

Смирнов И.Е., Кучеренко А.Г., Комарова О.В.

БИОМАРКЕРЫ ФОРМИРОВАНИЯ НЕФРОСКЛЕРОЗА ПРИ ХРОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ ПОЧЕК У ДЕТЕЙ

Научный центр здоровья детей, 119991, Москва, Ломоносовский просп., 2, стр. 1

Концепция хронической болезни почек (ХБП), отражающая характер и скорость прогрессирования почечной патологии, определяет необходимость поиска биомаркеров повреждений почек для оптимизации ведения больных. Представлены результаты исследований, выполненных у 126 детей с ХБП I–IV стадии в возрасте 2–18 лет. Количественный анализ содержания в сыворотке периферической крови эндотелина 1–21, антигена ингибитора активатора плазминогена (AgPAI-I), гомоцистеина, молекул межклеточной адгезии (sVCAM-I, sICAM-I) проводили иммуноферментным методом (ELISA). Для определения суммарного содержания нитритов и нитратов, отражающих эндогенную продукцию оксида азота, использовали колориметрический микроплашетный метод. У обследованных больных установлено статистически значимое увеличение сывороточных уровней эндотелина 1, гомоцистеина, антигена PAI-1 и молекул межклеточной адгезии, обладающих вазоконстрикторным, протромбогенным и провоспалительным действием с одновременным уменьшением продукции оксида азота по мере прогрессирования ХБП от I до IV стадии. Эти данные свидетельствуют об участии эндотелиальной дисфункции в формировании ХБП и указывают на возможность использования изученных соединений в качестве диагностических биомаркеров прогрессирования хронической болезни почек у детей.

Ключевые слова: хроническая болезнь почек; дети; нефросклероз; эндотелиальная дисфункция; эндотелин 1; антиген ингибитора активатора плазминогена; гомоцистеин; молекулы межклеточной адгезии.

Smirnov I.E., Kucherenko A.G., Komarova O.V.

BIOMARKERS OF THE FORMATION OF NEPHROSCLEROSIS IN CHRONIC KIDNEY DISEASE IN CHILDREN

Scientific Centre of Child Healthcare, 2, building 1, Lomonosov avenue, Moscow, Russian Federation, 119991

The concept of chronic kidney disease (CKD), which reflects the character and the rate of progression of renal disease, determines the need to search for biomarkers of kidney damage in order to optimize the management of patients. There are presented results of studies performed in 126 children, aged of 2–18 years, with CKD stages 1–4. Quantitative analysis of the content in the peripheral blood serum endothelin 1–21, Plasminogen activator inhibitor type 1 antigen (AgPAI-I), homocysteine, intercellular adhesion molecules (sVCAM-I, sICAM-I) was performed by enzyme immunoassay (ELISA). For the determination of the total content of nitrites and nitrates, reflecting endogenous production of nitric oxide, colorimetric microplate ELISA method was used. In observed patients there was established a significant increase in serum levels of endothelin-1, homocysteine, antigen PAI-1 and intercellular adhesion molecule possessing vasoconstrictor, protrombogenic and proinflammatory action, with the simultaneous decreasing of the production of nitric oxide over the progression of CKD from the 1st to the 4th stage. These data witness to the involvement of endothelial dysfunction in the formation of CKD and indicate to the possibility of the use of the studied compounds as diagnostic biomarkers of the progression of CKD in children.

Key words: Chronic kidney disease, children, nephrosclerosis, endothelial dysfunction, endothelin-1, Plasminogen activator inhibitor type 1 antigen, homocysteine, intercellular adhesion molecules.

Определение «хроническая болезнь почек» (ХБП) описывает повреждение почек продолжительностью 3 мес или более, которое проявляется структурными или функциональными нарушениями деятельности органа со снижением скорости клубочковой фильтрации (СКФ). Данные повреждения манифестируют либо патоморфологическими изменениями почечной ткани, либо сдвигами в составе крови или мочи, а также изменениями при использовании методов визуализации структуры почек [1–4].

Нефросклероз является ведущей причиной хронической почечной недостаточности, так как приводит к утрате функциональной ткани почек и ее замещению соединительной тканью [5–7].

Склеротические изменения в почечных клубочках (гломерулосклероз) и тубулоинтерстиции (тубулоинтерстициальный фиброз) протекают не всегда параллельно при разных формах патологии [8, 9]. Опережающее развитие тубулоинтерстициального фиброза при относительно интактных клубочках (феномен «атубулярных нефронов» при морфологическом исследовании почки) характерно для интерстициальных болезней почек, а также для сосудистых нефропатий, при которых наблюдается ишемия тубулоинтерстиция [8, 10]. При «гломерулярных» заболеваниях почек (гломерулонефрите, диабетической нефропатии) также развиваются вторичные изменения в почечном тубулоинтерстиции, причем выраженность тубулоинтерстициального фиброза, а не гломерулосклероза, высоко коррелирует со скоростью снижения фильтрационной функции [11, 12].

При определенных условиях нефросклероз является потенциально обратимым процессом, при котором под действием различных повреждающих

Для корреспонденции: Смирнов Иван Евгеньевич, доктор мед. наук, проф., зам. директора по научной работе НИИ педиатрии ФГБНУ НЦЗД, Адрес: 119991, Москва, Ломоносовский проспект, 2, стр.1. тел. 8 (499) 134-23-96. E-mail- smirnov@nczd.ru

факторов или функциональной перегрузки почек нарушается динамический баланс между продукцией и разрушением внеклеточного матрикса [8, 9, 12]. В результате происходит накопление в почечной ткани белков – как типичных для интерстиция (коллаген I, III, V, VII, XV типов, фибронектин), так и тех, что в норме являются компонентами базальной мембраны (коллаген IV типа, ламинин), а также протеогликанов и полисахаридов. Существенные изменения претерпевает клеточный состав ткани почек: происходит гибель собственных почечных клеток (некроз при острых токсических воздействиях и ишемии; апоптоз при хронических повреждениях), отмечается активная миграция в место повреждения фагоцитов и фибробластов [7, 9, 13, 14].

Меняются фенотип и функциональные свойства почечных клеток: они начинают активно синтезировать факторы адгезии, регулирующие миграцию клеток иммунной системы в поврежденную ткань, пролиферируют, сами приобретают свойства иммунокомпетентных клеток, продуцируя провоспалительные цитокины; подобно фибробластам начинают синтезировать компоненты внеклеточного матрикса (так называемая трансдифференцировка) [10–14].

Сложные процессы межклеточных взаимодействий, лежащие в основе нефросклероза на разных его стадиях, и их молекулярные медиаторы при ХБП являются предметом пристального изучения, поскольку современное развитие молекулярной медицины позволяет синтезировать средства, подавляющие их синтез или ингибирующие их эффекты, что может оказывать нефропротективное действие [15, 16].

Современная концепция ХБП, отражающая характер и скорость прогрессирования почечной патологии до терминальной стадии почечной недостаточности, определяет необходимость дальнейшего поиска молекулярных биомаркеров повреждения почечной ткани как прогностически значимых факторов развития нефросклероза, что имеет особое значение в детском возрасте [17–19]. В связи с этим нами проведена данная работа.

Материалы и методы

Под наблюдением находилось 126 детей с хронической болезнью почек (ХБП) I–IV стадии в возрасте от 2 до 18 лет. Все обследованные пациенты были распределены по группам (табл. 1), отвечающим стадиям ХБП в соответствии с клиническими рекомендациями по ХБП национального почечного фонда США и Российскими национальными рекомендациями по ХБП [4, 20].

Референтную группу составили 19 условно здоровых детей того же возраста без признаков поражения почек.

В рамках стандартизованного клинико-лабораторного обследования всем детям в нефрологическом отделении определяли суточную экскрецию белка, концентрационную функцию почек по максимальной относительной плотности мочи в пробе Зимницкого, сывороточные уровни альбумина, холестерина, фибриногена, электролитов, мочевины, мо-

Таблица 1
Распределение больных ХБП по группам

Группа	Стадия ХБП	СКФ, мл/мин	Число больных
1-я	I	> 90	97
2-я	II	89–60	17
3-я	III–IV	59–15	12

чевой кислоты, креатинина, гемоглобина, кислотно-щелочное состояние крови; проводили ультразвуковое исследование почек и органов брюшной полости, а также уровни АД по данным суточного мониторинга. Определение скорости клубочковой фильтрации (СКФ) проводили по формуле Шварца [20].

Инструментальные методы визуализации использовали по показаниям для установления наличия и выраженности структурных аномалий почек и мочевыводящих путей (цистография, МРТ и КТ почек), а также степени повреждения почечной паренхимы (статическая и динамическая нефросцинтиграфия) [21, 22].

Количественное определение содержания эндотелина 1-21 (ЭТ), антигена ингибитора активатора плазминогена (AgPAI-1), гомоцистеина, молекул межклеточной адгезии (sVCAM-I, sICAM-I) в сыворотке периферической крови проводили иммуноферментным методом с помощью коммерческих наборов реактивов CYTELISA-CYTIMMUNE, США. Для определения в сыворотке крови суммарного содержания нитритов и нитратов, отражающих продукцию оксида азота (NO), использовали колориметрический микропланшетный метод. Подсчет оптической плотности в пробах осуществляли на анализаторе иммуноферментных реакций АИФР-Униплан (Россия). Все исследования были проведены при информированном согласии больных детей или их родителей и согласованы с локальным этическим комитетом.

Статистическую обработку данных проводили с помощью пакета Statistika 6.0 (StatSoft Inc, США).

Результаты и обсуждение

Проведенные исследования показали, что у детей, страдающих ХБП, отмечалось существенное повышение сывороточной концентрации эндотелина 1-21, начиная с I стадии ХБП. При этом максимальное увеличение (более чем в 2 раза) содержания такого мощного вазоконстриктора, как ЭТ, установлено у больных с III–IV стадией ХБП, что сопровождалось снижением в 2,6 раза соотношения концентраций оксид азота/эндотелина 1 в крови по сравнению с контрольной группой (табл. 2).

Согласно нашим данным, у больных с нормальной СКФ (I стадия ХБП) продукция NO оказалась наибольшей и достоверно превышала значения референтной группы (см. табл. 2). Не исключено, что та-

Таблица 2
Изменения содержания эндотелина-1 и оксида азота в сыворотке в крови у детей ХБП

Группа	Стадия ХБП	Эндотелин 1, фмоль/мл	Оксид азота, мкмоль/л	Оксид азота/эндотелин 1, усл.ед
1-я	I	0,46 ± 0,05*	53,23 ± 2,30*	111,14 ± 7,12
2-я	II	0,47 ± 0,04*	30,39 ± 2,92**	63,18 ± 6,94*, **
3-я	III–IV	0,56 ± 0,05*	20,17 ± 4,25**	34,32 ± 6,11*, **
4-я	Контрольная группа	0,26 ± 0,03	24,09 ± 3,45	90,16 ± 11,5

Примечание. Здесь и в таб. 3, 4 звездочками обозначены: различия * – $p < 0,05$ по сравнению с контролем; ** – $p < 0,05$ между группами.

Таблица 3
Изменения содержания гомоцистеина и антигена ингибитора активатора плазминогена I в сыворотке крови детей ХБП

Группа	Стадия ХБП	Гомоцистеин, мкмоль/л	РАI-I Ag, нг/мл
1-я	I	8,36 ± 0,72*	43,8 ± 3,60**
2-я	II	11,88 ± 0,68*, **	57,4 ± 4,20*, **
3-я	III–IV	14,71 ± 1,01*, **	102,4 ± 10,10*
4-я	Контрольная группа	6,28 ± 0,81	45,16 ± 3,21

кая активация синтеза NO является компенсаторной и направлена на предотвращение вазопрессорной активности эндотелина 1 [23–25].

Сопоставление с контрольной группой значений соотношений концентраций NO/ЭТ 1 у больных 1-й группы указывает на отсутствие изменений этого показателя у больных с нормальной фильтрационной функцией, т. е. на торможение NO прогрессирования нарушения функции эндотелия, что, возможно, является благоприятным фактором в этих условиях [26, 27]. По мере прогрессирования ХБП у детей и снижения СКФ продукция NO существенно уменьшалась, что сопровождалось уже отмеченным выше значимым снижением соотношения концентраций NO/ЭТ1, преобладанием уровней вазопрессорного эндотелина 1 и формированием эндотелиальной дисфункции [23, 24, 26].

NO является ключевым эндотелиальным фактором релаксации, играющим центральную роль в обеспечении сосудистого тонуса и реактивности, который высвобождается как в покое, так и при стимуляции множеством различных веществ, а также при механическом стрессе стенки сосудов [27–29]. В дополнение к тому, что он является главным фактором, определяющим базальный тонус гладких мышц сосудов, NO оппонирует мощным сосудосуживающим факторам, синтезируемым в эндотелии, таким как ангиотензин II и эндотелин 1 [23, 27, 30, 31].

Поскольку эндотелиальная дисфункция (ЭД) является следствием дисбаланса между продукцией вазоконстрикторных, протромботических и пролифера-

тивных соединений, с одной стороны, и вазодилатирующих, ангиопротективных, антипролиферативных субстанций – с другой, можно полагать, что изменения содержания NO, выявленные нами у больных с разными стадиями ХБП, могут быть биомаркерами повреждений эндотелия сосудистой системы почек [32].

Следует отметить, что при гистохимическом исследовании почечной ткани у больных ХБП определяется наличие характерной структурной триады: гломерулосклероза, атрофии канальцев и интерстициального фиброза [29,33]. Важную роль в развитии фиброза почек играют механизмы, обусловленные нарушениями синтеза и деградации основных элементов внеклеточного матрикса и дефицитом фибринолиза, регулируемого в том числе ингибитором активатора плазминогена I типа (РАI-I) [34]. РАI-I – гликопротеид, который является физиологическим ингибитором двух главных активаторов плазминогена – тканевого (tPA) и урокиназного типа (uPA) с формированием необратимого молярного соединения, блокадой образования плазмина и расщепления сгустков фибрина [35].

В связи с этим, по нашим данным, биомаркерами повреждений ткани почек и нарастающей дисфункции эндотелия при ХБП могут быть ингибитор активатора плазминогена I и гомоцистеин, динамика содержания которых в крови больных детей с разными стадиями ХБП представлена в табл. 3

Анализ полученных данных выявил статистически значимое повышение уровня РАI-I уже у больных с начальными стадиями снижения СКФ (2-я группа) (см. табл. 3). По мере прогрессирования ХБП до III–IV стадии (СКФ до 15 мл/мин) отмечалось выраженное увеличение содержания РАI-I в сыворотке крови (более чем в 2,3 раза) по сравнению с его уровнями у больных других опытных и референтной групп. Эти данные свидетельствуют о патогенетическом значении ингибитора активатора плазминогена в развитии фиброза почек в связи с усиленным отложением фибрина и торможением деградации основных компонентов мезангиального матрикса, т. е. прогрессирование ХБП может быть связано с дефицитом фибринолиза, вызванного в том числе высокой активностью ингибиторов фибринолиза – РАI-I [35–37].

Вместе с тем у больных с I стадией ХБП было выявлено повышение содержания сывороточного гомоцистеина, усугубляющееся по мере прогрессирования заболевания, что свидетельствует о существенном нарастании уровня гомоцистеина с начальными стадиями почечных повреждений в соответствии со снижением функции почек параллельно увеличению креатинина сыворотки, т.е. формированию ХПН [38,39]. Развивающаяся гипергомоцистеинемия (ГГЦ) способствует формированию и усилению нефросклероза

Таблица 4
Изменения содержания молекул межклеточной адгезии в периферической крови при ХБП у детей

Группа	Стадия ХБП	sICAM-I, нг/мл	s-VCAM-I, нг/мл
1-я	I	316,41 ± 11,18*	432,23 ± 31,8
2-я	II	386,22 ± 14,1*, **	534,23 ± 35,4*
3-я	III–IV	414,21 ± 12,12*	681,2 ± 54,5*
4-я	Контрольная группа	252,28 ± 20,77	378,71 ± 38,91

[40, 41]. При этом выделяют три пути молекулярной дисрегуляции: первый из них характеризуется тем, что ГГЦ вызывая дисфункцию эндотелия, приводит к уменьшению содержания релаксирующих соединений (NO, простагландин E₂, аденозин) и одновременно увеличению продукции тромбосана A₂, что вызывает вазоконстрикцию, способствует уменьшению просвета афферентной и эфферентной артериол, обуславливает снижение почечного кровотока и провоцирует ишемию почки, усиливающую нефросклероз [41, 42].

Второй путь определяется активацией эластазы, повышением синтеза коллагена и усилением пролиферации гладкомышечных клеток, что приводит к деформации и утолщению сосудистой стенки микрососудов почек. Вследствие этого развивается окклюзия сосудов клубочков, которая вызывает ишемию и усугубляет склерозирование почечной ткани.

Основой третьего механизма является увеличение активности эндоплазматического ретикула мезангиоцитов, что приводит к выделению белков – активаторов транскрипции, которые запускают «незапланированный» синтез белка и его накопление в мезангии, что сопровождается расширением и интерпозицией мезангия, утолщением стенки и/или облитерацией просвета капилляров, обуславливающими сосудистое ремоделирование почек, что также вызывает ишемию и соответственно усиливает нефросклероз [43, 44].

Кроме того, было показано, что гомоцистеин даже в небольших концентрациях обладает выраженной цитотоксической активностью по отношению к эндотелию, способен ингибировать циклооксигеназную активность в его клетках, в результате чего уменьшается продукция простагландина и в то же время усиливается образование тромбосана A₂ с повышением агрегационной активности тромбоцитов, снижением активности естественных антикоагулянтов и тканевого активатора плазминогена, что способствует формированию фиброза [35, 39, 45].

В нормальных условиях выделяемый клетками избыток гомоцистеина связывается в сосудистом русле с эндотелиальным NO с образованием S-нитрозогомоцистеина, лишённого цитотоксических свойств и обладающего способностью вазодилататора и антитромбоцитарного агента. При ГГЦ блокируется эндотелиальная NO-синтаза, уменьшается продукция NO и нарушается образование

S-нитрозогомоцистеина [46]. Поэтому можно полагать, что установленное нами снижение содержания NO у детей с III–IV стадией ХБП относительно начальных стадий заболевания в определенной мере обусловлено имеющейся у них выраженной ГГЦ (см. табл. 3). При ГГЦ пропорционально с ростом уровня гомоцистеина в крови повышается содержание асимметричного диметиларгинина – эндогенного ингибитора синтазы NO. Кроме NO, протективным свойством в отношении гомоцистеина обладает гепарансульфат, выстилающий эндотелиоциты. Однако в условиях ГГЦ происходит снижение выработки эндотелием гепарансульфата.

Перерождение эндотелия подтверждается повышенным уровнем в крови эндотелина 1, который был выявлен нами у обследованных больных, начиная с ранних стадий ХБП. Кроме того, было показано, что ГГЦ влияет на формирование и поддержание системной воспалительной реакции, которая проявляется индукцией провоспалительного фенотипа поврежденной артериальной стенки, что приводит к активации эндотелиальных адгезивных молекул, адгезии моноцитов и тромбоцитов, что манифестируется атеротромботическими осложнениями у больных ХБП [47, 48].

Активация синтеза молекул адгезии является характерным признаком заболеваний почек, в патогенезе которых присутствует воспалительный компонент. Установленное нами существенное увеличение сывороточных уровней молекул межклеточной адгезии по мере усугубления ХБП у детей от I до IV стадии является свидетельством их прогностической значимости (табл. 4).

Очевидно, что определенные концентрации молекул межклеточной адгезии в сыворотке крови можно использовать также в качестве показателя активности ХБП, так как они коррелируют со стадией болезни и уровнем С-реактивного белка [49].

Таким образом, нами предложены достаточно точные иммуноферментные тесты, позволяющие выявить прогрессирование ХБП у детей. В этих условиях патогенетически значимые биомаркеры формирования нефросклероза позволяют определять активность ХБП у детей и предсказать результат лечения (благоприятный прогноз или сохранение опасности для жизни) на основе клинических и патофизиологических данных.

ЛИТЕРАТУРА

1. Warady B.A., Chadha V. Chronic kidney disease in children: the global perspective. *Pediatr. Nephrol.* 2007; 22(12): 1999–2009.
2. Wuhl E., Schaefer F. Therapeutic strategies to slow chronic kidney disease progression. *Pediatr. Nephrol.* 2008; 5: 705–16
3. Bhatt M.K., Bartlett M.L., Mallitt K.A. Correlation of various published radionuclide glomerular filtration rate estimation techniques and proposed paediatric normative data. *Nucl. Med. Commun.* 2011; 32(11): 1088–94.
4. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD Work Group. KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. *Kidney International.* 2013; Suppl. 3: 1–150.

5. Schlondorff D.O. Overview of factors contributing to the pathophysiology of progressive renal disease. *Kidney. Int.* 2008; 74(7): 860–6.
6. Zaritsky J.J., Warady B.A. Chronic kidney disease in the neonate. *Clin. Perinatol.* 2014; 41(3): 503–15.
7. Yamaguchi Y. Nephrosclerosis: Pathogenesis, pathophysiology, and therapy. *Nihon. Rinsho.* 2006; 64 (Suppl. 2): 467–72.
8. Shiraishi N., Tomita K. Progressive renal diseases: recent advances in diagnosis and treatments. Topics III. Recent topics 3. Nephrosclerosis. *Nihon Naika Gakkai Zasshi.* 2013; 102(5): 1180–9.
9. Jefferson J.A., Shankland S.J. The pathogenesis of focal segmental glomerulosclerosis. *Adv Chron. Kidney. Dis.* 2014; 21(5): 408–16.
10. Yang H.C., Fogo A.B. Mechanisms of disease reversal in focal and segmental glomerulosclerosis. *Adv Chron. Kidney. Dis.* 2014; 21(5): 442–7.
11. Cheng H., Harris R.C. Renal endothelial dysfunction in diabetic nephropathy. *Cardiovasc. Hematol. Disord. Drug. Targets.* 2014; 14(1): 22–33.
12. Betz B., Conway B.R. Recent advances in animal models of diabetic nephropathy. *Nephron. Exp. Nephrol.* 2014; 126(4): 191–5.
13. Baki A.H., Soliman Y., Seif E.I. histopathological association between vascular hypertensive changes and different types of glomerulopathies. *Arab. J. Nephrol. Transplant.* 2014; 7(1): 21–6.
14. Hughson M.D., Puelles V.G., Hoy W.E., Douglas-Denton R.N., Mott S.A., Bertram J.F. Hypertension, glomerular hypertrophy and nephrosclerosis: the effect of race. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2014; 29(7): 1399–409.
15. Uramatsu T., Nishino T., Obata Y., Sato Y., Furusu A., Koji T. et al. Involvement of apoptosis inhibitor of macrophages in a rat hypertension model with nephrosclerosis: possible mechanisms of action of olmesartan and azelnidipine. *Biol. Pharm. Bull.* 2013; 36(8): 1271–7.
16. Lv L.L., Cao Y.H., Ni H.F., Xu M., Liu D., Liu H. et al. MicroRNA-29c in urinary exosome/microvesicle as a biomarker of renal fibrosis. *Am. J. Physiol. Renal. Physiol.* 2013; 305(8): 1220–7.
17. Chaykovska L., Tsuprykov O., Hochev B. Biomarkers for the prediction of mortality and morbidity in patients with renal replacement therapy. *Clin. Lab.* 2011; 57(7–8): 455–67.
18. Khan Z., Pandey M. Role of kidney biomarkers of chronic kidney disease: An update. *Saudi. J. Biol. Sci.* 2014; 21(4): 294–9.
19. Sprenkle P., Russo P. Molecular markers for ischemia, do we have something better than creatinine and glomerular filtration rate? *Arch. Esp. Urol.* 2013; 66(1): 99–114
20. Смирнов А.В., Шилов Е.М., Добронравов В.А., Каюков И.Г., Бобкова И.Н., Швецов М.Ю. и др. *Национальные рекомендации. Хроническая болезнь почек: основные принципы скрининга, диагностики, профилактики и подходы к лечению.* СПб: Издательство «Левша.Санкт-Петербург»; 2012.
21. Смирнов И.Е. Хворостов И.Н., Комарова О.В., Кучеренко А.Г., Зоркин С.Н. Радионуклидные исследования структурно-функционального состояния почек при гидронефрозе у детей. *Российский педиатрический журнал.* 2013; 3: 7–13.
22. Смирнов И.Е., Герасимова Н.П., Комарова Н.Л., Видюков В.И. Новый способ определения объема функционально активной ткани почек у детей. *Российский педиатрический журнал.* 2011; 2: 48–51.
23. Kohan D.E., Barton M. Endothelin and endothelin antagonists in chronic kidney disease. *Kidney. Int.* 2014. doi: 10.1038/ki.2014.143
24. Kuruppu S., Rajapakse N.W., Smith A.I. Endothelin-converting enzyme-1 inhibition and renoprotection in end-stage renal disease. *Pflügers. Arch.* 2013; 465(7): 929–4.
25. Malyszko J. Mechanism of endothelial dysfunction in chronic kidney disease. *Clin. Chim. Acta.* 2010; 411(19–20): 1412–20.
26. Baszczuk A., Koczyński Z., Thielemann A. Endothelial dysfunction in patients with primary hypertension and hyperhomocysteinemia. *Postepy. Hig. Med. Dosw (Online).* 2014; 68(0): 91–100.
27. Caimi G., Hopps E., Montana M., Carollo C., Calandrino V., Incalcaerra E. et al. Nitric oxide metabolites (nitrite and nitrate) in several clinical condition. *Clin. Hemorheol. Microcirc.* 2014; 56(4): 359–69.
28. Hacısevki A., Gönenc A., Sezer S., Karakan S., Simşek B., Torun M. Accumulation of an endogenous inhibitor of nitric oxide synthesis and oxidative DNA damage in end-stage renal disease. *Clin Lab.* 2013; 59(11–12): 1353–61.
29. Lieberthal W. Biology of ischemic and toxic renal tubular cell injury: role of nitric oxide and the inflammatory response. *Curr. Opin. Nephrol. Hypertens.* 1998; 7(3): 289–95.
30. Nakagawa T., Johnson R.J. Endothelial nitric oxide synthase. *Contrib. Nephrol.* 2011; 170: 93–101.
31. Meenakshi S.R., Agarwal R. Nitric oxide levels in patients with chronic renal disease. *J. Clin. Diagn. Res.* 2013; 7(7): 1288–90.
32. Charytan D.M., Padera R., Helfand A.M., Zeisberg M., Xu X., Liu X. et al. Increased concentration of circulating angiogenesis and nitric oxide inhibitors induces endothelial to mesenchymal transition and myocardial fibrosis in patients with chronic kidney disease. *Int. J. Cardiol.* 2014; 176(1): 99–109.
33. Rodríguez-Iturbe B., García García G. The role of tubulointerstitial inflammation in the progression of chronic renal failure. *Nephron. Clin. Pract.* 2010; 116(2): 81–8.
34. Ma L.J., Fogo A.B. PAI-1 and kidney fibrosis. *Front Biosci (Landmark Ed.)*. 2009; 14: 2028–41.
35. Małgorzewicz S., Skrzypczak-Jankun E., Jankun J. Plasminogen activator inhibitor-1 in kidney pathology. *Int. J. Mol. Med.* 2013; 31(3): 503–10.
36. Agras P.I., Baskin E., Cengiz N., Haberal A., Ozbek N. Leptin and plasminogen activator inhibitor-1 levels in children on chronic dialysis. *Ren. Fail.* 2013; 35(8): 1079–84.
37. Ruster C., Wolf G. Angiotensin II as a morphogenic cytokine stimulating renal fibrogenesis. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2011; 22(7): 1189–99.
38. Weiss N. Mechanisms of increased vascular oxidant stress in hyperhomocysteinemia and its impact on endothelial function. *Curr. Drug. Metab.* 2005; 6(1): 27–36.
39. Omae T., Nagaoka T., Tanano I., Yoshida A. Homocysteine inhibition of endothelin-dependent nitric oxide-mediated dilation of porcine retinal arterioles via enhanced superoxide production. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 2013; 54(3): 2288–95.
40. Sen U. Pushpakumar S.B., Amin M.A., Tyagi S.C. Homocysteine in renovascular complications: Hydrogen sulfide is a modulator and plausible anaerobic ATP generator. *Nitric. Oxide.* 2014; 41: 27–37.
41. Wu C.C., Zheng C.M., Lin Y.F., Lo L., Liao M.T., Lu K.C. Role of homocysteine in end-stage renal disease. *Clin. Biochem.* 2012; 45(16–17): 1286–94.
42. Choi S.T., Kim J.S., Song J.S. Elevated serum homocysteine levels were not correlated with serum uric acid levels, but with decreased renal function in gouty patients. *J. Korean. Med. Sci.* 2014; 29(6): 788–92.
43. El Nahas M. Renal remodelling: complex interactions between renal and extra-renal cells. *Pediatr. Nephrol.* 2006; 21(11): 1637–9.
44. Briet M., Burns K.D. Chronic kidney disease and vascular remodelling: molecular mechanisms and clinical implications. *Clin Sci (Lond.)*. 2012; 123(7): 399–416.
45. Lai S., Mariotti A., Coppola B., Lai C., Aceto P., Dimko M. et al. Uricemia and homocysteinemia: nontraditional risk factors in the early stages of chronic kidney disease—preliminary data. *Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci.* 2014; 18(7): 1010–7.
46. Chen Y., Zhao S., Wang Y., Li Y., Bai L., Liu R. et al. Homocysteine reduces protein S-nitrosylation in endothelium. *Int. J. Mol. Med.* 2014. doi: 10.3892/ijmm.2014.1920.
47. Furuichi K., Kaneko S., Wada T. Chemokine/chemokine receptor-mediated inflammation regulates pathologic changes from acute kidney injury to chronic kidney disease. *Clin. Exp. Nephrol.* 2009; 13(1): 9–14.
48. Alique M., Civantos E., Sanchez-Lopez E., Lavoz C., Rayego-Mateos S., Rodrigues-Diez R. et al. Integrin-linked kinase plays a key role in the regulation of angiotensin II-induced renal inflammation. *Clin. Sci. (Lond.)*. 2014; 127(1): 19–31.
49. Vaccaro F., Mulè G., Cottone S., Soresi M., Giannitrapani L., Vadalà A. et al. Circulating levels of adhesion molecules in chronic kidney disease correlate with the stage of renal disease and with C-reactive protein. *Arch. Med. Res.* 2007; 38(5): 534–8.

REFERENCES

1. Warady B.A., Chadha V. Chronic kidney disease in children: the global perspective. *Pediatr. Nephrol.* 2007; 22(12): 1999–2009.
2. Wuhl E., Schaefer F. Therapeutic strategies to slow chronic kidney disease progression. *Pediatr. Nephrol.* 2008; 5: 705–16
3. Bhatt M.K., Bartlett M.L., Mallitt K.A. Correlation of various published radionuclide glomerular filtration rate estimation techniques and proposed paediatric normative data. *Nucl. Med. Commun.* 2011; 32(11): 1088–94.
4. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD Work Group. KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. *Kidney International.* 2013; Suppl. 3: 1–150.
5. Schlondorff D.O. Overview of factors contributing to the

- pathophysiology of progressive renal disease. *Kidney. Int.* 2008; 74(7): 860–6.
6. Zaritsky J.J., Warady B.A. Chronic kidney disease in the neonate. *Clin. Perinatol.* 2014; 41(3): 503–15.
 7. Yamaguchi Y. Nephrosclerosis: Pathogenesis, pathophysiology, and therapy. *Nihon. Rinsho.* 2006; 64 (Suppl. 2): 467–72.
 8. Shiraiishi N., Tomita K. Progressive renal diseases: recent advances in diagnosis and treatments. Topics III. Recent topics 3. Nephrosclerosis. *Nihon Naika Gakkai Zasshi.* 2013; 102(5): 1180–9.
 9. Jefferson J.A., Shankland S.J. The pathogenesis of focal segmental glomerulosclerosis. *Adv. Chron. Kidney. Dis.* 2014; 21(5): 408–16.
 10. Yang H.C., Fogo A.B. Mechanisms of disease reversal in focal and segmental glomerulosclerosis. *Adv. Chron. Kidney. Dis.* 2014; 21(5): 442–7.
 11. Cheng H., Harris R.C. Renal endothelial dysfunction in diabetic nephropathy. *Cardiovasc. Hematol. Disord. Drug. Targets.* 2014; 14(1): 22–33.
 12. Betz B., Conway B.R. Recent advances in animal models of diabetic nephropathy. *Nephron. Exp. Nephrol.* 2014; 126(4): 191–5.
 13. Baki A.H., Soliman Y., Seif E.I. histopathological association between vascular hypertensive changes and different types of glomerulopathies. *Arab. J. Nephrol. Transplant.* 2014; 7(1): 21–6.
 14. Hughson M.D., Puelles V.G., Hoy W.E., Douglas-Denton R.N., Mott S.A., Bertram J.F. Hypertension, glomerular hypertrophy and nephrosclerosis: the effect of race. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2014; 29(7): 1399–409.
 15. Uramatsu T., Nishino T., Obata Y., Sato Y., Furusu A., Koji T. et al. Involvement of apoptosis inhibitor of macrophages in a rat hypertension model with nephrosclerosis: possible mechanisms of action of olmesartan and azelidipine. *Biol. Pharm. Bull.* 2013; 36(8): 1271–7.
 16. Lv L.L., Cao Y.H., Ni H.F., Xu M., Liu D., Liu H. et al. MicroRNA-29c in urinary exosome/microvesicle as a biomarker of renal fibrosis. *Am. J. Physiol. Renal. Physiol.* 2013; 305(8): 1220–7.
 17. Chaykovska L., Tsuprykov O., Hochoer B. Biomarkers for the prediction of mortality and morbidity in patients with renal replacement therapy. *Clin. Lab.* 2011; 57(7–8): 455–67.
 18. Khan Z., Pandey M. Role of kidney biomarkers of chronic kidney disease: An update. *Saudi. J. Biol. Sci.* 2014; 21(4): 294–9.
 19. Sprenkle P., Russo P. Molecular markers for ischemia, do we have something better than creatinine and glomerular filtration rate? *Arch. Esp. Urol.* 2013; 66(1): 99–114
 20. Smirnov A.V., Shilov E.M., Dobronravov V.A., Kayukov I.G., Bobkova I.N., Shvetsov M.Yu. et al. *National Recommendations. Chronic Kidney Disease: Basic Principles of Screening, Diagnosis, Prevention and Treatment Approaches.* St. Petersburg: Izdatel'stvo «Levsha St. Petersburg». 2012. (in Russian)
 21. Smirnov I.E., Khvorostov I.N., Komarova O.V., Kucherenko A.G., Zorkin S.N. Radionuclide studies of structural and functional state of the kidneys in children with hydronephrosis. *Rossiyskiy pediatricheskiy zhurnal.* 2013; 3: 7–13. (in Russian)
 22. Smirnov I.E., Gerasimova N.P., Komarova N.L., Vidyukov V.I. A new procedure for estimation of the volume of functionally active renal tissue in children. *Rossiyskiy pediatricheskiy zhurnal.* 2014; 2: 48–51. (in Russian)
 23. Kohan D.E., Barton M. Endothelin and endothelin antagonists in chronic kidney disease. *Kidney. Int.* 2014. doi: 10.1038/ki.2014.143
 24. Kuruppu S., Rajapakse N.W., Smith A.I. Endothelin-converting enzyme-1 inhibition and renoprotection in end-stage renal disease. *Pflügers. Arch.* 2013; 465(7): 929–4.
 25. Malyszko J. Mechanism of endothelial dysfunction in chronic kidney disease. *Clin. Chim. Acta.* 2010; 411(19–20): 1412–20.
 26. Baszczuk A., Kopczyński Z., Thielemann A. Endothelial dysfunction in patients with primary hypertension and hyperhomocysteinemia. *Postepy. Hig. Med. Dosw. (Online).* 2014; 68(0): 91–100.
 27. Caimi G., Hopps E., Montana M., Carollo C., Calandrino V., Incalca-terra E. et al. Nitric oxide metabolites (nitrite and nitrate) in several clinical condition. *Clin. Hemorheol. Microcirc.* 2014; 56(4): 359–69.
 28. Hacışevki A., Gönenç A., Sezer S., Karakan S., Simşek B., Torun M. Accumulation of an endogenous inhibitor of nitric oxide synthesis and oxidative DNA damage in end-stage renal disease. *Clin. Lab.* 2013; 59(11–12): 1353–61.
 29. Lieberthal W. Biology of ischemic and toxic renal tubular cell injury: role of nitric oxide and the inflammatory response. *Curr. Opin. Nephrol. Hypertens.* 1998; 7(3): 289–95.
 30. Nakagawa T., Johnson R.J. Endothelial nitric oxide synthase. *Contrib. Nephrol.* 2011; 170: 93–101.
 31. Meenakshi S.R., Agarwal R. Nitric oxide levels in patients with chronic renal disease. *J. Clin. Diagn. Res.* 2013; 7(7): 1288–90.
 32. Charytan D.M., Padera R., Helfand A.M., Zeisberg M., Xu X., Liu X. et al. Increased concentration of circulating angiogenesis and nitric oxide inhibitors induces endothelial to mesenchymal transition and myocardial fibrosis in patients with chronic kidney disease. *Int. J. Cardiol.* 2014; 176(1): 99–109.
 33. Rodríguez-Iturbe B., García García G. The role of tubulointerstitial inflammation in the progression of chronic renal failure. *Nephron. Clin. Pract.* 2010; 116(2): 81–8.
 34. Ma L.J., Fogo A.B. PAI-1 and kidney fibrosis. *Front Biosci. (Landmark Ed.).* 2009; 14: 2028–41.
 35. Małgorzewicz S., Skrzypczak-Jankun E., Jankun J. Plasminogen activator inhibitor-1 in kidney pathology. *Int. J. Mol. Med.* 2013; 31(3): 503–10.
 36. Agras P.I., Baskin E., Cengiz N., Haberal A., Ozbek N. Leptin and plasminogen activator inhibitor-1 levels in children on chronic dialysis. *Ren. Fail.* 2013; 35(8): 1079–84.
 37. Ruster C., Wolf G. Angiotensin II as a morphogenic cytokine stimulating renal fibrogenesis. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2011; 22(7): 1189–99.
 38. Weiss N. Mechanisms of increased vascular oxidant stress in hyperhomocysteinemia and its impact on endothelial function. *Curr. Drug. Metab.* 2005; 6(1): 27–36.
 39. Omae T., Nagaoka T., Tanano I., Yoshida A. Homocysteine inhibition of endothelium-dependent nitric oxide-mediated dilation of porcine retinal arterioles via enhanced superoxide production. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 2013; 54(3): 2288–95.
 40. Sen U., Pushpakumar S.B., Amin M.A., Tyagi S.C. Homocysteine in renovascular complications: Hydrogen sulfide is a modulator and plausible anaerobic ATP generator. *Nitric. Oxide.* 2014; 41: 27–37.
 41. Wu C.C., Zheng C.M., Lin Y.F., Lo L., Liao M.T., Lu K.C. Role of homocysteine in end-stage renal disease. *Clin. Biochem.* 2012; 45(16–17): 1286–94.
 42. Choi S.T., Kim J.S., Song J.S. Elevated serum homocysteine levels were not correlated with serum uric acid levels, but with decreased renal function in gouty patients. *J. Korean. Med. Sci.* 2014; 29(6): 788–92.
 43. El Nahas M. Renal remodelling: complex interactions between renal and extra-renal cells. *Pediatr. Nephrol.* 2006; 21(11): 1637–9.
 44. Briet M., Burns K.D. Chronic kidney disease and vascular remodelling: the molecular mechanisms and clinical implications. *Clin Sci (Lond.).* 2012; 123(7): 399–416.
 45. Lai S., Mariotti A., Coppola B., Lai C., Aceto P., Dimko M. et al. Uremia and homocysteinemia: nontraditional risk factors in the early stages of chronic kidney disease—preliminary data. *Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci.* 2014; 18(7): 1010–7.
 46. Chen Y., Zhao S., Wang Y., Li Y., Bai L., Liu R. et al. Homocysteine reduces protein S-nitrosylation in endothelium. *Int. J. Mol. Med.* 2014. doi: 10.3892/ijmm.2014.1920.
 47. Furuichi K., Kaneko S., Wada T. Chemokine/chemokine receptor-mediated inflammation regulates pathologic changes from acute kidney injury to chronic kidney disease. *Clin. Exp. Nephrol.* 2009; 13(1): 9–14.
 48. Alique M., Civantos E., Sanchez-Lopez E., Lavoz C., Rayego-Mateos S., Rodrigues-Diez R. et al. Integrin-linked kinase plays a key role in the regulation of angiotensin II-induced renal inflammation. *Clin. Sci. (Lond.).* 2014; 127(1): 19–31.
 49. Vaccaro F., Mulè G., Cottone S., Soresi M., Giannitrapani L., Vadalà A. et al. Circulating levels of adhesion molecules in chronic kidney disease correlate with the stage of renal disease and with C-reactive protein. *Arch. Med. Res.* 2007; 38(5): 534–8.

Поступила 17.09.14
Received 17.09.14

Сведения об авторах:

Кучеренко Алла Георгиевна, доктор мед. наук, проф., вед. науч. сотр. лаб. патофизиологии НИИ педиатрии ФГБНУ НИЦЗД; **Комарова Ольга Викторовна**, канд. мед. наук, ст. науч. сотр. нефрологического отд. НИИ педиатрии ФГБНУ НИЦЗД.