

Дудар І.О., Лобода О.М.,
Красюк І.В., Алексеева В.В.,
Литвинська В.С., Король Л.В.

ПРОГРЕСУВАННЯ ХРОНІЧНОЇ ХВОРОБИ НИРОК: РОЛЬ ОКСИДАТИВНОГО СТРЕСУ ТА ХРОНІЧНОГО ЗАПАЛЕННЯ

ІНСТИТУТ НЕФРОЛОГІЇ НАМН УКРАЇНИ
НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ ІМЕНІ О.О. БОГОМОЛЬЦЯ

Резюме. В статті наведені результати вивчення активності оксидативного стресу та хронічного запалення (за рівнями про- та протизапальних цитокінів) та зв'язок між процесами оксидативного стресу та хронічного запалення у хворих на хронічну хворобу нирок (ХХН) I-V ст.

Ключові слова: хронічна хвороба нирок, оксидативний стрес, перекисне окиснення ліпідів, хронічне запалення, про- та протизапальні цитокіни, прогресування.

ВСТУП. Вивчення патогенетичних ланок виникнення, розвитку та прогресування хронічної хвороби нирок (ХХН) займає одне з головних місць в сучасних дослідженнях в галузі нефрології.

Останнім часом багато уваги приділяють ролі оксидативного стресу [1] та хронічного запалення [2] в прогресуванні ХХН та розвитку серцево-судинних ускладнень.

Багато факторів можуть бути тригерами запального процесу, зокрема оксидативний стрес. Тому доцільним є вивчення взаємозв'язку між показниками, що характеризують активність хронічного запалення, зокрема показників прозапальних цитокінів, та показниками, що характеризують дисбаланс між перекисним окисненням ліпідів (ПОЛ) та антиоксидантним станом (АОС).

МЕТА РОБОТИ: оцінити активність оксидативного стресу та хронічного запалення (за рівнями про- та протизапальних цитокінів) та зв'язок між процесами оксидативного стресу та хронічного запалення у хворих на хронічну хворобу нирок (ХХН) I-V ст.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ: Обстежено 95 хворих на ХХН I-V ст. (20 хворих з ХХН I ст., 21 – з ХХН II ст., 19 з ХХН III ст., 20 – з ХХН IV ст., 15 – з ХХН V ст.), вивчено показники активності ПОЛ та АОС. ХХН виникла у 47 осіб на тлі цукрового діабету 2 типу, інші – 48 осіб – мали недіабетичне ушкодження нирок, зумовлене зокрема гіпертонічною хворобою, гломерулонефритом, хронічним пієлонефритом. Середній вік обстежуваних хворих становив $58 \pm 9,5$ роки. Серед обстежуваних переважали чоловіки – 50 осіб (53%). У хворих досліджуваних груп не було достовірної різниці в розподілі за статтю та кількістю хворих на ХХН, а також за

віком.

Результати порівнювалися з контрольними даними, отриманими при обстеженні репрезентативної групи з 30 осіб (група контролю), що в результаті проведених клінічних і додаткових досліджень були визнані практично здоровими.

Інтенсивність ПОЛ оцінювали шляхом спектрофотометричного визначення вмісту малонового діальдегіду (МДА) в сироватці крові та мембранах еритроцитів за методом Н.Д. Стальної у нашій модифікації. Стан АОС оцінювали за показниками загальної пероксидазної активності (ЗПА) еритроцитів та вмісту SH-груп в сироватці крові.

Визначення активності цитокінів проводили імуноферментним методом у відповідності з інструкцією виробника. Використовували тест-системи виробництва „ПроКон” (Росія), «Immunotech» (Франція), «Diacclone» (Франція) і „DRG” (USA).

Отримані дані досліджень були статистично оброблені, використані ряд параметричних і непараметричних статистичних методів.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ. Встановлено, що вміст МДА в сироватці крові був підвищеним у 85 (89 %) хворих та у 10 (11%) пацієнтів не відрізнялася від нормальних значень. Коливання показників активності МДА сироватки було від 64,3 мкмоль/л до 707,3 мкмоль/л.

Вміст МДА еритроцитів був підвищеним у 65 (68 %) хворих та у 30 (32%) не відрізнялася від нормальних значень. Коливання показників активності МДА еритроцитів було від 450,1 мкмоль/л до 1414,6 мкмоль/л.

ЗПА еритроцитів була зниженою у 72 (76%) та

у 23 (24%) не відрізнялася від нормальних значень. Коливання значень активності ЗПА було від 159,9 мкмоль/хв. на 1 г Нб до 489,7 мкмоль/хв. на 1 г Нб.

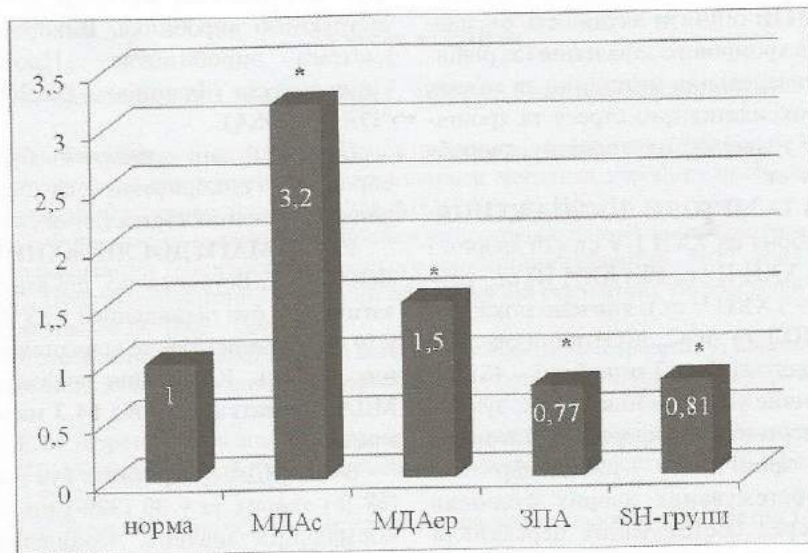
Вміст SH-груп у сироватці крові був зниженим у 86 (90,5%) та у 9 (9,5%) не відрізнявся від нормальних значень. Коливання значень рівнів SH-груп в сироватці крові було від 1,1 ммоль/л до 2,34 ммоль/л.

Середній вміст МДА сироватки та МДА еритроцитів у хворих на ХХН був достовірно підвищеним у порівнянні з відповідними значеннями в групі контролю, а показники АОС – ЗПА еритроцитів та вміст SH-груп в сироватці крові були достовірно знижені від відповідних значень в групі контролю – див. рис. 2.

Також було вивчено показники ПОЛ/АОС в залежності від стадії ХХН – див. табл. 2. Рівень МДА сироватки крові хворих на ХХН I-V ст. перевищує нормальні показники в 3,2 рази – 383 ± 163 мкмоль/л проти 119 ± 35 мкмоль/л ($p < 0,001$). Як бачимо з табл. 1 середня концентрація МДА сироватки була достовірно підвищеною порівняно з нормою в усіх групах хворих ($p < 0,001$). При проведенні тесту Дункана виявлено, що ця різниця є достовірною не тільки порівняно з нормою, але й між групами ХХН I та II ст. з одного боку та ХХН III, IV та V ст.; а також ХХН III ст. та ХХН V ст. ($p < 0,05$). Не було виявлено достовірної різниці між наступними групами: ХХН I ст. та ХХН II ст., ХХН III та ХХН IV ст., а також ХХН IV ст. та ХХН V ст.

Достовірно підвищений рівень МДА еритроцитів крові – 799 ± 234 мкмоль/л проти 549 ± 50 мкмоль/л відповідно ($p < 0,001$). Крім того, відмічено достовірне збільшення вмісту МДА еритроцитів при прогресуванні ХХН від I до V стадії. При проведенні тесту Дункана виявлено, що ця різниця є достовірною не тільки порівняно з нормою, але й між групами ХХН I ст. з одного боку та ХХН III, IV та V ст. з іншої ($p < 0,05$), різниця між ХХН I та II ст. недостовірна. Достовірною є різниця між показниками МДА еритроцитів крові при ХХН II ст. та ХХН IV та V ст. ($p < 0,05$), різниця між показниками при ХХН II та III ст. недостовірна. Достовірною є різниця між показниками при ХХН III ст. та ХХН IV та V ст. ($p < 0,05$), різниця між показниками при ХХН IV та V ст. недостовірна.

Дослідження ЗПА еритроцитів крові продемонструвало зниження середніх показників у хворих в порівнянні зі здоровими донорами майже на третину – до 353 ± 71 мкмоль/хв. на 1 г Нб проти 456 ± 20 мкмоль/хв. на 1 г Нб ($p < 0,001$) в нормі. Аналізуючи ЗПА еритроцитів у пацієнтів з ХХН відмічено, що найбільші значення констатовані відповідно при ХХН I ст. Різниця між значеннями ЗПА еритроцитів при різних стадіях ХХН є достовірною ($p < 0,001$). При проведенні тесту Дункана виявлено, що ця різниця стосується показників при ХХН I ст. та при ХХН III, IV та V ст. ($p < 0,05$), різниця між показниками ЗПА еритроцитів при ХХН I та II ст. недостовірна. Достовірною є різниця між показниками при



* - різниця з нормою достовірна ($p < 0,001$)

Рисунок 2. Показники ПОЛ та АОС в крові хворих на ХХН I-V ст.

XXH II ст. та XXH IV та V ст. ($p < 0,05$), різниця між показниками при XXH II та III ст. недостовірна. Достовірною є різниця між показниками при XXH III ст. та XXH IV та V ст., а також різниця між показниками при XXH IV та V ст. ($p < 0,05$).

Дослідження вмісту SH-груп у сироватці крові продемонструвало зниження середніх показників у хворих в порівнянні зі здоровими донорами майже на 20% – до $1,81 \pm 0,26$ ммоль/л проти $2,22 \pm 0,02$ ммоль/л ($p < 0,001$). Аналізуючи вміст SH-груп при різних стадіях XXH відмічено, що найбільші значення відповідають XXH I ст. При цьому різниця між значеннями вмісту SH-груп при різних стадіях XXH є достовірною ($p < 0,001$). При проведенні тесту Дункана виявлено, що ця різниця стосується показників при XXH I ст. та при XXH III, IV та V ст. ($p < 0,05$), різниця між показниками вмісту SH-груп при XXH I та II ст. недостовірна. Достовірною є різниця між показниками вмісту SH-груп при XXH II ст. та XXH IV та V ст., а також різниця між показниками вмісту SH-груп при XXH III та V ст., а також різниця між показниками вмісту SH-груп при XXH IV та V ст. ($p < 0,05$). Недостовірною є різниця між показниками вмісту SH-груп при XXH II та III ст., а також XXH III та IV ст.

Підвищений рівень маркерів оксидативного стресу, виявлений у крові пацієнтів з XXH, говорить про те, що уремія є прооксидантним станом. Показники активності процесів ПОЛ як складової оксидативного стресу виявились підвищеними вже на початкових стадіях XXH, їх значення прогресивно наростали з падінням швидкості клубочкової фільтрації (ШКФ) < 60 мл/хв. Вміст ІН- γ в сироватці крові у всіх досліджуваних (100%) хворих був підвищеним. Коливання значень активності ІН- γ було від 101,8 пг/мл до 187,2

пг/мл. Рівні ІЛ-1 β та ІЛ-10 у сироватці крові також були підвищеними у всіх досліджуваних (100%) хворих. Коливання значень активності ІЛ-1 β та ІЛ-10 в сироватці крові було від 110,4 пг/мл до 174 пг/мл та від 31 пг/мл до 116,9 пг/мл відповідно.

Середній вміст ІН- γ , ІЛ-1 та ІЛ-10 у хворих на XXH I-V ст. був достовірно підвищений від відповідних значень в групі контролю – див. рис. 3.

Також було вивчено показники цитокінів в залежності від стадії XXH – див. табл. 3.

Достовірно підвищений рівень ІЛ-1 β та ІН- γ в сироватці крові – $159,5 \pm 21,8$ та $146,1 \pm 24,1$ пг/мл проти $94,9 \pm 2,8$ та $20,2 \pm 2,2$ пг/мл відповідно ($p < 0,001$ для обох цитокінів) свідчить про високу активність клітин моноцитарно-макрофагального ряду та Т-хелперів 1 типу у досліджуваних хворих. Такі рівні прозапальних цитокінів можуть не тільки ініціювати, але і підтримувати процес хронічного запалення та до того ж, можуть бути додатковим фактором розвитку апоптозу клітин [3, 4]. Крім того, відмічено достовірне збільшення активності цих цитокінів в залежності від стадії XXH. При проведенні тесту Дункана виявлено, що ця різниця є достовірною не тільки порівняно з нормою, але й між групами XXH I ст., XXH II-V ст. ($p < 0,05$). Тобто з прогресуванням XXH відбувається подальша активація клітин моноцитарно-макрофагального ряду та Т-хелперів 1 типу.

Дослідження активності протизапального ІЛ-10 у сироватці крові продемонструвало підвищення середніх показників у хворих в порівнянні зі здоровими донорами – до $96,8 \pm 23,4$ пг/мл ($p < 0,001$). Відомо, що прозапальні цитокіни, зокрема ІЛ-1 β та ІФ- γ , за принципом негативного зворотнього зв'язку через підвищення експресії рецепторів до ІЛ-2 запускають синтез Т-хелпера-

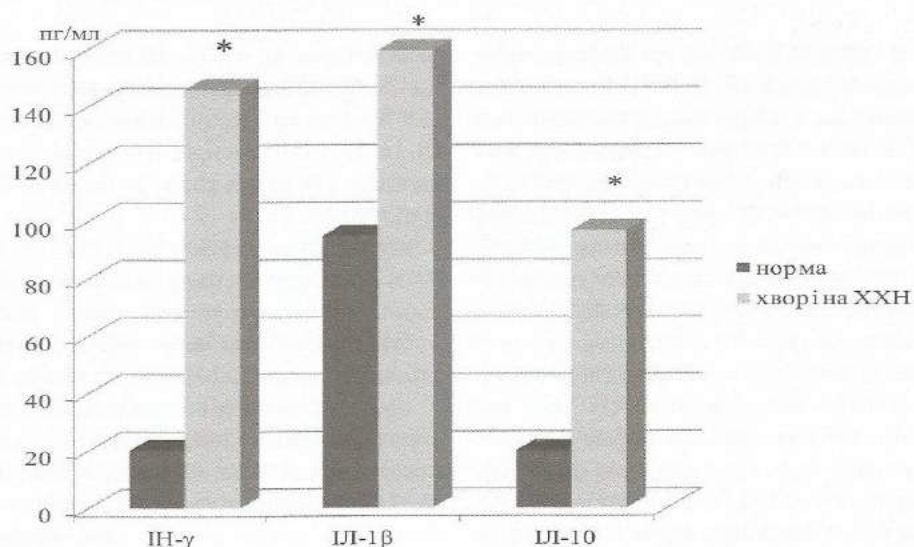
Таблиця 2. Показники ПОЛ/АОС при різних стадіях XXH

| Показники ПОЛ/АОС | Група хворих | | | | | |
|---------------------------------------|---------------------|----------------------|-----------------------|----------------------|---------------------|-----------------|
| | XXH I ст. (n=20) | XXH II ст. (n=21) | XXH III ст. (n=19) | XXH IV ст. (n=20) | XXH V ст. (n=15) | Норма (n=30) |
| МДА сироватки, мкмоль/л | 206 \pm 72* | 273 \pm 82* | 424 \pm 106* | 502 \pm 84* | 562 \pm 129* | 119 \pm 35 |
| МДА еритроцитів, мкмоль/л | 601 \pm 112 | 659 \pm 112* | 804 \pm 179* | 974 \pm 215* | 1017 \pm 235* | 549 \pm 51 |
| ЗПА еритроцитів, мкмоль/хв. на 1 г Hb | 437 \pm 40** | 384 \pm 56* | 335 \pm 37* | 310 \pm 14* | 281 \pm 69* | 457 \pm 20 |
| SH-групи, ммоль/л | 2,1 \pm 0,18** | 1,9 \pm 0,12* | 1,8 \pm 0,11* | 1,66 \pm 0,21* | 1,53 \pm 0,21* | 2,22 \pm 0,12 |

Примітка. Дані представлені як $M \pm SD$

-* $p < 0,001$ порівняно з нормою

-** $p < 0,05$ порівняно з нормою



* - різниця з нормою достовірна (p<0,001)

Рисунок 3. Рівень цитокінів в крові хворих на ХХН I-V ст.

ми 2 типу протизапального цитокіну ІЛ-10, що є універсальним інгібітором усіх цитокінів. [5]. ІЛ-10 також гальмує антигенпрезентуючу функцію макрофагів, що пригнічує клітинний та стимулює гуморальний імунітет [6]. Аналізуючи активність ІЛ-10 з прогресуванням ХХН відмічено, що найбільші значення відповідають ХХН I ст., при ХХН II-V стадій вміст ІЛ-10 залишається достовірно підвищеним порівняно з нормою, але при цьому зменшується відносно значень при ХХН I ст. – див. табл. 3. При цьому різниця між значеннями рівня ІЛ-10 при різних стадіях ХХН є достовірною (p<0,001). При проведенні тесту Дункана виявлено, що ця різниця стосується показників при ХХН I ст та при ХХН II-V ст.(p<0,05) (різниця між показниками активності ІЛ-10 при ХХН II та III ст. недостовірна).

Підвищення рівня ІЛ-10 є захисною реакцією,

направленою на зменшення пошкоджувальної дії прозапальних цитокінів на клубочки. Проте при надмірній та пролонгованій продукції цитокінів захисний механізм активації змінюється та набуває руйнівний вплив, оскільки цитокіни займають одне з провідних ланок в регуляції проліферації як гломерулярних клітин, так і компонентів екстрацелюлярного матриксу (ЕЦМ) [7].

Проведена оцінка активності Т-хелперів 1 та 2 типів за показниками активності ІН-γ та ІЛ-10 сироватки крові, що продукуються цими клітинами – див. табл. 4. При цьому виявлене реципрокне взаємовідношення про- та протизапальних цитокінів у хворих на ХХН I-V ст. Виявлене достовірне збільшення середніх значень ІН-γ у пацієнтів з більш вираженою стадією ХХН на тлі достовірного зменшення середніх значень ІЛ-10 у цих же пацієнтів – коефіцієнт співвідношення

Таблиця 3. Рівень цитокінів в крові хворих в залежності від стадії ХХН

| Рівень цитокінів в сироватці крові, pg/ml | Група хворих | | | | | Норма (n=30) |
|-------------------------------------------|------------------|-------------------|--------------------|-------------------|------------------|--------------|
| | ХХН I ст. (n=20) | ХХН II ст. (n=21) | ХХН III ст. (n=19) | ХХН IV ст. (n=20) | ХХН V ст. (n=15) | |
| ІН-γ | 104,0±3,5* | 128,9±22,7* | 140,2±23,3* | 149,2±24,5* | 161,3±14,1* | 20,2±2,2 |
| ІЛ-1β | 122,7±12,4* | 134,1±16,6* | 147,7±15,8* | 156,5±14,5* | 165,9±14,9* | 94,9±2,5 |
| ІЛ-10 | 106,5±6,9* | 90,1±12,9* | 78,2±14,8* | 63,9±13,7* | 55,6±21,7* | 19,9±3,1 |

Примітка. Дані представлені як M±SD

* - *p<0,001 порівняно з нормою

ІН- γ /ІЛ-10 збільшується з прогресуванням ХХН: $1,09 \pm 0,48$ при ХХН I ст. ($p=0,052$) – різниця порівняно з нормою недостовірна, але є тенденція до переважання впливу протизапального цитокіну ІЛ-10; $2,89 \pm 1,3$ при ХХН V ст. ($p<0,001$) – різниця порівняно з нормою достовірна, переважає вплив прозапального цитокіну - ІН- γ . Різниця між коефіцієнтами співвідношення ІН- γ /ІЛ-10 при ХХН I-V стадій є також достовірною ($p<0,001$). Тобто з прогресуванням ХХН відбувається подальша активація клітин моноцитарно-макрофагального ряду та Т-хелперів 1 типу на тлі зниження активності Т-хелперів 2 типу.

Таким чином, виявлене нами зменшення співвідношення ІН- γ до ІЛ-10 у хворих на ХХН із збереженою функцією нирок в порівнянні з контролем свідчить про переважну роль гуморального імунітету в розвитку ХХН. Збільшення цього показника з прогресуванням ХХН дозволяє припустити, що провідну роль у розвитку склерозу клубочків грають клітинні механізми імунітету.

Враховуючи, що ймовірними індукторами секреції зазначених цитокінів можуть служити ендотоксини, а також продукти ПОЛ, проведено зіставлення рівня даних цитокінів та показників МДА, антиоксидантного захисту у хворих на ХХН.

При цьому виявлено наявність достовірного прямого зв'язку концентрації ІЛ-1 β і ІН- γ , з одного боку, і вмісту МДА, з іншого ($r = 0,36$, $p = 0,01$ і $r = 0,48$, $p < 0,001$ відповідно) рис. 4, негативною зв'язку показника ІЛ-1 β і ІН- γ , з одного боку, і вмісту SH-груп, з іншого ($r = -0,43$, $p < 0,001$ і $r = -0,31$, $p = 0,015$ відповідно) – рис. 5. Достовірного зв'язку між іншими показниками оксидативного стресу та хронічного запалення виявлено не було.

Отримані дані можуть свідчити про взаємопотенціюючу дію продуктів ПОЛ і системи прозапальних цитокінів при розвитку та прогресуванні ХХН.

ВИСНОВКИ:

- Розвиток ХХН супроводжується посиленням ПОЛ на тлі зменшення активності АОС.
- При прогресуванні ХХН спостерігається достовірне ($p<0,001$) підвищення показників активності ПОЛ – збільшення рівнів МДА сироватки та еритроцитів. При цьому активність АОС достовірно ($p<0,001$) зменшується з прогресуванням захворювання – зменшення рівнів SH-груп та показників ЗПА еритроцитів.
- Розвиток ХХН супроводжується посиленням продукції прозапальних цитокінів (ІЛ-1 β та ІН- γ) та протизапального ІЛ-10.
- При прогресуванні ХХН спостерігається достовірне ($p<0,001$) збільшення синтезу прозапальних цитокінів (ІЛ-1 β та ІН- γ). При цьому синтез протизапального цитокіну ІЛ-10 залишається достовірно ($P<0,001$) підвищеним, але з прогресуванням захворювання його синтез зменшується.
- Коефіцієнт співвідношення ІН- γ /ІЛ-10 збільшується з прогресуванням ХХН. Тобто з прогресуванням ХХН відбувається подальша активація клітин моноцитарно-макрофагального ряду та Т-хелперів 1 типу на тлі зниження активності Т-хелперів 2 типу.
- Виявлена позитивна кореляційна залежність між рівнями ІЛ-1 β та ІН- γ , та негативна – між рівнями ІЛ-10 та ІФ- γ , ІЛ-10 та ІЛ-1 β (для всіх $p<0,05$). Позитивний кореляційний зв'язок між прозапальними

Таблиця 4. Рівні цитокінів в сироватці крові та коефіцієнт співвідношення ІН- γ /ІЛ-10 у хворих на ДН

| Стадія ХХН | Рівні цитокінів, пг/мл | | ІН- γ /ІЛ-10 |
|------------|------------------------|-----------------|---------------------|
| | ІН- γ | ІЛ-10 | |
| I ст. | 104,0 \pm 3,5 | 106,5 \pm 6,9 | 1,09 \pm 0,48 |
| II ст. | 128,9 \pm 22,7 | 90,1 \pm 12,9 | 1,54 \pm 0,78 |
| III ст. | 140,2 \pm 23,3 | 78,2 \pm 14,8 | 1,96 \pm 0,74 |
| IV ст. | 149,2 \pm 24,5 | 63,9 \pm 13,7 | 2,37 \pm 1,1 |
| V ст. | 161,3 \pm 14,1 | 55,6 \pm 21,7 | 2,89 \pm 1,3 |
| Норма | 20,2 \pm 2,2 | 19,9 \pm 3,1 | 1,3 \pm 0,14 |

Примітка. Рівні цитокінів представлені як M \pm SD

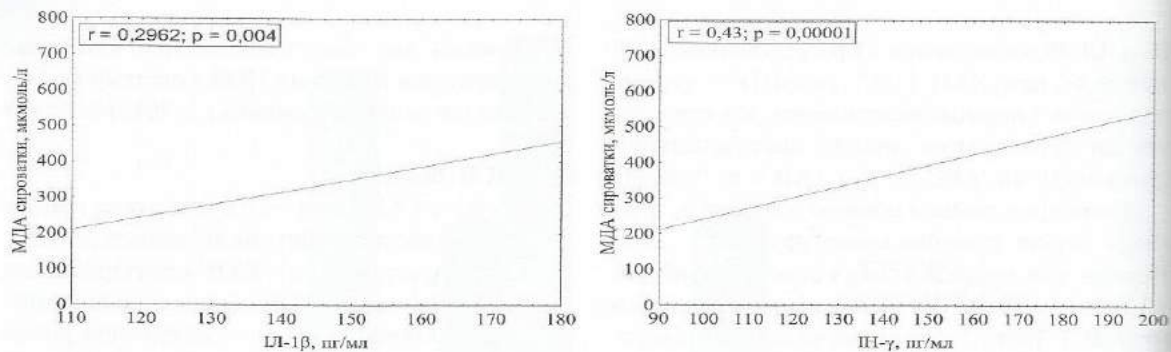


Рис. 4. Зв'язок концентрації ІЛ-1β і ІН-γ і вмістом МДА

цитокінами вказує на односпрямованість дії цих цитокінів в патогенезі ХХН. З іншого боку негативний кореляційний зв'язок між ІЛ-10 та іншими досліджуваними цитокінами співпадає з літературними даними щодо антагоністичного впливу ІЛ-10 на інші цитокіни.

• Сироваткова концентрація МДА, вміст SH-груп у хворих на ХХН має достовірний зв'язок з вмістом ІН-γ та ІЛ-1β, що свідчить про взаємопотенціюючу дію продуктів ПОЛ і системи прозапальних цитокінів при розвитку та прогресуванні ХХН.

ПРОГРЕССИРОВАНИЕ ХРОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ ПОЧЕК: РОЛЬ ОКСИДАТИВНОГО СТРЕССА И ХРОНИЧЕСКОГО ВОСПАЛЕНИЯ

Дударь И.А., Лобода Е.Н., Красюк И.В., Алексеева В.В., Дриянская В.Е., Король Л.В.

Резюме. В статье приведены результаты изучения активности оксидативного стресса и хронического воспаления (по уровням про-и противовоспалительных цитокинов) и связь между процессами оксидативного стресса и хронического воспаления у больных хронической болезнью почек (ХБП) I-V ст.

PROGRESSION OF CHRONIC KIDNEY DISEASE: ROLE OF OXIDATIVE STRESS AND CHRONIC INFLAMMATION

Dudar I., Loboda O., Krasnyuk I., Alekseeva V., Driyanska V., Korol L.

Summary. In the article results of the study of oxidative stress and chronic inflammation (in levels of pro-and anti-inflammatory cytokines) and communication between processes of oxidative stress and chronic inflammation in patients with chronic kidney disease (CKD) st. I-V are presented.

Список літератури

1. Small D. M. Oxidative stress and antioxidant therapy in chronic kidney and cardiovascular disease / D. M. Small, G. C. Gobe // Oxidative stress and chronic degenerative diseases - a role for antioxidants. Edited by Josif A. Morales-González - 2013. - P. 233-264.
2. Rosner M.H. The role of inflammation in the cardio-renal syndrome: a focus on cytokines and inflammatory mediators / M. H. Rosner, C. Ronco, M. D.Okusa // Semin Nephrol. - 2012. - Vol. 32(1). - P. 70-78.
3. Creagh E.M. Caspase-activation pathways in apoptosis and immunity / E.M. Creagh, H. Conroy, J. Martin Seamus // Immunological Reviews. - 2003. - Vol. 193 (1). - P. 10.
4. Hajjar K.A. New concepts in fibrinolysis and angiogenesis / K.A. Hajjar, A. Deora // Curr. Atheroscler. Rep. - 2000. - Vol. 2. - P. 417-421.
5. El-Shemi A.G. Suppression of experimental crescentic glomerulonephritis by interleukin-10 gene transfer / A.G. El-Shemi, Fujinaka H, Matsuki A. et al. // Kidney Int. - 2004. - Vol. 65, № 4. - P. 1280-1289.
6. Abbas A.K. Basic immunology: functions and disorders of the immune system. - 2nd ed. / A.K. Abbas, A.H. Lichtman. - Saunders, Elsevier Inc., 2004 - 323 p.
7. Schocklmann H.O. Regulation of mesangial cell proliferation / H.O. Schocklmann, S. Lang, B. Sterzel // Kidney Int. - 1999. - Vol. 56, № 4. - P. 1199-1207.