ISSN 1561-6274. Нефрология. 2000. Том 4. № 1.

© М.С. Команденко, Г.Д. Шостка, 2000
УДК 616.612-018.2-092

М.С.Команденко, Г.Д.Шостка

ОСНОВНЫЕ МЕХАНИЗМЫ РАЗВИТИЯ ТУБУЛОИНТЕРСТИЦИАЛЬНЫХ ПОВРЕЖДЕНИЙ ПРИ БОЛЕЗНЯХ ПОЧЕК

M.S.Komandenko, G.D.Shostka

PRINCIPAL MECHANISMS OF THE DEVELOPMENT OF TUBULO-INTERSTITIAL LESIONS IN RENAL DISEASES

Кафедры внутренних болезней № 2 Санкт-Петербургской государственной медицинской академии им. И.И.Мечникова, медико-социальной экспертизы при внутренних болезнях Санкт-Петербургского института усовершенствования врачей-экспертов, Россия

Ключевые слова: интерстиций, механизмы повреждения, нефриты.
Key words: interstitium, mechanisms of lesion, nephrites.

Тубулоинтерстициальный компонент прогрессирования болезней почек является предметом обсуждения многих исследователей [6, 9, 12, 13, 15, 18, 19, 47, 52]. Его наличие при нефрологических заболеваниях неоднократно подтверждалось морфометрическими находками в почках. Выявлена строгая корреляционная зависимость изменений канальцевых функций и скорости клубочковой фильтрации от морфологической структуры интерстиция [4, 21, 42]. Оказалось, что при любых нефрологических заболеваниях, независимо от их этиологии, как правило, страдают интерстиций и канальцы [41], тогда как клубочки и сосудистая система почек вовлекаются в патологический процесс гораздо реже [25]. Частота выявления повреждений интерстиция варьирует от 8% при минимальном нефрите до 70% – при диабетическом гломерулосклерозе [20].

К сожалению, причины тубулоинтерстициальных повреждений почек остаются далекими от понимания, а механизмы их развития сложны и неоднозначны в трактовке. В большинстве случаев бывает трудно выделить ведущий фактор, отрицательно влияющий на функцию интерстиция. При этом у каждого отдельно взятого больного негативный эффект повреждающего агента может проявляться по-разному. В настоящей работе, опираясь на динамику клинических, лабораторных и морфологических данных, которые получены при комплексном обследовании 350 больных с различными нефрологическими заболеваниями, предпринята попытка определить взаимосвязь тубулоинтерстициальных повреждений с ведущими нефрологическими синдромами и выраженностью нарушений экскреторной функции почек.

Одними из наиболее значимых факторов, влияющих на темп прогрессирования заболеваний почек и выраженность тубулоинтерстициального компонента (ТИК), являются величина и длительность артериальной гипертензии ($t=4,21$; $p<0,001$) [1, 5, 10].

Нами показано [3], что по мере прогрессирования синдрома гипертензии у пациентов неуклонно растет выраженность фибропластических изменений в клубочках ($t=3,4$; $p<0,001$). Параллельно с этим увеличивается процент находок сморщенных клубочков ($t=2,5$; $p<0,02$). Возрастает выраженность атрофии канальцев ($t=3,7$; $p<0,0001$), и усиливаются их дистрофические изменения ($t=2,2$; $p<0,04$). Усиливается лимфоцитарная, гистиоцитарная и плазмоклеточная инфильтрация ($t = 2,5$; $p < 0,02$), с полями склероза в корковом ($t = 2,3$; $p <0,03$) и мозговом ($t = 2,9$; $p<0,02$) слоях интерстиция. При этом вначале формируются очаговые и нежные, а затем более распространенные и плотные разрастания соединительнотканных структур.

По мере прогрессирования артериальной гипертензии нарастает фиброзное утолщение интимы сосудов, отмечается неравномерность и расщепленность внутренней эластической пластинки. Медиальная оболочка сосудов становится утолщенной за счет гипертрофии и гиперплазии гладкомышечных клеток. Наблюдаются гиалиноз и фиброэластоз ($t = 4,1$; $p< 0,001$) стенок артериол. Отмечается нарастание периваскулярного склероза ($t= 2,3$; $p<0,03$).

В настоящее время раскрыто несколько ведущих механизмов, которые при гипертензионном синдроме могут быть отнесены к повреждающим факторам. В ряде исследований доказано, что ангиотензин II (АТ II) в дозах 10^{-6}–10^{-10} моль стимулирует рост культуры клеток эпителия почечных канальцев, вследствие чего происходит избира-

ный синтез экстрацеллюлярного матрикса осуществляется всеми мезенхимальными клетками (клетки адвентиция, перициты, макрофаги, клетки гладких мышц, эпителиальные клетки), а не только фибробластами или миофибробластами. Увеличение экстрацеллюлярного матрикса, в свою очередь, приводит к облитерации постгломерулярных капилляров и прогрессированию фиброза [21].

Первоначальная потеря функционирующих клубочков может привести к накоплению in situ вырабатывающихся локально или циркулирующих веществ, которые инициируют в клетках оставшихся нефронов выработку факторов, усиливающих их рост и гиперпродукцию матрикса. В свою очередь, клеточная гиперплазия и/или гипертрофия, а также накопление матрикса, в конечном итоге, ведут к гломерулосклерозу, что лежит в основе возникшего порочного круга.

Полагают, что интерстициальный фиброз, запуская вышеописанные механизмы изменений, чаще и в более ускоренном темпе ведет к деградации и склерозу оставшихся нефронов [44]. В проводимом авторами исследовании выявлена четкая зависимость между фибропластическими и склеротическими процессами в нефронах, а также патологическими изменениями в канальцах (r_s=0,3; p<0,0001) и интерстиции почек (r_s=0,2; p<0,005).

Таким образом, ведущие клинические признаки активности процесса в почках (гипертензия и протеинурия) сами по себе являются мощными повреждающими факторами и играют значимую роль в прогрессировании тубулоинтерстициальных повреждений, что подтверждается данными множественного регрессионного анализа (R=0,66; F=5,7; p<0,0001).

Нами выявлен дополнительный фактор, существенно влияющий на степень тубулоинтерстициальных поражений. Этим фактором является повышенная чувствительность больных к лекарственным препаратам [6,7] (исследование проводилось в лаборатории клинической иммунологии и морфологии НИИ нефрологии СПбГМУ им. акад. И.П.Павлова, под руководством проф. И.А.Ракитянской). Формирующаяся под влиянием медикаментозных препаратов гиперчувствительность часто сопровождается усилением процессов интерстициального отека, воспалительной инфильтрации и склерозированием стромы, что проявляется изменением клинико-лабораторной картины заболевания.

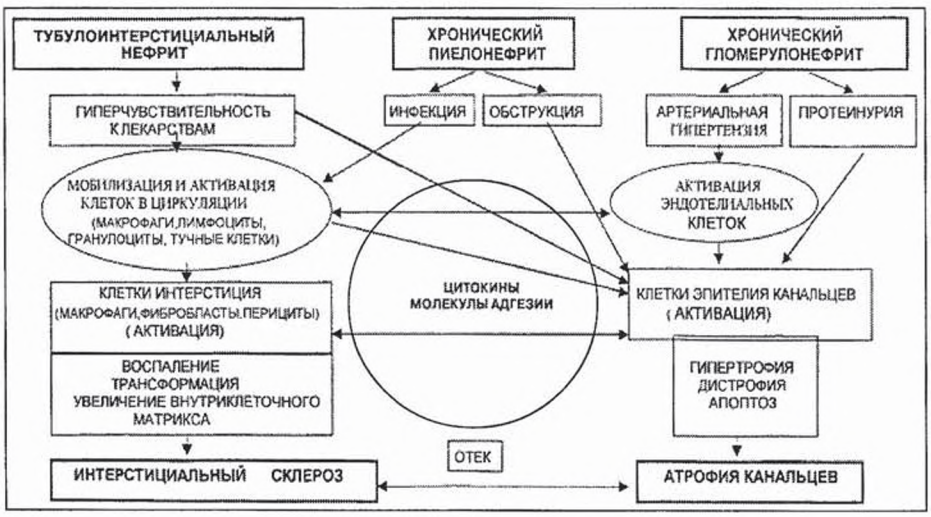
Если сравнить две группы больных с наличием сенсибилизации и без нее, то можно отметить, что между ними имеются различия как в отношении клинико-лабораторной характеристики болезни, так и в плане морфологической оценки данных нефробиопсии.

У больных с признаками лекарственной гиперчувствительности (159 пациентов) выявляются эозинофилия (t=4,6; p<0,0001) и увеличение уровня IgE сыворотки (t=11,6; p<0,0001), отмечается достоверное увеличение экскреции с мочой β_2-микроглобулина (β_2-мг) (t=2,4; p<0,01) и его клиренса (t=2,9; p<0,01), при равнозначной суточной потере белка (p>0,05), что сопровождается находкой более выраженных изменений в зоне канальцев (t=3,1; p<0,005) и интерстиция по данным нефробиопсии (t=7,6; p<0,0001). Параллельно происходит существенное снижение концентрационной (t=2,7; p<0,01) и азотовыделительной (t=2,0; p<0,05) функции почек. У 15 больных (9,4%) констатирована олигурическая ОПН.

Анализ данных пункционной биопсии показал, что патологические процессы в клубочках, характеризующие склеротические и воспалительные изменения, остаются практически равнозначно выраженными в обеих группах больных. Однако сравнение гистологических данных, полученных при исследовании интерстиция и канальцев, позволило выявить разительные перемены.

Нами установлено, что сенсибилизация лекарственными препаратами сопровождается развитием заметного склероза коркового (t=3,8; p<0,001) и мозгового (t=6,1; p<0,0001) слоев интерстиция. Отмечаются его выраженный отек (t=4,1; p<0,001) и массивная лимфогистиоплазмоцитарная инфильтрация (t=6,9; p<0,0001) с появлением эозинофилов (χ^2=10,9; p<0,001) и тучных клеток (χ^2=12,4; p<0,001). Основными факторами, влияющими на выраженность воспаления коркового интерстиция (R=0,56; F=9,5; p<0,0001), выступают не только клинические признаки обострения болезни (t=2,7; p<0,01), но и наличие сенсибилизации (t=3,4; p<0,001). В меньшей степени картину определяют повышение АДс (t=2,04; p<0,05) и уровень β_2-мг в плазме (t=2,1; p<0,05). Отек мозгового слоя интерстиция, появление в нем отдельных эозинофилов и тучных клеток в значительной мере зависят (R=0,65; F=15,9; p<0,0001) от степени гиперчувствительной реакции (t=2,9; p<0,01), уровня IgE (t=2,4; p<0,05) и β_2-мг крови (t=2,4; p<0,05). Выраженность дистрофии канальцев строго соответствует (R=0,51; F=9,8; p<0,0001) не только остроте болезни (t=4,3; p<0,001) и концентрации креатинина сыворотки (t=2,4; p<0,05), но также уровню ЦИК (t=3,0; p<0,005) и степени гиперчувствительности (t=4,4; p<0,001). У пациентов без признаков аллергии тубулоинтерстициальные повреждения во многом обусловлены (R=0,27; F=4,2; p<0,02) наличием обострения основного заболевания (t=2,1; p<0,05).

В то же время, гистологические признаки атрофии канальцев, вне зависимости от наличия или отсутствия аллергии, чаще всего связаны со стадией патологического процесса в почках (R=0,28; F=4,2; p<0,04), что проявляется зависимостью их выраженности от величин клиренса



Патогенез развития тубулоинтерстициальных повреждений при заболеваниях почек.

эндогенного креатинина ($t=2,0$; $p<0,05$) и уровня β_2-микроглобулина плазмы ($t=2,1$; $p<0,05$). Другие факторы прогрессирования заболеваний почек не оказывают столь существенного влияния на выраженность гистологических изменений канальцев.

Выявленная нами реакция на медикаменты в интерстиции почек, которая отличалась фазными изменениями в инфильтратах (появление тучных клеток на ранних этапах сенсибилизации, сменяющееся эозинофилией), дает право предполагать, что механизм ее развития такой же, как и в других тканях. Остается неясным вопрос, почему же реализация процессов гиперчувствительности немедленного типа в пределах почек не сопровождается столь тяжелыми клиническими проявлениями, как это имеет место в легких, коронарном русле и желудочно-кишечном тракте. Вероятно, в почках в ходе реализации аллергической реакции включаются дополнительные, пока мало изученные, защитные механизмы, которые чаще всего приводят к более благополучному разрешению патологического процесса.

Таким образом, помимо общепринятых иммунных и неиммунных (гормонально-гемодинамических) факторов прогрессирования заболевания почек [14], необходимо обращать внимание на выраженность гиперчувствительности к лекарственным препаратам, которые принимают пациенты. Этот механизм прогрессирования заболевания почек является столь же значимым, как и артериальная гипертензия, гиперфильтрация и ряд других. В данной ситуации можно в какой-то мере предотвратить ухудшение течения болезни, если своевременно выявить отрицательно воздействующий агент и указать больному на необходимость отмены данного препарата. При удалении антигена и отсутствии других неблагоприятных факторов часто удается стабилизировать заболевание и тем самым уменьшить скорость прогрессирования болезни. Чтобы смягчить отрицательное воздействие лекарственных препаратов на интерстиций почек, можно использовать β_2-симпатомиметики (партусистен), особенно в случаях развития транзиторной азотемии и гиперкалиемии [11].

В конце обзора необходимо более подробно остановиться на основных процессах, приводящих к прогрессированию тубулоинтерстициальных повреждений почек, поскольку, как отмечалось выше, именно эта часть почечной ткани играет главенствующую роль в ухудшении почечных функций и моделировании скорости развития хронической почечной недостаточности [12]. Несмотря на разнообразие причин, приводящих к изменениям тубулоинтерстициальной ткани, механизмы их реализации и итог всегда остаются одинаковыми (схема).

Первым уровнем развития патологического процесса в тубулоинтерстициальной ткани почек является основное заболевание, будь то хронический гломерулонефрит, пиелонефрит или тубулоинтерстициальный нефрит. Все перечисленные заболевания оказывают свое отрицательное воздействие на интерстиций через усиление протеинурии, липидурии, артериальной гипертензии, инфекции, а также реакции гиперчувствительности немедленного или замедленного типа на фоне генетической предрасположенности. Помимо прямого повреждающего действия на клетки канальцев, все эти патологические факторы опосредованно, через систему цитокинов, комплемента, эндотелина и другие компоненты межклеточного взаимодействия, усиливают повреждение клеток интерстиция и канальцев, мобилизуя и активируя клетки периферической крови и/или почечной стромы (макрофаги, тучные клетки, гранулоциты), с выделением большого числа провоспалительных молекул в интерстиций. В результате этих процессов под влиянием цитокиновых ростковых факторов происходит мощная стимуляция синтеза коллагена, фибронектина, протеогликанов тубулярными эпителиальными клетками и другими клетками интерстиция [29]. Возникают гипертрофия и атрофия клеток канальцев, активная трансдифференцировка мезенхимальных клеток в фибробласты [52] с резким

усилением синтеза экстрацеллюлярного матрикса [38] не только фибробластами или миофибробластами, но и остальными клетками мезенхимы (клетки адвентиция, перициты, макрофаги, эпителиальные клетки). Таким образом, постепенно проходя все ступени, развивается прогрессирующий интерстициальный фиброз, приводящий, в конечном итоге, к гибели почечной паренхимы и нарастанию признаков хронической почечной недостаточности.

Замедлить процессы тубулоинтерстициального повреждения можно только в том случае, если, по возможности, удается уменьшить отрицательное действие одного из исходных механизмов развития болезни, например, устранить необоснованный прием лекарств, инфекцию, значимую артериальную гипертензию. Выраженность тубулоинтерстициальных повреждений может быть также уменьшена при назначении низкобелковой диеты, бикарбоната натрия или кальция (снижение аммонийгенеза). При доказанной реакции гиперчувствительности для лечения больных могут быть использованы такие препараты, как стабилизаторы мембран тучных клеток, β_2-симпатомиметики, а в крайнем случае – глюкокортикоиды.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Есаян А.М. Функция почек при хронической почечной недостаточности // Лечение хронической почечной недостаточности/ С.И.Рябов. —СПб., 1997. —С. 255—277.

2. Козловская Л.В., Тареева И.Е., Мухин Н.А. и др. Мочевые тесты воспаления при гломерулонефрите //Тер. арх. — 1994. —Т. 66, № 6. —С. 11—14.

3. Команденко М.С., Аниконова Л.И., Мальцев С.Б. Изменения сосудов при заболеваниях почек // Тезисы докладов I съезда нефрологов России. —Казань, 1994. —С. 12

4. Команденко М.С., Зусь Б.А., Мазуренко С.О., Попугаев А.Н. Механизмы поражения тубулоинтерстициальной ткани почек при хроническом гломерулонефрите // Тер. арх. —1991. —Т. 63, № 2. —С. 102—105

5. Команденко М.С., Козлов В.В. Интерстициальные повреждения при заболеваниях почек // Тезисы докладов I съезда нефрологов России. —Казань, 1994. —С. 75

6. Команденко М.С. ,Сережин Б.С., Козлов В.В. Роль сенсибилизации в прогрессировании тубулоинтерстициальной патологии // Нефрология. —1997. —Т. 1, № 2. — С. 56—60

7. Команденко М.С., Шулутко Б.И., Ракитянская И.А., Зусь Б.А. Механизмы развития лекарственной нефропатии // Тер. арх. —1989. —Т. 60, № 6. —С. 36—38.

8. Плоткин В.Я. Один из возможных механизмов развития и прогрессирования хронического гломерулонефрита // Тер. арх. —1988. —Т. 60, № 6. —С. 19—25.

9. Ратнер М.Я., Бродский М.А., Зубкин М.Л. и др. Тубулоинтерстициальный компонент хронического гломерулонефрита: клинико-функциональная диагностика // Тер. арх. —1991. —Т. 63, № 6. —С. 12—15.

10. Ритц Э., Набоков А.В. Гипертония при заболеваниях почек: до какого уровня снижать артериальное давление// Нефрология. —1997.—Т.1, №4. —С. 7—11.

11. Скипский И.М., Команденко М.С., Шулутко Б.И., Замосковская Г.А. Применение партусистена для борьбы с гиперкалиемией у больных хроническим гломерулонефритом с начальными формами почечной недостаточности // Клин. мед. —1991. —Т. 69, № 10. —С. 83—85.

12. Тареева И.Е. Механизмы прогрессирования гломерулонефрита // Тер. арх. —1996. —Т. 68, № 6. —С. 5-10.

13. Тареева И.Е., Кравец Т. А, Проскурнева Е.П. Острый тубулоинтерстициальный нефрит, сочетающийся с увеитом (клиническое наблюдение и обзор литературы) // Тер. арх. — 1985. —Т. 57, № 6. —С. 89—92.

14. Тареева И.Е., Мухин Н.А. Механизмы прогрессирования гломерулонефрита // Нефрология / И.Е. Тареева. —М.: Медицина, 1995. —С. 20—28.

15. Томилина Н.А. Механизмы прогрессирования хронической почечной недостаточности // Международный нефрологический симпозиум "Современные аспекты заместительной терапии при почечной недостаточности". — М., 1998. —С. 7—13.

16. Хиллис Г.С., Маклеод А.М. Роль интегриновых рецепторов адгезии при заболеваниях почек // Нефрология. —1997. —Т. 1, № 1. —С. 11—17.

17. Шестакова М.В., Кутырина И.М., Рагозин А.К. Роль сосудистого эндотелия в регуляции почечной гемодинамики // Тер. арх. —1994. —Т. 66, № 2. —С. 83—86.

18. Шулутко Б.И. Воспалительные заболевания почек. — СПб.: Ренкор, 1996. —255 с.

19. Atkins R.C., Lan H.Y., Nikolic-Paterson D.J. Mononuclear cell infiltration and its correlation with interstitial injury and renal failure // XIIth Intern. cong. of Nephrol. Ierusalem, Israil, June 13 —18, 1993: Abstracts. Ierusalem, 1993. —P. 550.

20. Bohle A., Muller G.A., Wehrmann M. et al. Pathogenesis of chronic renal failure in the primary glomerulopathies, renal vasculopathies, and chronic interstitial nephritides // Kidney Intern. —1996. —Vol. 54. —P. 2—9.

21. Bohle A., Strutz F., Muller G.A. On the pathogenesis of chronic renal failure in primary glomerulopathies: a view from the interstitium // Exp. Nephrol. —1994. —Vol. 2. — P. 205—210.

22. Burton C.J., Walls J. Proximal tubular cell, proteinuria and tubulointerstitial scarring // Nephron. —1994. — Vol. 68. —P. 287—293.

23. Burton C.J., Walls J., Harris K.P.G. Characterisation of the serum factor that stimulates human cortical epithelial cells to produce fibronectin (FN) and PDGF (abstract) // J. Amer. Soc. Nephrol. —1995. —Vol. 6. —P. 1010.

24. Burton C.J., Walls J. Interstitial infiammation and scarring: messages from the proximal tubular cell // Nephrol. Dial. Transplant. —1996. —Vol. 11, №11. — P. 1505—1507.

25. Cameron J. Allergic interstitial nephritis: clinical features and pathogenesis // Quart. J. Med., New Series 66. — 1988. —Vol. 250. —P. 97—115.

26. Clark E.C., Nath K.A., Hostetter M.K., Hostetter M.D. Role of ammonia in progressive nephritis // Amer. J. Kidney Dis. —1991. —Vol. 17 (Suppl.1). —P. 15—19.

27. Ferrario F., Rastaldi M.P., Pasi A. Secondary focal and segmental glomerulosclerosis // Nephrol. Dial. Transplant. —1999. —Vol. 14. —Suppl.3. —P. 58—67.

28. Fine L.G., Ong A.C.M., Norman J.T. Mechanisms of tubulointerstitial injury in progressive renal diseases // Europ. J. clin. invest. —1993. —Vol. 23. —P. 259—265.

29. Floege J. Cytokines in the progression of renal disease // Nephrol. Dial. Transplant. —1993. —Vol. 8. — P. 1319—1320.

30. Grandoliano G., Gesualdo L., Ranieri E. et al. Monocyte chemotactic peptide-1 expression in acute nephritides: a pathogenetic role in interstitial monocytes recruitment // J. Amer. Soc. Nephrol. —1996. —Vol. 7, № 6. —P. 906—913.

31. Haller H., Behrend M., Parc L.K., Luft F.C. Monocyte infiltration and c-fms expression in hearts of spontaneously hypertensive rats // Hypertension. —1994 (in press).

32. Haller H., Schaberg T., Lindschau C. et al. Endothelin increases intracellular free calcium, protein phosphorylation and O_2-production in human alveolar macrophages // Amer. J. Physiol. —1991. —Vol. 261. —P. 723—731.

33. Jacobson S.H., Lu Y., Brauner A. Tumour necrosis factor soluble receptors I and II and interleukin-1 receptor antagonist in acute pyelonephritis in relation to bacterial virulence-associated traits and renal function // Nephrol. Dial. Transplant. —1996. —Vol. 11, № 11. —P. 2209—2214.

34. Karet F.E., Davenport A.P. Endothelin and the human kidney: a potential target for new drugs // Nephrol. Dial. Transplant. —1994. —Vol. 9. —P. 465—468.

35. Luscher T.F., Wenzel R.R. Endothelin in renal disease: role of endothelin antagonist // Nephrol. Dial. Transplant. —1995. —Vol. 10. —P. 162—166.

36. Mai M., Geiger H., Hilgers K. et al. Dammrich renal injury // Hypertension. —1993. —Vol. 22. —P. 754—765.

37. Medina R., Rauchman M.I., Clark B. et al. Cultured inner medullary collecting duct cells make endothelin-1 // J. Amer. Soc. of Nephrol. —1992. —Vol. 3. —P. 442.

38. Meyers C.M., Kelly C.J. Immunoregulation and TGF-β_1. Suppression of a nephritogenic murine T cell clone // Kidney Int. —1994. —Vol. 46, № 5. —P. 1295—301.

39. Moqrhead J.F. Lipids and pathogenesis of kidney disease // Nephrology (XI international congress of nephrology) / M. Hatano. —Tokyo: Springer—Verlag, 1991. — Vol. 1. —P. 166—177.

40. Muller G.A., Markovic-Lipkovski J., Risher T. et al. Expreression of HLA—DQ, —DR and —DP antigens in normal kidney and glomerulonephritis // Kidney Int. —1989. — Vol. 35. —P. 116—124.

41. Nath K.A. Tubulointerstitial changes as a major determinant in the progression of renal damage // Amer. J. Kidney Dis. —1992. —Vol. 20. — P. 1—17.

42. Neilson E.G., Sun M.J., Emergy J. et al. Molecular cloning of the 3M-1 nephritogenic antigen // Kidney Int. — 1989.—Vol. 35. —P. 358.

43. Norman J.T., Gallego C., Bringeman D.A. et al. Enalapril ameliorates interstitial fibrosis in the remnant kidney of the rat. (abstract) // J. Amer. Soc. Nephrol. —1992. —Vol. 3. —P. 743.

44. Ong A.C.M., Fine L.G. Loss of glomerular function and tubulointerstitial fibrosis: Cause or effect // Kidney Int. — 1994. —Vol. 45. —P. 345—351.

45. Remuzzi G. Abnormal protein traffic through the glomerular barrier induces proximal tubular cell dysfunction and causes renal injury // Curr. Opin. Nephrol. Hypertens. — 1995. —Vol. 4. —P. 339—342.

46. Rodemann H.P., Muller G.A. Characterization of human renal fibroblasts in health and disease: II. In vitro growth, differentiation, and collagen synthesis of fibroblasts from kidneys with interstitial fibrosis // Amer. J. Kidney Dis. — 1991. —Vol. 17. —P. 684—686.

47. Schena F.P. Cytokine network and resident renal cell in glomerular diseases // Nephrol. Dial. Transplant. —1999. — Vol. 14. —Suppl.1. —P. 22—26.

48. Schreiner G.F. Renal toxicity of albumin and other lipoproteins // Curr. Opin. Nephrol. Hypertens. —1995. — Vol. 4. —P. 369—373.

49. Shoskes D.A., Parfrey N.A., Halloran P. F. Increased major histocompatibility complex antigen expression in unilateral ischemic acute tubular necrosis in the mouse // Transplantation. —1990. —Vol. 49. —P. 201—207.

50. Strutz F. The fibroblast-a(trans-)differentiated cell? // Nephrol. Dial. Transplant. —1995. —Vol. 10. —P. 1504—1506.

51. Tang W.W., Feng L., Mathison J.C., Wilson C.B. Cytokine expression, upregulation of intercellular adhesion molecule-1, and leukocyte infiltration in experimental tubulointerstitial nephritis // Lab. Invest. —1994. —Vol. 70, № 5. —P. 631—638.

52. Wang-S.-N, Hirschberg R. Tubular epitelial cell activation and interstitial fibrosis. The role of glomerular ultrafiltration of growth factors in the nephrotic syndrome and diabetic nephropathy // Nephrol. Dial. Transplant. — 1999. —Vol. 14, № 9. — P. 2072—2075.

53. Wheeler D.C., Persaud J., Kingstone D. et al. Receptor mediated binding of human low density lipoprotein (LDL) to rat mesangial cells in vitro // Kidney Int. —1989. — Vol. 35. —P. 439.

54. Wolf G. Angiotensin II: a pivotal factor in the progression of renal diseases // Nephrol. Dial. Transplant. — 1999.—Vol.14. —Suppl.1. —P. 42—44.

Поступила в редакцию 12.01.2000 г.