

И.И. Топчий

ГУ «Институт терапии имени Л.Т. Малой НАМН Украины», Харьков

РОЛЬ ИНГИБИТОРА АКТИВАТОРА ПЛАЗМИНОГЕНА-1 В РАЗВИТИИ ФИБРОЗИРУЮЩИХ ПРОЦЕССОВ В ПОЧКАХ ПРИ САХАРНОМ ДИАБЕТЕ II ТИПА

Ключевые слова: *диабетическая нефропатия, урокиназа, ингибитор активатора плазминогена I типа.*

Хроническая болезнь почек (ХБП) при гистологическом исследовании определяется наличием характерной триады: гломерулосклероза, атрофии канальцев и интерстициального фиброза [39]. Такие изменения структуры почек характеризуются накоплением фибробластов, депонированием чрезмерного количества внеклеточного матрикса, мононуклеарной инфильтрацией и уменьшением количества капилляров перитубулярного микроциркуляторного русла [6, 11, 36]. Одним из определяющих факторов развития фиброза в почке считается хроническая гипоксия [20, 25], а наиболее сильным профиброзным стимулом в настоящее время является трансформирующий фактор роста β (TGF- β_1), поскольку многочисленные исследования недвусмысленно продемонстрировали, что избыток TGF- β_1 может обусловить все главные особенности тубулоинтерстициального фиброза в моделях хронической болезни почек на грызунах [37]. Одним из компонентов интерстициального фиброза, который способствует появлению хронической гипоксии как одного из ключевых профиброзных стимулов, является эпителиально-мезенхимальная трансформация (ЭМТ) — появление эпителиоидных клеток мезенхимального фенотипа при изменении программы транскрипции гена [8, 14]. Однако, появляются данные о том, что важную роль в развитии фиброза почек могут играть и независимые от TGF- β_1 механизмы — как показали исследования последних лет, эти процессы большей частью обусловлены нарушениями синтеза и деградации основных элементов экстрацеллюлярного матрикса и дефицитом фибринолиза [26, 39]. При этом ключевую роль в регуляции протеолитической и фибринолитической активности имеет баланс активаторов плазминогена, в частности урокиназы и ингибитора активатора плаз-

миногена первого типа (PAI-1) [1, 15]. И хотя ключевые механизмы, управляющие фиброзным процессом определены не до конца, в некоторых исследованиях было показано, что PAI-1 может быть важной терапевтической мишенью при хронических болезнях почек [7, 21].

PAI-1 — гликопротеид, который является физиологическим ингибитором двух главных активаторов плазминогена у млекопитающих — активатора плазминогена тканевого типа (tPA) и активатора плазминогена урокиназного типа (uPA) [47]. PAI-1 ингибирует tPA и uPA с формированием необратимого молярного соединения, блокирует образование плазмина и расщепление сгустков фибрина [15]. Эти функции PAI-1 были недавно расширены: появились данные об участии PAI-1 в развитии атеросклероза; легочного фиброза [32, 45], ожирении и диабета II типа [12, 27]. Это свидетельствует о том, что у плазмина имеется широкий спектр субстратов помимо фибрина и блокирование его воздействия на эти субстраты может приводить к серьезным нарушениям гомеостаза. К таким ключевым точкам-мишеням относятся неактивный TGF- β_1 , матричные металлопротеиназы, такие структурные компоненты внеклеточного матрикса, как коллаген IV типа, фибронектин, ламинин и протеогликан [15, 34, 35]. В связи с этим в настоящей работе рассмотрены представления о роли PAI-1 в развитии диабетической нефропатии (ДН), а также имеющиеся в арсенале врача методы подавления активности PAI-1 с учетом данных литературы и результатов собственных исследований.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Проанализированы результаты обследования 212 больных сахарным диабетом II типа с ДН, находившихся на лечении. Контрольную группу составили 20 здоровых лиц соответствующего пола и

возраста. Больные были разделены на две основные группы: I группа — 132 больных ДН, ХБП I—II стадий, II группа — 80 пациентов с ДН, ХБП III—IV стадий. Все группы были сопоставимы по возрасту и полу. При установлении диагноза ХБП пользовались классификацией, принятой на II национальном съезде нефрологов Украины (2005). Методы контроля за состоянием больных: определение скорости клубочковой фильтрации по формуле Cockcroft-Gault, изучение уровня альбуминурии и суточной протеинурии, контроль артериального давления (АД). Базовая терапия включала ингибиторы АПФ — лизиноприл или периндоприл и антагонист рецепторов ангиотензина II — лосартан калия, для достижения целевых значений АД 130/80 мм рт. ст. Контрольные показатели определяли до лечения, через 2 нед терапии в стационаре и через год амбулаторного лечения. Концентрацию РАІ-I в плазме крови и в культуральной среде определяли методом иммуноферментного анализа с использованием иммуноферментной тест-системы Biopool TintElise (Trinity Biotech, США) с границей чувствительности 0,5 нг/мл. Количество урокиназы в плазме крови определяли методом иммуноферментного анализа с границей чувствительности 2 пМ [4]. В исследовании использовали плазму и изолированные моноциты периферической крови пациентов с ДН и здоровых доноров. Моноциты культивировали с ангиотензином II (10—7М) и гликозилированным белком (50 мкг/мл). Об активности процессов перекисного окисления липидов (ПОЛ) судили по содержанию малонового диальдегида (МДА) в сыворотке крови. Состояние антиоксидантной системы оценивали по содержанию SH-групп, активности супероксиддисмутазы (СОД), глутатионпероксидазы (ГПО), каталазы (К) в сыворотке крови.

У 18 больных ДН, обусловленной сахарным диабетом II типа, и умерших от осложнений коронарного атеросклероза (острый инфаркт миокарда, асистолия) исследовали фрагменты почек, взятых при аутопсии. Морфометрический анализ плотности распределения перитубулярных сосудов в ткани почки проводили с использованием программы Biovision 3.1. Полутонкие срезы окрашивали толуидиновым синим для определения особенностей гистоструктуры почек и по методике Сато для выявления компонентов соединительной ткани. NO-синтазу определяли тетразолиевым методом [46] и оценивали путем цитоморфометрии в синем спектре света микроскопе Olympus BX-41 с помощью программы Olympus DP-soft (version 3.1). Математический анализ метрических данных проводили с использованием вариационной статистики по стандартным лицензионным компьютерным программам. Различия средних величин и их погрешности ($M \pm m$) оценивали с помощью критерия Стьюдента — Фишера.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Анализ результатов определения концентрации РАІ-1 в плазме крови здоровых доноров и больных

ДН показал, что повышение уровня РАІ-1 (на 95 %) отмечается уже на начальных этапах заболевания (таблица). Дальнейшее развитие ДН сопровождается более выраженным повышением концентрации РАІ-1 по сравнению с контролем (таблица).

Среди механизмов прогрессирования ДН большое значение имеют гемодинамические нарушения в почках [2, 3, 6]. Установленные нами изменения резистентности сосудов почек у больных ДН соответствовали данным при изучении морфологии почек умерших пациентов. Наиболее характерными были изменения гломерулярного аппарата клубочка в виде узелковых склеротических изменений капилляров. В стенке капилляров клубочка отмечались отложения эозинофильных гомогенных масс овальной формы, замуровывающих в себе мезангиальные клетки. Увеличиваясь в объеме, гиалиновые массы сдавливают прилежащие к ним капилляры, что приводит к полной облитерации клубочков и развитию капиллярного коллапса. Индекс плотности распределения для крупных сосудов составил $7,0 \pm 0,2$, для мелких артерий $-3,0 \pm 3,3$. Во второй группе умерших вследствие сдавления капилляров клубочков отмечается нарушение кровоснабжения тубулярного аппарата почки, что привело к атрофии и гибели нефротелия канальцев и развитию хронического воспаления ткани, которое завершилось интерстициальным фиброзом. Индекс плотности сосудов в этой группе был достоверно ниже, чем в предыдущей и составлял $4,7 \pm 1,0$ ($P < 0,05$). При этом склероз и гиалиноз крупных артерий приводил к запустеванию мелких перитубулярных капилляров и замещению их соединительной тканью. Индекс плотности распределения был крайне низким $-2,7 \pm 1,1$ ($P < 0,05$) по сравнению с первой группой. Морфологические изменения почечных сосудов в исследуемом материале свидетельствовали о выраженном развитии микро-макроангиопатии, у умерших больных СД были поражены как капилляры клубочков, так и артериолы, и крупные почечные артерии. В клубочках нефрона «гиалинизации» подверглись как афферентные, так и эфферентные артериолы, а также сосуды, снабжающие кровью почечные канальцы, что приводило к сужению их просвета и развитию артериолосклероза. Морфологические изменения в нефроне нашли свое отражение в нарушении NO-синтазной функции клеток почечной ткани. Так, по мере прогрессирования ХБП НАДФН-диафоразная активность эндотелия клубочков и эпителия канальцев снижалась в зависимости от стадии болезни до практически полного ее отсутствия при тяжелой ХПН, сохраняясь в какой-то мере в приносящей и выносящей артериолах. Аналогичные изменения характерны в целом для всего микроциркуляторного русла, а не только для приносящей и выносящей артериол. Одновременно происходит некоторое усиление диафоразной активности на участках соответствующих мест скопления лейкоцитарных элементов. Последнее может свидетельство-

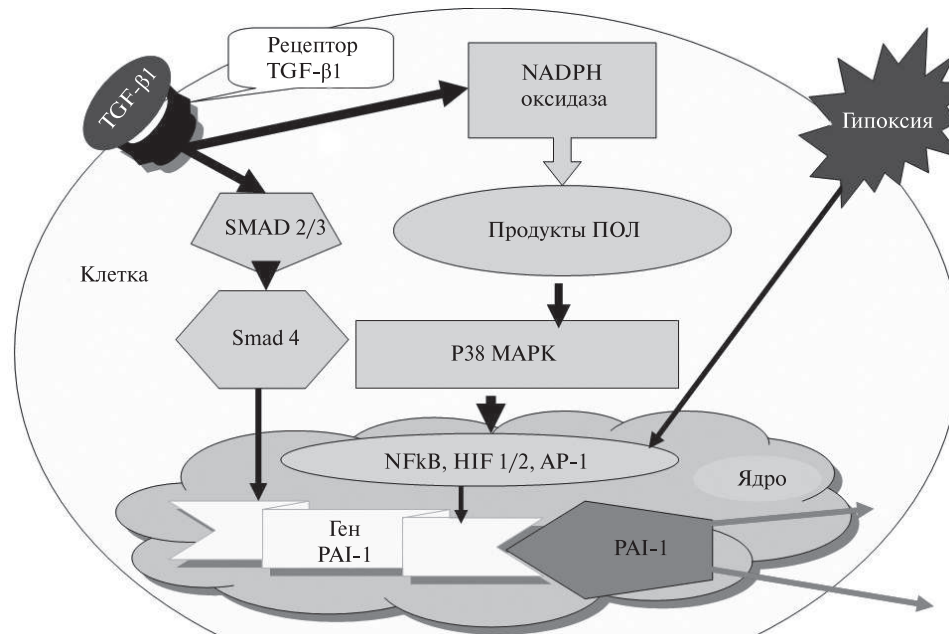


Рис. 1. Механізми стимуляції інгібітора активатора плазміногена 1

вать об активации индуцибельной NO-синтазы на фоне снижения синтеза ее эндотелиальной фракции, что согласуется с полученными нами ранее данными о повышении ее содержания в нейтрофилах больных ДН [10]. Развивающаяся при ДН ишемия паренхимы сопровождалась нарушениями антиоксидантного гомеостаза. У обследованных нами больных антиоксидантная система была угнетена во всех группах. Активность СОД, обеспечивающей инактивацию супероксидного анион-радикала, была снижена на 25,9 % в I группе ($P < 0,05$) и на 33,2 % — во II группе ($P < 0,01$) по сравнению с контрольной. Активность ГПО, восстанавливающей различные органические пероксиды, включая гидропероксиды липидов, у больных всех групп была снижена в сравнении с контролем у больных: в I группе — на 19,3 %, $P < 0,05$; во II группе — на 26,3 %, $P < 0,01$. Активность каталазы и концентрация общих SH-групп были достоверно снижены у всех больных по сравнению с контролем.

В ряде исследований показано, что в то время, как уровень PAI-1 практически не определяется в нормальных почках, содержание РНК PAI-1 или самого белка может существенно повышаться при развитии в них фиброзирующих процессов [16, 35, 46]. Сопоставление изменений концентраций урокиназы и PAI-1 по мере прогрессирования ДН в наших исследованиях показало, что на начальных стадиях заболевания существенно повышаются уровни обоих агентов, но увеличение содержания урокиназы происходит в ответ на повышение PAI-1 и имеет компенсаторный характер. Дальнейшее нарушение баланса между содержанием активаторов плазминогена и PAI-1 играет важную роль в развитии фиброза почек в связи с усиленным отложением фибрина и торможением деградации основных компонентов мезангиального матрикса [4, 17, 18]. Следовательно, наши результаты свидетельствуют о том, что прогрессирование ДН может быть связано с дефицитом фибринолиза — низкими концентрациями активаторов плазмино-

Таблица. Индекс резистентности сосудов почек, концентрация урокиназы и PAI-1 в плазме крови больных ДН

Показатель	I группа	II группа	Контроль
СКФ, мл/мин	110,4 ± 9,4	69,8 ± 6,5*	94,4 ± 7,6
Креатинин плазмы, мкмоль/л	73,4 ± 8,2	128,2 ± 14,3*	68,6 ± 7,4
Концентрация урокиназы, нг/мл	1,58 ± 0,61*	1,42 ± 0,43	1,20 ± 0,41
Концентрация PAI-1, нг/мл	57,1 ± 3,7*	75,6 ± 3,7*	26,7 ± 1,9
Индекс резистентности (RI), у. е.	0,98 ± 0,05	1,58 ± 0,08*	0,58 ± 0,06

Примечание. * — Достоверно по сравнению с контролем.

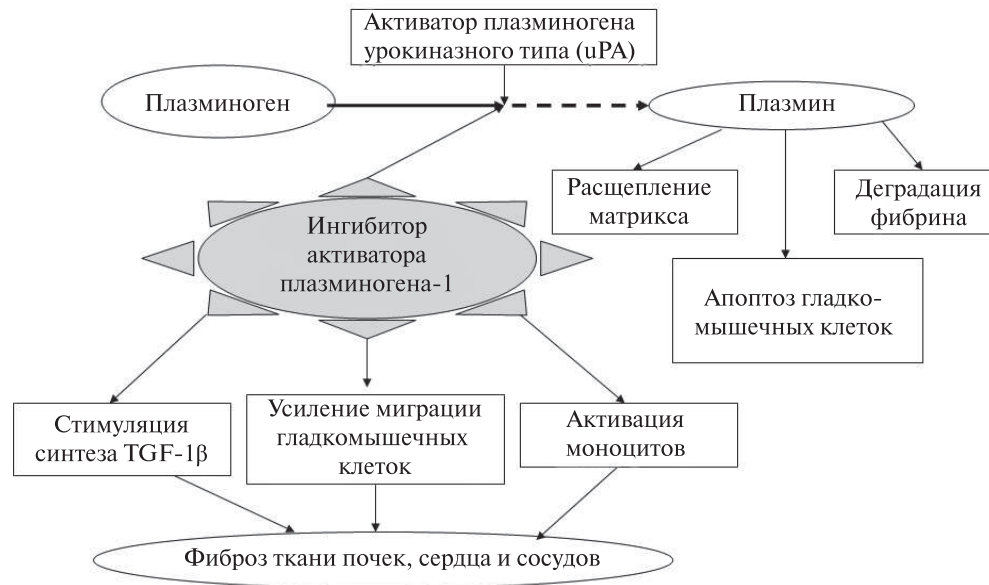


Рис. 2. Роль ингибитора активатора плазминогена-1 в развитии фиброза

гена, в частности урокиназы, и высокой активностью ингибиторов фибринолиза PAI-1.

Известно, что PAI-1 может синтезироваться различными клетками, включая гепатоциты, адипоциты, гломерулярные мезангиальные клетки, гломерулярные эпителиоциты, канальцевые эпителиоциты, сосудистые эндотелиальные клетки, сосудистые гладкомышечные клетки, тромбоциты, моноциты и макрофаги [14, 16, 23]. По нашим данным, особого внимания заслуживает PAI-1-продуцирующая функция моноцитов: ангиотензин II и гликозилированный протеин существенно повышают секрецию PAI-1 моноцитами [23]. Так, концентрация PAI-1 в культуральной среде под влиянием ангиотензина II увеличивалась почти в 9 раз и составляла $(49,8 \pm 3,9)$ нг/мл, а под влиянием гликозилированного белка — в 4,8 раза и составляла $(27,4 \pm 2,6)$ нг/мл (в контроле — $(5,7 \pm 0,8)$ нг/мл). Одновременная инкубация моноцитов с ангиотензином II и гликозилированным белком приводила к еще большему увеличению концентрации PAI-1 в культуральной среде более чем в 11 раз и составляла $(64,8 \pm 5,4)$ нг/мл, что свидетельствует об однонаправленности процесса, хотя механизмы такого воздействия, по-видимому, различны. В экспериментальных работах показано, что ангиотензин II *in vivo* повышает уровень мРНК PAI-1 в почках, этот эффект блокируется антагонистами рецепторов ангиотензина [38, 40]. Гликозилированный белок стимулирует также активность различных факторов роста, наиболее мощным из которых считается TGF- β_1 , однако, появляются данные о том, что в развитии фиброза почек могут играть роль и независимые от TGF- β_1 механизмы. Так, хроническая гипоксия признается одним из определяющих факторов развития фиброза в почках [24]. Хотя уменьшение количества капилляров считается гистопатологическим компонентом тубулоинтерстициального фиброза, продолжаются дебаты относительно того, является

это причиной или следствием фиброгенеза в почках. Полученные нами морфологические данные убеждают, что хроническая гипоксия, связанная с уменьшением количества капилляров, является важным компонентом фиброгенеза в почках. Под влиянием ишемии активируется ядерный фактор транскрипции NF- κ B, который вместе с индуцируемым гипоксией фактором (HIF) и внутриклеточными мессенджерами продуктов ПОЛ связывается с промоторной областью гена PAI-1 и управляет экспрессией PAI-1 [19]. С другой стороны, TGF- β_1 , активированный гликозилированным белком, через систему SMAD также стимулирует транскрипцию гена PAI-1 [29, 30] (рис. 1).

Одним из компонентов интерстициального фиброза, который иллюстрирует появление хронической гипоксии как ключевого профиброзного стимула, является ЭМТ — изменение программы транскрипции гена, которое вызывает появление мезенхимального фенотипа среди эпителиоидных клеток [8, 44]. Недавние исследования показали, что гипоксия может вызвать трансдифференциацию клеток канальцев в миофибробласты, для которых характерна экспрессия мезенхимального маркера, фенотипические изменения и подвижность [33]. Миофибробласты, трансформировавшиеся из клеток канальцев, мигрируют в интерстиций канальцев и стимулируют почечный фиброгенез [44]. Однако механизмы, с помощью которых гипоксия индуцирует ЭМТ, остаются в значительной степени неизвестными. Нарушение баланса между содержанием активаторов плазминогена и PAI-1, безусловно, играет важную роль в ускорении нефросклеротических процессов и прогрессировании ДН, поскольку при высокой секреции последнего создаются благоприятные условия для формирования почечных фибриновых отложений и торможения деградации основных компонентов мезангиального матрикса [7, 36, 41] (рис. 2).

МЕТОДЫ КОРРЕКЦИИ АКТИВНОСТИ PAI-1

Многочисленные средства уменьшают плазменную активность PAI-1 опосредовано. Ингибиторы АПФ [5, 32], блокаторы рецептора ангиотензина [13], антагонисты альдостерона [14], сенсibiliзаторы инсулина (включая агонисты активизированных рецепторов пролифератора пероксисом [13, 41], понижающие липиды средства, включая фибраты [21, 50], статины [42] и антиоксиданты [21, 50] уменьшают экспрессию PAI-1 или *in vivo* или *in vitro*. Влияние ингибиторов АПФ на фибринолитическую систему связано не только с ингибированием ангиотензина, но и с ингибированием расщепления брадикинина, который является мощным стимулятором продукции tPA и улучшает чувствительность к инсулину [7, 21]. Розиглитазон, агонист PPAR γ , уменьшает продукцию PAI-1; этот подавляющий эффект, вероятно, связан с адипонектином, так как эффект был ослаблен у мышей с дефицитом адипонектина [28]. Ингибирование экспрессии PAI-1 средствами, понижающими уровень липидов, возможно, связано с тем, что липопротеины вызывают стимуляцию PAI-1. Ингибиторный эффект статинов на стимуляции PAI-1 может быть опосредован модуляцией *gas*/ERK активности путем ингибирования 3-гидрокси-3-метил-глутарил-КоА-редуктазы, которая приводит к снижению активности TGF- β_1 [42]. Ингибиторный эффект антиоксидантов на PAI-1, вероятно, обусловлен регулирующим воздействием окислительно-восстановительного потенциала на экспрессии гена PAI-1, как описано выше.

Одной из перспективных технологий в настоящее время считается применение моноклональных антител. При назначении антител к PAI-1 усиливается эндогенный фибринолиз в экспериментальных моделях острого тромбоза [22]. Однако описанный в литературе так называемый цитокиновый шторм [49], когда anti-CD28 TGN1412 анти-

тела вызвали массивную полиорганную недостаточность у шести здоровых добровольцев, свидетельствует о том, что необходимы дальнейшие серьезные исследования по использованию такого метода лечения.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Механизм профиброзного действия PAI-1 является комплексным — в дополнение к ингибированию сывороточных протеаз, увеличение его продукции может способствовать рекрутированию моноцитов-макрофагов в интерстиций, а также оказывать прямое влияние на клетки через связывание с рецептором активатора плазминогена урокиназного типа и увеличения транскрипции профиброзных генов. Таким образом, прогрессирование ДН может обуславливаться дефицитом фибринолиза — низкими концентрациями активаторов плазминогена, в частности урокиназы, и высокой активностью ингибиторов фибринолиза, в частности PAI-1. Ремоделирование сосудов при фиброзе почек у больных ДН с преимущественным сужением отводящей артериолы и редуцированием перитубулярного кровотока приводит к интратенальной гемодинамической несогласованности, гипоксии почек и дальнейшей стимуляции выработки PAI-1. Кардиопротективные и ренопротективные свойства ряда препаратов могут быть частично связаны с ингибированием PAI-1. Образование PAI-1 стимулируют кислородные радикалы, поэтому необходимы дальнейшие исследования по определению эффективности антиоксидантов в лечении и профилактике сердечно-сосудистых заболеваний и фиброза почек. Разработка перорального, с высоким средством ингибитора PAI-1 обеспечит потенциально важный фармакологический инструмент для дальнейшего исследования роли PAI-1 и могла бы предложить новую терапевтическую стратегию при болезнях почек и сердечно-сосудистой системы.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Гальчинська В.Ю., Топчий І.І., Семенових П.С. Особливості секреції PAI-1 при діабетичній нефропатії // Укр. журн. нефрології та діалізу. — 2008. — № 2. — С. 11—14.
2. Денисенко В.П., Топчий І.І., Несен А.О., Мазій В.В. Контроль ниркової гемодинаміки у хворих на діабетичну нефропатію методом доплерографії // Укр. журн. нефрології та діалізу. — 2009. — № 1. — С. 11—15.
3. Коркушко О.В., Кулинич Р.Л. Патогенетическая взаимосвязь уровня экскреции альбумина с мочой и параметров внутрпочечной гемодинамики / Мат. наук.-практ. конференції «Метаболічний синдром у практиці терапії». — Харків, 2008. — С. 42—44.
4. Мухина С.А., Степанова В.В., Матвеев М.Ю. и др. Влияние факторов роста (bFGF и PDGF) на секрецию урокиназы гладкомышечными клетками // Вопр. мед. химии. — 1998. — Т. 44, вып.1. — С. 84—90.

5. Семеновых П.С., Топчий И.И., Гальчинская В.Ю. Влияние фармакологической блокады ренин-ангиотензиновой системы на продукцию ингибитора активатора плазминогена 1 типа у больных диабетической нефропатией // Пробл. эндокр. патологии. — 2008. — № 3. — С. 5—8.
6. Синяченко О.В. Ендотеліальна дисфункція судин при гломерулонефриті (клініко-експериментальні дослідження) // Новості медицини і фармації. — 2009. — № 297. — С. 35—37.
7. Топчий И.И. Взаимодействие оксида азота, калликреин-кининовой и плазминоген-плазминовой систем как терапевтическая мишень для лечения и профилактики фиброза при хронической болезни почек // Укр. журн. нефрології та діалізу. — 2007. — № 2. — С. 2—8.
8. Топчий И.И. Эпителиально-мезенхимальная трансформация — фактор развития фиброза при хронической болезни почек у больных сахарным диабетом II типа —

результат дефіцита eNOS и механічного стресса? // Внутр. медицина. — 2007. — № 6. — С. 49—55.

9. *Топчий І.І.* Нейтрофіли и моноциты при повреждении сосудистого эндотелия как звенья единой патогенетической цепи в развитии хронической болезни почек и атеросклероза // Внутр. медицина. — 2008. — № 5—6. — С. 51—59.

10. *Топчий І.І., Щербань Т.Д., Оксененко С.В.* Активность NO-синтаз и агрегационные свойства нейтрофилов у больных хронической болезнью почек в динамике лечения // Укр. журн. нефрології та діалізу. — 2009. — № 1. — С. 39—42.

11. *Топчий І.І., Кондаков І.К., Криворотько Ю.В., Гаргин В.В.* Плотность капилляров, гистохимические особенности распределения NO-синтаз и лейкоцитов в почках больных гломерулонефритом и диабетической нефропатией // Укр. журн. нефрології та діалізу. — 2009. — № 2. — С. 13—18.

12. *Alessi M.-C., Juhan-Vague I.* PAI-1 and the metabolic syndrome links, causes, and consequences // *Arterioscler., Thromb. Vasc. Biol.* — 2006. — Vol. 26. — P. 2200.

13. *Bastard J.P., Pieroni L., Hainque B.* Relationship between plasma plasminogen activator inhibitor 1 and insulin resistance // *Diabetes Metab. Res. Rev.* — 2000. — Vol. 16. — P. 192—201.

14. *Brown N.J.* Modulation of angiotensin II and norepinephrine-induced plasminogen activator inhibitor-1 expression by AT1a receptor deficiency // *Kidney Int.* — 2007. — Vol. 72. — P. 72—81.

15. *Cale J.M., Lawrence D.A.* Structure-function relationships of plasminogen activator inhibitor-1 and its potential as a therapeutic agent. *Curr. // Drug Targets.* — 2007. — Vol. 8. — P. 971—981.

16. *Cesarman-Maus G., Hajjar K.A.* Molecular mechanisms of fibrinolysis // *Br. J. Haematol.* — 2005. — Vol. 129. — P. 307—321.

17. *Chen Y.* Augmentation of proliferation of vascular smooth muscle cells by plasminogen activator inhibitor type 1 // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* — 2006. — Vol. 26. — P. 1777—1783.

18. *Eddy A.A., Fogo A.B.* Plasminogen activator inhibitor-1 in chronic kidney disease: evidence and mechanisms of action // *J. Am. Soc. Nephrol.* — 2006. — Vol. 17. — P. 2999—3012.

19. *Degryse B.* The low density lipoprotein receptor-related protein is a motogenic receptor for plasminogen activator inhibitor-1. // *J. Biol. Chem.* — 2004. — V. 279. — P. 22595—22604.

20. *Evans A.J., Russell R.C., Roche O.* VHL promotes E2 box-dependent E-cadherin transcription by HIF mediated regulation of SIP1 and Snail // *Mol. Cell. Biol.* — 2007. — Vol. 27. — P. 157—169.

21. *Fine L.G., Bandyopadhyay D., Norman J.T.* Is there a common mechanism for the progression of different types of renal diseases other than proteinuria? Towards the unifying theme of chronic hypoxia // *Kidney Int. Suppl.* — 2000. — Vol. 75. — S22—S26.

22. *Fogari R., Zoppi A.* Antihypertensive drugs and fibrinolytic function // *Am. J. Hypertens.* — 2006. — Vol. 19. — P. 1293—1299.

23. *Giezen J.J.* The Fab-fragment of a PAI-1 inhibiting antibody reduces thrombus size and restores blood flow in a rat model of arterial thrombosis // *Thromb. Haemost.* — 1997. — Vol. 77. — P. 964—969.

24. *Galchinskaya V.Yu., Topchiy I.I., Semenovych P.S.* Angiotensin II and glycated protein induce monocyte secretion of PAI-1 in patients with diabetic nephropathy / *World Congress of Nephrology, 2007, Rio de Janeiro, Brazil.* — Book of Abstracts. — M-PO-0638.

25. *Higgins D.F., Kimura K., Bernhardt W.M.* Hypoxia promotes fibrogenesis in vivo via HIF-1 stimulation of epithelial-to-mesenchymal transition // *J. Clin. Invest.* — 2007. — Vol. 117. — P. 3810—3820.

26. *Higgins D.F., Kimura K., Iwano M., Haase V.H.* Hypoxia-inducible factor signaling in the development of tissue fibrosis // *Cell. Cycle.* — 2008. — Vol. 7. — P. 1128—1132.

27. *Hildenbrand R., Gandhari M., Stroebel P., Marx A.* The urokinase-system role of cell proliferation and apoptosis // *Histol. Histopathol.* — 2008. — N 23. — P. 227—236.

28. *Hoffstedt J.* The common -675 4G/5G polymorphism in the plasminogen activator inhibitor-1 gene is strongly associated with obesity // *Diabetologia.* — 2002. — Vol. 45. — P. 584—587.

29. *Hoo R.L.* Adiponectin mediates the suppressive effect of rosiglitazone on plasminogen activator inhibitor-1 production // *Arterioscler., Thromb. Vasc. Biol.* — 2007. — Vol. 27. — P. 2777—2782

30. *Hotz B., Arndt M., Dullat S.* Epithelial to mesenchymal transition: expression of the regulators Snail, Slug and Twist in pancreatic cancer // *Clin. Cancer. Res.* — 2007. — Vol. 13. — P. 4769—4776.

31. *Jiang Z.* Reactive oxygen species mediate TGF- β 1-induced plasminogen activator inhibitor-1 upregulation in mesangial cells // *Biochem. Biophys. Res. Commun.* — 2003. — Vol. 309. — P. 961—966.

32. *Lee E.A.* Reactive oxygen species mediate high glucose-induced plasminogen activator inhibitor-1 up-regulation in mesangial cells and in diabetic kidney // *Kidney Int.* — 2005. — Vol. 67. — P. 1762—1771.

33. *Liu N.* Angiotensin II receptor blockade ameliorates mesangioproliferative glomerulonephritis in rats through suppression of CTGF and PAI-1, independently of the coagulation system // *Nephron Exp. Nephrol.* — 2007. — Vol. 105. — P. 65—74.

34. *Manotham K., Tanaka T., Matsumoto M.* Transdifferentiation of cultured tubular cells induced by hypoxia // *Kidney Int.* — 2004. — Vol. 65. — P. 871—880.

35. *Myohanen H., Vaheeri A.* Regulation and interactions in the activation of cell-associated plasminogen // *Cell. Mol. Life Sci.* — 2004. — Vol. 61. — P. 2840—2858.

36. *Pawlak K., Pawlak D., Mysliwiec M.* Tissue factor and urokinase-type plasminogen activator system are related to the presence of cardiovascular disease in hemodialysis patients // *Thromb. Res.* — 2007. — Vol. 120. — P. 871—876.

37. *Rastaldi M.P.* Epithelial-mesenchymal transition and its implications for the development of renal tubulointerstitial fibrosis // *J. Nephrol.* — 2006. — Vol. 19. — P. 19—27.

38. *Rhyu D.Y.* Role of reactive oxygen species in TGF- β 1-induced mitogen-activated protein kinase activation and epithelial-mesenchymal transition in renal tubular epithelial cells // *J. Am. Soc. Nephrol.* — 2005. — Vol. 16. — P. 667—675.

39. *Rump L.C.* Secondary rise of albuminuria under AT1-receptor blockade — what is the potential role of aldosterone escape? // *Nephrol. Dial. Transplant.* — 2006. — Vol. 11. — P. 1—4.

40. *Schlondorff D.O.* Overview of factors contributing to the pathophysiology of progressive renal disease // *Kidney Int.* — 2008. — Vol. 74. — P. 860—866.

41. *Shaw F.S., Wang X., Tang J.* Angiotensin II activation of the JAK/STAT pathway in mesangial cells is altered by high glucose // *Kidney Int.* — 2002. — Vol. 61. — P. 1605—1616.

42. *Skurk T., Hauner H.* Obesity and impaired fibrinolysis: role of adipose production of plasminogen activator inhibitor-1 // *Int. J. Obes. Relat. Metab. Disord.* — 2004. — Vol. 28. — P. 1357—1364.

43. *Song C.Y.* Lovastatin inhibits oxidized low-density lipoprotein-induced plasminogen activator inhibitor and tran-

sforming growth factor-pl expression via a decrease in Ras/extracellular signal-regulated kinase activity in mesangial cells // *Transl. Res.* — 2008. — Vol. 151. — P. 27—35.

44. *Strutz F., Muller G.A.* Transdifferentiation comes of age // *Nephrol Dial Transplant.* — 2000. — Vol. 15. — P. 1729—1731.

45. *Sun S., Ning X., Zhang Y.* Hypoxia-inducible factor-17 induces Twist expression in tubular epithelial cells subjected to hypoxia, leading to epithelial-to-mesenchymal transition // *Kidney Int.* — 2009. — Vol. 75. — P. 1278—1287.

46. *Vaughan D.E.* PAI-1 antagonists: predictable indications and unconventional applications // *Curr. Drug Targets.* — 2007. — Vol. 8. — P. 962—970.

47. *Vincent S.R., Hope B.T.* Neurons that say NO // *Trends Neuroscience.* — 1992. — Vol. 15, N 3. — P. 108—113.

48. *Wang A.Y., Poon P., Lai F.M., Yu L., Choi P.C., Lui S.F.* Plasminogen activator inhibitor-1 gene polymorphism 4G/4G genotype and lupus nephritis in Chinese patients // *Kidney Int.* — 2001. — Vol. 59. — P. 1520—1528.

49. *Wiman B., Collen D.* Purification and characterization of human antiplasmin, the fast-acting plasmin inhibitor in plasma // *Eur. J. Biochem.* — 1977. — Vol. 78. — P. 19—26.

50. *William E.St. Clair.* The calm after the cytokine storm: lessons from the TGN1412 trial // *J. Clin. Invest.* — 2008. — Vol. 118(4). — P. 1344—1347.

51. *Yoshimoto T.* Antioxidant effect of adrenomedullin on angiotensin II-induced reactive oxygen species generation in vascular smooth muscle cells // *Endocrinol.* — 2004. — Vol. 145. — P. 3331—3337.

I.I. Топчій

РОЛЬ ІНГІБИТОРУ АКТИВАТОРА ПЛАЗМІНОГЕНУ 1 В РОЗВИТКУ ФІБРОЗУЮЧИХ ПРОЦЕСІВ У НИРКАХ ПРИ ЦУКРОВОМУ ДІАБЕТИ 2 ТИПУ

Проаналізовано результати дослідження 212 пацієнтів з різними стадіями діабетичної нефропатії (ДН), у яких вивчали рівень вмісту урокінази та PAI-1 в плазмі. У 18 хворих на ДН, що померли від серцево-судинних ускладнень, вивчали фрагменти нирок, отримані методом автопсії, з визначенням кількості перитубулярних судин у тканинах нирок. В контрольній групі було 20 здорових осіб відповідної статі та віку. Дослідження продемонстрували, що функція нирок послаблюється у разі збільшення вмісту PAI-1 та зменшенні кількості урокінази. До профіброзної дії у цих пацієнтів залучаються моноцити-макрофаги та система NO-синтаз. Деякі препарати для лікування ДН можуть позитивно впливати на активність PAI-1. Оскільки в розвитку ДН значну роль відіграє оксидативний стрес, потрібні подальші дослідження з вивчення стану антиоксидантів у таких хворих.

I.I. Topchii

THE ROLE OF PLASMINOGEN ACTIVATOR INHIBITOR 1 IN DEVELOPMENT OF RENAL FIBROSIS IN TYPE 2 DIABETES MELLITUS

The analysis has been held for the data of investigation of 212 patients with different diabetic nephropathy (DN) stages based on the measurements of blood plasma urokinase and PAI-1 levels. In eighteen DN patients, who died from cardiovascular complications, the post-mortem examinations were made on kidneys fragments with detection of the number of peritubular vessels in the renal tissue. The control group included 20 healthy subjects matched by sex and age. The study showed that deterioration of renal function was accompanied by the elevated PAI-1 and decreased urokinase levels. The monocytes-macrophages and system of NO-synthases were also involved in the profibrosis action in these patients. Some preparations for DN treatment can positively influence on the PAI-1 activity. As oxidative stress plays a great role in the DN development, further investigations of the state of antioxidants in this group of patients are required.