

© Колесник М.О., Дріянська В.Є., Величко М.Б., Драннік Г.М., Непомнящий В.М.,
Савченко В.С., Гайсенюк Ф. З., 2016

УДК: 611–018.74:616.611–002.2–036.12

М.О. КОЛЕСНИК, В.Є. ДРІЯНСЬКА, М.Б. ВЕЛИЧКО, Г.М. ДРАННИК,
В. М. НЕПОМНЯЩИЙ, В.С. САВЧЕНКО, Ф. З. ГАЙСЕНЮК

СУДИННИЙ ЕНДОТЕЛІАЛЬНИЙ ФАКТОР РОСТУ ТА HLA-ФЕНОТИП У ХВОРИХ НА ХРОНІЧНИЙ ГЛОМЕРУЛОНЕФРИТ

M. KOLESNYK, V. DRIYANSKA, M. VELYCHKO, G. DRANNIK,
V. NEPOMNYASCHIY, V. SAVCHENKO, F. GAISENIUK

VASCULAR ENDOTHELIAL GROWTH FACTOR AND HLA-PHENOTYPE IN PATIENTS WITH CHRONIC GLOMERULONEPHRITIS

Державна установа «Інститут нефрології Національної академії медичних наук України»

SI «Institute of Nephrology NAMS of Ukraine»

Ключевые слова: *сосудистый эндотелиальный фактор роста, антигены гистосовместимости, гломерулонефрит, нефротический синдром*

Key words: *VEGF (vascular endothelial growth factor), HLA (human leucocyte antigens), glomerulonephritis, nephrotic syndrom.*

Резюме. *Цель работы – установить особенности сывороточных уровней VEGF у больных хроническим гломерулонефритом с нефротическим синдромом и ассоциативные связи с HLA для определения дополнительных предикторов течения заболевания.*

Материалы и методы: Исследованы распределение HLA-антигенов у больных хроническим гломерулонефритом с нефротическим синдромом (534 пациента) путем типирования лимфоцитов методом Тerasаки и сывороточные уровни VEGF (80 больных) методом ИФА. Диагноз подтвержден морфологически с использованием нефробиопсии.

Результаты. Показано распределение HLA-A, B антигенов в 2 группах больных с разным фоновым уровнем VEGF в сыворотке крови. Выявлены ассоциации некоторых антигенов гистосовместимости с высокими уровнями в крови сосудистого эндотелиального фактора роста.

Заключение. Установлено, что у больных хроническим гломерулонефритом с нефротическим синдромом и фенотипом HLA-A9, A10 (25+26) и B8 высокий уровень VEGF и отсутствие его снижения при лечении глюкокортикоидами (особенно при A10 (25+26) и B8) ассоциируется со стероидорезистентностью.

Summary. *It was to determine associations the serum levels of VEGF and with HLA in patients with chronic glomerulonephritis and nephrotic syndrome (CGN, NS).*

Materials and methods. There was studied the serum levels of VEGF (80 patients) by ELIZA and HLA-antigens distribution in the CGN, NS patients (534) by typing the lymphocytes with the aid of standard microlymphocytotoxic test (Terasaki's test). The diagnosis was confirmed morphologically using by nephrobiopsy.

Results. The distribution of HLA-A, B antigens of the 2 group patients having the CGN, NS with various serum levels of VEGF is shown. Associations of some HLA-antigens and high levels of vascular endothelial growth factor in blood were noted.

Conclusion. High serum level VEGF and HLA-A9, A10 (25+26) and B8 in CGN, NS patients associated with steroidoresistence.

ВСТУП. Сучасні дані свідчать про важливу роль ендотеліальної дисфункції (ЕД) в патогенезі хронічної хвороби нирок: гломерулонефриту з нефротичним синдромом (ХХН: ГН, НС), яка разом з імунологічними механізмами призводить до ушкодження судин нирок та прогресування хвороби [1, 9, 12, 19].

Порушення регуляції або стимуляції процесу ангиогенезу без функціональних потреб організму

призводять до посилення ангиогенної форми ЕД, тому важливу роль відіграють фактори, що продукуються в ендотелії, серед яких привертає увагу судинний ендотеліальний фактор росту VEGF (vascular endothelial growth factor). VEGF впливає не тільки на ендотелій, але й на багато інших процесів – формування лімфатичних судин, пригнічення дендритних клітин, необхідних для клітинної імунної відповіді, стимулювання хемотаксису моноцитів, зниження токсичності ліпопротеїдів низької щільності по відношенню до ендотелію [2, 13, 14]; цікавими є роботи щодо важливої ролі VEGF в патогенезі артеріальної гіпертензії (АГ) [9, 16, 18].

Дріянська Вікторія Євгенівна
kirin@inephrology.kiev.ua

В нирці VEGF експресується подоцитами, стимулює проліферацію/регенерацію ендотелію, що призводить до відновлення гломерулярних та перитубулярних капілярів та зниження площі гломерулярного та інтерстиціального фіброзу. Описано достовірне підвищення рівнів VEGF у хворих на АГ при розвитку нефропатії. Виявлено пряму кореляцію між мікроальбумінурією і рівнем екскреції з сечею молекулярних медіаторів PAI-1, ТФР- α , а також рівнем VEGF і колагену IV типу, що вказує на прогресування ендотеліальної дисфункції і активацію механізмів фіброгенезу, які є ланками процесів ремоделювання мікросудин нирки при гіпертонічній нефропатії [12, 15]. Іншими авторами також встановлено, що екскреція з сечею VEGF у хворих на ХГН була достовірно вища ніж у здорових, і в динаміці прогресування тубулоінтерстиціальних змін показник VEGF знижується, що також свідчить про участь VEGF у патогенезі ХГН [1].

Для нашого дослідження дуже важливим є той факт, що ген VEGF локалізований в 6-й хромосомі, так само як і гени головного комплексу гістосумісності HLA (human leucocyte antigens) [14], однією з головних фізіологічних функцій яких є регуляція імунної відповіді.

Рядом досліджень показано, що наявність того чи іншого фенотипу системи HLA визначає схильність до багатьох патологій, в тому числі захворювань нирок та варіантів гломерулонефриту, відповідної реакції на лікування [4, 7, 8]. В той же час, у формуванні імунної відповіді окрім генів головного комплексу гістосумісності (HLA) важливе місце займають поліморфні гени цитокінів, що розміщені на 5 та 6 хромосомах людини, і актуальними є дослідження цих взаємозв'язків [6, 10].

МЕТА РОБОТИ: визначення особливостей сироваткових рівнів VEGF і асоціативних зв'язків з HLA як додаткових предикторів перебігу ХГН, НС.

МАТЕРІАЛ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ. Рівні VEGF в сироватці крові 80 хворих на ХГН, НС (ХХН I-III ст.) визначали на аналізаторі «SunRise TouchScreen» з використанням ІФА і тест-систем DRG (США); група порівняння - 25 здорових донорів.

HLA визначали за допомогою стандартного мікролімфоцитотоксичного тесту на планшетах ТераСакі з застосуванням спеціальної панелі анти-HLA сироваток (20 антигенів локусу А, 31 – В і 9 – DR) у пацієнтів з ХХН I-III ст. (264 пацієнта) та V ст. (270 пацієнтів), хворих на ХГН, НС і 350 здорових осіб (група контролю). Достовірність різниці частоти визначення HLA-антигенів, що порівнювалися, оцінювали за допомогою критерію χ^2 -квадрат для таблиць 2x2.

Всім пацієнтам було проведено клінічне і лабораторне обстеження, результатом якого стало підтвердження діагнозу ХХН I-III ст. первинного гломерулонефриту з нефротичним синдромом. Лабораторні дослідження проводились згідно стандартних методик в клінічній лабораторії інституту.

Хворі, які були обстежені у рамках даного дослідження, спостерігались у клініці, отримуючи загальноприйняте необхідне щодо їх стану лікування.

Всім хворим з НС та морфологічно встановленим типом гломерулонефриту була призначена імунотропна терапія згідно Протоколів лікування хворих на ХГН з НС і рекомендацій KDIGO 2012.

Протягом початкових 8-12 тижнів раз на 2 тижні оцінювали рівень добової протеїнурії, протеїнемії, функцію нирок. При відсутності зниження протеїнурії до субнефротичного рівня між 12-16 тиж. лікування пацієнт визначався гормонрезистентним. Ефективність лікування для всіх хворих на ХГН визначалась як повна клініко-лабораторна ремісія (ПКЛР) при зниженні добової протеїнурії <200 мг/д, часткова клініко-лабораторна ремісія (ЧКЛР) при зниженні добової протеїнурії <3,5 г/добу. Якщо при проведенні лікування у пацієнтів не відмічалось зниження протеїнурії <3,5 г/д, або відмічалось погіршення функції нирок – перебіг захворювання вважали торпідним. Це слугувало показанням до перегляду програми лікування.

Результати обстеження хворих на ХХН V ст., в анамнезі яких був ХГН з НС, оцінювали ретроспективно.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ОБГОВОРЕННЯ. У хворих на ХГН, НС виявлено підвищення в сироватці крові середніх рівнів VEGF - 236,6 [194; 294,3] порівняно з 96,4 [16; 3,5] пкг/мл у групі контролю ($p < 0,001$); у пацієнтів з досягнутою клініко-лабораторною ремісією (КЛР) під впливом імунотропної терапії відбувалось його достовірне зниження ($p < 0,001$) до норми ($146,1 \pm 14,3$ пкг/мл), на відміну від осіб з ТП ($278,0 \pm 34,1$ пкг/мл, $p = 0,897$). При досягненні КЛР рівень показника був > 220 пкг/мл у $15 \pm 3,6\%$ хворих, а у разі відсутності ефекту лікування – у $70 \pm 4,5\%$ ($t = 9,4$, $p < 0,05$); середній рівень VEGF при ТП з персистуванням НС достовірно перевищував як норму ($p = 0,006$), так і показники при КЛР ($p = 0,012$). Тому, можна вважати високий рівень VEGF в крові, що не знижується під впливом терапії, прогностонегативним маркером.

Зважаючи на це, представляють інтерес отримані дані імуногістохімічних досліджень щодо рівнів експресії VEGF у нирках. VEGF виявлявся в цитоплазмі подоцитів, епітелії проксимальних і дистальних звивистих каналців та сполучних трубочок. Проте рівень подоцитарної експресії VEGF суттєво відрізнявся при непроліферативному і проліферативному гломерулонефриті з НС. Так, середній бал подоцитарної експресії VEGF у контролі, при хворобі мінімальних змін, фокальному сегментарному гломерулосклерозі (по за межами сегментарних змін) та мембранозній нефропатії становив: $2,5 \pm 0,6$, $2,3 \pm 0,5$, $2,0 \pm 0,4$ та $2,3 \pm 0,5$ відповідно, проти $1,6 \pm 0,7$ та $1,5 \pm 0,9$ при ІgA-нефропатії та люпус-нефриті відповідно ($p = 0,005$). Спостерігалась негативна кореляція між експресією VEGF і ступенем гломерулярного ушкодження (ендокапілярної

проліферації) при проліферативному гломеруло-нефриті ($\tau=-0,40$; $p=0,03$).

Для аналізу асоціативних зв'язків з HLA-фенотипом хворі були розподілені наступним чином – в 1 гр з найбільш високою продукцією цього цитокіну за рівнем у крові (>220 пкг/мл, що перевищує норму більше ніж в 2 рази) – увійшло 43 хворих проти 37 з більш низьким рівнем (2 гр). Різниця показника VEGF між групами достовірна – відповідно, 258 [237,3; 295] проти 163,4 [120,0; 192,3] ($p<0,001$).

Антиген A9 не зустрічається у 2 групі, тому різниця між групами достовірна (табл. 1). Аналіз рівнів VEGF у носіїв антигену також виявив достовірно вищий середній показник порівняно з хворими без A9 – відповідно, $249,7\pm 6,3$ проти $215,7\pm 8,9$ пкг/мл ($p=0,003$). Хоча частота A9 в 1 гр. не відрізнялась

від групи контролю та всіх протипованих хворих на ХГН I-III ст. ($n=264$), можна було б вважати, що незалежно від асоціації з хворобою носії HLA-A9 здатні до високої продукції VEGF. Але, якщо розглядати A9 як антиген, складовою якого є A23 і A24, які обумовлюють високий відносний ризик ХГН, НС [5], то виявлені асоціації між наявністю A9 в фенотипі та високим рівнем VEGF саме у наших пацієнтів є важливими.

Частота антигену A10 (25+26) в 1 гр майже в 2 рази перевищувала показник у 2 групі ($p=0,011$) і достовірно відрізнялась від всіх хворих на ХГН (табл. 1) та здорових ($p<0,001$), так само як і його складової HLA-A25, оскільки її частота у разі найбільш високого рівня VEGF перевищувала таку у групі порівняння в 5 разів порівняно з групою контролю ($p=0,008$) (табл. 1).

Таблиця 1

Частота HLA-аг локусу А у хворих на ХГН, НС з найбільш високими рівнями VEGF в крові (1 гр) в порівнянні з такою у всіх пацієнтів (3) та хворих з менш високою (2 гр) продукцією цитокіну

HLA-A	частота аг (%) у здорових n=350	частота аг (%) у хворих n=264	RR (P 3-2)	частота аг (%) в 1 гр n=43	P 5-3	частота аг (%) в 2 гр n=37	P 7-3	P 5-7
1	2	3	4	5	6	7	8	9
A1	28,0	25,7	0,89	18,6	$p=0,402$	10,8	$p=0,992$	$p=0,505$
A3	17,1	12,5	0,69	2,3	$p=0,044$	24,3	$p=0,118$	$p=0,007$
A9	20,0	11,3	0,51 ($P=0,005$)	16,3	$p=0,897$	0	$p=0,009$	$p=0,014$
A 10 (25+26)	17,1	14,0	0,80	58,1	$p<0,001$	28,0	$p=0,100$	$p=0,011$
A19 (30+33)	4,8	4,1	0,86	9,3	$p=0,100$	24,3	$p=0,064$	$p=0,133$
A23	2,3	7,5	3,48 ($p=0,004$)	7,0	$p=0,742$	19,0	$p=0,068$	$p=0,204$
A24	6,3	13,2	2,27 ($P=0,005$) ^	21,0	$p=0,328$	14,0	$p=0,803$	$p=0,564$
A25	9,1	7,9	0,86	28,0	$p=0,002$	5,4	$p=0,928$	$p=0,015$
A28	8,0	15,1	2,05 ($P=0,009$) ^	25,6	$p=0,191$	29,7	$p=0,083$	$p=0,873$
B8	13,4	28,7	2,56 ($p<0,001$) ^	39,5	$p=0,402$	16,2	$p=0,140$	$p=0,039$
B38	0,9	4,9	5,97 ($p=0,004$)	7,0	$p=0,764$	5,4	$p=0,857$	$p=0,865$
B41	0,9	4,5	5,5 ($p=0,007$)	11,6	$p=0,181$	10,8	$p=0,290$	$p=0,811$
B44	0,3	6,8	24,32 ($p<0,001$)	14,0	$p=0,216$	29,7	$p<0,001$	$p=0,151$

Розподіл хворих на групи за наявністю A10 (25+26) (I – 35 хв.) та без нього (II – 45 хв.) продемонстрував достовірне підвищення середніх рівнів VEGF у носіїв антигену A10 – відповідно: 246,8 [157,4; 268,3] проти 204,1 [171,4; 242,8] ($p=0,042$). У пацієнтів, в фенотипі яких зустрічався A25 як складова антигену A10, рівень VEGF був також більш високим - $255,9\pm 15,7$ проти $210,8\pm 8,9$ пкг/мл ($p=0,035$).

За нашими даними, наявність в HLA антигенів A10, B41 та B51, відноситься до найбільш прогностично негативних, асоціюючих з розвитком ХГН V ст. (табл. 2). Протекторами виступають A19, 24, 26, 34 і B12, 16 ($p=0,003$).

Виявлену асоціацію прогнозонегативного для функції нирок A10 (25+26) з більш високою продукцією судинного фактору росту в периферичній крові пацієнтів можна вважати одним із важливих для перебігу ХГН факторів.

HLA-A3 рідше виявляється при високих рівнях VEGF ($p=0,007$), відносний рівень хворих з A3 в цій групі достовірно відрізняється від показника для всіх хворих на ХГН (табл. 1). Рівень цього медіатора у носіїв A3 (I гр) достовірно нижче, ніж у інших хворих (II гр) - 175,6 [114,9; 213] проти 231,2 [179,7; 263,2] ($p=0,017$), тобто антиген A3 виступає додатковим прогностичним маркером менш високого рівню судинного фактору росту в крові, що є позитивним для хворих на ХГН, НС.

За локусом HLA-B виявлено достовірно більшу частоту наявності B8 в фенотипі хворих з найвищими рівнями VEGF (1 гр) – майже у 40% порівняно з 16% у пацієнтів 2 гр. ($p=0,039$) (табл. 1), а також з 13% у групі контролю ($p=0,001$). Розподіл хворих на групи залежно від того, чи є антиген B8 складовою фенотипу, показав, що рівень VEGF у осіб з цим антигеном (I гр) достовірно вище, ніж у інших хворих (II гр) - $244,7\pm 11,5$ проти $210,7\pm 10,1$ пкг/мл ($p=0,031$).

Таблиця 2

Частота розподілу HLA-A, B антигенів у хворих на ХХН V ст., ГН з НС, відносний та атрибутивний ризик розвитку захворювання

ХХН V ст., ГН, НС						
ЛОКУС А						
HLA-A	п-аг контроль (N=350)	п-аг хворі (N=270)	частота аг (%) у здорових	частота аг (%) у хворих	RR / p	σ
A1	98	55	28,0	20,4	0,66	-0,56
A2	173	132	49,4	48,9	0,98	-0,02
A3	60	60	17,1	22,2	1,38	0,06
A9	70	71	20,0	26,3	1,43	0,08
A10	60	93	17,1	34,4	2,54 / p<0,001	0,21
A11	57	34	16,3	12,6	0,74	-0,05
A19	17	0	4,8	0	P<0,001	
A23	8	7	2,3	2,6	1,11	0,003
A24	22	2	6,3	0,7	0,11 / p<0,001	-0,06
A25	32	14	9,1	5,2	0,54	-0,04
A26	22	5	6,3	1,8	0,28 / p=0,008	-0,05
A28	28	26	7,9	9,6	1,23	0,02
A34	6	0	1,7	0	P=0,042	
B5	56	48	16,0	17,2	1,09	0,01
B7	73	56	20,9	20,7	0,99	-0,001
B8	47	32	13,4	11,9	0,87	-0,02
B12	73	31	20,9	11,5	0,49 / p=0,002	-0,26
B13	61	44	17,4	16,3	0,92	-0,01
B14	25	34	7,1	12,6	1,87	0,06
B15	34	16	9,7	5,9	0,59	-0,04
B16	33	9	9,4	3,3	0,33 / p=0,003	-0,07
B17	50	32	14,3	11,9	0,81	-0,03
B18	29	35	8,3	12,9	1,65	0,05
B21	20	23	5,7	8,5	1,54	0,03
B22	18	8	5,1	2,9	0,56	-0,03
B27	29	29	8,3	10,7	1,33	0,03
B35	60	31	17,1	11,5	0,63	-0,07
B41	3	22	0,9	8,2	10,27 / p<0,001	0,07
B51	5	25	1,4	9,3	7,04 / p<0,001	0,08

При аналізі інших цитокінів нами виявлено, що HLA-B8 асоціює також з високим рівнем прозапального MCP-1 та більш низьким, ніж у інших хворих, протизапального IL-4. Так, частота антигену B8 в групі з його найвищими рівнями (17 хворих) складає 71% порівняно з 27% у інших 22 об-

стежених пацієнтів (p=0,021), так само як і з 13,4% у здорових (p<0,001). З іншого боку, його частота в групі найбільш високих рівнів протизапального IL-4 (40 хворих) достовірно нижча, ніж у решти 32 обстежених за цим інтерлейкіном – відповідно, 30,0 проти 58,7% (p=0,026).

Отримані дані дуже цікаві, оскільки антиген В8, за нашими даними, обумовлює не тільки відносний ризик захворювання на ХГН, НС (продемонстрований також Rashid H.U. et al. [17]), але й

стероїдрезистентність (табл. 3). А на думку деяких дослідників, гломерулонефрит може мати спадкове походження, обумовлене саме В8 [11].

Таблиця 3

Відносний (RR) та атрибутивний ризик (σ) в групах стероїдчутливих (СЧ) та -резистентних (СР) хворих на ХГН, НС, за даними розподілу HLA-A, В антигенів

HLA-A, B	п-аг контроль n=350	п-аг СЧ хворі (64)	Частота Аг (%) у здорових	Частота Аг (%) у СЧ хворих	RR/ p	σ
A11	57	20	16,3	31,25	2,34/ p=0,014	0,18
A23	8	8	2,3	12,5	6,10/ p=0,005	0,11
A28	28	23	8,0	35,9	6,48/ p<0,001	0,3
A30	2	4	0,6	6,2	11,61/ p=0,026	0,06
B8	47	20	13,4	31,2	2,90 P=0,002	0,21
B14	25	17	7,1	26,6	4,70/ p<0,001	0,21
B38	3	4	0,8	6,2	7,70/ P=0,046	0,05
B41	3	8	0,8	12,5	16,53 / p<0,001	0,12
B44	1	11	0,3	17,2	49,98 / p<0,001	0,12
B51	5	5	1,4	7,8	5,80/ P=0,036	0,06
A28	28	9	8,0	23,7	3,58/ p=0,018	0,17
A30	2	3	0,6	7,9	14,96/ P=0,041	0,07
B8	47	10	13,40	38,5	4,03/ P=0,008	0,29
B41	3	5	0,8	13,2	17,53/ P=0,003	0,10
B44	1	9	0,3	23,7	108,56/ P<0,001	0,24

Таким чином, у хворих на ХГН, НС високий рівень в крові VEGF, який не знижується під впливом терапії, є предиктором резистентності до неї та ТП захворювання. Найбільш висока продукція VEGF відмічена у хворих з антигенами HLA-A9 (в складі якого обумовлюючи атрибутивний ризик ХГН А23 та А24), А 10 (25+26) (що асоціює з розвитком ХГН) і В8 (обумовлює відносний ризик ХГН і торпідний перебіг через гормонрезистентність). Антигени, що обумовлюють ризик захворювання на ХГН та його етіологічну фракцію – А23, 24, 28 – не виявили асоціацій з VEGF (хоча перші два є складовими А9, у якого виявлена асоціація з високим рівнем цього медіатора).

ВИСНОВОК. У хворих на ХГН, НС з фенотипом HLA-A9, А10 (25+26) та В8 встановлений досто-

вірний зв'язок з наявністю високого рівня VEGF, а відсутність його зниження під впливом лікування глюкокортикоїдами (особливо за наявності А10 (25+26) та В8) асоціюється зі стероїдорезистентністю.

ЛІТЕРАТУРА:

1. *Бобкова И. Н.* Клиническое значение определения в моче маркеров эндотелиальной дисфункции и факторов ангиогенеза в оценке тубулоинтерстиционального фиброза при хроническом гломерулонефрите / И. Н. Бобкова, Л. В. Козловская, А. С. Рамеева, В. А. Варшавский, Е. П. Голицина. - *Терапевтический архив.* – 2007. - № 6. - С. 10-15.
2. *Гавриленко Т. И.* Сосудистый эндотелиальный фактор роста в клинике внутренних заболеваний

- ний и его патогенетическое значение / Т. И. Гавриленко, Н. А. Рыжкова, А. Н. Пархоменко // Украинський кардіологічний журнал. — 2011. — № 4. — С. 87-95.
3. Зарецкая Ю. М. Клиническая иммуногенетика / Ю. М. Зарецкая // М. : Медицина, 1983. — 103 с.
 4. Колесник М. О. Асоціації особливостей HLA-фенотипу та чутливістю до лікування кортикостероїдами у хворих на хронічний гломерулонефрит з нефротичним синдромом / М. О. Колесник, Г. М. Драннік, В. Є. Дряньська, О. П. Петрина, М. Б. Величко // Украинський журнал нефрології та діалізу. — 2013. - № 1 (37). — С. 37-45.
 5. Колесник М. О. HLA-фенотип у хворих на хронічний гломерулонефрит з нефротичним синдромом / М. О. Колесник [та ін.] // Журнал НАМН України. — 2014. - Т. 20, № 2. — С. 206-211.
 6. Коненков В. И. Структурные основы и функциональная значимость аллельного полиморфизма генов цитокинов человека и их рецепторов / В. И. Коненков, М. В. Смольникова // Медицинская иммунология. - 2003. - Т. 5, № 1-2. - С. 11-28.
 7. Короткова П. Ю. Иммуногенетический анализ вариантов клинического течения и прогноза хронического гломерулонефрита в Западной Сибири / П. Ю. Короткова, М. Ф. Валентик, Е. А. Мовчан, В. С. Максимов [и др.] // Терапевтический архив. - 2006. - № 8. - С. 73-79.
 8. Лутай М. І. Імунопатологічні реакції та імуногенетичні чинники при ішемічній хворобі серця / М. І. Лутай, Т. І. Гавриленко, Ж. М. Мінченко [и др.] // Журнал АМН України. - 2010. - Т. 16, № 2. — С. 245-261.
 9. Мангилева Т. А. Система сосудистого эндотелиального фактора роста и артериальная гипертензия / Т. А. Мангилева // Серце і судини. - № 4. — 2012. — С. 107-115.
 10. Сенников С. В. Роль альтернативного сплайсинга генов цитокинов в формировании полиморфной структуры цитокиновой сети / С. В. Сенников, А. Н. Силков, В. А. Козлов // Медицинская иммунология. - 2001. - Т. 3, № 3. - С. 389-400.
 11. Шестаков А. Е. Исследование ассоциации ряда генов-кандидатов с хроническим гломерулонефритом : автореф. дис. ... к. б. н. : 03. 02. 07. - Генетика / А. Е. Шестаков ; Гос. НИИ генетики и селекции пром. микроорганизмов. — М., 2006. — 28 с.
 12. Ayerden E. F. The relationship between vascular endothelial growth factor (VEGF) and microalbuminuria in patients with essential hypertension / E. F. Ayerden, E. Haksun, D.B. Ulver et al. // Intern. Med. — 2008. — 47(17). — 1511-1516
 13. Coultas L. Endothelial cells and VEGF in vascular development / L. Coultas, K. Chawengsaksophak, J. Rossant // Nature. — 2005. — 438, № 7070. — P. 937-945.
 14. Ferrara N. Vascular endothelial growth factor / N. Ferrara // Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol. — 2009. — 29. — 789-791.
 15. Kubisz P. Circulating vascular endothelial growth factor in the normo- and/or microalbuminuric patients with type 2 diabetes mellitus / P. Kubisz, P. Chudэ, J. Stasko et al. // Act. Diabetol. — 2010. — Vol. 47 (2). — P. 119-124.
 16. Palmirotta R. VEGF-A gene promoter polymorphisms and microvascular complications in patients with essential hypertension / R. Palmirotta, P. Ferroni, G. Ludovici et al. // Clin. Biochem. — 2010. — 43(13-14). — 1090-1095.
 17. Rashid H. U. The association of HLA and other genetic markers with glomerulonephritis / H. U. Rashid [et al.] // Human Genetics. — 1983. - 63. - P. 38-44.
 18. Siervo M. Angiogenesis and biomarkers of cardiovascular risk in adults with metabolic syndrome / M. Siervo, D. Ruggiero, R. Sorice et al. // J. Intern. Med. — 2010. — 268 (4). — 338-47.
 19. Watts G. F. Vascular function of the peripheral circulation in patients with nephrosis / G. F. Watts, S. Herrmann, G. K. Dogra et al. // Kidney Int. - 2001. - 60. - P. 182-189.

Надійшла до редакції 27.06.2016

Прийнята до друку 02.08.2016