

# ПОКАЗАТЕЛИ ЭНДОТЕЛИАЛЬНОЙ ДИСФУНКЦИИ ПРИ МЕЗАНГИАЛЬНЫХ ГЛОМЕРУЛОНЕФРИТАХ

О.В. Синяченко, П.А. Чернобровцев, С.В. Зяблицев

Донецкий государственный медицинский университет

**Ключевые слова:** гломерулонефриты, эндотелий, функция.

Гломерулонефрит (ГН) относится к прогрессирующим заболеваниям, приводящим к развитию почечной недостаточности, инвалидизации и смерти больных [4, 7, 9]. Распространенность его в Украине составляет 81 на 100 тыс. взрослого населения [5]. Одна из актуальнейших задач современной нефрологии — дальнейшее углубленное изучение патогенеза ГН [3].

Почки больше других органов зависят от функционального состояния эндотелия в связи с наличием огромного пула в них эндотелиоцитов (около 30% всей эндотелиальной выстилки сосудов организма), который является первым слоем на пути ультрафильтрации в капиллярах клубочков [6, 8]. Эндотелий рассматривают как мощный самостоятельный эндокринный орган с паракринными функциями, регулирующий процессы тканевого гомеостаза, сосудистый тонус, коагуляцию, миграцию и пролиферацию клеток, участвующий в реакциях воспаления, тканевой регенерации и фиброза, определяющий фильтрационную функцию почек, диффузию воды и ионов [11, 13].

Современные данные свидетельствуют о важной роли эндотелиальной дисфункции (ЭДФ) в патогенезе и прогрессировании ГН [1, 10, 12, 14—16]. Роль структурных изменений эндотелиальных клеток клубочков почек в прогрессировании патологического процесса доказана и на модели анти-Thy1-нефрита у крыс [17]. Однако остаются неизученными вопросы эндотелиальной функции (ЭФ) у больных с мезангиальными морфологическими формами ГН и патогенетическая роль ЭДФ при таких заболеваниях, нет данных по сопоставлению параметров ЭФ с характером изменений структур почек (клубочков, канальцев, стромы, сосудов), что стало целью данного исследования.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Под наблюдением находились 49 больных мезангиальным ГН (25 мужчин и 24 женщины) в возрасте от 16 до 67 лет (в среднем  $35,9 \pm 2,42$  года). Длительность манифестации заболевания составляла от 2 мес до 14 лет (в среднем  $2,9 \pm 0,44$  года). У 28,6% пациентов диагностирован нефротичес-

кий синдром, у 34,7% — систолическая артериальная гипертензия ( $> 140$  мм рт. ст.), у 32,7% — диастолическая ( $> 90$  мм рт. ст.). Уровень среднего артериального давления составил  $(114,8 \pm 3,24)$  мм рт. ст., параметры периферического сосудистого сопротивления —  $(2817,1 \pm 101,85)$  дин  $\cdot$  с  $\cdot$  см $^{-5}$ . Больные находились в I—III стадиях хронического заболевания почек (средняя величина клубочковой фильтрации  $(117,5 \pm 7,54)$  мл/мин). Показатели скорости клубочковой фильтрации у мужчин оказались на 28,6% меньшими ( $P = 0,035$ ).

Всем пациентам выполнена пункционная нефробиопсия. В 75,5% случаях установлен хронический мезангиопролиферативный ГН (МПГН), в остальных 24,5% — мезангиокапиллярный (МКГН). У 77,6% обследованных отмечен тубулоинтерстициальный компонент (ТИК) почечной патологии. Иммунофлюоресцентное исследование нефробиоптатов проведено 27 больным (13 мужчин и 14 женщин) в возрасте от 16 до 62 лет (в среднем  $31,4 \pm 2,64$  года). В 77,8% случаев установлен МПГН, у 22,2% — МКГН.

Нефробиопсию выполняли на фоне атаралгезии под контролем ультразвукового исследования почки. Использовали методику «TrueCut» («настоящего среза») с применением высокоскоростного пистолета «Biopty» (фирма «Bard»). Гистологические срезы окрашивали гематоксилином-эозином, альциановым синим (на гликопротеиды) и по Ван-Гизону на коллагеновые эластические волокна, выполняли серебрение по Джонсу-Моури, ставили PAS-реакцию. Кроме того, проводили иммуноферментный (с пероксидазной меткой) и иммунофлюоресцентный (определение иммуноглобулиновых депозитов) методы исследования тканей почек. Поражение отдельных почечных структур (клубочков, канальцев, стромы, сосудов) оценивали в баллах (от 0 до 3). При этом подсчитывали средний показатель повреждений (СПП) по формуле:

$$\text{СПП} = (a + 2b + 3c) : (a + b + c + d),$$

где  $a, b, c$  — количество больных соответственно с 1, 2 и 3 баллами,  $a, d$  — количество пациентов без этого признака.

Уровень NO в сыворотке крови оценивали по конечным продуктам его метаболизма — нитритами (NO<sub>2</sub>), используя методику с применением реактива Грисса. Показатели циклического гуанозинмонофосфата (сGMP), эндотелина-1 (ET1), интерлейкинов (IL) 1β и 6, туморонекротического фактора (TNF) α, простагландина (Pg) I2 и тромбоксана (Tx) A2 в плазме крови определяли иммуноферментным методом (ридер «PR2100 Sanofi diagnostic pasteur», Франция) с использованием наборов реагентов «ProCob» (Россия) и «Amersham» (Великобритания). На анализаторе «Vitalab-Flexog» (Нидерланды) устанавливали уровень креатинина в крови с последующим подсчетом скорости клубочковой фильтрации по формуле Кокрофта-Гольта. Для контроля обследованы 30 практически здоровых людей (12 мужчин и 18 женщин) в возрасте от 18 до 60 лет.

Статистическая обработка полученных результатов исследований проведена на компьютере с помощью вариационного, корреляционного, регрессионного, одно- и многофакторного дисперсионного анализа (программы «Microsoft Excel» и «Statistica»). Оценивали средние значения (M), их ошибки (m), коэффициенты корреляции, критерии регрессии, дисперсии, Стьюдента (S), Уилкоксона-Рао, Хи-квадрат и достоверность статистических показателей (P).

#### РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

У 98% обследованных выявлена пролиферация мезангиальных клеток, у 95,9% — дистрофия, атрофия и некроз эпителия канальцев, у 87,8% — увеличение мезангиального матрикса, у 79,6% — сращения капиллярных петель с капсулой клубочка, у 71,4% — склероз стромы, у 69,4% — лимфоцитарная ее инфильтрация, у 49,0% — утолщение базальной мембраны капсулы Шумлянско-Боумана, у 40,8% — склероз/гиалиноз клубоч-

ков, у 38,8% — утолщение базальной мембраны гломерулярных капилляров, у 36,7% — пролиферация эпителия капсулы, у 30,6% — пролиферация эндотелия артериол, а у 26,5% — капилляров клубочков, у 24,5% — периваскулярная инфильтрация, у 20,4% — плазматическое пропитывание сосудов, у 14,3% — склероз/гиалиноз сосудов, у 10,2% — микрополулуния. СПП клубочков (СПП<sub>клуб</sub>) составил  $8,4 \pm 0,64$ , канальцев (СПП<sub>кан</sub>) —  $1,8 \pm 0,13$ , сосудов (СПП<sub>сос</sub>) —  $1,2 \pm 0,26$ , стромы (СПП<sub>стр</sub>) —  $2,6 \pm 0,29$ .

Отложения иммуноглобулина (Ig) A в капиллярах клубочков отмечены у 85,2% больных, у 74,1% — в мезангиуме, у 51,9% — в строме; IgG соответственно — у 33,3; 55,6 и 44,4%; IgM — у 48,2; 48,2 и 29,6%. В 40,7% наблюдений депозиты иммуноглобулинов выявлены в капиллярах субэндотелиально. Морфологическая форма гломерулонефрита влияет (P < 0,001) на степень отложения IgG и IgM в гломерулярных капиллярах, а тяжесть ТИК — на депозиты IgA в капиллярах (P = 0,027), мезангиуме (P = 0,009) и строме (P < 0,001), IgG — только в мезангиуме (P = 0,017) и строме (P < 0,001), IgM — лишь в интерстиции (P = 0,002).

Показатели ЭФ у здоровых людей представлены в таблице. При ГН достоверно увеличиваются на 5,9% концентрации NO<sub>2</sub>, на 11,7% — сGMP, на 68,3% — ET1, на 36,4% IL1β, на 12,4% — TNFα, но в 2,6 раза уменьшается содержание PgI2. Нефротический синдром влияет на интегральное состояние ЭФ (P = 0,010). У больных с нефротическим синдромом на 7,3% меньше показатели нитритемии (P = 0,026) и на 20,2% — TxA2 в крови (P = 0,012), но на 38,7% больше параметры IL1β (P = 0,003), на 16,0% — TNFα (P = 0,014) и на 32,1% — PgI2 (P = 0,004).

Наблюдаются разнонаправленные корреляционные связи NO<sub>2</sub> и ET1 с IL1β (соответственно P = 0,026 и P = 0,035) и с IL6 (P = 0,048 и

Таблица. Показатели ЭФ у больных мезангиальными ГН и у здоровых людей (M ± m)

Показатель	Группа обследованных		Статистические отличия	
	Больные (n = 49)	Здоровые (n = 30)	S	P
NO <sub>2</sub> , мкмоль/л	5,4 ± 0,08	5,1 ± 0,06	3,16	0,002
сGMP, пмоль/мл	12,4 ± 0,44	11,1 ± 0,19	2,18	0,032
ET1, пг/мл	6,9 ± 0,28	4,1 ± 0,11	7,83	< 0,001
IL1β, пг/мл	77,2 ± 3,84	58,6 ± 0,57	3,89	< 0,001
IL6, пг/мл	5,8 ± 0,15	6,0 ± 0,21	0,82	0,416
TNFα, пг/мл	63,4 ± 1,63	56,4 ± 1,54	2,93	0,004
PgI2, нг/мл	30,0 ± 1,32	77,6 ± 11,82	4,93	< 0,001
TxA2, нг/мл	9,4 ± 0,32	7,8 ± 1,69	1,08	0,285

$P = 0,006$ ). Уровень тромбоксанемии обратно соотносится с содержанием в крови ET1 ( $P = 0,048$ ), IL6 ( $P = 0,005$ ) и Pgl2 ( $P < 0,001$ ), а последний, кроме того, с нитритемией ( $P = 0,008$ ). На вазодилатор простаглицлин и вазоконстриктор тромбоксан оказывают влияние нефротический синдром (соответственно  $P < 0,001$  и  $P = 0,030$ ), уровень артериального давления ( $P < 0,001$  и  $P = 0,022$ ) и периферического сосудистого сопротивления ( $P < 0,001$  и  $P = 0,001$ ). Интегральное состояние ЭФ тесно связано с морфологической формой ГН ( $P = 0,034$ ) и тяжестью ТИК ( $P = 0,020$ ), которая достоверно воздействует лишь на уровень ET1 ( $P = 0,021$ ). Среди всех средних показателей ЭФ у больных с разными вариантами заболевания только концентрация Pgl2 оказалась на 29,4% выше при МКГН по сравнению с МПГН ( $P = 0,013$ ). Лишь этот показатель на 27,8% был выше у пациентов с ТИК ( $P = 0,033$ ).

По данным дисперсионного анализа СПП<sub>кап</sub> влияет на параметры NO<sub>2</sub> ( $P = 0,011$ ), ET1 ( $P < 0,001$ ) и IL1 $\beta$  ( $P = 0,030$ ), СПП<sub>кан</sub> — на ET1 ( $P = 0,015$ ), СПП<sub>стр</sub> — на ET1 ( $P = 0,017$ ) и IL1 $\beta$  ( $P = 0,032$ ), СПП<sub>сос</sub> — на NO<sub>2</sub> ( $P = 0,002$ ), IL1 $\beta$  ( $P = 0,004$ ), IL6 ( $P = 0,030$ ) и TNF $\alpha$  ( $P = 0,015$ ). В свою очередь, регрессионный анализ показывает прямую зависимость СПП<sub>кап</sub> и СПП<sub>кан</sub> от содержания в крови ET1 (соответственно  $P = 0,008$  и  $P = 0,029$ ), а СПП<sub>стр</sub> — от концентрации IL1 $\beta$  ( $P = 0,049$ ).

С учетом полученных данных можно сделать следующее заключение: показатель в крови ET1  $> 7$  пг/мл ( $> M + 3m$  больных) при мезангиальных ГН свидетельствует о выраженном поражении клубочков и канальцев, а уровень IL1 $\beta$   $> 80$  пг/мл отражает тяжесть изменений со стороны стромы почек. Необходимо отметить, что полипептид IL1 $\beta$  является медиатором межклеточных взаимодействий при иммунном ответе и воспалении, действует локально как паракрин и аутокрин (эндокрин), а уровень его в крови прямо соотносится со степенью почечной недостаточности [2].

На состояние ЭФ влияют степени увеличения мезангиального матрикса ( $P = 0,004$ ), периваскулярной инфильтрации ( $P = 0,041$ ) и склероза стромы ( $P = 0,002$ ). В свою очередь, от площади мезангиального матрикса обратно зависят параметры NO<sub>2</sub> ( $P = 0,029$ ) и Pgl2 ( $P = 0,016$ ), а значения ET1 прямо связаны с клеточной инфильтрацией и склерозом стромы ( $P = 0,017$ ). Содержание NO<sub>2</sub> в крови определяет пролиферацию эпителия капсулы Шумлянскогo—Боумена ( $P = 0,015$ ), сGMP — периваскулярную инфильтрацию ( $P = 0,004$ ), ET1 — изменения эпителия канальцев ( $P = 0,008$ ), IL6 — сращения капиллярных петель с капсулой клубочков ( $P = 0,028$ ), TNF $\alpha$  — лимфогистиоцитарную инфильтрацию стромы ( $P = 0,025$ ), эйкозаноидов (Pgl2 и TxA2) — увеличение мезангиального матрикса (соответственно  $P = 0,007$  и  $P = 0,021$ ).

Отмечено воздействие на ЭДФ степени отложения в интерстиции IgA ( $P = 0,049$ ) и IgM ( $P = 0,009$ ), причем от первого морфологического признака ГН прямо зависит концентрация ET1 ( $P = 0,011$ ), а

второй определяет показатели NO<sub>2</sub> ( $P = 0,002$ ) и IL6 ( $P = 0,044$ ). Необходимо отметить, что ET1 влияет на депозиты в капиллярах клубочков IgG ( $P = 0,013$ ) и IgM ( $P = 0,017$ ), а IL6 — в строме IgA ( $P = 0,035$ ) и IgM ( $P < 0,001$ ).

Следующим этапом нашей работы стало изучение параметров ЭФ в контексте степени его морфологических изменений в капиллярах клубочков и в артериолах. Выраженность поражения эндотелиоцитов капилляров и более крупных сосудов существенно воздействует на ЭДФ (соответственно  $P = 0,001$  и  $P = 0,017$ ). Это касается и отдельных показателей. Так, наблюдается связь с такими морфологическими признаками ГН уровня нитритемии ( $P = 0,014$  и  $P = 0,010$ ), к тому же пролиферация эндотелиальных клеток капилляров определяет содержание в крови ET1 ( $P = 0,001$ ) и IL1 $\beta$  ( $P = 0,022$ ), а артериол — TNF $\alpha$  ( $P = 0,011$ ). Концентрации ET1 и IL1 $\beta$  зависят также от степени депозитов иммуноглобулинов под эндотелиоцитами капилляров (соответственно  $P = 0,033$  и  $P = 0,047$ ).

У больных с пролиферацией гломерулярных эндотелиоцитов оказались на 9,1% меньшими показатели NO<sub>2</sub> ( $P = 0,004$ ) и на 18,5% сGMP ( $P = 0,012$ ), но большими на 34,9% ET1 ( $P = 0,001$ ), на 43,6% IL1 $\beta$  ( $P < 0,001$ ) и на 13,4% TNF $\alpha$  ( $P = 0,024$ ). Увеличение степени пролиферации эндотелиальных клеток артериол сопровождается повышением в крови на 12,5% концентрации IL6 ( $P = 0,028$ ) на фоне уменьшения (на 14,3%) содержания TxA2 ( $P = 0,049$ ). Регрессионный анализ показывает прямую зависимость выраженности пролиферации эндотелиоцитов капилляров клубочков от уровня эндотелинемии ( $P = 0,023$ ), а эндотелиальных клеток артериол (обратная связь) — от параметров тромбоксанемии ( $P = 0,017$ ). Вполне вероятно, что вазоконстриктор TxA2, который тесно связан с ЭДФ, в повышенном количестве расходуется во время процессов пролиферации эндотелиоцитов артериол или в этих случаях начинают компенсаторно активироваться его антагонисты-вазодилаторы из продуктов арахидоновой кислоты через разнонаправленные эффекты циклооксигеназы (например, тот же простаглицлин). На наш взгляд, концентрация в крови ET1  $> 10$  пг/мл (или  $> M + 3m$  больных с изменениями эндотелиоцитов капилляров) отражает степень пролиферации таких клеток, а TxA2  $< 7$  нг/мл ( $< M - 3m$  соответствующих пациентов) — степень пролиферации эндотелиоцитов артериол.

### ВЫВОДЫ

При мезангиальных ГН наблюдается выраженная ЭДФ, которую отражают измененные показатели NO<sub>2</sub>, сGMP, ET1, IL1 $\beta$ , TNF $\alpha$  и Pgl2, коррелирующие между собой, что зависит от морфологической формы заболевания (МПГН, МКГН), тяжести ТИК и наличия нефротического синдрома, связано с уровнями артериального давления и периферического сосудистого сопротивления, а параметры ET1 и IL1 $\beta$  патогенетически воздейству-

ют на степень поражения клубочков, канальцев и стромы почек. Содержание  $\text{NO}_2$  в крови определяет пролиферацию эпителия капсулы Шумлянско-Боумена, cGMP — периваскулярную инфильтрацию, ET1 — изменения эпителия канальцев, IL6 — сращения капиллярных петель с капсулой клубочков, TNF $\alpha$  — лимфогистиоцитарную инфильтрацию стромы, эйкозаноидов — увеличение мезангиального матрикса. Если от депозитов в строме IgA прямо зависит уровень в крови ET1, а от IgM — показатели  $\text{NO}_2$  и IL6, то ET1 влияет на отложения в капиллярах клубочков IgG и IgM, а IL6 — в строме IgA и IgM. Степень пролиферации эндотелиальных клеток сосудов почек определяет

параметры  $\text{NO}_2$ , ET1, IL1 $\beta$  и TNF $\alpha$ . В свою очередь, в изменении эндотелиоцитов гломерулярных капилляров патогенетическая роль отводится ET1, а эндотелиальных клеток артериол — TxA2.

Полученные данные могут быть полезными для оценки степени тяжести поражения отдельных почечных структур у больных с мезангиальными ГН, а также для прогнозирования течения заболевания и контроля за проводимыми лечебными мероприятиями, в объем которых целесообразно включение препаратов, оказывающих положительное действие на ЭФ (ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, антагонисты кальция, статины и пр.).

### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Бобкова И.Н., Чеботарева Н.В., Рамеев В.В. и др. Роль эндотелиальной дисфункции в прогрессировании хронического гломерулонефрита, современные возможности ее коррекции // Тер. арх.— 2005.— Т. 77, № 6.— С. 92—96.
2. Дриянская В.Е., Дранник Г.Н., Дугарь И.А. и др. Активность интерлейкина-1 в сыворотке крови пациентов с хронической почечной недостаточностью // Укр. журн. нефролог. діалізу.— 2004.— Т. 6, № 2.— С. 24—26.
3. Дугарь І.О., Степанова Н.М. Шляхи сповільнення темпів прогресування хронічних захворювань нирок у клінічній практиці та експерименті // Укр. журн. нефролог. діалізу.— 2004.— Т. 6, № 3.— С. 42—50.
4. Колесник М.О., Сайдакова Н.О. Нефрологічна служба в 2003 році: здобутки, проблеми та шляхи їх вирішення // Укр. журн. нефролог. діалізу.— 2004.— Т. 6, № 1.— С. 12—16.
5. Никула Т. Д., Мойсеенко В.О., Кармазіна О.М. та ін. Фактори ризику прогресування діабетичної нефропатії // Актуал. пробл. нефрології.— 2001.— № 6.— С. 78—81.
6. Пиріг Л.А. (ред.) Клінічна нефрологія.— К.: Здоров'я, 2004.— 528 с.
7. Семидоцька Ж.Д., Лесовой В.Н., Яковцова А.Ф. и др. Клинико-морфологические особенности различных форм хронического гломерулонефрита // Врач. практика.— 2004.— № 2.— С. 9—13.
8. Семидоцька Ж.Д., Перерва Л.А. Показатели эндотелина-1 и фибронектина у больных диабетической нефропатией // Укр. тер. журн.— 2004.— № 1.— С. 66—68.
9. Топчий И.И. Механизмы развития прогрессирующих гломерулопатий и основные направления ренопротекции // Врач. практика.— 2004.— № 2.— С. 4—8.
10. Futrakul N., Panichakul T., Chaisuriya P. Endothelial cell cytotoxicity and renal hypoperfusion in idiopathic nephrotic syndrome // Nephron.— 2000.— Vol. 86, N 2.— P. 241—242.
11. Inagami T., Naruse M., Hoover R. Endothelium as an endocrineorgan // Ann. Rev. Physiol.— 1995.— Vol. 57.— P. 171—189.
12. Joanidis R., Bakkali E.N., Le Roy F. et al. Altered flow-dependent vasodilatation of conduit arteries in maintenance haemodialysis // Nephrol. Dial. Transplant.— 1997.— Vol. 12.— P. 2623—2628.
13. Luscher T.F., Barton M. Biology of the endothelium // Clin. Cardiol.— 1997.— Vol. 20, N 11, suppl. 2.— P. 3—10.
14. Miki Y., Shimizu H., Danbara A. A case of mesangial proliferative glomerulonephritis with endothelial damage // Nippon Jinzo Gakkai Shi.— 2002.— Vol. 44, N 7.— P. 547—551.
15. Passauer J., Bussemaker E., Range U. et al. Evidence in vivo showing increase of baseline nitric oxide generation and impairment of endothelium-dependent vasodilatation in normotensive patients in chronic haemodialysis // J. Am. Soc. Nephrol.— 2000.— Vol. 11.— P. 1726—1734.
16. Rookmaaker M.B., Smits A.M., Tolboom H. Bone-marrow-derived cells contribute to glomerular endothelial repair in experimental glomerulonephritis // Am. J. Pathol.— 2003.— Vol. 163, N 2.— P. 553—562.
17. Uchimura H., Marumo T., Takase O. et al. Intrarenal injection of bone marrow-derived angiogenic cells reduces endothelial injury and mesangial cell activation in experimental glomerulonephritis // J. Am. Soc. Nephrol.— 2005.— Vol. 16, N 4.— P. 997—1004.

## ПОКАЗНИКИ ЕНДОТЕЛІАЛЬНОЇ ДИСФУНКЦІЇ ПРИ МЕЗАНГІАЛЬНИХ ГЛОМЕРУЛОНЕФРИТАХ

**О.В. Синяченко, П.А. Чорнобривцев, С.В. Зябліцев**

При мезангіальних гломерулонефритах спостерігається виражена ендотеліальна дисфункція, яка залежить від морфологічної форми захворювання, тяжкості тубулоінтерстиціального компонента і наявності нефротичного синдрому, пов'язана з рівнями артеріального тиску й периферичного судинного опору, а параметри патогенетично впливають на ступінь ураження структур нирок (проліферацію епітелію капсули клубочків, периваскулярну інфільтрацію, зміни епітелію каналців, зрощення капілярних петель з капсулою клубочків, лімфогістіоцитарну інфільтрацію стромы, збільшення мезангіального матриксу).

## INDEXES OF ENDOTHELIAL DYSFUNCTION DURING MESANGIAL GLOMERULONEPHRITIS

**O.V. Sinyachenko, P.A. Chernobryvtsev, S.V. Zyablitsev**

The expressed endothelial dysfunction is observed during mesangial glomerulonephritis, that depends on the morphological form of disease, severity of the tubulointerstitial component and presence of nephrotic syndrome. This is connected with the levels of arterial pressure and peripheral vascular resistance. The markers of endothelial dysfunction exert pathogenetic influence and directly influence the degree of damages of the structures of kidneys (proliferation of the epithelium of glomeruli capsule, perivascular infiltration, change in the epithelium of ducts, union of capillary loops with the glomeruli capsule, the lymphohistiocytic infiltration of stroma, an increase in the mesangial matrix).