

61 (6): 659–666.

71. *Sperl B, Ruitenbeek W, Trijbels JM* et al. Mitochondrial myopathy with lactic acidemia, Fanconi–De Toni–Debre syndrome and disturbed succinat: cytochrome C oxidoreductase activity. *Eur J Pediatr* 1998; 147 (4): 5: 418–421.

72. *Strzelecki T, McGraw BR, Scheid CR, Menon M*. Effect of oxalate on function of kidney mitochondria. *Source J Urol* 1989 Feb; 141 (2): 423–427.

73. *Szabolcs MJ, Seigle R, Shanske S* et al. Mitochondrial DNA deletion cause of chronic tubulointerstitial nephropathy. *J Kidney Int* 1994; 45: 1388.

74. *Takebayashi S, Kaneda K*. Mitochondrial derangement: possible initiator of microalbuminuria in NIDDM. *J Diabet Complications* 1991 Apr-Sep; 5 (2–3): 104–106.

75. *Thamilselvan S, Selvam R*. Effect of vitamin E and mannitol on renal calcium oxalate retention in experimental nephrolithiasis. *Source Indian J Biochem Biophys* 1997 Jun; 34 (3): 319–323.

76. *Tune BM, Hsu CY*. Toxicity of cephaloridine to carnitine transport and fatty acid metabolism in rabbit renal cortical mitochondria: structure-activity relationships. *J Pharmacol Exp Ther* 1994; 270:

873–880.

77. *Van den Ouweland JM, Maechler P, Wollheim CB, Attardi G, Maassen JA*. Functional and morphological abnormalities of mitochondria harbouring the tRNA (Leu) (UUR) mutation in mitochondrial DNA derived from patients with maternally inherited diabetes and deafness (MIDD) and progressive kidney disease. *Source Diabetologia* 1999 Apr; 42 (4): 485–492.

78. *Walker PD, Barri Y, Shab SV*. Oxidant mechanisms in gentamicin nephrotoxicity. *Source Ren Fail* 1999 May-Jul; 21 (3–4): 433–442.

79. *Zeviani M*. Nucleus-driver mutations of human mitochondrial DNA. *Ibid*: 456–471.

## Ангиотензин II – современное представление о патогенезе нефросклероза (Обзор литературы)

**С.С. Паунова**

**Российский государственный медицинский университет, г. Москва**

### Angiotensin II – current opinion about contribution to renal scar formation

**S.S. Paunova**

*Ключевые слова: ангиотензин II, нефросклероз, ингибиторы АПФ, АПГ-, АПГ-рецепторы.*

В конце XX века исследования различных видов повреждения почечной ткани показали, что применение ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента (иАПФ) или антагонистов ангиотензина I (АПГ) оказывает влияние на прогрессирование болезней почек, уменьшая протеинурию, инфильтрацию ткани почек воспалительными клетками и соответственно замедляя развитие фиброза [1, 13, 27, 41].

Сегодня не вызывает сомнения, что иАПФ представляют собой некий «золотой стандарт» в области лечения нефропатий, направленного на более длительное сохранение почечных функций, особенно при хронической почечной недостаточности (ХПН) [2, 3, 23, 35].

В последнее время классическое представление об ангиотензине II (ANGII) как о вазоактивном соединении, участвующем в регуляции местной и системной гемодинамики, расширяется за счет данных, подтверждающих роль ANGII как истинного цитокина в развитии почечной патологии [10, 32, 39]. Исследования G. Wolf, E.G. Neilson (1993), J. Egido (1996) и др. показали, что ANGII представляет собой фактор роста почки,

регулирующий рост клеток, синтез и деградацию внеклеточного матрикса [10, 26, 32, 39].

Прогрессирование всех почечных болезней характеризует одна общая черта – клеточная пролиферация, накопление внеклеточного матрикса (ЕСМ) и последующее сморщивание ткани [15]. При этом гломерулосклероз и фиброз интерстиция являются ключевыми элементами в развитии терминальной стадии почечной недостаточности. Исследования последних лет указывают на возможность двойной регуляции процесса фиброгенеза. С одной стороны, ANGII обладает просклеротическим действием, участвуя в синтезе хемотаксических факторов, таких, как моноцитарный хемоаттрактивный протеин-1 (MCP-1) [16]. С другой стороны, процесс склерозирования зависит от интенсивности высвобождения ряда биологически активных факторов, включающих трансформирующий фактор роста-β (TGF-β) [6] и ингибитор активации плазминогена-1 (PAI-1).

В развитии гломерулосклероза основную функцию выполняют мезангиальные клетки. Согласно данным

**Адрес для переписки:** 119991, г. Москва, Ломоносовский пр., 2/62. Научный центр здоровья детей РАМН  
**Телефон:** 133-34-39. Паунова С.С.

ряда исследований [6, 10, 21], существует тесная взаимосвязь между ANGII и TGF- $\beta$  в регуляции накопления мезангия. Нарастание мезангиального матрикса в основном регулируется TGF- $\beta$ . Однако ANGII также регулирует рост мезангиальных клеток, оказывая влияние на их пролиферацию или гипертрофию в зависимости от баланса между факторами роста. Кроме этого, ANGII увеличивает экспрессию и синтез белков ECM, таких, как фибронектин, ламинин и коллаген [10]. Исследования культуры мезангиальных клеток показали, что ANGII увеличивает экспрессию TGF- $\beta$  в матричной РНК и превращение ее в активную форму. При этом антитела, нейтрализующие действие TGF- $\beta$  значительно снижают продукцию внеклеточного матрикса, вызванную ANGII. В эксперименте на животных систематическое введение ANGII здоровым крысам приводило к повышению гломерулярного TGF- $\beta$  [6] и, наоборот, длительное применение TGF- $\beta$  вызывало у них повышение тканевого уровня ANGII, гипоксию и почечный фиброз [18], что еще раз указывает на тесное взаимодействие систем ANGII и TGF- $\beta$ .

Хорошо известно, что тубулоинтерстициальные нарушения скорее приводят к недостаточности почечных функций, чем гломерулосклероз. Развитие интерстициального нефрита подразумевает несколько стадий: воспаление, пролиферацию интерстициальных фибробластов, распространение интерстициального внеклеточного матрикса, приводящее к фиброзу [11]. ANGII участвует в этом процессе, вызывая фенотипические изменения фибробластов, превращая их в миофибробласты ( $\alpha$ -гладкомышечные актин-позитивные клетки). Пролиферирующие активизированные фибробласты могут занимать перигломерулярные и перитубулярные пространства, способствуя отложению матрикса в тубулоинтерстициальной зоне. Это подтверждают данные эксперимента на крысах, когда при длительном введении животным ANGII у них развивалась атрофия и дилатация канальцев, образование цилиндров, инфильтрация ткани моноцитами и фиброз интерстиция с отложением в нем коллагена IV типа [14]. Культуры фибробластов почечного интерстиция также имеют рецепторы к АТІ. Поэтому после введения ANGII происходит ускорение клеточной пролиферации, экспрессия и синтез белков внеклеточного матрикса, таких, как фибронектин, регулируемый TGF- $\beta$  [21, 32]. Также известно, что тромбоцитарный фактор роста (ВВ) и TGF- $\beta$  приводят к трансформации фибробластов в миофибробласты [8, 36]. При этом присутствие миофибробластов в интерстиции тесно коррелирует с распространенностью тубулоинтерстициального склероза и прогнозом состояния функций почек при гломерулонефрите [4, 20].

Канальцевые клетки также играют ключевую роль в патогенезе интерстициального фиброза. Их деятельность может быть стимулирована выбросом пептидов (ANGII, факторы роста, цитокины) из поврежденной гломерулы. Также эти клетки отвечают за протеинурию, производя ряд провоспалительных и профибротических медиаторов, так же как и внеклеточный матрикс [20, 24]. Крысы с интенсивной протеинурией отличаются повышением активности АПФ и, как следствие, увеличением местного синтеза ANGII, преимущественно происходящего в проксимальных канальцах [17]. Это

дает основание предположить стимулирующее влияние протеинурии на тканевую часть ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС), которая может быть вовлечена в тубулоинтерстициальное поражение почек, ассоциированное с протеинурией.

Не менее важными являются исследования последних лет, указывающие на ингибирующее влияние фактора роста соединительной ткани (СТGF) на профибротическую активность TGF- $\beta$ . СТGF представляет собой профиброгенный цитокин, вырабатываемый большим количеством клеток, например мезангиальными и тубулярными эпителиальными. Это происходит под воздействием различных стимулов, например глюкозы. Этот новый фактор роста, тесно связанный с TGF- $\beta$ , усиливает продукцию матрикса и обнаруживается в  $\alpha$ -гладкомышечных актин-позитивных клетках. По-видимому, он играет существенную роль в развитии и прогрессировании гломерулосклероза и тубулоинтерстициального фиброза [12, 21].

Инфильтрация гломерул и интерстиция мононуклеарами считается наиболее серьезным поражением почечной ткани и, главным образом, влияет на исход необратимых структурных изменений [7, 15, 21]. Ряд исследований подтверждает возможность вовлечения ANGII в воспалительный процесс при нефропатиях. Он активизирует воспалительные клетки путем непосредственного хемотаксиса и продукции провоспалительных медиаторов, включающих MCP-1 и TGF- $\beta$ . Фармакологическая блокада РААС уменьшала инфильтрацию тканей воспалительными клетками в ряде экспериментальных моделей повреждения почек [27, 29, 41]. Системное введение ANGII нормальным крысам приводило к мононуклеарной инфильтрации гломерул и интерстиция [14, 29]. У этих животных отмечалось также повышенное содержание остеопонтина, молекул хемотаксиса и адгезии макрофагов [42] и гломерулярного хемокина RANTES, в основном содержащегося в эндотелиальных клетках [40].

В культуре мезангиальных клеток и мононуклеаров ANGII действует как потенциальный активатор в большей степени MCP-1, который считается ключевым медиатором моноцитарной инфильтрации среди хемокинов [25, 28, 33]. Так, в эксперименте повреждение почечной ткани приводило к однонаправленному повышению выработки MCP-1 и мононуклеарной инфильтрации. Оба процесса существенно замедлялись при лечении животных ингибиторами АПФ [25, 32]. Эти данные свидетельствуют о том, что ANGII может участвовать в текущем воспалительном процессе, усиливая миграцию мононуклеаров в интерстиций и гломерулы, где эти клетки созревают до макрофагов и участвуют в фиброгенезе. Воспалительные клетки, в свою очередь, активизируют почечные клетки посредством высвобождения огромного количества разнообразных факторов роста, включая ANGII, тем самым поддерживая постоянно повреждения почечной ткани. Более того, продукция и/или образование депозитов внеклеточного матрикса также может происходить непосредственно под влиянием MCP-1 или опосредованно через комплекс TGF- $\beta$ . Оба механизма приводят к развитию фиброза [34].

Конечная фаза фиброгенеза наступает тогда, когда начинается накопление внеклеточного матрикса. Это

происходит не только в связи с его повышенным образованием, но и в связи с резким снижением его деградации. Нарушение «круговорота» матрикса обусловлено синтезом ингибиторов протеаз, таких, как тканевые ингибиторы металлопротеиназ и PAI-1, которые инактивируют почечные протеазы, в норме регулирующие обновление матрикса. Это, в свою очередь, приводит к накоплению матрикса [21, 22]. По данным S. Nakamura с соавт. (2000), RAAS связана с индукцией PAI-1, возможно посредством активации АТІ-рецепторов [22], что приводит одновременно к тромбозу и фиброзу.

Известно, что влияние ANGII на биологические процессы в организме осуществляется посредством его взаимодействия с 2 специфическими рецепторами к ангиотензину I (АТІ) и ангиотензину II (АТІІ). Система ANGII–АТІ регулирует артериальное давление, клеточную пролиферацию, продукцию цитокинов и белков внеклеточного матрикса. ANGII–АТІ-система, помимо артериального давления, влияет на экскрецию натрия с мочой, ингибирование роста клеток и инфильтрацию почечной ткани воспалительными клетками [19]. Наряду с этим ANGII через воздействие на АТІ-рецепторы стимулирует синтез различных факторов транскрипции клеточного ядра, включая активирующий белок-1 (AP<sub>1</sub>), семейство факторов транскрипции STAT и цАМФ-зависимые элемент-связывающие протеины [32]. ANGII также увеличивает высвобождение кальция и активирует протеинкиназу С (РКС), протеин-тирозинкиназу (РТК), митоген-активирующую протеинкиназу (МАРК), экстрацеллюлярную сигнал-регулирующую киназу (ЕРК) и, как было сказано выше, их понижающий эффектор AP<sub>1</sub> [19, 38]. МАРК вовлекается в процесс пролиферации, дифференцировки, фиброза и воспаления. В связи с этим у крыс, получивших ANGII, отмечалось повышение активности почечного AP<sub>1</sub> как свидетельство тубулярных повреждений, которые были уменьшены антагонистом АТІ лозартаном [29]. Наряду с этим сигнал к гиперпродукции ANGII-индуцируемого коллагена типа 1 может идти по 2 путям: АТІ-зависимому (посредством МАРК/ЕРК) или TGF-β-зависимому [37]. Это дает основание предположить возможность регуляции ангиотензином II процесса фиброза через активацию каскада АТІ/AP<sub>1</sub>. Различные внутриклеточные механизмы регулируют АТІІ-опосредованный клеточный ответ. АТІІ-рецепторы влияют на ингибирование МАРК, активирование протеин-фосфотирозин-фосфатазы, продукцию церамидов [19]. В ряде исследований указывается на участие АТІ и АТІІ в одном молекулярном процессе – активации нуклеарного фактора κВ (NF-κВ). Оба вида рецепторов «делят» между собой сигнальные пути, например редокс-чувствительные сигналы, в то время как РТК и МАРК участвуют только в АТІ/NF-κВ-ответе [21, 30].

Как правило, NF-κВ регулирует «запрограммированный» клеточный рост, увеличивая продолжительность клеточных сигналов и тем самым предохраняя клетки от апоптоза. Однако в ряде случаев это соединение может индуцировать апоптоз [5]. Так, *in vitro* показано, что ANGII может вызывать рост клеток посредством взаимодействия с АТІ-рецепторами и апоптоз их посредством взаимодействия с АТІІ-рецепторами [9].

Существуют данные о вовлечении в процесс апоптоза и активации NF-κВ еще одного вида внутриклеточных

точных механизмов, регулируемых АТІІ-рецепторами продукции церамидов [19, 30]. Однако, по мнению авторов, этот вопрос требует дальнейшего изучения для определения взаимодействий АТІ/NF-κВ/регуляция клеточного роста. *In vitro* показано, что в тубулярных клетках ANGII активирует NF-κВ только путем взаимодействия с АТІ-рецепторами, в то время как в мононуклеарах и сосудах гладкомышечных клетках – через обе системы рецепторов – АТІ и АТІІ [29, 30]. *In vivo* введение ANGII увеличивает активность почечного NF-κВ, которая частично уменьшается при назначении антагонистов рецепторов АТІ и АТІІ [29]. Интересно, что оба антагониста уменьшают содержание NF-κВ-позитивных цепочек в гломерулах. Лозартан существенно снижает NF-κВ в тубулярных клетках, а АТІІ-антагонист PD123,319 – в основном в воспалительных клетках [29]. Таким образом, только антагонисты АТІІ уменьшают инфильтрацию почечной ткани воспалительными клетками, вызванную ANGII [29, 40], и индукцию хемокина RANTES в гломерулярных эндотелиальных клетках [40], указывая на возможность генной мишени для АТІІ/NF-κВ-каскада.

В последние годы особое значение придается участию в комплексе АТІІ/NF-κВ индуцибельной NO-синтетазы и циклооксигеназы-2 (СОХ-2), которые при воспалительных заболеваниях влияют на продукцию NO/cGMP, простагландинов и тромбоксана [32]. В гладкомышечной сосудах клетке наличие комплекса АТІІ/NF-κВ подтверждается экспериментальными данными с использованием антагонистов АТІІ и АТІ у мышей с отсутствием гена АТІ [30, 31]. В свою очередь лозартан существенно тормозит NF-κВ-регулируемую транскрипцию и экспрессию генов MCP-1, молекул сосудах клеточной адгезии (VCAM) и интерлейкина-6, что свидетельствует о регуляции провоспалительных генов системой ангиотензина I и его рецепторов [32].

Таким образом, представленные данные позволяют предположить участие в патогенезе нефропатии активированных факторов транскрипции NF-κВ и AP<sub>1</sub>, подтверждая комплексный механизм процесса, посредством которого ANGII может вызывать поражение почечной ткани. Этим может быть обусловлен положительный эффект блокаторов RAAS (иАПФ и антагонистов АТІ), обладающих ингибирующим действием на указанные факторы транскрипции, при протеинурии, клеточной пролиферации, фиброзе и воспалении.

В заключение следует отметить, что сведения о многофакторном участии ANGII в процессе фиброгенеза позволяют считать применение у больных с нефропатиями лекарственных препаратов, контролирующего действие вазоактивных пептидов, одним из лучших способов предупреждения развития нефросклероза при прогрессирующих заболеваниях почек.

## Литература

1. *Нефрология*. Руководство для врачей. В 2 т. / Под ред. И.Е. Тареевой. М.: Медицина 1995; 2: 332–342.
2. *Николаев Ю.Я.* Хроническая почечная недостаточность: клиника, диагностика и лечение. РМЖ 2000; 8; 3: 138–142.
3. *Папаян А.В., Савенкова Н.Д.* Клиническая нефрология детского возраста. СПб.: 1997: 718.
4. *Alpers CE., Hudkins KL., Floege J., Johnson R.J.* Human renal cortical interstitial cells with some features of smooth muscle cells participate

- in tubulointerstitial and crescentic glomerular injury. *J Am Soc Nephrol* 1994; 5: 201–210.
5. *Barinaga M.* Life-death balance within the cell. *Science* 1996; 274: 724.
  6. *Border WA, Noble NA.* Interactions of transforming growth factor- $\beta$  and angiotensin II in renal fibrosis. *Hypertension* 1998; 31: 181–188.
  7. *Cattell V.* Macrophages in acute glomerular inflammation. *Kidney Int* 1994; 45: 945–952.
  8. *Desmoulière A, Geinoz A, Gabbiani F, Gabbiani G.* Transforming growth factor- $\beta$ 1 induces  $\alpha$ -smooth muscle actin expression in granulation tissue myofibroblasts and in quiescent and growing cultured fibroblasts. *J Cell Biol* 1993; 122: 103–111.
  9. *Diep QN, Li JS, Schiffrin EL.* *In vivo* study of ATI and ATII angiotensin receptors in apoptosis in rat blood vessels. *Hypertension* 1999; 34: 617–624.
  10. *Egido J.* Vasoactive hormones and renal sclerosis. *Kidney Int* 1996; 49: 578–597.
  11. *El Nabas AM.* Progression of chronic renal failure. In: Johnson RJ, Feehally J, eds. *Comprehensive Clinical Nephrology*. New York: Mosby Harcourt 2000: 67–1–67–10.
  12. *Gupta S, Clarkson MR, Duggan J, Brady HR.* Connective tissue growth factor: potential role in glomerulosclerosis and tubulointerstitial fibrosis. *Kidney Int* 2000; 58: 1389–1399.
  13. *Isbidoya S, Morrissey J, McCracken R, Reyes A, Klabr S.* Angiotensin II receptor antagonist ameliorates renal tubulointerstitial fibrosis caused by unilateral ureteral obstruction. *Kidney Int* 1995; 47: 1285–1294.
  14. *Johnson RJ, Alpers CE, Yoshimura A, Lombardi D, Pritzl P, Floege J, Schwartz SM.* Renal injury from angiotensin II-mediated hypertension. *Hypertension* 1992; 19: 464–474.
  15. *Klabr S, Schreiner G, Ichikawa I.* The progression of renal disease. *N Engl J Med* 1988; 318: 1657–1666.
  16. *Lapinski R, Perico N, Remuzzi A, Sangalli F, Beghini A, Remuzzi G.* Angiotensin II modulates glomerular capillary permselectivity in rat isolated perfused kidney. *J Am Soc Nephrol* 1996; 7: 653–660.
  17. *Largo R, Gómez-Garre D, Soto K, Marron B, Blanco J, Gazapo RM, Plaza JJ, Egido J.* Angiotensin-converting enzyme is upregulated in the proximal tubules of rats with intense proteinuria. *Hypertension* 1999; 33: 732–739.
  18. *Ledbetter S, Kurtzberg L, Doyle S, Pratt BM.* Renal fibrosis in mice treated with human recombinant transforming growth factor- $\beta$ 2. *Kidney Int* 2000; 58: 2367–2376.
  19. *Matsubara H.* Pathophysiological role of the angiotensin type 2 receptor in cardiovascular and renal diseases. *Cir Res* 1998; 83: 1182–1191.
  20. *Mezzano S, Droguett MA, Burgos ME, Ardiles LG, Aros CA, Caorsi I, Egido J.* Overexpression of chemokines, fibrogenic cytokines, and myofibroblasts in human membranous nephropathy. *Kidney Int* 2000; 57: 147–158.
  21. *Mezzano S, Ruiz-Ortega M, Egido J.* Angiotensin II and Renal Fibrosis Hypertension. 2001; 38: 635–640.
  22. *Nakamura S, Nakamura I, Ma L, Vaughan DE, Fogo A.* Plasminogen activator inhibitor-1 expression is regulated by the angiotensin type 1 receptor *in vivo*. *Kidney Int* 2000; 58: 251–259.
  23. *Navis G, de Jong PE, de Zeeuw D.* Specific pharmacologic approaches to clinical renoprotection. In: Brenner BM, Rector FC, eds. *Brenner's and Rector's The Kidney*. New York: WB Saunders 2000: 2341–2372.
  24. *Remuzzi G, Ruggenti P, Beghini A.* Understanding the nature of renal disease progression. *Kidney Int* 1997; 51: 2–15.
  25. *Ruiz-Ortega M, Bustos C, Hernández-Presa MA, Lorenzo O, Plaza JJ, Egido J.* Angiotensin II participates in mononuclear cell recruitment in the kidney through nuclear factor-kappa B activation and monocyte chemoattractant protein-1 gene expression. *J Immunol* 1998; 161: 430–439.
  26. *Ruiz-Ortega M, Egido J.* Angiotensin II modulates cell growth-related events and synthesis of matrix proteins in renal interstitial fibroblasts. *Kidney Int* 1997; 52: 1497–1510.
  27. *Ruiz-Ortega M, González S, Sero n D, Condom E, Bustos C, Largo R, González E, Ortiz A, Egido J.* ACE inhibition reduces proteinuria, glomerular lesions and extracellular matrix production in a normotensive rat model of immune complex nephritis. *Kidney Int* 1995; 48: 1778–1791.
  28. *Ruiz-Ortega M, Lorenzo O, Egido J.* Angiotensin II increases monocyte chemotactic protein-1 and activates nuclear factor  $\kappa$ B in cultured mesangial cells and mononuclear cells. *Kidney Int* 2000; 57: 2285–2298.
  29. *Ruiz-Ortega M, Lorenzo O, Ruperez M, Blanco J, Egido J.* Angiotensin II activates nuclear factor- $\kappa$ B via AT<sub>1</sub> and AT<sub>2</sub> receptors in the kidney. *Am J Pathol* 2001; 158: 1743–1756.
  30. *Ruiz-Ortega M, Lorenzo O, Ruperez M, Ko' nig S, Wittig B, Egido J.* Angiotensin II activates nuclear transcription factor  $\kappa$ B through AT<sub>1</sub> and in vascular smooth muscle cells: molecular mechanisms. *Circ Res* 2000; 86: 1266–1272.
  31. *Ruiz-Ortega M, Lorenzo O, Ruperez M, Suzuki Y, Egido J.* Angiotensin II activates nuclear transcription factor- $\kappa$ B in aorta of normal rats and in vascular smooth muscle cells of AT<sub>1</sub> knockout mice. *Nephrol Dial Transplant* 2001; 16 (suppl 1): 27–33.
  32. *Ruiz-Ortega M, Lorenzo O, Suzuki Y, Ruperez M, Egido J.* Proinflammatory actions of angiotensin II. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2001; 10: 321–329.
  33. *Schlobendorf D.* The role of chemokines in the initiation and progression of renal disease. *Kidney Int* 1995; 47: S44–S47.
  34. *Schneider A, Panzer U, Zabner G, Wenzel U, Wolf G, Thaiss F, Helmchen U, Stahl R.* Monocyte chemoattractant protein-1 mediates collagen deposition in experimental glomerulonephritis by transforming growth factor- $\beta$ . *Kidney Int* 1999; 56: 135–144.
  35. *Taal MW, Brenner BM.* Renoprotective benefits of RAS inhibition: from ACEI to angiotensin II antagonists. *Kidney Int* 2000; 57: 1803–1817.
  36. *Tang WW, Ulich TR, Lacey DL, Hill DC, Qi M, Kaufman SA, Van GY, Tarpley JE, Yee JS.* Platelet-derived growth factor- $\beta$  induces renal tubulointerstitial myofibroblast formation and tubulointerstitial fibrosis. *Am J Pathol* 1996; 148: 1169–1180.
  37. *Tharoux PL, Chatziantoniou C, Fakhouri F, Dussaule JC.* Angiotensin II activates collagen I gene through a mechanism involving the MAP/ER kinase pathway. *Hypertension* 2000; 36: 330–336.
  38. *Viedt C, Soto U, Krieger-Brauer HJ, Fei J, Elsing C, Kubler W, Kreuzer J.* Differential activation of mitogen-activated protein kinases in smooth muscle cells by angiotensin II: involvement of p22phox and reactive oxygen species. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2000; 20: 940–948.
  39. *Wolf G, Neilson EG.* Angiotensin II as a renal growth factor. *J Am Soc Nephrol* 1993; 3: 1531–1540.
  40. *Wolf G, Ziyadeh FN, Thaiss F, Tomaszewski J, Caron RJ, Wenzel U, Zabner G, Helmchen U, Stahl RA.* Angiotensin II stimulates expression of the chemokine RANTES in rat glomerular endothelial cells: role of the angiotensin type II receptor. *J Clin Invest* 1997; 100: 1047–1058.
  41. *Wu LL, Cox A, Roe CJ, Dziadek M, Cooper ME, Gilbert RE.* Transforming growth factor- $\beta$ 1 and renal injury following subtotal nephrectomy in the rat: role of the renin-angiotensin system. *Kidney Int* 1997; 51: 1555–1567.
  42. *Yu XQ, Wu LL, Huang XR, Yang N, Gilbert RE, Cooper ME, Johnson RJ, Lai KN, Lan HY.* Osteopontin expression in progressive renal injury in remnant kidney: role of angiotensin II. *Kidney Int* 2000; 58: 1469–1480.