробластов-SMA и РТС. Их определение может дополнить уже хорошо известные предикторы прогрессии тубулоинтерстициального фиброза почки при ДН.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Liu S, Guo Q, Han H et al. Clinicopathological characteristics of non diabetic renal disease in patients with type 2 diabetes mellitus in a northeastern medical center: a retrospective analysis of 273 cases. *Chinese Int Urol Nephrol* 2016; 48:1691–1698
2. Liu Q. Therapeutic effects of suppressors of cytokines signaling in diabetic nephropathy. *J Histochem Cytochem* 2014; 63(2): 119–128
3. Рябов СИ, Добронравов ВА, Ракитянская ИА, Клемина ИК. Протеинурия при сахарном диабете: все случаи обусловлены диабетическим гломерулосклерозом? *Нефрология* 2000; 4(4): 58–60 [Rjabov SI, Dobronravov VA, Rakitanskaya IA, Klemina IK. Proteinuria pri sacharnom diabete: vse sluchai obusloveni diabetichekiskim glomeruloskлерозом? *Nephrologia* 2000; 4 (4): 58–60]
4. Bohle A, Mackensen-Haen S, von Gise H et al. The consequences of tubule-interstitial changes for renal function in glomerulopathies. A morphometric and cytological analysis. *Pathol Res Pract* 1990; 186 (1): 135–144
5. Trevaert TWC, Moyart AI, Aman K et al. Pathologic Classification of Diabetic Nephropathy. *JASN* 2010; 21(4): 556–563
6. Серов ВВ. Функциональная морфология почек. Нефрология: руководство для врачей. Медицина, М., 1995; 1:13–34 [Serov V.V. Funktsionalnaya morfologiya pochek. Nephrologia: rukovodstvo dla vrachei. M. Medicina 1995; 1: 13–34]
7. Chang TI, Park JT, Kim JK et al. Renal outcomes in patients with type 2 diabetes with or without coexisting non-diabetic renal disease. *Diabetes Res Clin Prac* 2011; 92(2):198–204
8. Huang F, Yang Q, Chen L et al. Renal pathological change in patients with type 2 diabetes is not always diabetic nephropathy: a report of 52 cases. *Clin Nephrol* 2007; 67(5):293–297
9. Zhou L, Ziou, Li W et al. Prevalence of diabetic nephropathy complicating non-diabetic renal disease among Chinese patients with type 2 diabetes mellitus. *Eur J Med Res* 2013; 18:4
10. Strutz F, Zeisberg M. Renal fibroblasts and myofibroblasts in chronic kidney disease. *J Am Soc Nephrol* 2006; 17:2992–2998
11. Retamal IN, Hernández R, Melo F et al. Collagen Stimulates differentiation of gingival myofibroblasts. *J Periodontol* 2011; 88(9):926–935
12. Tuttle KR. Linking metabolism and immunology: diabetic nephropathy is an inflammation disease. *J Am Soc Nephro* 2005; 16:1537–1538
13. Ma Y, Chen F, Yang S et al. Silencing of TRB3 Ameliorates Diabetic Tubule Interstitial Nephropathy via PI3K/AKT Signaling in Rats. *Med Sci Monit* 2017; 23:2816–2824

Сведения об авторах:

Доц. Сиповский Василий Георгиевич, канд. мед. наук
Россия, 197022, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 17, корп. 54. Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова, зав. лабораторией клинической иммунологии и морфологии, Научно-исследовательский институт нефрологии. Тел.: +7 (812) 338-67-23, E-mail: sipovski@mail.ru
Associate professor Vasily G. Sipovskii, MD, PhD.
Affiliations: Russia, 197022, St. Petersburg, st. Leo Tolstoy 17, build. 54. First Pavlov Saint-Petersburg State Medical University, Head Laboratory of Clinical Immunology and Morphology, Research Institute of Nephrology. Phone: + 7 (812) 338-67-23, E-mail: sipovski@mail.ru

Научный сотрудник Сиповская Елена Борисовна.
Россия, 197022, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 17, корп. 54. Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова, лаборатория клинической иммунологии и морфологии Научно-исследовательский институт нефрологии. Тел.: +7 (812) 338-67-23, E-mail: sipovski@mail.ru
Researcher Elena B. Sipovskaya
Affiliations: Russia, 197022, St. Petersburg, st. Leo Tolstoy 17, build. 54. First Pavlov Saint-Petersburg State Medical University, Laboratory of Clinical Immunology and Morphology, Research Institute of Nephrology. Phone: + 7 (812) 338-67-23, E-mail: sipovski@mail.ru

Младший научный сотрудник Лебедев Кирилл Игоревич
Россия, 197022, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 17, корп. 54. Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова, лаборатория клинической иммунологии и морфологии, Научно-исследовательский институт нефрологии. Тел.: +7 (812) 338-67-23, E-mail: lebedev.cyril@gmail.com
Junior researcher Kirill I. Lebedev, MD
Affiliations: Russia, 197022, St. Petersburg, st. Leo Tolstoy 17, build. 54. First Pavlov Saint-Petersburg State Medical University, Laboratory of Clinical Immunology and Morphology, Research Institute of Nephrology. Phone: + 7 (812) 338-67-23, E-mail: lebedev.cyril@gmail.com

Младший научный сотрудник Зверьков Роман Валерьевич
Россия, 197022, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 17, корп. 54. Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова, лаборатория клинической иммунологии и морфологии, Научно-исследовательский институт нефрологии. Тел.: +7 (812) 338-67-23, E-mail: zverkov@nephrolog.ru
Junior researcher Roman V. Zverkov, MD
Affiliations: Russia, 197022, St. Petersburg, st. Leo Tolstoy 17, build. 54. First Pavlov Saint-Petersburg State Medical University, Laboratory of Clinical Immunology and Morphology, Research Institute of Nephrology. Phone: + 7 (812) 338-67-23, E-mail: zverkov@nephrolog.ru

Проф. Смирнов Алексей Владимирович, д-р мед. наук
Россия, 197022, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 17, корп. 54. Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова, директор Научно-исследовательского института нефрологии. Тел.: +7 (812) 338-69-01, E-mail: smirnov@nephrolog.ru
Professor Aleksei V. Smirnov, MD, PhD, DMedSci
Affiliations: Russia, 197022, St. Petersburg, st. Leo Tolstoy 17, build. 54. First Pavlov Saint-Petersburg State Medical University, Director Research Institute of Nephrology. Phone: + 7 (812) 338-69-01, E-mail: smirnov@nephrolog.ru

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Поступила в редакцию: 14.04.2017 г.

Принята в печать: 09.10.2017 г.