ПЕРЕДОВЫЕ СТАТЬИ

© А.В.Смирнов, 1997 г.
УДК 616-008.9:616.61-002-036

А.В.Смирнов

ДИСЛИПОПРОТЕИДЕМИЯ КАК ОДИН ИЗ НЕИММУННЫХ МЕХАНИЗМОВ ПРОГРЕССИРОВАНИЯ СКЛЕРОТИЧЕСКИХ ПРОЦЕССОВ В ПОЧЕЧНОЙ ПАРЕНХИМЕ

Кафедра пропедевтики внутренних болезней Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. акад. И.П.Павлова, Россия

Ключевые слова: липопротеиды, гломерулонефрит, прогрессирование.

Key words: lipoproteins, glomerulonephritis, progression.

Крупным достижением нефрологии последних 10-15 лет явилось клиническое и экспериментальное обоснование положения о том, что механизмы возникновения, развития и прогрессирования хронических почечных заболеваний неоднозначны [40]. Хронический гломерулонефрит (ХГН), начавшись как чисто иммунное заболевание, в дальнейшем характеризуется неуклонным прогрессированием с развитием гломеруло- и тубуло-интерстициального склероза [10, 11]. Темпы ухудшения функции почек у больных ХГН индивидуальны, на определенных этапах заболевания они зависят от клинической симптоматики (суточная потеря белка, наличие нефротического синдрома - НС, частота обострений, уровень АД и пр.) [4, 25], однако при снижении скорости клубочковой фильтрации до 25 мл/мин развитие терминальной уремии становится неизбежным, даже при отсутствии активности воспалительного процесса [7].

В литературе обсуждаются несколько неиммунных механизмов прогрессирования склеротических изменений в почке. Среди них выделяют: повышение системного артериального давления, гиперфильтрацию и внутригломерулярную гипертензию, протеинурию, гипераммониемию, расстройства коагуляционной системы, поражение эпителиальных, мезангиальных и эндотелиальных клеток цитокинами, гиперлипидемию (ГЛП) [40, 42, 58].

Следует заметить, что на связь между жировым обменом и поражением почек впервые было указано R.Virchow в 1860 г. [Цит. по 36], который сообщил о "жировом метаморфозе" почек и одновременно высказал мысль о неопределенности их происхождения (паренхиматозном или плазменном). Связь между системными нарушениями липидного обмена и специфическими морфологическими признаками поражения почек была установлена в 1916 г. F.Munk [Цит. по 36], которым был предложен термин "липоидный нефроз". Говоря об историческом аспекте проблемы, следует отметить фамилии исследователей P.Kimmelstil и C.Wilson (1936), описавших морфологические изменения при диабетическом гломерулосклерозе и отметивших присутствие внутригломерулярных депозитов липидов [39], а также S.L.Wilens и S.K.Ester (1951), предположивших участие ГЛП и внутригломерулярной гипертензии в патогенезе диабетического гломерулосклероза [64].

Научный интерес к проблеме участия плазменных липидов и липопротеидов в развитии склеротических процессов в почечной паренхиме возобновился в 1982 г. после опубликования J.F.Moorhead et al. в журнале "Lancet" в рубрике гипотез, статьи под названием "Нефротоксичность липидов при хронических прогрессирующих гломерулярных и тубуло-интерстициальных болезнях" [44]. Данная гипотеза позволила по-новому оценить экспериментальные данные, накопившиеся к тому времени в литературе. Ранее было установлено, что у различных животных (крысы, морские свинки, кролики), содержащихся на холестериновой диете, при гистологическом исследовании почек наблюдалось более выраженное, по сравнению с контролем, развитие гломерулосклероза [24, 59, 60]. Однако данная

экспериментальная модель была явно недостаточной для суждения о механизмах участия ГЛП в формировании склеротических процессов в почечной ткани, так как было показано, что диета, обогащенная холестерином, вызывает гломерулярную гипертензию и, следовательно, прогрессирование гломерулосклероза (ГСК) могло быть связано с гемодинамическими, а не с метаболическими причинами [34]. Определенным шагом вперед в разрешении указанных противоречий явилось доказательство ускоренного формирования гломерулосклероза у крыс с наследственно обусловленным ожирением (линия Zucker) или с генетически детерминированной гиперлипидемией (линия Imai) [33, 36, 53, 65]. Прямые микропункционные исследования, проведенные у крыс линии Zucker, не подтвердили значимой роли внутригломерулярного гемодинамического фактора [20]. Вместе с тем, не следует противопоставлять один фактор другому, так как в их действии может прослеживаться синергизм [53]. Действительно, гломерулярная гипертензия способствует проникновению макромолекул, включая липопротеиды, в мезангий клубочка [45]. Макромолекулярные субстанции стимулируют пролиферацию мезангиальных клеток и продукцию ими матрикса в избыточных количествах, что может рассматриваться как клеточная и молекулярная основы формирования гломерулосклероза [14, 37, 44]. Развитие фокального гломерулосклероза у крыс с ожирением замедлялось как в случае использования только гиполипидемических препаратов (ловастатин, клофибрат) [21, 37], так и при назначении ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента [53]. В последнем случае, помимо нормализации транскапиллярного гидравлического давления, отмечалось снижение холестерина сыворотки крови [53]. Применение ингибиторов ГМГ-Ко-А-редуктазы (мевинолин, ловастатин) и клофибрата задерживало развитие гломерулосклероза в условиях классической (гиперфильтрационной) модели хронической почечной недостаточности (ХПН), формируемой путем удаления 5/6 почечной ткани у крыс [21, 33]. Использование ингибиторов АПФ (эналаприл) у крыс линии Imai с генетически детерминированной гиперлипидемией приводило к снижению гиперхолестеринемии, протеинурии и уменьшению выраженности развития гломерулосклероза [50, 51]. В описываемых экспериментальных моделях формирование ГСК, помимо эндогенной гиперлипидемии, во многом определялось возрастным фактором [65]. В связи с этим, ГЛП скорее объясняет механизмы формирования нефросклероза у человека в случаях сочетания первичных нарушений липидного обмена с артериальной гипертензией. С точки зрения нефрологической патологии, больший интерес представляют сведения об ускорении формирования и выраженности развития ГСК под влиянием гиперлипидемии у крыс с экспериментальным нефротическим синдромом, вызванным введением аминогликозида пуромицина (PAN) или адриамицина (ADR) [17, 26, 29, 32, 54]. В этих экспериментах было доказано наличие отложений липопротеидов [26, 32] и апопротеинов [32, 54] в почечной ткани. Кроме того, было показано, что применение ловастатина при НС у крыс, уменьшая выраженность гиперлипидемии, сдерживало развитие гломерулосклероза вне зависимости от уровня артериального давления или значений протеинурии [29].

В последние годы получены данные о наличии отложений апопротеина-В, апо-А-I и апо-С-III в мезангиуме клубочка и в клетках эпителия проксимальных канальцев у больных с НС [2, 3, 5, 6, 52, 57], доказывающие возможность инфильтрации почечной паренхимы плазменными липопротеидами у человека [8].

Присутствие апо-В в мезангиуме клубочков при ХГН можно считать отправной точкой в суждениях об участии ДЛП в развитии склеротических и сосудистых изменений в почечной ткани. Предполагается, что мезангиальные клетки, имея на своей поверхности специфические B/E рецепторы [56, 63], способны поглощать липопротеиды, накопление которых внутри клетки стимулирует ген роста [27]. В результате мезангоциты пролифелируют, вырабатывая в избытке основное вещество базальной мембраны, что приводит к формированию гломерулосклероза [36, 40, 44]. Установлено, что отложение апо-В в клубочке сопровождается одновременным накоплением в нем коллагенов IV, а также I и III типов, последние определенно свидетельствуют о склерозе [2].

Анализируя механизмы формирования гломерулосклероза, отдельные авторы пришли

к выводу, что многие черты этого процесса сходны с таковыми при развитии атеросклероза. Это сходство заключается в наличии в обоих случаях гиперклеточности и увеличения продукции внеклеточного матрикса. При атеросклерозе - это пролиферация гладкомышечных клеток и увеличение экстрацеллюлярного содержания коллагена, эластина, протеогликанов, при гломерулонефрите - пролиферация мезангиальных клеток, расширение мезангиального матрикса [16, 22, 36] и накопления в нем коллагенов I и III типов [2]. В опытах in vitro для мезангиальных [56, 63] и эпителиальных [28] клеток установлен рецептор-опосредованный путь утилизации апо-В и апо-Е содержащих липопротеидов. Процесс инфильтрации участков атеросклеротического поражения сосудов макрофагами с образованием пенистых клеток [1] можно считать аналогичным гистологическим данным при гломерулонефрите, когда в зонах воспаления и склероза формируются скопления макрофагов, и частой находкой являются пенистые клетки, особенно при нефротическом синдроме [3, 23, 62]. Наконец, в обоих случаях отмечаются гиперлипопротеидемия, артериальная гипертензия (а при гломерулонефрите, кроме этого, внутриклубочковая гипертензия), нарушения свертываемости крови с тенденцией к гиперкоагуляции [1, 18]. Вероятно, поэтому следует считать неслучайным развитие нефропатий у больных с первичными нарушениями липидного обмена. Так, при наследственном дефиците фермента ЛХАТ описана прогрессирующая хроническая почечная недостаточность [35, 62], в ряде случаев отмечено формирование нефротического синдрома [31]. Морфологический субстрат при этой патологии представлен мезангиально-пролиферативным гломерулонефритом с интерпозицией мезангия и выраженными липидными депозитами в гломерулах, канальцах и интерстиции [31]. У больных с алиментарным ожирением, с гиперхолестерин- и гипертриглицеридемией при гистологическом исследовании биоптатов выявляются депозиты липидов, признаки фокально-сегментарного гломерулосклероза, чаще располагающегося в области рукоятки клубочка [55]. В 1988 г. японские исследователи представили описание шести пациентов, большинство из которых имели изоформу апопротеина Е2/3 и могли быть отнесены к ГЛП III типа по классификации Fredrickson'a [48]. У всех больных клинически отмечался нефротический синдром, а морфологически выявлялась выраженная инфильтрация липидами почечной паренхимы с обструкцией капилляров клубочка депозитами липидов [48]. Описанную патологию авторы назвали "липопротеиновая гломерулопатия" [49]. Некоторое время считалось, что данное специфическое поражение почек носит наследственный характер и присуще только японской популяции населения. Однако недавно случай липопротеиновой нефропатии был описан в Европе [43].

Накопленные экспериментальные и клинические данные, казалось бы, с избыточной определенностью свидетельствуют об участии липопротеидов в формировании склеротических процессов в почечной паренхиме. Однако имеется ряд существенных обстоятельств, которые не позволяют считать данную проблему решенной. В клинике далеко не у всех больных с выраженными первичными нарушениями липидного обмена и с атеросклерозом формируется нефросклероз, даже в случаях с высокой артериальной гипертензией. У больных с наследственной (семейной) гиперхолестеринемией (ГЛП IIa типа), несмотря на тяжелые атеросклеротические сосудистые изменения, почечная патология отсутствует. Клинические наблюдения подтверждаются данными экспериментальных исследований. Так, у кроликов линии Watanabe с наследственным дефектом (дефицитом) ЛНП-рецепторов в плазме крови резко повышена концентрация липопротеидов низкой плотности, однако повреждения почечных микроструктур не наблюдается [35, 61, 62]. Объяснение указанным фактам можно дать исходя из современных представлений о патофизиологии атерогенеза и на основании анализа серии экспериментальных исследований последних лет по изучению механизмов прогрессирования нефропатий.

В настоящее время ведущая роль в атерогенезе отводится модифицированным липопротеидам [1]. К ним, прежде всего, следует отнести перекисно-модифицированные липопротеиды низкой плотности, которые обладают повышенными цитотоксическими свойствами [15], являются хемоаттрактантами по отношению к моноцитам [46], более интенсивно, по сравнению с нативными ЛНП, поглощаются по скавэнджер-пути макрофагами [1, 30],

способствуя их превращению в пенистые клетки [1]. В эксперименте показано, что гипертриглицеридемия у крыс с сывороточным нефритом сопровождается увеличением количества макрофагов и пенистых клеток в зонах формирования склероза [9]. Макрофаги [47], также как и мезангиальные клетки [12], продуцируют свободные радикалы, что приводит к перекисной модификации низкоплотных липопротеидов in situ [23, 47]. При иммуногистохимическом исследовании биоптатов почек крыс с экспериментальным гломерулонефритом в зонах склероза выявлено отложение перекисномодифицированных ЛНП [41]. Окисленные липопротеиды низкой плотности в 2-3 раза интенсивнее, чем нативные, поглощаются мезангиальными [23] и макрофагальными клетками моноцитарного происхождения [19, 47]. Нерегулируемое поступление липопротеидов по скавенджер-пути внутрь клетки, приводит к усилению пролиферативной активности мезангиоцитов [27], способствует превращению макрофагов в пенистые клетки, концентрирующиеся в зонах склероза [23, 62], инициирует образование медиаторов липидной природы: эйказаноидов, фактора активирующего тромбоциты, хемоаттрактантов [38]. Результатом описанных патофизиологических механизмов будут являться инфильтрация ткани лейкоцитами, сосудистый спазм, гиперкоагуляция, избыточная продукция внеклеточного матрикса [13, 23, 38, 62], т. е. процессы, способствующие формированию склероза. Существенное, а с нашей точки зрения исключительное значение имеет основная почечная патология. В эксперименте было показано, что холестериновая диета вызывает у крыс лишь умеренные изменения в клубочках, напротив, ее применение на фоне исходного поражения почек (экспериментальный нефрит) резко ухудшает прогноз, приводя к быстрому развитию гломерулосклероза [36, 37]. Указанные данные согласуются с клиническими представлениями о различиях в скорости прогрессирования почечной недостаточности при разной нефрологической патологии (гломерулонефрит, пиелонефрит, диабетический гломерулосклероз и др.), отчасти объясняют отсутствие нефросклероза при первичных нарушениях липидного обмена, сопровождающихся развитием атеросклероза.

ЛИТЕРАТУРА

1. Климов А.Н., Никульчева Н.Г. Липиды, липопротеиды и атеросклероз (серия "Практическая медицина") // СПб.: Питер Пресс, 1995.-304 с.
2. Неверов Н.И., Иванов А.А. Гиперлипидемия и гломерулосклероз при нефропатиях: Клинико-морфологические сопоставления // Тер.арх.-1994.- Т.66, N 7.-С.73-76.
3. Неверов Н.И., Иванов А.А., Северина Э.С. и др. Морфологические аспекты нефротической гиперлипидемии // Тер.арх.-1991.-Т.63, N 6.-С.33-37.
4. Рябов С.И., Ставская В.В. Прогностическое значение морфологических и клинических особенностей хронического гломерулонефрита // Тер. арх.-1990.-Т.62, N 6.-С.27-33.
5. Смирнов А.В., Кожевников А.Д. Нарушения липидного и углеводного обменов при нефротическом синдроме// Нефротический синдром. Актуальные вопросы нефрологии. Вып.1 / Ред. С.И.Рябов. - СПб.: Гиппократ, 1992.- С.196-215.
6. Смирнов А.В., Сазонец Г.И., Демьянович Е.Ю., Ракитянская И.А. Участие гиперлипопротеидемии в прогрессировании склеротических процессов при гломерулонефрите / 3-я конф. нефрологов Северо-Запада РСФСР (Новгород, 17-18 октября 1991 г.).-С.218.
7. Anderson S., Meyer T.W., Brenner B.M. The role of hemodynamic factors in the initiation and progression of renal desiase // J. Urol.-1985.-Vol.133, N 3.-P.363-368.
8. Avram M.M. Lowdensity lipoprotein immunofluorescence at site of renal injury in glomerulosclerosis: a potential pathogenetic role for lipids in renal disease // Am.J.Kidney Dis.-1993.-Vol.22, N 1.-P.69-71.
9. Baba N., Shimokawa T., Watanaba T. Effects of hypercholesterolemia on initial and chronic phase of rat nephrotoxic serum nephritisidevelopment of focal segmental glomeruloseleresis, analogous to atherosclerosis // Virchows Archiv.-1993.-Vol.64, N 2.-P.97-105.
10. Baldwin D.S. Poststreptococcal glomerulonephritis a progressive disease? // Am.J.Med.1977.-Vol.62, N 1.-P.1-8.
11. Baldwin D.S. Chronic glomerulonephritis, Nonimmunologic mechanism of progressive glomerular damage // Kidney Int.-1982.-Vol.21, N 1.-P.109-120.
12. Baud L., Ardaillon R. Radicaux libres derives de l'oxygene: production et effets sur les fonctions des cellules glomerulaires // Arch.Int.Physiol. et biochim.-1988.-Vol.96, N 3.-P.47-56.
13. Brouhard B.H., Cressman M.D., Irwin K.C., Stowe N.T. Lipoprotein in the progression of renal disease // Clev.Clin.J.Med.-1990.-Vol.57, N 7.-P.599-604.
14. Caida E., Rohzbach R., Batsford S.R., Vogt A. Die Klarfunktion des glomerularen Mesangium // Zbl. allg.Pathol. und pathol. O not.-1989.- Vol.135, N 4.-P.375.
15. Catcard M.K., McNally A.K., Chisolm G.M. Lipoxygenase-mediated transformation of human low density lipoprotein to an oxidixed and cytotoxic complex // J.Lipid Res. -1991.-Vol.32, N 1.-P.63-70.
16. Diamond J.P. Analogous pathobiologic mechanisms in glomerulosclerosis and atherosclerosis // Kidney Int.-1991.-Vol. 39, Suppl.31.-P.529-534.
17. Diamond J.R., Karnovsky M.J. Exacerbation of chronic aminonucleoside nephrosis by dietary cholesterol supplementation // Kidney Int.-1987. - Vol.32, N 5.-P.671-678.

18. Diamond J.R., Karnovsky M.J. Focal and segmental glomerulosclerosis: analogies to atherosclerosis // Kidney Int.-1988.-Vol.33, N 5.-P.917-924.

19. Diamond J.R., Karnovsky M.J. A putative role of hypercholesterolemia in progressive glomerular injury // Ann.Rev.Med.-1992.-Vol.43.-P.83-92.

20. O'Donnell M.P., Kasiske B.L., Cleary M.P., Keane W.F. Effects of genetic obesity on renal structure and function in the Zucker rat. II. Micropuncture studies // J.Lab.Clin. Med.-1985.-Vol.106, N 5.-P.605-610.

21. O'Donnell M.P., Kasiske B.L., Kim Y. et al. Lovastatin retards the progression of established glomerular disease in obese Zucker rats // Amer.J.Kidney Dis.-1993.-Vol.22, N 1.-P.83-89.

22. El'Nahas A.M., Marshall R., Moorhead J.F. Glomeruloatherosis or glomerulosclerosis // J.Pathol.-1983.-Vol. 140.-P.155.

23. Fernando R.L., Varghese Z., Moorhead J.F. Oxidation of low' density lipoproteins by rat mesangial cells and the interaction of oxidized low'density lipoproteins with rat mesangial cells in vitro // Nephrol. Dial.Transplant.-1993.-Vol.8, N 6.-P.512-518.

24. French S.W., Yamanaka W., Ostwald R. Dietary induced glomerulosclerosis in the guinea pig // Archs.Path.-1967.-Vol.83, N 2.-P.204-210.

25. Gobell U., Natush R., Muller V. et al. Lahgzeitprognose der chronischen // ZKM:Z. Klin.Med.-1989.-Vol.44, N 22.-S.1933-1938.

26. Grond J., Weening J.J., Elema J.D. Glomerular sclerosis in nephrotic rats. Comparison of the long'term effects of adriamycin and aminonucleoside // Lab.Invest.-1984.-Vol.51, N 3. -P.277-285.

27. Grone E.F., Abboud H.E., Hohne M. et al. Actions of lipoproteins in cultured human mesangial cells: Modulation by mitodenic vasoconstictors // Amer.J.Physiol.-1992.-Vol.263, N 4.-P.F686-F696.

28. Grone H.-J., Walli A.K., Grone E. et al. Receptor mediated uptake of apo B and apo E rich lipoproteins by human glomerular epithelial cells // Kidney Int.-1990.-Vol.37, N 6.-P.1449-1459.

29. Harris K.P.G., Purkerson M.L., Yates Y., Klahr S. Lovastatin ameliorates the development of glomerulosclerosis and uremia in experimental nephrotic syndrome // Amer.J.Kidney Dis.-1990.-Vol.25, N 1.-P.16-23.

30. Henriksen T., Mahoney E.M., Steinberg D. Enhanced macrophage degradation of low density lipoprotein previouslly incubated with cultured endothelial cells: Recognition by receptors for acetylated low density lipoproteins // Proc.Nat. Acad.Sci.USA.-1981.-Vol.78, N 10.-P.6499-6503.

31. Honda K., Yumura W., Arai J. et al. Hereditary serum cholinesterase deficiency associated with several lipid deposition in the kidney // Intern.Med.-1993.-Vol. 32, N 2.-P.145-151.

32. Joles J.A., van Tol A., Jansen E.H.J.M. et al. Plasma lipoproteins and renal apolipoproteins in rats with chronic adriamycin nephrosis // Nephrol.Dial.Transplant.-1993.-Vol.8, N 9.-P.831-838.

33. Kamanna V.S., Kirschenbaum M.A. Association between very-low-density lipoprotein and glomerular injury in obese zuker rats // Amer.J.Nephrol.-1993.-Vol.13, N 1.-P.53-58.

34. Kasiske B.L., O'Donnell M.P., Cowardin W., Keane W.F. Lipids and the kidney // Hypertension.-1990.-Vol.15, N 5.-P.443-450.

35. Kasiske B.L., O'Donnell M.P., Schimitz P.G., Keane W.F. The role of lipids abnormalities in the pathogenesis of chronic, progressive renal disease // Adv. Nephrol. from the Necker Hospital.-1991.-Vol.20.-P.109-125.

36. Keane W.F., Kasiske B.L., O'Donnell M.P. Lipids and progressive glomerulosclerosis. A model analogous to atherosclerosis // Amer.J.Nephrol.-1988.-Vol.8.-P.261-271.

37. Keane W.F., Peter J.V.St., Kasiske B.L. Is the aggressive management of hyperlipidemia in nephrotic syndrom mandatory? // Kidney Int.- -1992.-Vol.42, Suppl.38.-P.134-141.

38. Kees-Folts D., Diamond J.R. Relationship between hyperlipidemia, lipid mediators, and progressive glomerulosclerosis in the nephrotic syndrome // Amer.J.Nephrol.-1993.-Vol.13, N 5.-P.365-375.

39. Kimmelstiel P., Wilson C. Intercapillary lesions in the glomerulus of the kidney // Amer.J.Path.-1936.-Vol.12, N 1.-P.83-98.

40. Klahr S. Progression of chronic renal desease // Nutrition.-1990.-Vol.6, N 3.-P.207-212.

41. Magil A.B., Frohlich J.J., Innis S.M., Steinbrecher U.P. Oxidized low'density lipoprotein in experimental focal glomerulosclerosis // Kidney Int.-1993.-Vol.43, N 6.-P.1243-1250.

42. Meyer T.W., Baboolal K., Brenner B.M. Nephron adaptation to renal injury // The Kidney / Ed. B.M.Brenner. - 1996.-P.2011-2048.

43. Meyrier A., Dairon F., Callard P., Mougenot B. Lipoprotein glomerulopathy: first case in a white European // Nephrol.Dial. Transplant.-1995.-Vol.10, N 4.-P.546-549.

44. Moorhead J.F., Chan M.K., El'Nahas M., Varghese Z. Lipid nephrotoxicity in chronic progressive glomerular and tubulo'interstitial disease // Lancet.-1982.-Vol.2, N 8311.-P.1309-1311.

45. Olson J.L., Hostetter T.H., Rennke H.G. Altered glomerular permeselectivity and progressive sclerosis following extreme ablation of renal mass // Kidney Int.-1982.-Vol.22.-P.112.

46. Quinn M.T., Parthasarathy S., Steinberg D. Lysophosphotidylcholine: A chemotactic factor for human monocytes and its potetial role in atherogenesis // Proc.Nat.Acad.Sci USA.-1988.-Vol.85, N 5.-P.2805-2809.

47. Rie J., Silbiger S., Neugarten J. Glomerular macrophages in nephrotoxic serum nephritis are actived to oxidaze low'density lipoprotein // Amer.J.Kidney Dis.-1995.-Vol.26, N 2.-P.362-367.

48. Saito T., Sato H., Kudo K. Lipoprotein glomerulopathy: glomerular lipoprotein thrombi in a patient with hyperlipoproteinuria // Amer.J.Kidney Dis.-1989.-Vol.13.-P.148-153.

49. Saito T., Sato H., Oikawa S. et al. Lipoprotein glomerulopathy. Report of normolipidemic case and reriew of the literature // Amer.J.Nephrol.-1993.-Vol.13, N 1.-P.64-68.

50. Sakemi T., Baba N. Effects of an angiotensin II receptor antagonist on the progression of renal failure in hyperlipidemic Imai rats // Nephron.-1993.-Vol.65, N 3.-P.426-432.

51. Sakemi T., Baba N., Yohikawa Y. Angiotensin'converting enzyme inhibition attenuates receptor antagonist hypercholesterolemia and glomerular injury hyperlipidemic Imai rats // Nephron.-1992.-Vol.62, N 3.-P.315-321.

52. Saku K., Sata T., Naito S. et al. Apolipoproteins in human biopsied nephrotic kidneys // Int.Urol. and Nephrol.-1988.-Vol.20.-P.429-438.

53. Schimitz P.G., O'Donnell M.P. et al. Renal injury in obese Zuker rats: glomerular hemodynamic alterations and effects of enalapril // Am.J. Physiol.-1992.-Vol.263, N 3, Pt 2.-P.F496-F502.

54. van Gooz H., van der Horst M.L.C., Admosoerodjo J. et al. Apolipoproteins in experimental nephrotic syndrome // Kidney Int.- 1992.-Vol.42, N 5.-P.1284-1285.

55. Verani R.R. Obesity associated focal segmental glomerulosclerosis: pathological features of the lesion and relationship with cardiomegaly and hyperlipidemia // Am.J.Kidney Dis.-1992.-Vol.20, N 6.-P.629-634.

56. Wasserman J., Santiago A., Rifici V. Interactions of low density lipoprotein with rat mesangial cells // Kidney Int.-1989.-Vol.35, N 5.-P.1168-1174.

57. Watanabe Y., Ozaki I., Yoshida F. et al. A case of nehprotic syndrome with glomerular lipoprotein deposition with capillary ballooning and mesangiolysis // Nephron.-1989.-Vol.51, N 2.-P.265-270.

58. Wee P.M., Donker Ab.J.N. Clinical strategies for arresting progression of renal disease // Kidney Int.-1992.-Vol.42, Suppl. 38.-P.114-120.

59. Wellmann K.F., Volk B.W. Renal changes in experimental hypercholesterolemia in normal and subdiabetic rabbits. I. Short term studies // Lab.Invest.-1970.-Vol.22, N 1.-P.36-49.

60. Wellmann K.F., Volk B.W. Renal changes in experimental hypercholesterolemia in normal and subdiabetic rabbits. II. Long term studies // Lab.Invest.-1971.-Vol.24, N 2.-P.144-155.

61. Westenend P.J., Kroon A.A., Stalenhoef A.F., Assmann K.H. Absence of glomerulosclerosis in watanabe heritabe hyperlipidemic rabbits [letter] // Nephron.-1993.-Vol.64, N 1.-P.150-151.

62. Wheeler D.C. Lipids (what is the evidence for their role in progressive renal disease? // Nephrol.Dial.Transplant.-1995.-Vol.10, N 1.-P.14-16.

63. Wheeler D.C., Fernando R.L., Gillett M.P.T. et al. Characterisation of the binding of low'density lipoproteins to cultured rat mesangial cells // Nephrol.Dial.Transplant.-1991.-Vol.6, N 10.-P.701-708.

64. Wilens S.L., Elster S.K. The role of lipid deposition in renal arteriolar sclerosis // Am.J.med.Sci.-1951.-Vol.219, N 2.-P.183-196.

65. Yoshikawa Y., Yamasaki K. Renal lesions of hyperlipedimic Imai rats: spontaneous animal model of focal glomerulosclerosis //Nephron.--1991.-Vol.59, N 3.-P.471-476.