

© А.Н.Шишкин, Д.В.Кирилюк, 2005
УДК 616.613:611.018.74

А.Н.Шишкин, Д.В.Кирилюк

ДИСФУНКЦИЯ ЭНДОТЕЛИЯ У ПАЦИЕНТОВ С ПРОГРЕССИРУЮЩИМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ ПОЧЕК

A.N.Shishkin, D.V.Kirilyuk

ENDOTHELIAL DYSFUNCTION IN PATIENTS WITH PROGRESSIVE RENAL DISEASE

Кафедра терапии медицинского факультета Санкт-Петербургского государственного университета, Санкт-Петербург, Россия

Ключевые слова: дисфункция эндотелия, прогрессирующие заболевания почек, микроциркуляторное русло, ангиогенные и антиангиогенные агенты.

Key words: endothelial dysfunction, progressive renal disease, microvasculature, proangiogenic and antiangiogenic factors.

Сосудистый эндотелий представляет собой активную динамическую структуру, контролирующую множество важных функций. В течение последних 15 лет представления о функциях эндотелия значительно расширились. Было установлено, что в эндотелии образуются вазодилатирующие и вазоконстрикторные факторы. Сдвиг равновесия между вазодилататорами и вазоконстрикторами в сторону последних способствует формированию вазоспазма и вносит существенный вклад в прогрессирующую утрату почечных функций. Это позволило расценивать эндотелий не только, как селективный барьер на пути проникновения в интерстиций различных веществ из кровотока, но и как ключевое звено в регуляции вазомоторного тонуса [1]. Нарушение функции эндотелия является одним из универсальных механизмов патогенеза многих заболеваний, в том числе и таких, как атеросклероз, гипертоническая болезнь, сахарный диабет, гломерулонефрит [2,3,4]. При повреждении ткани почки и уменьшении количества нефронов определенные механизмы гомеостаза поддерживают прежнюю скорость клубочковой фильтрации (СКФ), что имеет неблагоприятные последствия для организма в целом. Так, снижение СКФ приводит к стимуляции циклооксигеназы-2 (ЦОГ-2) в macula densa. Этот индуцируемый фермент образуется в макрофагах, фибробластах, гладкомышечных и эндотелиальных клетках сосудов [5]. Образование ЦОГ-2 стимулируется липополисахаридом, цитокинами, некоторыми гормонами и другими факторами. ЦОГ-2 синтезирует простагландины, способствующие расширению афферентной артериолы. Кроме того, повышение активности ЦОГ-2 ведет к активации ренин-анги-

отензин-адгостероновой системы (РААС) и, как следствие, констрикции эфферентной артериолы. В итоге происходит повышение системного кровяного давления и гидростатического внутриклубочкового давления, что ведет к повреждению мезангия и эндотелия клубочка, местному накоплению тромбоцитов и макрофагов, высвобождающих факторы роста. Клетки мезангия под воздействием тромбоцитарного фактора роста и трансформирующего фактора роста- β начинают пролиферировать и выделять межклеточный матрикс. Происходит гипертрофия клубочков в ответ на действие ангиотензина II и цитокинов. Подоциты становятся неспособными покрыть увеличивающуюся базальную мембрану из-за экспрессии ингибиторов клеточного цикла, в результате чего оголенные участки базальной мембраны выбухают и прикрепляются к париетальному эпителию, формируя синехии. Клетки париетального эпителия пролиферируют и занимают пространство вокруг капиллярных петель, сдавливая их и увеличивая степень повреждения. Затем скорость пролиферации в клубочке падает и начинают развиваться процессы апоптоза, что приводит к выходу клубочка из строя [6,7].

Увеличение гломерулярного давления может играть значимую роль в возникновении протеинурии, которая способствует повреждению на уровне канальцев и интерстиция. Протеинурия включает в себя много различных веществ (цитокины, факторы роста, металлопротеины, компоненты комплемента), способных активировать канальцевые клетки. Цитокины, образовавшиеся в клубочке, могут покидать его также через око-локлубочковые капилляры, где тоже оказывают

свое действие. Активация канальцевых и интерстициальных клеток ведет к местной экспрессии хемокинов (особенно MCP-1) и молекул адгезии лейкоцитов (например, ICAM-1 и остеопонтин), что приводит к накоплению моноцитов/макрофагов и Т-клеток. Воспалительная реакция проявляется местной экспрессией факторов роста: фактора роста из тромбоцитов (PDGF), трансформирующего фактора роста β (TGF- β) и цитокинов: интерлейкина-1 β (ИЛ-1 β), туморнекротизирующего фактора- α (TNF- α), что приводит к активации и пролиферации фибробластов и канальцевых клеток. При этом в клетках могут происходить фенотипические изменения, когда фибробласты или, в меньшей степени, канальцевые клетки экспрессируют гладкомышечные белки, такие как альфа-актин. Как и в клубочке, первоначальная пролиферация сменяется затем прогрессирующим апоптозом, приводя к фиброзированию почки [8, 9].

Важной составляющей патогенеза прогрессирующих заболеваний почек, не входящей в описанную выше картину, является роль ишемии. Ишемические изменения могут происходить как при вазоконстрикции сосудов внутри почки (за счет увеличения содержания ангиотензина II или эндотелина или уменьшения содержания оксида азота), так и при структурных изменениях, нарушающих нормальный кровоток в почке. Последнее происходит при сосудистой патологии (диабет, артериальная гипертензия) и иммунных повреждениях клубочка (быстро прогрессирующий гломерулонефрит). Интерстициальный фиброз сам по себе может вести к локальной ишемии за счет нарушения градиента диффузии из капилляра в канал. Наиболее чувствительны к действию ишемии юкстагломерулярная область и наружная часть мозгового вещества. Канальцы в этой области обычно находятся на границе гипоксического состояния благодаря особенностям кровотока и высокой потребности в кислороде толстой восходящей петли и S3-сегмента проксимального канальца. Поэтому умеренное снижение почечного кровотока приводит к нарастанию гипоксии в этой области [10]. Появление гипоксии в свою очередь приводит к повреждению клеток канальцев и интерстиция, их пролиферации, синтезу цитокинов и межклеточного матрикса, связанного с увеличенной экспрессией HIF-1 α (гипоксией индуцированный фактор-1 α) [11].

Интересно, что эффект ингибиторов АПФ, которые могут затормозить прогрессию почечной патологии, отчасти может быть связан со снижением степени ишемии в почке. Ингибиторы АПФ блокируют вазоконстрикцию сосудов внутри почки (за счет действия ангиотензина II) и увеличивают кро-

воток [12]. Это может объяснять их протективное действие при непротеинурических заболеваниях почек, таких как циклоспориновая нефропатия.

Нормальное функционирование сосудов микроциркуляторного русла имеет большое значение для предотвращения прогрессирования почечной патологии. Сохранение числа капилляров клубочков позволяет поддерживать СКФ, а нормальная работа перитубулярных капилляров необходима для обеспечения кислородом и питательными веществами канальцев и интерстициальных клеток. Исследования показали, что снижение числа нефронов приводит к увеличению количества и длины клубочковых капилляров [13]. Затем происходит прогрессирующее повреждение эндотелия за счет неконтролируемого апоптоза. A. Shimizu и соавт. [14] и A. Kitamura и соавт. [15] показали, что повреждение эндотелия клубочков предрасполагает к активации тромбоцитов и системы коагуляции, что приводит к коллапсу капилляров и развитию гломерулосклероза. Те же изменения происходят и в интерстиции. A. Bohle и соавт. [16] подтвердили уменьшение числа перитубулярных капилляров у пациентов с прогрессирующими заболеваниями почек, что свидетельствует о роли нарушения кровотока в развитии интерстициального фиброза. Эти данные были подтверждены и другими исследователями. Было показано, что уменьшение числа перитубулярных капилляров коррелирует со степенью интерстициального фиброза и атрофией канальцев вне зависимости от сохранности или повреждения крупных кровеносных сосудов [17].

Эндотелиальные клетки играют существенную роль в обеспечении жизнедеятельности других клеток за счет доставки кислорода и питательных веществ. Известно, что ряд аутокринных и паракринных модуляторов могут влиять на микроциркуляцию в почках и других органах и тканях. Факторы роста имеют важное значение в активации или торможении пролиферации клеток эндотелия и их выживании. Такие, как сосудистый эндотелиальный фактор роста (VEGF), имеют трофические и ангиогенные функции, другие, например, тромбоспондин-1 (TSP-1), не только ингибируют пролиферацию эндотелия, но и приводят к гибели эндотелиальных клеток. В ряде работ, выполненных в последние годы, изучалось значение этих факторов в процессах эмбриогенеза, онкогенеза, заживления ран, однако об их роли в прогрессирующих заболеваниях почек пока известно относительно немного (таблица) [18].

Тромбоспондин-1 (TSP-1) – это гликопротеин с большой молекулярной массой, экспрессируемый многими типами клеток, но в особенности тром-

Ангиогенные факторы	Антиангиогенные факторы	торов наблюдается также и уменьшение количества ангиогенных факторов. Одним из наиболее важных факторов, обеспечивающих жизнедеятельность эндотелия, является сосудистый эндотелиальный фак-
Сосудистый эндотелиальный фактор роста Базовый фактор роста фибробластов Трансформирующий фактор роста альфа Трансформирующий фактор роста бета Фактор роста гепатоцитов Простагландин Е-2 Тромбоцитарный фактор роста эндотелия Ангиогенин Интерлейкин-8 Ангиопоэтин	Ангиостатин Эндостатин Тромбоспондин-1 SPARC Сосудистый эндотелиальный ингибитор роста METH-1, METH-2	

боцитами и макрофагами. Функции TSP-1 комплексны. Так, TSP-1 является ингибитором пролиферации эндотелия и способен инициировать апоптоз эндотелиальных клеток. Также TSP-1 способствует поглощению макрофагами подвергшихся апоптозу клеток. К числу более важных функций TSP-1 относится непротеолитическая активация трансформирующего фактора бета из его неактивной формы, что может быть важным механизмом активации этого цитокина при остром гломерулонефрите, тубулоинтерстициальных заболеваниях или диабетической нефропатии. TSP-1 экспрессируется клетками мезангия, эндотелиоцитами, подоцитами, макрофагами и тромбоцитами внутри клубочка, и канальцевыми клетками, интерстициальными фибробластами, макрофагами в интерстиции. Существуют доказательства того, что экспрессия TSP-1 коррелирует с повреждением эндотелия микроциркуляторного русла. В норме экспрессия TSP-1 ограничена редкими клетками париетального эпителия капсулы Боумена. И напротив, при прогрессирующих заболеваниях почек экспрессия его усиливается, коррелируя со степенью поражения клубочковых и перитубулярных капилляров [19, 20].

Меньше известно об экспрессии других антиангиогенных факторов роста. Одним из исключений является SPARC (секретируемый белок, кислый и богатый цистеином) [21]. Это вещество является ингибитором пролиферации эндотелия и экспрессируется при остром повреждении клубочков или интерстиция. Экспрессия SPARC снижается при гипертрофии почек, происходящей у диабетических крыс после воздействия стрептозоцина. Остается неясным, велика ли роль SPARC в ингибировании пролиферации эндотелия при этих состояниях. Исследования, в которых SPARC вводился крысам при остром гломерулонефрите, показали только тенденцию к меньшей пролиферации эндотелия. Основным эффектом SPARC скорее всего является стимуляция местного трансформирующего фактора роста бета [22].

При прогрессирующих заболеваниях почек помимо увеличения экспрессии антиангиогенных фак-

тор роста (VEGF), существующий в виде секретируемой и связанной с клетками изоформы [18]. VEGF способствует пролиферации эндотелия, стимулирует трофические функции и поддерживает его жизнедеятельность. Действие его опосредуется через рецепторы – VEGFR-1 и VEGFR-2. Рецепторы второго типа обладают меньшей афинностью, однако характеризуются более высокой киназной активностью при связывании с VEGF. Рецепторы же первого типа действуют преимущественно как корецепторы и обладают очень высокой афинностью к VEGF, но существенно меньшими возможностями к внутриклеточной передаче сигнала. VEGF связывается и с корецепторами – нейропилином-1 и нейропилином-2, также экспрессируемыми эндотелием [23]. Многие из эффектов VEGF опосредуются рецепторами второго типа и активацией фосфатидитинозитол-3-киназы, ведя к увеличению активности эндотелиальной NO-синтазы. VEGF также может связываться с клетками мезангия и канальцев, но его эффекты на эти клетки пока неизвестны [24, 25]. Хотя VEGF может стимулировать хемотаксис моноцитов посредством VEGFR-1 in vitro, исследования по ингибированию VEGF in vivo доказали, что основной его мишенью является эндотелий. В норме VEGF экспрессируется преимущественно подоцитами и канальцевыми клетками, особенно в наружной части мозгового вещества почки. То, что VEGF экспрессируется подоцитами, а рецепторы к VEGF экспрессируются клетками эндотелия выглядит парадоксальным и служит основой для предположений, что существует механизм переноса VEGF через базальную мембрану, возможно, посредством протеогликана гепаран-сульфата (глипикан-1) [26]. Интересно, что резкое повышение уровня VEGF происходит при остром гломерулонефрите и остром отторжении трансплантированной почки, а при хронических заболеваниях почек уровень VEGF снижается [27]. Проведенные исследования экспрессии VEGF на моделях заболеваний почек, ассоциированных с возрастом, выявили заметное снижение VEGF как в подоцитах, так и в канальцах наружной части мозгового слоя. Уровень снижения экспрессии VEGF

в канальцах обратно коррелировал с выраженностью повреждения перитубулярных капилляров и степенью тубулоинтерстициального воспаления, которое было связано с макрофагальной инфильтрацией [28]. Снижение уровня VEGF сопровождалось уменьшением числа пролиферирующих эндотелиоцитов. Данные о снижении эндотелиальной пролиферации в стареющей почке подтверждаются данными M.G.Red и соавт. [29], свидетельствующими, что при старении имеет место общий дефект ангиогенеза.

Прогрессирующие заболевания почек приводят к уменьшению числа клубочковых и перитубулярных капилляров, что сопровождается местным нарушением баланса ангиогенных факторов с увеличением экспрессии антиангиогенного фактора роста, TSP-1, и снижением экспрессии ангиогенного фактора роста, VEGF. Было показано, что уровень VEGF снижается в местах инфильтрации макрофагов и, что есть корреляция между количеством макрофагов и степенью снижения уровня VEGF. Макрофагам часто приписывается роль ангиогенных клеток, однако есть много фенотипов макрофагов, которые могут выделять антиангиогенные вещества, такие как TSP-1 [30].

Основным типом клеток, которые снижают уровень экспрессии VEGF при патологии, являются клетки эпителия толстого восходящего колена. При исследовании трех основных провоспалительных цитокинов макрофагов – интерлейкинов 1-бета и 6, а также фактора некроза опухолей-альфа было выявлено, что все три цитокина способны понижать экспрессию мРНК VEGF в клетках толстого восходящего колена нефрона, как в нормальных условиях, так и при гипоксии, как это, вероятно, происходит *in vivo*. Более того, макрофагальные цитокины, такие как интерлейкин-1 бета или фактор некроза опухолей-альфа, могут стимулировать экспрессию мРНК TSP-1 клеток канальцев и ингибировать экспрессию VEGF в тех же условиях. Таким образом, эти данные говорят о важной роли макрофагов и провоспалительных цитокинов (таких как интерлейкин-1 бета или фактор некроза опухолей-альфа) в изменении экспрессии ангиогенных факторов в почке [28, 31].

К числу других важных модуляторов экспрессии VEGF относятся вазоактивные вещества. Выделение оксида азота эндотелиальными клетками является очень важным механизмом, препятствующим повреждению сосудистой стенки. Недавно было обнаружено, что оксид азота модулирует экспрессию VEGF в клетках канальцев. Так, ингибиторы синтеза оксида азота (L-NAME) блокируют повышение экспрессии VEGF, происходящее при гипоксии. L-NAME также блокирует

некоторые из пролиферативных эффектов VEGF на эндотелиальные клетки [32]. Таким образом, не стало неожиданностью то, что воздействие L-NAME на крыс с удаленной почкой приводило к большему повреждению эндотелия капилляров клубочка и перитубулярных капилляров, большему снижению пролиферации эндотелия капилляров и более выраженному гломерулосклерозу и тубулоинтерстициальному фиброзу [33]. Кроме того накапливаются данные о том, что протеинурия взаимосвязана с дефектом в системе зависимой от оксида азота вазодилатации и является следствием ослабления эндотелий зависимой «работы» сосудов [34].

Хотя блокада оксида азота ингибирует экспрессию VEGF, она оказывает побочные эффекты на гладкомышечные клетки сосудов. Под действием L-NAME гладкие миоциты сосудов в условиях гипоксии значительно повышали экспрессию VEGF. Таким образом, существует значительная разница в действии оксида азота на мезенхимальные и эпителиальные клетки, когда блокирование синтеза оксида азота приводит к ингибированию экспрессии VEGF в канальцах и стимуляции экспрессии VEGF гладкими миоцитами.

Схожий феномен может существовать в отношении регуляции VEGF ангиотензином II. B.Williams и соавт. [35] показали, что ангиотензин II стимулирует выделение VEGF гладкими миоцитами, но нашей группой получены данные о том, что ангиотензин II ингибирует экспрессию VEGF в канальцевых клетках. Кроме того, есть данные о том, что ингибирование АПФ приводит к большему сохранению капилляров в стареющей почке. Теоретически это может быть еще одним механизмом, посредством которого ингибиторы АПФ тормозят прогрессирование заболеваний почек.

Прогрессирующие заболевания почек связаны с потерей сосудов микроциркуляторного русла – капилляров клубочков и перитубулярных капилляров, что связано с нарушением механизмов восстановления капилляров за счет дисбаланса экспрессии ангиогенных факторов в почечной ткани. Основной вопрос заключается в том, насколько ангиогенез способен замедлить прогрессирование заболевания. При подтверждении этой гипотезы появились бы убедительные доказательства роли ишемии в механизме прогрессирующей патологии почек и определились бы пути для новых терапевтических методов лечения этих состояний.

Сравнительно недавно было установлено, что пролиферация гломерулярного эндотелия играет ключевую роль в восстановлении капилляров и микроаневризме в модели гломерулонефрита Thy-1 [36]. T.Ostendorf и соавт. [37] позже показали, что

блокада восстановления капилляров ингибиторами VEGF приводит к прогрессирующему поражению почек. Y.Masuda и соавт. [38] продемонстрировали, что введение VEGF улучшает восстановление капилляров и улучшает функцию почек при Thy-1-нефрите. Исследования развития клубочков у новорожденных крыс и мышей позволили предположить важную роль VEGF в формировании капилляров клубочка. Дополнительные данные были получены при исследовании на крысах тромботической микроангиопатии. В этой модели исследования в почечный кровоток вводились антитела к клубочковым эндотелиальным клеткам, что приводило к комплемент-зависимому апоптозу эндотелия клубочков и перитубулярных капилляров, связанному с локальным тромбозом и острой почечной недостаточностью. Вскоре после развития повреждения развивался ответ в виде пролиферации эндотелия клубочков и перитубулярных капилляров. Однако в то время как гломерулярным капиллярам удавалось восстановиться, эндотелий перитубулярных капилляров полностью не восстанавливался, что связывается с недостатком VEGF. Введение крысам с описанными повреждениями почек VEGF приводило к увеличению числа перитубулярных капилляров, развитию меньшего фиброза и лучшему сохранению функции почек. Более того, под действием VEGF в меньшей степени наблюдались апоптоз эндотелиальных клеток и инфаркты почек, происходившие в этой модели исследований [39, 40].

Эти исследования ставят вопрос о том, может ли VEGF улучшить течение прогрессирующих заболеваний почек, поскольку, как обсуждалось ранее, экспрессия VEGF при этих заболеваниях уменьшена и наблюдается снижение ангиогенеза. В серии экспериментальных работ крысы подвергались воздействию VEGF или плацебо в течении 4 недель после удаления почки. У крыс, получавших плацебо, наблюдались уменьшение числа капилляров, нарушение пролиферации эндотелиальных клеток клубочков и перитубулярных капилляров с развитием гломерулосклероза и тубулоинтерстициального фиброза. И напротив, у животных, получавших VEGF, отмечалась меньшая степень повреждения клубочкового и перитубулярного эндотелия. [41]. Важными оказались данные о том, что положительный эффект VEGF осуществляется независимо от большинства факторов прогрессии. Например, VEGF не влияет на систолическое АД, протеинурию, степень гипертрофии клубочков или макрофагальную инфильтрацию. Даже гломерулосклероз не изменяется значительно при воздействии VEGF. Хотя для окончательного решения

требуются исследования с выполнением микропункционных биопсий, то наблюдение, что системное АД, протеинурия, гломерулосклероз и гипертрофия клубочков не изменялись, предполагает, что и внутриклубочковая гипертензия не менялась при введении VEGF. По-видимому, наилучшее объяснение факта сохранения функции почек связано со способностью VEGF стимулировать пролиферацию капиллярных эндотелиоцитов и сохранять клубочковые петли капилляров. Это способствует стабильной скорости клубочковой фильтрации за счет сохранения площади фильтрационной поверхности. Увеличение плотности перитубулярных капилляров также связано с меньшим тубулоинтерстициальным фиброзом, что может быть другим механизмом сохранения функций почек.

Роль ангиогенеза в прогрессировании диабетической нефропатии остается неясной до настоящего времени. В недавнем исследовании назначение моноклональных антител к VEGF приводило к снижению ранней гиперфильтрации, альбуминурии и гипертрофии клубочков у диабетических крыс. Воздействие антител к VEGF предотвращало рост активности эндотелиальной NO-синтазы под действием клубочкового эндотелия, что заставляет предположить наличие механизмов, улучшающих дисфункцию почек [42]. Также имеют данные о том, что VEGF может принимать участие в неоваскуляризации сетчатки у больных диабетом. Также предполагается, что у больных сахарным диабетом недостаток VEGF может играть определенную роль в развитии ИБС и патологии периферических сосудов. Вероятно, роль ангиогенных факторов при диабете зависит от задействованных органов и от стадии диабетической нефропатии. Другое недавнее исследование выявило повышенный ангиогенез и повышенную секрецию VEGF в кистах поликистозной почки [43, 44]. Авторы полагают, что роль VEGF при этом заболевании сводится к увеличению проницаемости сосудов и к ускорению формирования кист. Еще одно исследование, проведенное на мышах, показало, что рост и пролиферация перитубулярных капилляров могут усиливаться при снижении функции нефрона [45]. Увеличение количества сосудистого эндотелия, подтверждалось на основании окраски тканей на CD34-рецепторы, которые также могут экспрессироваться и лимфатическим эндотелием [46]. Было обнаружено, что при поражении почек у крыс происходит заметное увеличение в них лимфатической ткани.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Нарушение эндотелиальной функции у больных почечной патологией является важным механиз-

мом прогрессирования этих болезней. Сегодня найдены новые доказательства того, что сосуды микроциркуляторного русла принимают активное участие в развитии прогрессирующих заболеваний почек и снижении их функции, обусловленной возрастом. На наш взгляд, это связано отчасти с дисбалансом ангиогенных факторов – понижением экспрессии VEGF и увеличением локальной экспрессии TSP-1. За этот дисбаланс ответственны как цитокины, вырабатываемые макрофагами, так и вазоактивные медиаторы. Новые данные свидетельствуют о том, что воздействие на подвергающийся стрессу эндотелий и/или стимуляция ангиогенеза могут способствовать сохранению функции почки и замедлить прогрессирование патологии, причем независимо от других факторов, также могущих препятствовать развитию почечной недостаточности. Однако в связи тем, что стимуляция ангиогенеза увеличивает риск появления опухолей, а у больных сахарным диабетом повышает риск ретинопатии за счет увеличенного ангиогенеза, вопрос об использовании ангиогенных средств для лечения остается противоречивым. Тем не менее, дальнейшее изучение роли сосудов микроциркуляторного звена в развитии прогрессирующих заболеваний почек необходимо для разработки новых терапевтических подходов.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

- Петрищев НН, Власов ТД. Физиология и патофизиология эндотелия. В: Петрищев НН, ред. *Дисфункция эндотелия. Причины, механизмы, фармакологическая коррекция*. Изд.-во СПбГМУ, 2003; 4-37
- Klahr, Schreiner G, Ichikawa I. The progression of renal disease. *N Engl J Med* 1988; 18:1657-66
- Цатурян ВВ. *Дисфункция эндотелия и ее взаимосвязь с другими факторами риска сосудистых осложнений у больных сахарным диабетом типа 2*. Автореф. дисс. на соиск.....к.м.н., СПб, 2004: 24
- Семидоцкая ЖД. Эндотелиальная дисфункция у пациентов с хроническим гломерулонефритом. Актуальные проблемы экстракорпорального очищения крови, нефрологии и гематологии. *Сб мат Первого объединенного конгресса*. М, 2002: 37
- Harris RC. Cyclooxygenase-2 in the kidney. *J Am Soc Nephrol* 2000; 11: 2387-2394
- Border WA, Noble NA. Transforming growth factor-beta in tissue fibrosis. *N Engl J Med* 1994; 1286-1292
- Shankland SJ, Wolf G. Cell cycle regulatory proteins in renal disease: Role in hypertrophy, proliferation, and apoptosis. *Am J Physiol Renal Physiol* 2000; 278: F515-F529
- Sugiyama H, Kashihara N, Makino H et al. Apoptosis in glomerular sclerosis. *Kidney Int* 1996; 49: 103-111
- Savill J, Mooney A, Hughes J. Apoptosis and renal scarring. *Kidney Int Suppl* 1996; 54: S14-17
- Suga SI, Phillips MI, Ray PE et al. Hypokalemia induces renal injury and alterations in vasoactive mediators that favor salt sensitivity. *Am J Physiol Renal Physiol* 2001; 281: F620-F629
- Fine LG, Orphanides C, Norman JT. Progressive renal disease: the chronic hypoxia hypothesis. *Kidney Int* 1998; 65: S74-S78
- Anderson S, Brenner BM. Therapeutic effect of converting en-zyme inhibition in progressive renal disease. *Am J Hypertens* 1988; 1: 380S-383S
- Marcussen N, Nyengaard J, Christensen S. Compensatory growth of glomeruli is accomplished by an increased number of glomerular capillaries. *Lab Invest* 1994; 70: 868-874
- Shimizu A, Kitamura H, Masuca Y et al. Rare glomerular capillary regeneration and subsequent capillary regression with endothelial cell apoptosis in progressive glomerulonephritis. *Am J Pathol* 1997; 151: 1231-1239
- Kitamura H, Shimizu A, Masuda Y et al. Apoptosis in glomerular endothelial cells during the development of glomerulosclerosis in the remnant kidney model. *Exp Nephrol* 1998; 6: 328-336
- Bohle A, Mackensen-Haen S, Wehrmann M. Significance of post-glomerular capillaries in the pathogenesis of chronic renal failure. *Kidney Blood Press Res* 1996; 19: 191-195
- Ohashi R, Kitamura H, Yamanaka N. Peritubular capillary injury during the progression of experimental glomerulonephritis in rats. *J Am Soc Nephrol* 2000; 11: 47-56
- Ferrara N. Role of vascular endothelial growth factor in the regulation of angiogenesis. *Kidney Int* 1999; 56: 794-814
- Frazier W. Thrombospondins. *Curr Opin Cell Biol* 1991; 3: 792-799
- Yevdokimova N, Wahab NA, Mason R. Thrombospondin 1 is the key activator of TGF- β 1 in human mesangial cells exposed to high glucose. *J Am Soc Nephrol* 2001; 12: 703-712
- Kupprion C, Matamed K, Sage EH. SPARC (BM- 40, osteonectin) inhibits the mitogenic effect of vascular endothelial growth factor on microvascular endothelial cells. *J Biol Chem* 1998; 273: 29635-29640
- Bassuk J, Pichler R, Rothmeier JD et al. Induction of TGF- β 3 by the matricellular protein SPARC in a rat model of glomerulonephritis. *Kidney Int* 2000; 51: 117-128
- Soker S, Gollamudi-Payne S, Fidler H et al. Inhibition of vascular endothelial growth factor (VEGF)-induced endothelial cell proliferation by a peptide corresponding to the exon 7-encoded domain of VEGF 165. *Biol Chem* 1997; 272: 31582-31588
- Thomas S, Vanuystel J, Gruden G et al. Vascular endothelial growth factor receptors in human mesangium in vitro and in glomerular disease. *J Am Soc Nephrol* 2000; 11: 1236-1243
- Kanellis J, Fraser S, Katerelos M, Power DA. Vascular endothelial growth factor is a survival factor for renal tubular epithelial cells. *Am J Physiol Renal Physiol* 2000; 278: F905-F915
- Gengrinovitch S, Berman B, David G et al. Glypican-1 is a VEGF 165 binding proteoglycan that acts as an extracellular chaperone for VEGF165. *J Biol Chem* 1999; 274: 10816-10822
- Gerber HP, Dixit V, Ferrara N. Vascular endothelial growth factor induces expression of the antiapoptotic proteins Bcl-2 and Bcl-XL in vascular endothelial cells. *J Biol Chem* 1998; 273: 13313-13316
- Kang DH, Anderson S, Kim YG et al. Impaired angiogenesis in the aging kidney: Potential role of VEGF and TSP-1 in renal disease. *Am J Kid Dis* 2001; 37: 601-611
- Reed MJ, Corsa A, Pendergrass W et al. Neovascularization in aged mice: delayed angiogenesis is coincident with decreased levels of transforming growth factor beta1 and type I collagen. *Am J Pathol* 1998; 152: 113-123
- Kitamoto Y, Tokunaga H, Tomita K. Vascular endothelial growth factor is an essential molecule for mouse kidney development. *J Clin Invest* 1997; 99: 2351-2357
- Epstein FH, Agmon Y, Brezis M. Physiology of renal hypoxia. *Ann NY Acad Sci* 1994; 718: 72-81
- Simon M, Grone H-J, Jöhren O et al. Expression of vascular endothelial growth factor and its receptors in human renal ontogenesis and in adult kidney. *Am J Physiol* 1995; 268: F240-F250
- Kang DH, Anderson S, Kim YG, et al. Role of the microvascular endothelium in progressive renal disease. *J Am Soc Nephrol* 2002; 13: 806-812

34. Strokes EG, Joles JA, Chang PC, Koomans H. Impaired endothelial function in patients with nephrotic range proteinuria. *Kidney Int* 1995; 48: 544-550
35. Williams B, Baker A, Gallacher B, Lodwick D. Angiotensin II increases vascular permeability factor gene expression by human vascular smooth muscle cells. *Hypertension* 1995 ; 25: 913-917
36. Iruela-Arispe L, Gordon KL, Hugo C et al. Participation of the glomerular endothelial cell in capillary repair in glomerulonephritis. *Am J Pathol* 1995; 147: 1715-1727
37. Ostendorf T, Kunter U, Loos A et al. Vascular endothelial growth factor (VEGF165) mediates glomerular endothelial repair. *J Clin Invest* 1999; 104: 913-923
38. Masuda Y, Shimizu A, Mori T et al. Vascular endothelial growth factor enhances glomerular capillary repair and accelerates resolution of experimentally induced glomerulonephritis. *Am J Pathol* 2001;159: 599-608
39. Sunderkotter C, Steinbrink K, Goebeler M et al. Macrophages and angiogenesis *J Leukoc Biol* 1994; 55: 410-422
40. Erwig LP, Stewart K, Rees AJ. Macrophages from inflamed but not normal glomeruli are unresponsive to anti-inflammatory cytokines. *Am J Pathol* 2000;156: 295-301
41. Kang DH, Anderson S, Kim YG et al. Impaired angiogenesis in the remnant kidney model (II): VEGF administration reduces renal fibrosis and stabilizes renal function. *J Am Soc Nephrol* 2001; 12: 1448-1457
42. Pillebout E, Burtin M, Yuan HT et al. Proliferation and remodeling of the peritubular microcirculation after nephron reduction. Association with the progression of renal lesions. *Am J Pathol* 2001; 159: 547-560
43. Bello-Reuss E, Holubec K, Rajaraman S. Angiogenesis in autosomal-dominant polycystic kidney disease. *Kidney Int* 2001; 60: 37-45
44. Al-Nimri MA, Komers R, Oyama TT et al. Endothelial-derived vasoactive mediators in polycystic kidney disease. *Kidney Int* 2003; 63(5):1776 -1782
45. Vriese AS, Tilton RG, Elger M et al. Antibodies against vascular endothelial growth factor improve early renal dysfunction in experimental diabetes. *J Am Soc Nephrol* 2001; 12: 993-1000
46. Breiteneder-Gelef S, Soleiman A, Kowalski J et al. Angiosarcomas express mixed endothelial phenotypes of blood and lymphatic capillaries. Podoplanin as a specific marker of lymphatic endothelium. *Am J Pathol* 1999; 154: 385-394

Поступила в редакцию 18.01.2005 г.