

© Е.Г.Агапов, В.Н.Лучанинова, 2002
УДК 616.611-002-092:661.98

Е.Г. Агапов, В.Н. Лучанинова

ВЛИЯНИЕ ОКСИДА АЗОТА НА ФУНКЦИОНИРОВАНИЕ ГЛОМЕРУЛЯРНОГО МЕЗАНГИУМА И ЕГО ЗНАЧЕНИЕ В ПАТОГЕНЕЗЕ ГЛОМЕРУЛОНЕФРИТА

E.G. Agapov, V.N. Luchaninova

INFLUENCE OF NITRIC OXIDE ON THE GLOMERULAR MESANGIUM FUNCTION AND ITS ROLE IN PATHOGENESIS OF GLOMERULONEPHRITIS

Кафедра педиатрии № 2 Владивостокского государственного медицинского университета, Россия

Ключевые слова: оксид азота, гломеруллярный мезангиум, гломерулонефрит, патогенез.
Keys words: Nitric oxide, glomerular mesangium, glomerulonephritis, pathogenesis.

В сосудистых клубочках почечных телец, между субэндотелиальной и субэпителиальной мембраной находится ткань, названная мезангием [49], состоящая из клеток – мезангиоцитов и межклеточного вещества – матрикса [2]. Основными компонентами матрикса являются адгезивный белок ламинин, коллаген, образующий тонкофибрillярную сеть, и компоненты эластических волокон – фибрилин-1, эмилин, микрофибрилл – ассоциированный гликопротеин-1,2 (MAGP-1,2), латентный фактор роста – связывающий протеин-1 (LTBP-1) [44]. Установлено, что синтез всех перечисленных компонентов матрикса мезангимальными клетками контролируется факторами роста, например, трансформирующим фактором роста β 1 (TGF- β 1) [44]. Выделяют три типа (популяции) мезангиоцитов: гладкомышечный, макрофагический (резидентные макрофаги) и транзиторный (моноциты из кровотока) [2]. Мезангиоциты гладкомышечного типа способны синтезировать все компоненты матрикса, а также сокращаться под влиянием ангиотензина, гистамина, вазопрессина и таким образом регулировать почечный кровоток. Мезангиоциты макрофагического типа, составляющие примерно 15% мезангального клеточного пула [42], несут на своей поверхности Fc-рецептор, необходимый для фагоцитарной функции, а также Ia-антитела. Благодаря этому создается возможность для локальной реализации в клубочках иммунновоспалительной реакции [2]. Мезангальные клетки (МК) – отростчатые, с плотным ядром, хорошо развитыми органеллами и большим

количеством филаментов (в том числе сократительных), расположенных в периферических участках цитоплазмы [2], главным образом в отростках [7]. Последние связаны с гломеруллярной базальной мембраной (ГБМ) непосредственно или через интерпозицию внеклеточных микрофибрилл [28]. Цитоплазма клеток мезангия богата белками основного и кислого характера, SH-группами, тирозином, триптофаном и гистидином, полисахаридами, РНК и гликогеном [7,10]. Богатство пластического материала объясняет высокие фагальные и пролиферативные потенции мезангальных клеток, способность реагировать на те или иные воздействия коллагенообразованием [13], что имеет огромное значение в патологии почек [7].

В норме мезангий содержит 2 – 3 клетки, занимающих центральную область каждой гломеруллярной дольки [11]. На электронных микрофотографиях МК образуют сеть, тесно связанную с базальной мембраной капилляров и окутывающую последние наподобие футляра, поддерживая его достаточный тонус [28]. Таким образом, мезангий соединяет капиллярные петли клубочка друг с другом и подвешивает их как брыжейка к гломеруллярному полюсу [7]. Мезангий топографически тесно связан не только с указанными структурами, но и с клетками юкстагломеруллярного аппарата, которые, в свою очередь, контактируют с эпителиоидными клетками приводящей артериолы [11]. Подобное тесное взаимоотношение данных структур обуславливает важную роль мезангия в регуляции клубочкового кровотока и движе-

нии макромолекул из периферической зоны [11,31].

Мезангимальные клетки имеют рецепторы 1а типа ангиотензина 2 (AT2), регулирующего почечный кровоток и уровень артериального давления (АД) [10]. Ангиотензин 2 вызывает сокращение мезангимальных клеток через фосфолипазный С - инозитол-1,4,5-трифосфатный путь [6,36], причем этот эффект подавляется сосудорасширяющим предсердным натрийуретическим фактором (ПНУФ) или введением нитропруссида натрия - донатора NO [6]. Исследования последних лет показали также, что AT2 играет важную роль в сохранении структуры и функции мезангиума посредством увеличения синтеза компонентов мезангимального матрикса, усиливающего связь между мезангимальными клетками и ГБМ [25]. Кроме этого, МК содержат рецепторы ПНУФ, повышающего скорость клубочковой фильтрации и увеличивающего натрийурез и вазопрессина, стимулирующего сокращение мезангимальных клеток [1], и рецепторы эстрогенов (ER α и ERSS). Последние уменьшают деградацию мезангимального матрикса, стимулируя экспрессию мРНК матричной протеиназы-9, и тем самым замедляют при ряде патологических состояний гломерулосклероз [38].

Функциями мезангимальных клеток являются:

- фагоцитоз (поглощают макромолекулы, накапливающиеся при фильтрации, в том числе иммунные комплексы, участвуют в обновлении гломеруллярной базальной мембранны) [1];

- синтез компонентов межклеточного вещества, присутствующего между капиллярами. Кроме того, МК синтезируют PAF – фактор активации тромбоцитов, который играет важную роль в патогенезе гломерулонефрита [1];

- регуляция концентрационной функции почек (в МК обнаружен второй тип Na-K-Cl - котранспортера - BSC2/NKCC1, который играет важную роль в реабсорбции NaCl в толстом восходящем колене петли Генле и в собирательных протоках [26];

- благодаря сокращению микрофиламентов МК способны уменьшать площадь поверхности стенки капилляров, капиллярныйультрафильтрационный коэффициент [6,12], а следовательно, и скорость клубочковой фильтрации [1].

МК могут не только сокращаться под влиянием гормональных стимулов, но и расслабляться, подобно гладкомышечным клеткам, под действием негормональных

мессенджеров, таких как оксид азота (NO). Механизм его релаксирующего действия заключается в следующем: NO быстро связывается с геминовой простетической группой цитозольной гуанилатциклазы, образуя нитрозил-геминовый комплекс, являющийся активатором гуанилатциклазы [5], которая, в свою очередь, из ГТФ вырабатывает 3', 5' - циклический гуанозинмонофосфат (цГМФ). Он снижает уровень свободного кальция и активирует киназу легкой цепи миозина, вызывая расслабление клетки [5]. При этом сокращение мезангимальных клеток может быть заблокировано NO, выделяемым эндотелием [6], и цитокинами, что не зависит от простагландинов [6,37]. Кроме этого, оксид азота в macula densa модулирует синтез ангиотензина 2, предотвращая, тем самым, его пролиферативное действие на мезангий и интиму сосудов [20,21,34,39].

Установлено, что мезангимальные клетки выполняют ряд функций, характерных для макрофагов: продуцируют эйкозаноиды, цитокины, различные факторы роста и кислородные радикалы [6,36]. Как и макрофаги, мезангимальные клетки экспрессируют индуцибельную NO-синтазу, продуцирующую большое количество оксида азота [6]. Есть основания полагать, что отмеченные особенности МК могут играть существенную роль в патогенезе гломерулонефрита, хотя инфильтрация макрофагами клубочков при этом имеет не менее важное значение. Это было продемонстрировано при нефrite Heumann - модели мембранныго гломерулонефрита [6]. N.Uhlenius и соавт. [47], изучая значение NO при данном типе экспериментального нефрита, показали, что длительное ингибирование NO-синтазы вызывает прогрессирование заболевания, увеличивает степень артериальной гипертензии и протеинурии [47]. При быстропрогрессирующем нефротоксическом нефrite (НТН) у крыс экспрессия iNOS значительно увеличена в гладкомышечных клетках сосудов, активированных интерлейкином-1 макрофагах, нейтрофилах и не стимулированных этим лимфокином мезангимальных клетках через 6 ч после индукции гломерулонефрита, достигая максимума через 24 часа, что совпадает с началом формирования иммунных комплексов. Увеличенная экспрессия iNOS сохраняется до 7-го дня болезни, когда фаза мезангиолиза переходит в фазу мезангимальной пролиферации [15].

Известно, что оксид азота, синтезированный эндотелиальной NOS (eNOS), участвует в регуляции сосудистого тонуса, ингибирует агрега-

цию тромбоцитов и прилипание лейкоцитов к эндотелию сосудов и таким образом оказывает противовоспалительное действие [6,23]. На модели мембранных гломерулонефрита у крыс с генетическим недостатком функционального гена eNOS отмечена высокая азотемия, выраженное оседание фибрин на ГБМ, гломерулярный тромбоз и нейтрофильная инфильтрация, а также развитие гломерулярной эндокапиллярной гиперплазии с формированием полулуний. Сделан вывод, что NO, генерированный eNOS, играет защитную роль при нефрите [23]. Появилась концепция, что конститутивный синтез NO необходим для компенсации увеличенной вазоконстрикции в поврежденных клубочках [14]. В этом контексте интересны также следующие данные. При экспериментальном антимиелопероксидазно - ассоциированном некротическом с полуулуниями гломерулонефrite (AMPNCGN) у крыс показано, что в норме eNOS экспрессируется в артериалах и отходящих от них гломерулярных и интерстициальных перитубулярных капиллярах, а также мезангимальных клетках. Через 24 часа после индукции гломерулонефрита, активность eNOS значительно уменьшается, что ассоциируется с массивной агрегацией тромбоцитов. Позже экспрессия eNOS в поврежденных клубочках полностью прекращается. Индуциальная NOS обнаруживается с 1-го до 10-го дня эксперимента в инфильтрирующих воспалительных клетках – нейтрофилах и моноцитах. Пик экспрессии iNOS наблюдается через четыре дня после индукции гломерулонефрита, что совпадает с усилением синтеза супероксидного аниона и нитротирозина. Таким образом, прекращение образования оксида азота eNOS и усиление активности iNOS оказывает повреждающее действие на ткани почек [24].

Известно, что пролиферация мезангимальных клеток и расширение зоны мезангия за счет гиперпродукции мезангимального матрикса является одним из основных признаков большинства морфологических форм гломерулонефрита [3]. Остановимся на некоторых из них. Мезангиопролиферативный гломерулонефрит (МЗПГН), по данным различных авторов, составляет от 2 до 43% всех морфологических типов первично-гломерулонефрита у детей [8] и 41,6% у взрослых [11]. Диагностическими критериями МЗПГН являются: увеличение числа мезангиоцитов и объема мезангимального матрикса, отчетливо видимого при постановке ШИК-реакции, нормальная толщина и плотность ГБМ, отсутствие инфильтративных изменений интерстиция

и артериол. Уровень мезангальной пролиферации может варьировать от 5 – 6 клеток в сегменте (слабая степень) до более значительной (умеренная, сильная степень) [8]. При этом электронномикроскопически на ГБМ не выявляются плотные депозиты. Они встречаются только в мезангии примерно у 50% больных с данной формой ГН и состоят из IgM, IgG, (реже – из IgA), C3, фибриногена и фибрина [11]. Недавно обнаружены отложения компонентов комплемента в мезангии у людей с МЗПГН без иммуноглобулинов. Установлено наличие экспрессии гена C3 в человеческих мезангимальных клетках, при этом интерлейкин -1 (ИЛ-1) увеличивает его транскрипцию и, следовательно, синтез C3 фракции комплемента [33]. Таким образом, нельзя исключить, что иммунные комплексы образуются при МЗПГН *in situ*, это может частично объяснить отсутствие гипокомплементемии C3 и его высокую активность в плазме у пациентов с мезангиио-пролиферативными процессами в почках [11,35].

Как уже говорилось, фибрин часто обнаруживается в мезангальной зоне в активной стадии мезангиопролиферативных вариантов ГН.

Установлена экспрессия V фактора свертывающей системы, преобразующего протромбин в тромбин посредством Xa фактора в мезангимальных клетках человека, что ведет к интрамезангиальной коагуляции [30]. Кроме того, МК при их стимуляции цитокинами синтезируют PAF – фактор активации тромбоцитов [1]. В этом контексте уместно будет сказать, что в патогенезе гломерулонефрита немаловажную роль играет гиперкоагуляция. Следует отметить взаимодействие системы L-аргинин – оксид азота с другими соединениями, влияющими на процессы воспаления и тромбообразования. Как и простациклин, известный в качестве мощного эндотелиального антиагрегантного фактора, оксид азота обладает таким же эффектом. Он сдерживает проагрегационное действие тромбоксана A2, способствующего склеиванию и адгезии тромбоцитов к сосудистой стенке [9,27,32]. Следует помнить и об участии тромбоцитов в процессах воспаления и репарации в качестве источника тромбоцитарных факторов роста, стимулирующих пролиферацию эндотелия и ингибирующих коллагеназы. Это, в свою очередь, способствует накоплению коллагена – важнейшего молекулярного источника фиброплазии, то есть склерозирования [4, 9]. Кроме того, установлено, что тромбоцитарный фактор роста ингибирует, а фактор роста фиброблас-

тов активизирует экспрессию iNOS, а следовательно, и синтез NO в мезангимальных клетках при экспериментальном гломерулонефrite у крыс. Последовательная активация этих факторов, а также интерлейкин-1 определяют количество продуцируемого оксида азота и тем самым регулируют NO-индуцированные изменения гломерул [29]. Таким образом, оксид азота влияет не только на выраженность воспалительного процесса, но и на его исход [9].

Состояние МК при МЗПГН оценивается как активное в связи с сильным развитием каналов гранулярной эндоплазматической сети и митохондрий. В цитоплазме некоторых из них могут выявляться капли липидов и довольно многочисленные лизосомы [8]. Одним из основных компонентов липидов в МК является сложный нейтральный липид, обладающий рядом функций [42]. В частности он вызывает высокую специфичный хемотаксис моноцитов крови, осаждение различных макромолекул из плазмы в мезангий, а также сокращение МК в ответ на стимуляцию их Fc рецепторов. Именно постоянно присутствующие и мигрировавшие в мезангимальную зону мезангимальные фагоциты выделяют различные вещества, которые реконструируют мезангимальную матрицу, стимулируют мезангимальную пролиферацию, изменяют проходимость гломеруллярной базальной мембранны и регулируют капиллярный кровоток [42].

Обнаружено много факторов, регулирующих пролиферацию клеток и продукцию компонентов внеклеточного матрикса, среди которых сильный митоген - эндотелиальный фактор роста (EGF), рецепторы которого выявлены в мезангимальных клетках [45], цитокины: ИЛ-1 и фактор некроза опухоли- α и β (TNF- α и β), эндотелин-1 (ЭТ-1). Последние два вещества стимулируют образование коллагена III и IV типов, не свойственных нормальному мезангию [16]. Кроме этого, доказана роль липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) в стимуляции мезангимальной пролиферации, а в последующем и клеточного апоптоза через усиление экспрессии мРНК RSG-2 – маркерного гена активной гибели клетки – в ходе развития гломерулосклероза [43]. Стимуляция мезангимальных клеток иммунными комплексами и провоспалительными цитокинами типа TNF- α и β или ИЛ-1 приводит к увеличению образования различных факторов роста, хемокинов, адгезивных молекул (типа ламинина), NO и кислородных радикалов. Последние, по крайней мере частично, активируют синтез ядерного фактора каппа B, усиливающего внутриклеточное взаимодействие

факторов роста и цитокинов [22,41]. В то же время гломерулярные МК сами могут вырабатывать TNF- α , β и ЭТ, обладающие, как уже говорилось, мезангиопролиферативными свойствами [16].

Изучено взаимодействие между уровнями экскреции эндотелина-1 и оксида азота и клинико-патогенетическими вариантами гломерулонефрита (ГН) у людей. Установлено, что у пациентов с первичным мезангиио - пролиферативным ГН и клиникой нефротического синдрома уровень экскреции эндотелина-1 был выше, а NO - ниже, по сравнению со здоровыми и больными людьми с клиникой нефритического синдрома. При этом отношение эндотелин-1/оксид азота положительно коррелирует со степенью протеинурии. Сделан вывод, что повышенная экскреция эндотелина-1 связана с пролиферацией мезангимальных клеток. Таким образом, дисбаланс между эндотелином-1 и оксидом азота может участвовать в патогенезе первичного мезангиио-пролиферативного гломерулонефрита и возникновении протеинурии [17].

Недавно продемонстрирована тесная связь между окислительным липопротеином (ОЛП) малой плотности и прогрессией гломеруллярного повреждения. Мезангимальные клетки могут быть потенциальной мишенью для повреждения их ОЛП и NO. В эксперименте показано, что ОЛП не уменьшают синтез оксида азота путем изменения транскрипции гена iNOS в культуре мезангимальных клеток, что, в свою очередь, способствует прогрессированию гломеруллярного повреждения [48].

Кроме повышенной экспрессии iNOS при гломерулонефрите отмечено увеличение образования секреторных фосфолипаз А2 в мезангиоцитах, стимулированное интерлейкином-1 β . Причем образующийся при этом оксид азота еще больше стимулирует экспрессию мРНК секреторной фосфолипазы А2 и образование этого фермента, разрушающего клеточные мембранны. Сделан вывод, что взаимодействие между этими воспалительными медиаторами может поддерживать и способствовать прогрессированию воспалительного процесса в почках [40].

Наиболее неблагоприятным в отношении прогноза морфологическим вариантом ГН является фокально-сегментарный гломерулосклероз (ФСГС). При этом заболевании гломерулосклероз также сочетается с усиленной пролиферацией мезангимальных клеток и разрастанием мезангимального матрикса [8,19]. Патогенез ФСГС до конца неясен. В механизмах его разви-

тия обсуждается роль иммунологических, метаболических и дисциркуляторных нарушений [8]. Определенная роль в развитии и прогрессировании ФСГС отводится гиперлипидемии и гиперлипидурии [8,19]. Имеются сведения, что гиперлипидемия уменьшает вакулярную продукцию вазодилататоров, таких как, простациклин и оксид азота, и увеличивает продукцию вазоконстрикторов, таких как тромбоксан А2 и эндотелин-1 [8]. Захват липидов осуществляют макрофаги и МК, имеющие рецепторы. Липопротеидные комплексы располагаются в мезангии, субэпителиально, в интерстиции [8,19].

В последние годы в прогрессировании склеротических процессов большое значение придается компоненту экстрацеллюлярного матрикса –фибронектину, увеличенное количество которого обнаружено при мезангии - капиллярном ГН и ФСГС [8]. При этом интенсивность отложения фибронектина в петлях капилляров клубочков и в мезангию находится в прямой зависимости от выраженности мезангальной пролиферации и распространенности гломерулосклероза [8]. Недавно обнаружен специфический receptor фибронектина в мезангальных клетках - $\alpha 8\beta 1$ -интегрин, опосредующий взаимодействие мезангальных клеток и компонентов матрикса. Установлено, что стимуляция МК трансформирующим фактором роста $\beta 1$ (TGF $\beta 1$) при экспериментальном гломерулонефrite приводит к увеличению экспрессии мРНК receptorа $\alpha 8\beta 1$ -интегрина [18]. Кроме этого, у больных с ФСГС был выделен циркулирующий фактор (ФСГС-фактор), который *in vitro* увеличивает проницаемость гломерулярной базальной мембранны для альбумина и блокирует экспрессию iNOS и синтез оксида азота в мезангальных клетках [46].

Известно, что в развитии гломерулярной гипертрофии, мезангальной пролиферации и склероза имеют значение процессы гиперфильтрации и гиперперфузии [8], которые могут вызываться гиперпродукцией оксида азота [14]. Поэтому, каков бы ни был источник повышенного образования NO в клубочках, два возникающих при этом изменения имеют непосредственное отношение к патогенезу гломерулонефрита: цитотокическое действие NO и опосредуемая им клубочковая гиперфильтрация, возможно, через расслабление мезангальных клеток [36]. Не исключено, что торможение вызываемого цитокинами образования NO в клубочках является одним из механизмов терапевтического эффекта глюкокортикоидов и циклоспорина А при заболеваниях почек [36].

Таким образом, мезангальные клетки обладают фагоцитарной, синтетической, сократительной функцией. Они участвуют в регуляции концентрационной функции почек и локальных эффектах некоторых химических мессенджеров, под действием которых могут сокращаться и расслабляться, регулируя тем самым почечный кровоток и скорость клубочковой фильтрации. Многочисленные материалы, имеющиеся в настоящее время, указывают на важную роль оксида азота в функционировании мезангия как в норме, так и при патологии почек, в частности при гломерулонефrite. Мезангиоциты содержат eNOS и iNOS. Быстро пролиферируют под действием различных цитокинов и факторов роста, а также стимулируют миграцию макрофагов, экспрессирующих большое количество iNOS. NO-синтазы выделяют оксид азота, который в повышенных количествах обладает прямым цитотокическим действием. Кроме того, NO самостоятельно или через взаимодействие с цитокинами, различными факторами роста, вазоактивными веществами вызывает воспаление в почечном клубочке, пролиферацию мезангиоцитов и компонентов межклеточного вещества. В то же время NO, синтезированный конститутивными изоформами NOS, оказывает противовоспалительное действие, обладая спазмолитическим, антикоагулянтным и дезагрегантным действием и блокируя прилипание лейкоцитов к эндотелию сосудов. Этот газ регулирует почечный кровоток, клубочковую фильтрацию и реабсорбцию натрия в начальных стадиях нефрита. Недостаток синтеза оксида азота эндотелиальной NOS способствует тромбообразованию, эндокапиллярной гиперплазии, задержке натрия хлорида и жидкости, а следовательно, артериальной гипертензии, что приводит к прогрессированию поражения почек. Избыток NO вызывает расслабление мезангальных клеток и сосудов, а тем самым – процессы гиперфильтрации и гиперперфузии, способствующие, в свою очередь, гломерулярной гипертрофии и склерозу. Следовательно, как избыток, так и недостаток оксида азота, синтезированного eNOS и iNOS, имеют значение в генезе гипертензии и могут способствовать прогрессированию заболеваний почек.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Гистология: Введение в патологию /Ред. Э.Г. Улумбеков, Ю.А.Чельшев. – М.: ГЭОТАР, Медицина, 1998. – 947с.
2. Гистология, цитология и эмбриология: Учебник для вузов / Ред. Ю.И. Афанасьев, Н.А. Юрьина. – 5-е изд., перераб. и доп. – М.: Медицина, 1999. - 745с.
3. Иванов А.А., Гладских Е.М., Шилов Е.П. и др. Влияние цитокинов на пролиферацию внеклеточного матрикса при анти-ГБМ - нефrite // Вест. РАМН. – 1998. - №5. – С.56-59.
4. Мазуров В.И. Биохимия коллагеновых белков. – М.: Медицина, 1974. – 248с.

5. Малкоч А.В., Майданник В.Г., Курбанова Э.Г. Физиологическая роль оксида азота в организме (часть 1).// Нефрология и диализ. – 2000. – Т.2. – №1-2. – С. 69-75.
6. Марков Х.М. Оксись азота в физиологии и патологии почек // Вест. РАМН. – 1996. – №7. – с. 73-78.
7. Основы нефрологии. В 2-х томах, Т.1. / Ред. Е.М. Тареев. - М.: Медицина, 1972. – 552с.
8. Папаян А.В., Савенкова Н.Д. Клиническая нефрология детского возраста. – СПб.: Сотис, 1997. – 718с.
9. Паунова С.С, Кучеренко А.Г., Марков Х.М. и др. Патогенетическая роль тромбоцитарного оксида азота в формировании нефропатий у детей // Нефрология и диализ. – 2000. – Т.2. – №1-2. – с. 48-51.
10. Серов В.В., Уфимцева А.Г. Сравнительная характеристика ферментативной активности различных отделов нефрона (гистохимическое исследование) // Бюл. эксперимент. биологии. – 1967. – №5. – С.113.
11. Шулупко Б.И. Патология почек. – Л.: Медицина, 1983. – 296с.
12. Baylis C., Mitruka B., Deng A. Chronic blockade of nitric oxide synthesis in the rat produces systemic hypertension and glomerular damage // J. Clin. Invest. – 1992. – Vol.90, №1. – P. 278-281.
13. Bencosme S.A., Morrin P.A. Ultrastructural pathology of the glomerulus // Ultrastructural pathology of the kidney / Ed. A. J. Dalton, F. Hagnau. – New York – London, – 1967. – P.143.
14. Cattell V. Nitric oxide and glomerulonephritis // Semin. Nephrol. – 1999 - Vol.19, N 3. – P.277-287.
15. Cook H., Ebrahim H., Jansen A. et al. Expression of the gene for inducible nitric oxide synthase in experimental glomerulonephritis in the rat // Clin Exp. Immunol. – 1994. - Vol.97, N 2. – P.315-320.
16. Dong B., Zou W.Z., You J.F. A study on the proliferative and sclerosing mechanism of glomerular mesangium // Zhonghua. Bing. Li Xue Za Zhi. – 1994 – Vol.23, N 1. – P. 10-13.
17. Duan S., Liu F., Luo J., Peng Y. Assessment of urinary endothelin-1 and nitric oxide levels and their relationship with clinical and pathologic types in primary glomerulonephritis // Yonsei. Med. J. – 1999. - Vol.40, N 5. – P. 425-429.
18. Hartner A., Schocklmann H., Prols F. et al. Alpha8 integrin in glomerular mesangial cells and in experimental glomerulonephritis // Kidney Int. – 1999. - Vol. 56, N 4. - P. 1468-1480.
19. Hattori M., Ito K., Kawaguchi H. et al. Treatment with a combination of low-density lipoproteins with drug-resistant nephrotic-syndrome due to focal-segmental glomerulosclerosis // Pediatric nephrology – 1993. – Vol. 7, N 2. – P. 196-198.
20. Hayakawa H., Coffee K., Raji L. Endothelial dysfunction and cardiorenal injury in experimental salt-sensitive hypertension: effects of antihypertensive therapy // Circulation. – 1997. - Vol.96, N 7. – P.2407-2413.
21. Hayakawa H., Raji L. Nitric oxide synthase activity and renal injury in genetic hypertension// Hypertension – 1998. – Vol.31, N 1 (Pt.2). – P.266-270.
22. Hayashi M., Yamaji Y., Nakazato Y., Saruta T. The effects of calcium channel block's on nuclear factor kappa B activation in the mesangium cells // Hypertens. Res. - 2000. – Vol.23, N 5. – P.521-525.
23. Heeringa P., van Goor H., Itoh-Lindstrom Y. et al. Lack of endothelial nitric oxide synthase aggravates murine accelerated anti-glomerular basement membrane glomerulonephritis // Am. J. Pathol. – 2000 - Vol.156, N 3. – P.879-888.
24. Heeringa P., van Goor H., Moshage H. et al. Expression of iNOS, eNOS, and peroxynitrite-modified proteins in experimental anti-myeloperoxidase associated crescentic glomerulonephritis // Kidney Int. – 1998. - Vol.53, N 2. – P.382-393.
25. Inokuchi S., Kimura K., Sugaya T. et al. Angiotensin II maintains the structure and function of glomerular mesangium via type 1a receptor. What we have learned from null mutant mice minus the angiotensin II type 1a receptor gene // Virchows. Arch. – 1998 – Vol.433. – P.349-357.
26. Kaplan M.R., Plotkin M.D., Brown D. et al. Expression of the mouse Na-K-2Cl cotransporter, mBSC2, in the terminal inner medullary collecting duct, the glomerular and extraglomerular mesangium, and the glomerular afferent arteriole // J. Clin. Invest. – 1996 – Vol.98, N 3. – P.723-730.
27. Knowels P., Moncada S. Nitric oxide synthases in mammals // Biochem. J. –1994. – Vol.298. - P.819-820.
28. Kriz W., Elger M., Lemley K., Sakai T. Structure of the glomerular mesangium: a biomechanical interpretation // Kidney Int. Suppl. - 1998. – Vol.30, N 5. – P.828-836.
29. Kunz D., Walker G., Eberhardt W. et al. Platelet-derived growth factor and fibroblast growth factor differentially regulates interleukin 1beta- and cAMP-induced nitric oxide synthase expression in rat renal mesangial cells // J. Clin. Invest. – 1997. - Vol.100. – P.2800-2809.
30. Liu N., Ono T., Suyama K. et al. Mesangial factor V expression colocalized with fibrin deposition in IgA nephropathy // Kidney Int. – 2000. – Vol.58, N.2. – P.598-606.
31. Michael A.F., Keane W.F., Raji L. et al. The glomerular mesangium// Kidney. Int. – 1980. – Vol.12, N 2. – P.141-154.
32. Moncada S., Higgs A. The L-arginine - nitric oxide pathway // New Engl. J. Med. – 1993. – Vol.329. – P.2002-2012.
33. Montinaro V., Serra L., Perissutti S. et al. Biosynthesis of C3 by human mesangial cells. Modulation by proinflammatory cytokines // Kidney Int. – 1995. – Vol.47. – P.829-836.
34. Persson A., Gutierrez A., Pittner J. et al. Renal NO production and the development of hypertension // Acta Physiol. Scand. – 2000. - Vol.168, N 1. – P.169-174.
35. Petterson E.E., Bhan A.K. et al. Glomerular – C3 receptors in human renal disease // Kidney Int. – 1978. – Vol.13, N 3. – P.245-252.
36. Pfeilschifter J., Kunz D., Muhi H. et al. Nitric oxide: an inflammatory mediator of glomerular mesangial cells // Nephron. – 1993. – Vol. 64, N 4. – P.518-528.
37. Pfeilschifter J., Rob P. et al. Interleukin 1 beta and tumor necrosis factor alpha induce a macrophage-type of nitric oxide synthase in rat renal mesangial cells // Europ. J. Biochem. – 1992. - Vol. 203, N 1-2. – P.251-255.
38. Potier M., Elliot S.J., Tack I. et al. Expression and regulation of estrogen receptors in mesangial cells: Influence on matrix metalloproteinase-9 // J. Am. Soc. Nephrol. – 1997. – Vol. 4, N 10. – P.67-73.
39. Raji L. Nitric oxide in hypertension: relationship with renal injury and left ventricular hypertrophy // Hypertension – 1998. – Vol.31, N 1. (Pt 2). – P.189-193.
40. Rupprecht G., Scholz K., Beck K. et al. Cross talk between group IIA-phospholipase A2 and inducible NO-synthase in rat renal mesangial cells // Brit. J. Pharmacol. – 1999. - Vol.127, N 1. – P.51-56.
41. Schlondorff D. Roles of the mesangium in glomerular function // Kidney Int. – 1996. – Vol.49, N 6. – P.1583-1585.
42. Schreiner G.F. The mesangial phagocyte and its regulation of contractile cell biology // J. Am. Soc. Nephrol. - 1992. – Vol.2, Suppl. 10. – P.74-82.
43. Sharma P., Reddy K., Franki N. et al. Native and oxidized low-density lipoproteins modulate mesangial cell apoptosis // Kidney Int. – 1996. – Vol.50, N 5. – P.1604-1611.
44. Sterzel R.B., Hartner A., Schlotzer-Schrehardt U. et al. Elastic fiber proteins in the glomerular mesangium in vivo and in cell culture // Kidney Int. - 2000. – Vol.58, N 4 – P.1588-1602.
45. 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. - Vol.11, N 7. – P.1236-1243.
46. Trachtman H., Futterweit S., Singhal P. et al. Circulating factor in patients with recurrent focal segmental glomerulosclerosis postrenal transplantation inhibits expression of inducible nitric oxide synthase and nitric oxide production by cultured rat mesangial cells // Investig. Med. – 1999. - Vol.47, N 3. – P.114-120.
47. Uhlenius N., Tikkanen I., Tikkanen T. et al. Chronic inhibition of nitric oxide synthase in Heymann nephritis // Nephron – 1996. - Vol.74, N 1. – P.144-149.
48. Wu Z., Liang M., Qiu L. Oxidized low-density lipoprotein decreases the induced nitric oxide synthesis in rat mesangial cells // Cell. Biochem. Funct. – 1998. - Vol.16, N 3. – P.153-158.
49. Zimmerman K.W. Über den Bau des Glomerulus der Saugerniere. // Z. mikr.-anat. Forsch. - 1933. – Bd.32. – S.176.

Поступила в редакцию 24.07.2001 г.