

© Лопес-Новоая Дж. М., Родригес-Пена А.Б., Ортис А., Мартинес-Салдаго К., Лопес Эрнандес Ф.Дж., 2013  
УДК 616.61-02

*Дж. М. Лопес-Новоая<sup>3,5</sup>, А.Б. Родригес-Пена<sup>4</sup>, А. Ортис<sup>5,6</sup>,  
К. Мартинес-Салдаго<sup>1,2,3,6</sup>, Ф. Дж. Лопес Эрнандес<sup>1,2,3,6</sup>*

## ЭТИОПАТОЛОГИЯ ХРОНИЧЕСКОЙ ТУБУЛЯРНОЙ, ГЛОМЕРУЛЯРНОЙ И РЕНОВАСКУЛЯРНОЙ НЕФРОПАТИЙ: КЛИНИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ

*J.M. López-Novoa, A.B. Rodríguez-Peña, A. Ortiz, C. Martínez-Salgado,  
F.J. López Hernández*

## ETIOPATHOLOGY OF CHRONIC TUBULAR, GLOMERULAR AND RENOVASCULAR NEPHROPATHIES: CLINICAL IMPLICATIONS

<sup>1</sup>Instituto de Estudios de Ciencias de la Salud de Castilla y León (IECSCYL), Soria, Spain; <sup>2</sup>Unidad de Investigación, Hospital Universitario de Salamanca, Salamanca, Spain; <sup>3</sup>Unidad de Fisiopatología Renal y Cardiovascular. Departamento de Fisiología y Farmacología, Universidad de Salamanca, Spain; <sup>4</sup>National Institutes of Health, Bethesda MD, USA; <sup>5</sup>Renal and Vascular Research Laboratory, IIS-Fundación Jiménez Díaz and Universidad Autónoma de Madrid, Madrid, Spain; <sup>6</sup>Instituto Reina Sofía de Investigación Nefrológica, Fundación Iñigo Álvarez de Toledo, Madrid, Spain.

### РЕФЕРАТ

Хроническая болезнь почек (ХБП) включает в себя группу патологических состояний, при которых стойко снижена экскреторная функция почек. Большинство из них, хотя и не все формы ХБП, представляют собой прогрессирующие и необратимые патологические процессы, которые начинаются незаметно (без явного снижения функции), протекают с развитием нарушения функции почек и завершаются терминальной почечной недостаточностью. На последнем этапе появляется необходимость выполнения трансплантации почки или проведения диализа (т.е. заместительной почечной терапии, ЗПТ) для предотвращения летального исхода, обусловленного неспособностью почек обеспечить очищение крови и поддержание водно-электролитного баланса. Во всем мире около 1,5 млн человек нуждаются в ЗПТ, причем число новых случаев ХБП значительно возросло за последние десятилетия. Ведущими причинами терминальной почечной недостаточности являются сахарный диабет и артериальная гипертензия, хотя аутоиммунные заболевания, атеросклеротическое поражение почек, ряд инфекционных заболеваний, медикаменты, токсины, обструкция мочевыводящих путей, генетические нарушения и другие повреждающие факторы могут инициировать развитие ХБП, вызывая повреждение гломерул, канальцев, сосудов и интерстиция почки. Во всех случаях при ХБП, в конечном итоге, поражаются все указанные выше структуры, что приводит к появлению одинаковых изменений вне зависимости от этиологии основного заболевания. В этом обзоре с помощью комплексного подхода описывается патофизиологический процесс тубулоинтерстициальных, гломерулярных и реноваскулярных заболеваний, акцентируется внимание на ключевых клеточных и молекулярных процессах. Далее проводится анализ основных механизмов формирования сходных изменений, исследуется патофизиологический сценарий прогрессирования разных по этиологии заболеваний. В завершении обсуждаются клинические проявления, перспективы экспериментальных исследований и терапии.

**Ключевые слова:** нефропатия, хроническая болезнь почек, патогенез.

### ABSTRACT

Chronic kidney disease (CKD) comprises a group of pathologies in which the renal excretory function is chronically compromised. Most, but not all, forms of CKD are progressive and irreversible, pathological syndromes that start silently (i.e. no functional alterations are evident), continue through renal dysfunction and ends up in renal failure. At this point, kidney transplant or dialysis (renal replacement therapy, RRT) becomes necessary to prevent death derived from the inability of the kidneys to cleanse the blood and achieve hydroelectrolytic balance. Worldwide, nearly 1.5 million people need RRT, and the incidence of CKD has increased significantly over the last decades. Diabetes and hypertension are among the leading causes of end stage renal disease, although autoimmunity, renal atherosclerosis, certain infections, drugs and toxins, obstruction of the urinary tract, genetic alterations, and other insults may initiate the disease by damaging the glomerular, tubular, vascular or interstitial compartments of the kidneys. In all cases, CKD eventually compromises all these structures and gives rise to a similar phenotype regardless of etiology. This review describes with an integrative approach the pathophysiological process of tubulointerstitial, glomerular and renovascular diseases, and makes emphasis on the key cellular and molecular events involved. It further analyses the key mechanisms leading to a merging phenotype and pathophysiological scenario as etiologically distinct diseases progress. Finally clinical implications and future experimental and therapeutic perspectives are discussed.

**Key words:** nephropathy, chronic kidney disease, хроническая болезнь почек, pathogenesis.

## ХРОНИЧЕСКАЯ БОЛЕЗНЬ ПОЧЕК, ВВЕДЕНИЕ, ОПРЕДЕЛЕНИЕ И КЛИНИЧЕСКОЕ ТЕЧЕНИЕ

Понятие хронической болезни почек охватывает группу патологических состояний, при которых отмечается стойкое снижение экскреторной функции почек, обычно в результате повреждения почечных структур.

Большинство форм ХБП являются необратимыми и прогрессирующими. Повреждение почки включает:

- 1) потерю нефронов вследствие утраты клеток клубочков и канальцев;
- 2) фиброз как клубочков, так и канальцев;
- 3) поражение сосудов почки.

К ХБП приводят множество факторов, таких как сахарный диабет, артериальная гипертензия, нефрит, воспалительные и инфильтративные заболевания, почечные и системные инфекционные процессы (например, стрептококковые инфекции, бактериальный эндокардит, вирус иммунодефицита человека – ВИЧ, гепатиты В и С и т.д.), поликистоз почек, аутоиммунные заболевания (например системная красная волчанка), гипоксия почки, травма, нефролитиаз и обструкция нижних мочевыводящих путей, химические токсины и другие. Повреждение почки, являющееся следствием любой из этих причин, с разной частотой приводит к хроническому, прогрессирующему и необратимому повреждению и к почечной дисфункции, которая, в конечном итоге, вызовет необходимость проведения заместительной почечной терапии (ЗПТ), т.е. диализа или трансплантации почки [1, 2].

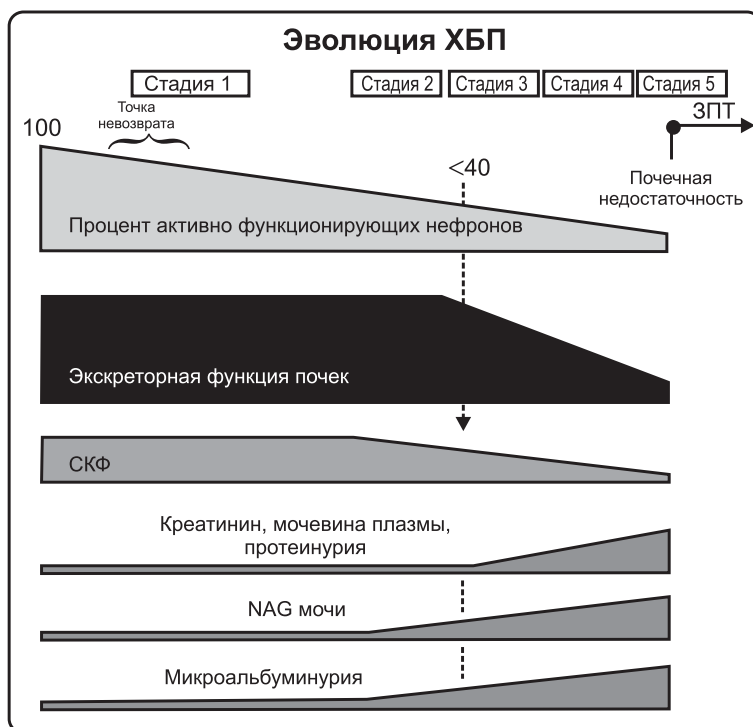


Рис. 1. Схематичное изображение ключевых патологических событий, таких как процент функционально активных нефронов, общая экскреторная функция почек и СКФ, а также показатели мочи и плазмы, связанные с течением ХБП. На рисунке показан приоритет появления этих элементов во взаимосвязи, как это бывает в большинстве случаев ХБП. Их появление, тем не менее, может отличаться от этого общего прототипа при специфических заболеваниях или в определенных случаях. Таким же образом наклон кривых увеличения или уменьшения также может отличаться. ЗПТ – заместительная почечная терапия, NAG–N-ацетил-β-глюкозаминидаза.

Вне зависимости от того, где началось повреждение (в клубочках, канальцах или сосудах), постоянное прогрессирование процесса приводит, в конечном итоге, к появлению общих гистологических и функциональных изменений, затрагивающих большинство структур почки, что ведет к развитию прогрессирующего и распространенного фиброза и гломерулосклероза. Раз начавшись, повреждение почки постепенно прогрессирует, причем даже в

Таблица 1

### Стадии ХБП, определенные Национальной почечной ассоциацией США, в соответствии со скоростью клубочковой фильтрации (СКФ, в мл/мин на 1,73 м<sup>2</sup> поверхности тела), и общие проявления на каждой стадии

| Стадия | СКФ    | Характерные симптомы                                                                                                              |
|--------|--------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 1      | ≥ 90*  | -                                                                                                                                 |
| 2      | 60–90* | ↑ паратиреоидного гормона, ↓ реабсорбция кальция в почках                                                                         |
| 3      | 30–59  | Гипертрофия левого желудочка, анемия, вторичная по отношению к недостаточности эритропоэтина                                      |
| 4      | 15–29  | ↑ триглицеридов сыворотки, гиперфосфатемия, гиперкалиемия, метаболический ацидоз, утомляемость, тошнота, анорексия, боли в костях |
| 5      | < 15   | Почечная недостаточность, выраженные симптомы уремии                                                                              |

\* ХБП определяется либо СКФ < 60 мл/мин на 1,73 м<sup>2</sup>, сохраняющаяся в течение 3 мес., либо как СКФ выше этих значений, но при наличии доказательств повреждения почек, например, в анализах крови или мочи (например протеинурия) или визуализирующими методами исследования. ↑ – увеличение, ↓ – уменьшение.

условиях отсутствия провоцирующего фактора. Учитывая наличие сходных проявлений, ХБП может быть диагностирована независимо от наличия или отсутствия данных о конкретном этиологическом факторе. Национальная почечная ассоциация США (The National Kidney Foundation – NKF) классифицирует ХБП на 5 стадий в соответствии с выраженностью почечной дисфункции, повреждения почки, симптоматологией и рекомендуемой терапией (табл. 1).

Поздние стадии (4 и особенно 5 – почечная недостаточность) приводят к серьезным социальным и экономическим последствиям [3–6]. На рис. 1 показано течение во времени ключевых патологических изменений (например, процент активно функционирующих нефронов, общая экскреторная функция и скорость клубочковой фильтрации – СКФ), а также маркёры плазмы и мочи в соответствии с их появлением на разных стадиях ХБП.

Термин «уремия» или «уремический синдром» относится к клиническим проявлениям ХБП, которые являются следствием неспособности почек адекватно очищать кровь от продуктов обмена. В результате токсические субстанции, обычно удаляемые с мочой, концентрируются в крови и вызывают прогрессирующую дисфункцию многих (фактически всех) тканей и органов, существенно ухудшая самочувствие, качество жизни и выживаемость пациентов. Например, повышенный уровень мочевой кислоты сыворотки, являющийся маркером снижения почечной функции, может влиять на частоту новых случаев снижения функции почек и скорость прогрессирования этого процесса [7, 8]. В недавнем исследовании, включившем 900 здоровых доноров крови с нормальным артериальным давлением, было показано, что высокие уровни мочевой кислоты сыворотки имели достоверную связь с более высокой вероятностью снижения СКФ [9]. Требуются дальнейшие клинические исследования с целью определения влияния терапии, снижающей концентрацию мочевой кислоты крови, на предотвращение развития ХБП. Необходимо отметить, что повреждение почки становится значительным еще до проявления нарушения ее функции. Объективные и субъективные симптомы уремии начинают появляться только тогда, когда утрачена функция, по крайней мере, двух третей от общего числа нефронов. До этого момента ХБП протекает бессимптомно. Это обусловлено способностью оставшихся нефронов гипертрофироваться и, тем самым, компенсировать функцию утраченных нефронов [10].

Динамика изменения СКФ во времени помогает в оценке скорости прогрессирования болезни

почек. Мониторирование течения ХБП также полезно в плане прогнозирования времени начала ЗПТ. Скорость прогрессирования имеет сильную зависимость от непосредственной причины ХБП, однако в связи с генетической гетерогенностью она также очень значительно варьирует у больных с ХБП одной и той же этиологии [2]. В целом тубулоинтерстициальные заболевания прогрессируют медленнее по сравнению с гломерулярными и также в сравнении с диабетической и гипертонической нефропатиями, поликистозом почек. Полный диагноз включает установление стадии ХБП, определение этиологии почечного заболевания и коморбидных состояний, а также оценку скорости прогрессирования ХБП [3–6].

Ключевым и все еще неясным остается вопрос: почему и благодаря каким механизмам постоянное повреждение почек или повторные обострения основного заболевания вначале вызывают обратимые изменения, как в случае острого повреждения, а в дальнейшем неотвратимо происходит хронизация процесса. Ответы на эти вопросы находятся за пределами горизонта наших знаний о патологии ХБП в настоящее время. Введение маркеров, позволяющих диагностировать патологию на ранних стадиях процесса и прогнозировать его течение, а также разработка эффективных, а не просто паллиативных или замедляющих прогрессирование болезни методов лечения, всецело зависят от ответа на эти, часто игнорируемые вопросы. Тем не менее, за последние десятилетия были накоплены знания о новых механизмах, в том числе молекулярных, обуславливающих развитие определенной патологии. Эти знания полезны для оптимизации существующих методов лечения и в разработке новых. Целью данного обзора является описание патофизиологических процессов, приводящих к тубулярным, интерстициальным, гломерулярным и реноваскулярным хроническим заболеваниям с акцентом на клеточные и молекулярные механизмы, которые являются общими для большинства вариантов ХБП вне зависимости от ее этиологии.

### ЭТИОПАТОГЕНЕЗ

Множество различных повреждений почек могут приводить к ХБП [2]. Патологический процесс может начинаться в канальцах и в интерстиции (тубулоинтерстициальные заболевания) в клубочках (гломерулярные заболевания), или даже в сосудистом русле почки (реноваскулярные заболевания) и являться результатом:

1) системных заболеваний, таких как сахарный диабет и артериальная гипертензия;

- 2) аутоиммунных процессов и реакции отторжения трансплантата почки;
- 3) действия лекарственных препаратов, токсинов и металлов;
- 4) инфекционных процессов;
- 5) механического повреждения;
- 6) ишемии;
- 7) обструкции мочевыводящих путей;
- 8) первичных генетических аномалий;
- 9) неустановленных причин (идиопатических).

Целый ряд болезней, таких как генетически обусловленная поликистозная болезнь почек, поражают структуру почек и нарушают их функцию, в основном посредством неспецифических механизмов, что и приводят к развитию ХБП по неизвестным причинам.

Несколько десятилетий назад ведущей причиной ХБП был гломерулонефрит, обусловленный инфекционными заболеваниями. Широкое применение антибиотиков и улучшение санитарных условий вывели сахарный диабет и артериальную гипертензию на первое и второе место среди причин развития терминальной почечной недостаточности в развитых странах [11]. Фактически около 50% пациентов с терминальной почечной недостаточностью (в США) страдают сахарным диабетом [12]. По данным этого же источника примерно у 50–60% пациентов с ХБП имеет место артериальная гипертензия, и эти цифры достигают 90% у пациентов старше 65 лет. В сопоставимой общей популяции частота артериальной гипертензии составляет 11–13 и 50% соответственно. В общей сложности 70% случаев терминальной почечной недостаточности связаны с сахарным диабетом и артериальной гипертензией [13]. Недавно в результате широкомасштабных эпидемиологических исследований [14–16] было установлено, что ожирение является независимым фактором риска ХБП. Ассоциация ХБП и ожирения полностью не объясняется только лишь наличием связи ожирения с сахарным диабетом или артериальной гипертензией [17]. J.E. Hall и соавт. [18] описали прогрессивный рост частоты терминальной почечной недостаточности с 1980 годов, что совпало с ростом распространенности ожирения и уменьшением числа случаев артериальной гипертензии в популяции. Аналогично, J. Chen и соавт. [19] показали связь между метаболическим синдромом и риском развития хронической почечной недостаточности. Оба исследования подтверждают факт наличия зависимости между избыточной массой тела и болезнью почек, хотя прямой причинной связи между ожирением и ХБП всё ещё не найдено [20].

## ГЕНЕТИЧЕСКАЯ ПРЕДРАСПОЛОЖЕННОСТЬ

Наличие генетической предрасположенности к почечной недостаточности подтверждается более высокой (в 3–9 раз) вероятностью развития терминальной почечной недостаточности у пациентов с семейной историей ХБП по сравнению с общей популяцией [21]. Вместе с тем, трудно определить, обусловлен ли этот факт специфической предрасположенностью к повреждению почек или следствием других коморбидных состояний, имеющих поли- и олигогенные варианты наследования, такие как артериальная гипертензия, сахарный диабет или атеросклероз. Это наблюдение положило начало поиску генов предрасположенности к развитию нефропатий.

За исключением моногенных болезней (например поликистозная болезнь почек) [22], генетические исследования, базирующиеся на количественном анализе характеристик локусов и анализе на уровне пар нуклеотидов, не позволили показать достоверную связь определенного генного полиморфизма с большинством форм ХБП. У людей была установлена ассоциация между рядом малых полигенных ген-генных взаимодействий и специфическими вариантами ХБП разной этиологии, такими как диабетическая нефропатия при сахарном диабете 2-го типа [23]. На хромосомах 3q, 10q и 18q были идентифицированы ряд локусов, связанных с развитием диабетических нефропатий, а на хромосоме 10q – также и для развития недиабетических нефропатий [24]. Недавно было показано, что полиморфизм гена MYH9 в основном ответствен за повышенный риск развития ВИЧ-ассоциированной нефропатии, гипертонической, диабетической и недиабетической нефропатий у афроамериканцев [25–27]. За последнее десятилетие были обнаружены ряд мутаций, связанных с фокальным и сегментарным гломерулосклерозом: 1) два полиморфизма апополипротеина L1 (APOL1) были связаны с ХБП у выходцев из Африки [28] и 2) генетические изменения 5 протеинов, экспрессированных подоцитами, а именно: подоцина (ген NPHS2) [29, 30], инвертированного формина (ген INF) [31], катионного канала с транзиторным рецепторным потенциалом, подсемейства C, член 6 (ген TRPC6) [32], протеина, ассоциированного с CD2 (ген CD2AP) [32], и альфа-актина 4 (ген ACTN4) [32].

В ходе генетического обследования крыс, предрасположенных к повреждению почек, скрещенных с более устойчивыми особями, было выявлено наличие 15 локусов, связанных с болезнью почек [33], три из которых совпадали с участками,

обнаруженными у пациентов с моногенным сегментарным гломерулосклерозом, болезнью почек индейцев Пима и у афро- и белых американцев с нарушением клиренса креатинина [34, 35]. Эти исследования выдвигают на первый план потенциальную прогностическую значимость (у моделей экспериментальных животных) обнаружения генов, ассоциированных с ХБП. Тем не менее, другие генетические детерминанты, выявляемые у людей и отсутствующие у большинства экспериментальных животных, происхождение которых обусловлено межрасовой, межпопуляционной и индивидуальной генной гетерогенностью, позволяют с осторожностью оценивать данные, полученные на моделях животных. Например, в ряде работ была продемонстрирована зависимость частоты болезни почек от человеческого лейкоцитарного антигена (HLA) у популяций людей, обследованных на наличие диабетической нефропатии [36, 37] или мембранозного гломерулонефрита [38].

### ТУБУЛЯРНЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ

Термины тубулярные заболевания, тубулоинтерстициальные заболевания, тубулоинтерстициальные нефриты и тубулоинтерстициальные нефропатии относятся к гетерогенному кругу изменений, которые вначале поражают как корковые, так и мозговые канальцы, и интерстиций и вторично – другие структуры почки, такие как клубочки [39]. Канальцы являются главным компонентом почечной паренхимы, и в случае заболевания почек на их долю приходится большая часть повреждения [39]. Тем не менее, почечный интерстиций также играет важную роль в развитии тубулоинтерстициальных нефропатий, ввиду того, что их патогенез связан с этим компартментом, и его поражение способствует снижению функции почек [40]. Интерстиций образован межклеточным каркасом, поддерживаемым внеклеточным матриксом и базальными мембранами, в которых располагаются несколько типов клеток. Помимо клеток, формирующих кровеносные и лимфатические сосуды, включая капиллярные перicyты, здесь также обнаруживаются постоянно присутствующие и проникающие сюда клетки иммунной системы (такие как лейкоциты, включая макрофаги). Наконец, часть тубулярного интерстиция формируют фибробласты, а в случае патологических состояний – миофибробласты. Первичные тубулоинтерстициальные заболевания [41] являются идиопатическими, генетическими или обусловлены: 1) химическим действием токсинов и лекарственных препаратов, накапливающихся в канальцах и индуцирующих апоптоз

или некроз эпителиальных клеток канальцев; 2) инфекционным процессом и воспалением тубулоинтерстиция вследствие рефлюкса/хронического пиелонефрита или других причин; 3) повышенным внутриканальцевым давлением, индуцированным механическим сдавлением, в свою очередь являющимся следствием обструкции нижних мочевыводящих путей, обусловленной нефролитиазом, простатитом, фиброзом или ретроперитонеальным опухолевым процессом и 4) отторжением трансплантата вследствие иммунного ответа. Во многих случаях причина заболевания остаётся неизвестной. Функция почек прогрессивно ухудшается в связи с нарушением канальцевой секреции и реабсорбции, активацией тубулярных клеток с привлечением медиаторов воспаления, прогрессирующей потерей канальцев и фиброзированием ткани и, в конечном итоге, повреждением других структур почки (например клубочков).

Независимо от конкретного этиологического фактора, характерными отличительными чертами тубулоинтерстициальных заболеваний являются атрофия канальцев, фиброз интерстиция и клеточная инфильтрация, приводящие к значительному увеличению объёма интерстиция [42, 43]. На ранних стадиях клубочковая фильтрация изменяется незначительно, и основным проявлением тубулоинтерстициальных нефропатий является канальцевая дисфункция [39, 44]. В противоположность гломерулярным заболеваниям, в случае патологии канальцев артериальная гипертензия появляется позже и только после значительного снижения СКФ [45–47]. Поражение проксимальных канальцев индуцирует бикарбонатурию,  $\beta_2$ -микроглобулинурию, глюкозурию и аминокислотурию. Изменения в дистальных канальцах вызывают канальцевый ацидоз, гиперкалиемию и потерю натрия [48]. Структурные изменения мозгового слоя являются причиной нефрогенного несахарного диабета, клинически проявляющегося полиурией и никтурией [49].

Тубулоинтерстициальные заболевания можно рассматривать как постоянную воспалительную реакцию, не соответствующую нормальным защитным и репаративным процессам [50]. Иммунный ответ включает распознавание антигена, интегративную фазу и ликвидацию антигена. Эта реакция обеспечивается сложным, объединённым и координированным участием клеток тубулярного эпителия, интерстициальных и инфильтрирующих клеток. Медиаторами этого процесса являются хемотактические, провоспалительные, вазоактивные, фиброгенные, апоптотические и стимулирующие

рост цитокины и аутокоиды, высвобождаемые клетками – участниками процесса, а также гиперэкспрессия специфических рецепторов к этим молекулам и антигенных и адгезивных поверхностных маркеров на клетках-мишенях [51–55]. Последовательность патологических событий в течение тубулоинтерстициального фиброза начинается с инициального повреждения, которое активирует воспалительные и репаративные механизмы в почках, и завершается стадией фиброза, вызывающей прогрессирующую деструкцию ткани (рис. 2). Эти процессы описаны в следующих разделах.

### НАЧАЛЬНОЕ ПОВРЕЖДЕНИЕ И АКТИВАЦИЯ КЛЕТОК

В результате поражения тубулярных структур повреждающим фактором запускаются процессы, выполняющие вначале восстановительные функции, но, в конечном итоге, они начинают играть негативную роль, формируется порочный круг, приводящий к интерстициальному фиброзу и тканевой деструкции. В зависимости от этиологиче-

ского фактора наблюдаются некроз, апоптоз либо и некроз в сочетании с апоптозом эпителиальных клеток канальцев. При инициации восстановления развивается воспалительный ответ, клетки канальцев пролиферируют с тем, чтобы заместить погибшие клетки. По непонятным причинам под действием неустановленных факторов процесс восстановления (в этой и последующих фазах, см. ниже) теряет адекватную регуляцию и принимает необратимое аутоагрессивное (деструктивное) течение, которое для дальнейшей прогрессии уже не требует наличия первичного повреждающего фактора.

Интерстициальный фиброз развивается вследствие нерегулируемого процесса фиброгенеза, изначально направленного на восстановления нормальной тканевой структуры, поддерживаемой внеклеточным матриксом и базальными мембранами [56]. Довольно рано интерстициальный фиброз начинает играть ведущую роль в патологическом процессе, вызывая образование рубцовой ткани в интерстиции и зоне эпителия (вместо восстано-

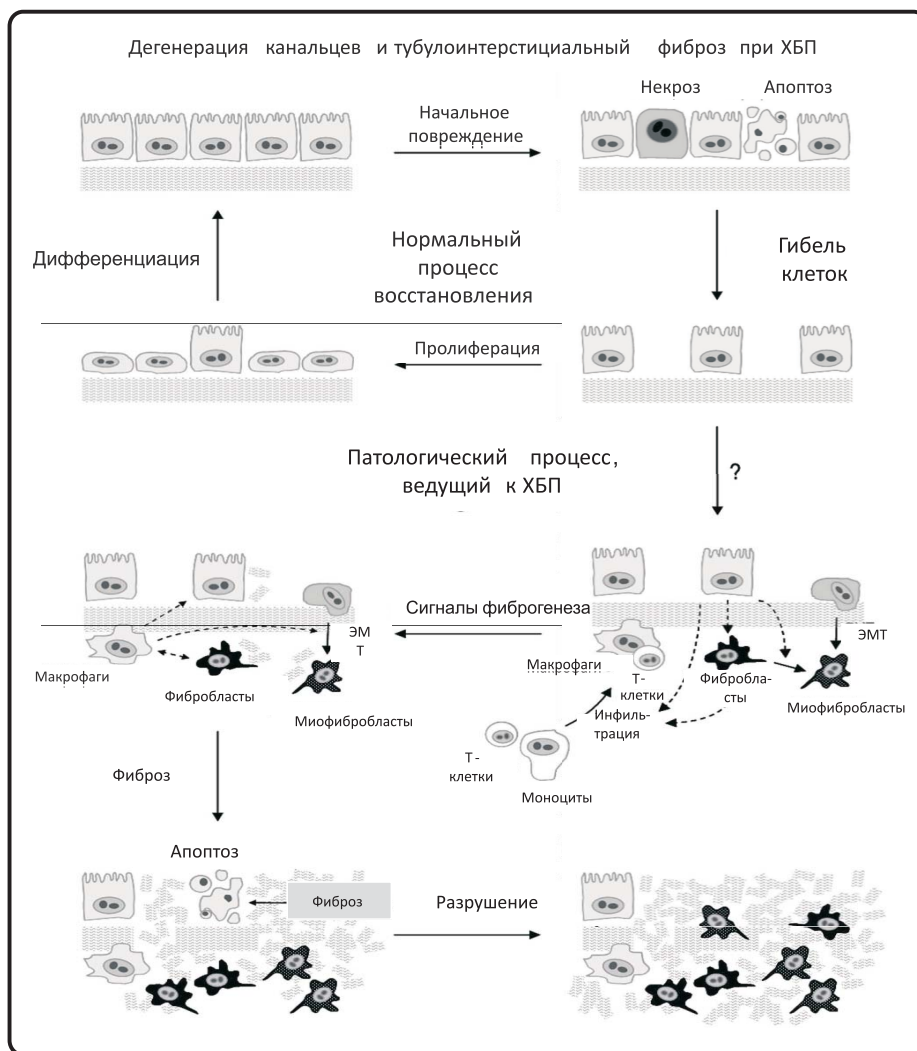


Рис. 2. Схематичное изображение патологического процесса дегенерации канальцев и тубулоинтерстициального фиброза, характеризующих тубулоинтерстициальные заболевания, а также поздние стадии гломерулярных и реноваскулярных заболеваний, приводящих к ХБП (заимствованно из ссылок [87] и [291]). ЭМТ – эпителиально-мезенхимальная трансформация.

Таблица 2

**Основные известные молекулы-медиаторы, участвующие в патофизиологическом процессе дегенерации канальцев и интерстициального фиброза, сгруппированные в соответствии с их наиболее важными эффектами**

| Эндогенные активаторы             | Происхождение    | FBR& EMT | INF | TD | ISCH | Ссылки                                                                                                                       |
|-----------------------------------|------------------|----------|-----|----|------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>1. Фиброз и EMT</b>            |                  |          |     |    |      |                                                                                                                              |
| TGF-β                             | TC, F, MF, P, IG | X        |     |    |      | EMT [252, 253]; секреция профибротического MCP-1 [254] и CTGF [255]. Фиброз: ↑ компонентов ECM и PAI, и ↓ MMPs [51, 104–106] |
| EGF                               | P, UF            | X        |     |    |      | EMT [256]                                                                                                                    |
| FGF                               | P, UF            | X        |     |    |      | EMT [234]; фиброз [87, 257–259]                                                                                              |
| PDGF                              | P, RC            | X        |     |    |      | Трансформация фибробластов в миофибробласты [87], пролиферация миофибробластов [260]                                         |
| CTGF                              | TC               | X        |     | X  |      | EMT, фиброз, апоптоз [255, 261, 262]                                                                                         |
| SPARC                             | TC, F, MF        | X        |     |    |      | Уменьшение клеточной адгезии и пролиферации, активация TGF-β и коллагена-1, синтез фибронектина [98, 263]                    |
| Тромбоспондин                     | TC, F, MF        | X        |     |    |      | Активация TGF-β [99]                                                                                                         |
| Декорин и бигликан                | TC, F, MF        | X        |     |    |      | Накопление bFGF и TGF-β [101, 102]                                                                                           |
| Коллаген 1                        | F, MF, TC        | X        |     |    |      | EMT [264]                                                                                                                    |
| PAI-1                             | TC, F, MF        | X        |     |    |      | EMC аккумуляция и фиброз [265]                                                                                               |
| TIMP-1                            | TC, F, MF        | X        |     |    |      | Фиброз? [87, 108]                                                                                                            |
| <b>2. Воспаление</b>              |                  |          |     |    |      |                                                                                                                              |
| Комплемент: C3 и C4               | P, TC            | X        | X   |    |      | Воспаление и фиброз [266–269]                                                                                                |
| MCP-1                             | TC, P, IG        | X        | X   |    |      | Клеточная инфильтрация, фиброз [72, 74, 254]                                                                                 |
| ICAM-1/VCAM-1                     | EC, TC           |          | X   |    |      | На EC: диапедез и инфильтрация [271, 272]                                                                                    |
| Гиалуроновая кислота              | TC, F, MF        |          | X   |    |      | Воспаление, MCP-1 и секреция молекул адгезии [97, 98]                                                                        |
| <b>3. Канальцевое повреждение</b> |                  |          |     |    |      |                                                                                                                              |
| Перегрузка протеинами             | UF               |          |     | X  |      | Активация клеток канальцев [65] и высвобождение ET-1 [273], ANG-2 [274] MCP-1 и RANTES [275]                                 |
| Комплемент: C5b-9                 | P                | X        |     | X  |      | Канальцевое повреждение и фиброз [276]                                                                                       |
| TNF-α, INF-γ, Tweak               | iWBC             | X        | X   | X  |      | Воспаление, гибель клеток, активация фибробластов и миофибробластов [277–279]                                                |
| <b>4. Ишемия</b>                  |                  |          |     |    |      |                                                                                                                              |
| Эндотелин-1                       | TC               | X        |     |    | X    | Вазоконстрикция и ишемия [273, 280]; ↑ компонентов EMC и TGF-β [87]                                                          |
| RAS                               | EC, TC, P        |          |     |    | X    | Вазоконстрикция, ишемия и секреция TGF-β [87, 281–284]                                                                       |
| ADMA                              | Плазма           | X        |     |    | X    | Вазоконстрикция [67]                                                                                                         |
| Эндогенные ингибиторы             | Происхождение    | FBR&EMT  | INF | TD | ISCH | Ссылки                                                                                                                       |
| <b>1. Фиброз и EMT</b>            |                  |          |     |    |      |                                                                                                                              |
| Коллаген 4                        | F, MF, TC        | X        |     |    |      | Подавление EMT [285]                                                                                                         |
| MMP-2 и 9                         | TC               | X        |     |    |      | Деградация коллагена 4 [286]                                                                                                 |
| HGF                               | P                | X        |     |    |      | Подавление EMT и фиброз [287–290]                                                                                            |
| BMP-7                             | P, TC?           | X        |     |    |      | Подавление EMT и фиброз [285]                                                                                                |

Примечание. ADMA – асимметричный диметиларгинин, EC – эндотелиальные клетки, F – фибробласты, IG – воспаление в клубочке, iWBC – инфильтрирующие лейкоциты, MF – миофибробласты, P – плазма, RC – клетки почки (неуточнённые), TC – клетки канальцев, UF – гломерулярный ультрафильтрат, FBR – фиброз, EMT – эпителиально-мезенхимальная трансформация, INF – интерстициальный фиброз, TD – дистрофия канальцев, ISCH – ишемия.

ния эпителиальных клеток канальцев), и индуцируя последующие повреждение и деструкцию ткани посредством апоптоза и фенотипической трансдифференциации эпителиальных клеток канальцев.

Эпителиальные клетки канальцев отвечают на начальное повреждение посредством: 1) пролиферации или 2) дедифференциации через про-

цесс, подобный эпителиально-мезенхимальной трансформации (ЭМТ), позволяющий им мигрировать, пролиферировать и, в конечном итоге, повторно дифференцироваться [57, 58]. Процесс ЭМТ клеток канальцев в фибробласты является неустановленным механизмом фиброза. Он также часто признаётся важным способствующим фи-

брозу фактором [59–61], хотя эта концепция по-прежнему оспаривается (см. обсуждение в [62]). Более того, в случае фиброза, наблюдаемого при переходе острого повреждения почек в ХБП, было показано, что миофибробласты в большинстве своём происходят из фибробластов и перicyтов, а не из эпителиальных клеток канальцев [63, 64]. Как уже было ранее прокомментировано, асимметричный процесс восстановления открывает путь процессу фиброза, медиаторами которого являются активированные резидентные фибробласты [42], миофибробласты, образовавшиеся вследствие эпителиально-мезенхимальной трансформации [57], и секрета: 1) цитокинов, привлекающих мононуклеарные клетки; 2) факторов роста, стимулирующих интерстициальные фибробласты и 3) провоспалительных и профибротических молекул, стимулирующих синтез как базальной мембраны, так и протеинов межклеточного матрикса.

са тубулоинтерстиция, таких как коллагены I и IV типов, фибронектин и ламинин [65, 66].

Критические события (повреждающие факторы), действующие на клетки эпителия канальцев, индуцируют раннее накопление и депонирование компонентов межклеточного матрикса в интерстиции. Апикальная стимуляция оказывает влияние на эпителий посредством механического и химического действия гломерулярного ультрафильтрата вследствие повышения СКФ в отдельных оставшихся нефронах, в свою очередь вызывающего увеличение фильтрации протеинов, хемокинов, липидов и белков крови [65].

Базолатеральная стимуляция является результатом действия мононуклеарных клеток, а также гипоксии и ишемии, которые развиваются в ответ на потерю постгломерулярных капилляров. На моделях животных с ХБП была продемонстрирована потеря перитубулярных капилляров, связанная с

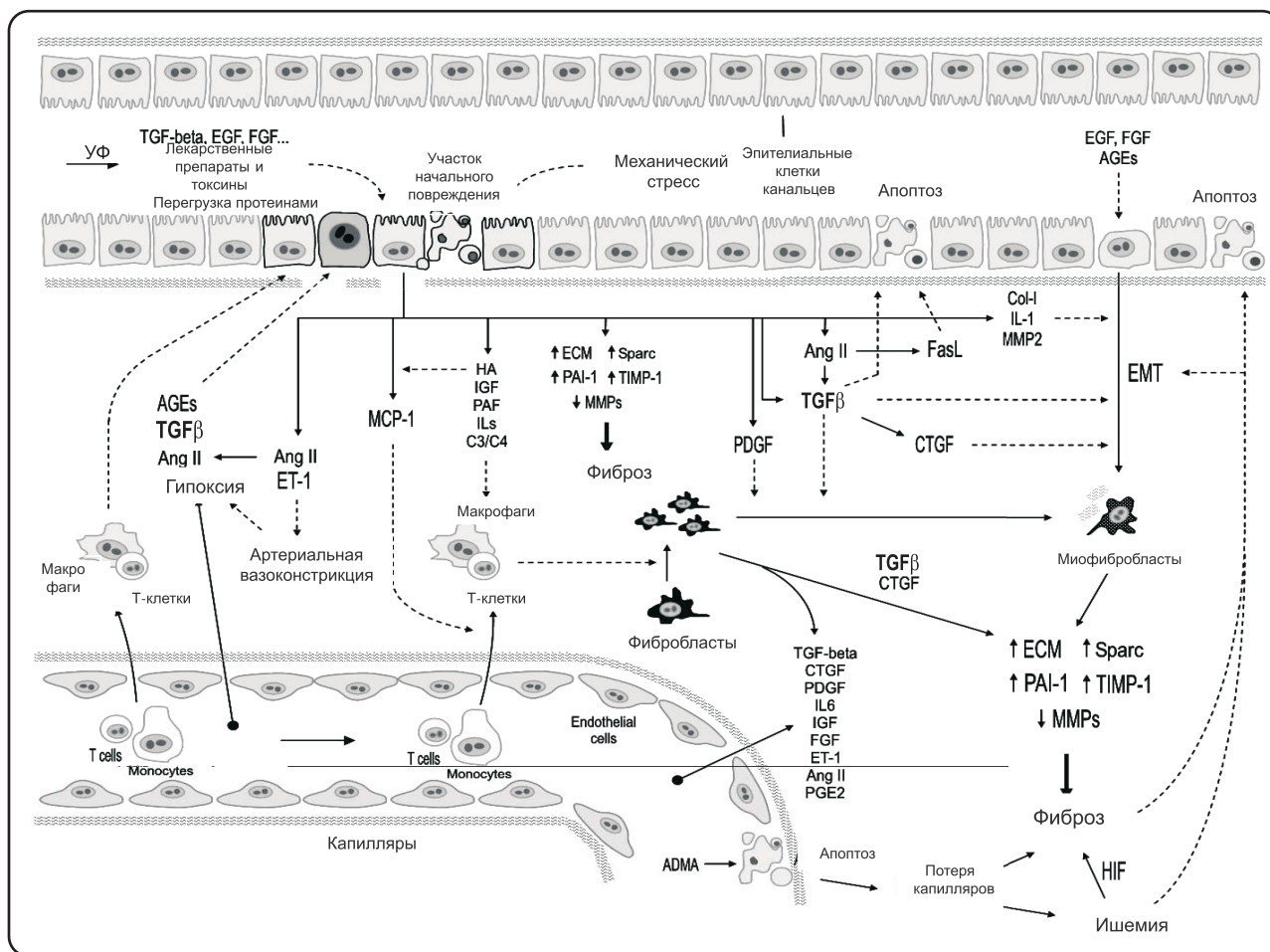


Рис. 3. Внеклеточные медиаторы и эффекторы тубулоинтерстициальных патологических событий при ХБП. УФ – ультрафильтрат, С3 и С4 – факторы 3 и 4 комплемента, ADMA – асимметричный диметиларгинин, HA – гиалуроновая кислота, AGEs – конечные продукты гликирования, TGFβ – трансформирующий фактор роста β, Ang II – ангиотензин 2, ET-1 – эндотелин 1, IGF – инсулиноподобный фактор роста, PAF – фактор активации тромбоцитов, IIs – интерлейкины, ECM – экстрацеллюлярный матрикс, Sprng – секреторный кислый протеин, богатый цистеином, PDGF – фактор роста тромбоцитов, CTGF – соединительнотканый фактор роста, EMT – эпителиально-мезенхимальная трансформация, EGF – эпителиальный фактор роста, IL=6 – интерлейкин 6, PGE2 – простагландин E2.

тубулоинтерстициальной ишемией и фиброзом [67]. Было высказано мнение, что потеря капилляров является результатом ингибирования синтеза NO, поскольку гидролиз асимметричного диметиларгинина (ADMA) – ингибитора эндогенной NO-синтазы с помощью экзогенной диметиларгинин диметиламиногидролазы уменьшал потерю капилляров и повреждение почки [67]. И действительно, процесс потери капилляров является патологическим механизмом, ассоциированным с прогрессированием ХБП и потерей нефронов [68]. Известны ряд медиаторов, принимающих участие в этих процессах в канальцах, данные о них суммированы в табл. 2 (см. также рис. 3).

Инфильтрирующие клетки, заполняющие эндотелий перитубулярных капилляров [69] или пролиферирующие резидентные макрофаги [70], главным образом, влияют на прогрессирование повреждения паренхимы почек при ХБП [50]. Хемоаттрактанты, которые секретируются из базолатеральной мембраны повреждённых клеток канальцев или проникают через стенку канальца из люминального фильтрата, привлекают клетки воспаления (моноциты и лимфоциты) и индуцируют пролиферацию фибробластов. Этот процесс, в свою очередь, потенцирует порочный круг воспаления и фиброгенеза [71].

Специфические активированные клетки канальцев в ответ на перегрузку протеинами синтезируют хемоаттрактант цитокин MCP-1 [72]. Так, продукция тубулярного MCP-1 была документирована у пациентов с ХБП [73] и на моделях животных [74]. Источником MCP-1 может также являться гломерулярный ультрафильтрат, содержащий белок, который поступает из плазмы и повреждённых клубочков. Важно отметить, что у мышей с ХБП и недостаточностью MCP-1 отмечается более умеренное воспаление интерстиция и большая продолжительность жизни по сравнению с контрольными животными [74]. Накопление моноцитов в интерстиции и активация резидентных макрофагов усиливают воспаление и диapedез лимфоцитов [69] и способствуют прогрессированию повреждения, являясь источником профибротических факторов [50].

Повреждение активирует почечные фибробласты, которые пролиферируют в ответ на многие факторы, выделяемые тубулярными клетками, лейкоцитами и самими фибробластами, и является важным источником патологических фиброгенных компонентов межклеточного матрикса, таких как коллагены и фибронектин [42, 61, 75, 76]. Эти молекулы включают цитокины и факторы роста,

такие как трансформирующий фактор роста бета 1 ( $TGF\beta_1$ ), MCP-1, фактор роста соединительной ткани (CTGF), инсулиноподобный фактор роста (IGF), фактор роста, выделяемый тромбоцитами (PDGF), фактор, активирующий тромбоциты (PAF); интерлейкины (ILs) 1, 4 и 6, и вазоактивные молекулы (напр. ангиотензин II и эндотелин-1), а также молекулы взаимодействия клеток межклеточного матрикса (например, интегрины, гиалуроновая кислота) ([65]; табл. 2; рис. 3).

В большинстве форм ХБП число миофибробластов интерстиция увеличено и тесно коррелирует со степенью фиброза интерстиция [77, 78]. Активированные миофибробласты представляют собой гистологический маркер прогноза прогрессирования заболевания почек [79, 80]. Миофибробласты являются главным источником избытка межклеточного матрикса в случае фибротических нефропатий [51].

Миофибробласты могут образовываться путем трансдифференциации фибробластов, эпителиальных клеток канальцев, перицитов сосудов и макрофагов [57, 81, 82].

В больной почке миофибробласты аккумулируются вокруг повреждённых канальцев и артериол. Медиаторами облитерации микрососудов, индуцированной фиброзом и вазоконстрикцией, являются вазоактивные факторы (например, ангиотензин II и эндотелин-1), которые вызывают ишемию, изменения гемодинамики в клубочках и последующую продукцию ангиотензина II. Каждое из указанных изменений усиливает фиброгенез и поддерживает повреждение [83, 84] с накоплением  $TGF\beta_1$  и PDGF [85, 86].

### ФИБРОЗ

В патологических условиях, возникающих при ХБП, повреждённая ткань почки замещается рубцовоподобной субстанцией, характеризующейся избыточным накоплением межклеточного матрикса и прогрессирующим фиброзом. Фиброз является следствием: 1) повышенного синтеза и высвобождения протеинов матрикса из клеток канальцев, фибробластов и, главным образом, миофибробластов и 2) сниженной деградацией компонентов межклеточного матрикса [87, 88]. В ходе прогрессирования тубулоинтерстициального фиброза отмечается высокий уровень пролиферации фибробластов, их дифференциации в миофибробласты и нарушение гомеостаза межклеточного матрикса [42].

Несмотря на то, что в исследованиях заживления ран была описана антифибротическая роль макрофагов, обусловленная их участием в расщеплении депонированного межклеточного матрикса посред-

ством фагоцитоза [89], в большинстве краткосрочных исследований была выявлена связь количества инфильтрирующих макрофагов с объёмом фиброза и со степенью почечной дисфункции [рассмотрено в обзоре [90]], что подтверждает этиологическую роль этих клеток в патогенезе повреждения почки. Более того, снижение аккумуляции макрофагов в случае экспериментальной обструктивной нефропатии сопровождалось усилением фиброза интерстиция почки и профибротической активности [91]. В ходе долговременных исследований была обнаружена реципрокная связь между этими двумя параметрами и поставлены ряд вопросов, касающихся функции инфильтрирующих клеток [92]. Таким образом, макрофаги, возможно, оказывают двойной эффект: кратковременный профибротический и догвременный репаративный.

Участок повреждения интерстиция в фиброзированной почке выполнен избыточным количеством составных компонентов интерстициального матрикса (например, коллагена I, III, V, VII, XV, фибронектина), в нормальных условиях присутствующих только в тубулярных базальных мембранах (коллаген IV, ламинин), и протеинами, синтезированными *de novo* (тенасцин, определённые изоформы фибронектина и цепи ламинина) [93].

Фибронектин, обладающий хемоаттрактантными и адгезивными свойствами для привлечения фибробластов и депонирования других компонентов межклеточного матрикса [94], является одним из первых протеинов межклеточного матрикса, накапливающихся в ответ на инициальное повреждение. В процессах воспаления и фиброгенеза источниками фибронектина являются фибробласты, макрофаги, клетки канальцев и мезангия [95, 96]. Другими активно вырабатываемыми компонентами интерстиция фиброзных почек являются гиалуроновая кислота [97, 98], секретируемый кислый протеин, богатый цистеином (SPARC; [98]), тромбоспондин [99, 100], декорин и бигликан [101, 102] (см. табл. 2 и рис. 3).

Причиной развития определённых типов ХБП являются выраженные изменения активности почечной коллагеназы с незначительным или полным отсутствием изменений синтеза коллагена. Почечный фиброз у экспериментальных мышей с обструкцией мочеточника также является следствием сниженной коллагенолитической активности [103].

В повреждённых почках повышение активации TGF- $\beta$  также способствует блокированию нормального гомеостатического равновесия межклеточного матрикса путём снижения экспрессии детерминированных MMPs и активации экспрессии

ингибитора MMPs – ингибитора активатора плазминогена 1 (PAI-1; [51, [104–106]]). Также в случае прогрессирующей ХБП клетками почки активно синтезируется TIMP-1, эндогенный тканевой ингибитор MMPs, его экспрессию стимулирует действие: TGF $\beta$ , TGF $\alpha$ , эпителиального фактора роста (EGF), тромбоцитарного фактора роста (PDGF), фактора некроза опухолей альфа (TNF $\alpha$ ), интерлейкинов 1 и 6, онкостатина М, эндотоксина, и тромбина [87]. Тем не менее, его роль противоречива, поскольку у мышей с индуцированным повреждением почек и недостаточностью TIMP-1 не выявляются значимые отличия выраженности интерстициального фиброза [87, 108].

### ПРОГРЕССИРУЮЩАЯ ДЕСТРУКЦИЯ ТКАНИ

Гистологическим признаком прогрессирования ХБП является атрофия канальцев [109]. Эффектами избыточного накопления межклеточного матрикса, а также распространения воспалительного процесса на внеклеточное пространство являются деструкция паренхимы почек и снижение их функции [109]. Потеря клеток канальцев происходит в течение деструктивной фазы, как следствие апоптоза, персистирующей эпителиально-мезенхимальной трансформации (с неустановленным способствующим фактором) и рубцевания интерстиция [110]. На этой стадии несбалансированный фиброгенез также может способствовать гибели клеток канальцев. Фиброз интерстиция ухудшает снабжение кислородом клеток канальцев и интерстиция, что активизирует процесс апоптоза [111].

Значимым эффектором апоптоза является FAS-инициированный внешний путь [112]. В сущности, сниженная экспрессия апоптоз-медиаторов рецептора FAS и эндогенного агониста лиганда FAS (FasL) уменьшает апоптоз эпителиальных клеток канальцев в модели диабетической нефропатии *in vivo* [113].

Вместе с тем, в нормальных условиях многие типы эпителиальных клеток, включая эпителиальные клетки канальцев почки, рефрактерны к апоптозу, индуцированному стимуляцией FAS [114]. Неадекватное объединение FAS и изменённый баланс внутриклеточных про- и антиапоптотических модуляторов могут объяснить недостаточную чувствительности к FAS [115, 116]. Специфически передача сигнала на уровне сигнального комплекса, индуцирующего гибель (DISC), сформированного вокруг FAS при стимуляции рецептора, обусловлена базальной экспрессией протеина-ингибитора, подобного домену смерти превращающего энзима, сходного и ИЛ-1, и ассоциированного с FAS (FLIP),

который является эндогенным ингибитором DISC [117]. Антисенс FLIP или терапия циклогексимидом, которая также существенно уменьшает уровень FLIP-клеток, заставляет рефрактерные фибробласты подвергаться апоптозу при стимуляции FAS. Соответственно необходима первичная стимуляция для придания чувствительности эпителиальным клеткам канальцев к FAS-опосредованному апоптозу, что наблюдается при ХБП.

TGF $\beta$  оказывает влияние на апоптоз клеток канальцев *in vivo*, что было продемонстрировано на крысах с обструкцией мочеточника, когда после терапии анти-TGF $\beta_1$  антителами было отмечено уменьшение апоптоза [86–118]. Учитывая центральную роль TGF $\beta$  в развитии ХБП, он является хорошим кандидатом для стимуляции клеток канальцев к FAS-индуцированному апоптозу. Другим веществом, обладающим способностью повышать чувствительность к FAS-индуцированному апоптозу, является ангиотензин II. *In vivo* ингибирование действия ангиотензина II приводит к выраженному уменьшению повреждения, связанного с ХБП, включая апоптоз эпителиальных клеток канальцев [119]. *In vitro* ангиотензин II индуцирует апоптоз эпителиальных клеток проксимальных канальцев почек крыс, причем этот эффект опосредован синтезом TGF $\beta$ , сопровождаемым активацией генов клеточной смерти Fas и FasL [120].

В этих условиях действие на эпителиальные клетки канальцев нейтрализующими антителами анти-TGF $\beta$  частично ингибирует, а терапия антителами анти-FasL выражено подавляет ангиотензин II-индуцированный апоптоз. Ил-1 и гипоксия также вызывают усиление экспрессии FAS в клетках канальцев [121–123]. Совсем недавно было показано, что изолированная тубулярная гиперэкспрессия TGF $\beta$  у мышей вызывала массивную пролиферацию перитубулярных клеток, распространённый фиброз и фокальную потерю нефронов, ассоциированных с дедифференциацией и аутофагией клеток канальцев [124], хотя роль аутофагии в гибели клеток канальцев необходимо ещё доказать в последующих исследованиях.

Взаимовлияние этих и других факторов требует последующего исследования с тем, чтобы достичь понимания начала апоптоза в клетках канальцев в течение ХБП [125]. Кроме того, ангиотензин II в физиологических условиях является регулятором функции клеток почки, включая клетки канальцев [126]. Причиной этой двойственности может быть тот факт, что межклеточное взаимодействие и взаимодействие между клетками и межклеточным матриксом, а равно и специфические гуморальные

детерминанты, участвуя в различных патофизиологических событиях, оказывают воздействие на эффект ангиотензина II и на судьбу и функцию клеток. Например, collagen discoidin domain receptor I принимает участие в выживании клеток канальцев почки собак Madin-Darby (MDCK) [127]. Также избыточное отложение коллагена I и фибронектина может изменять чувствительность клеток к апоптозу [128].

Гипотетически, для индуцирования апоптоза ангиотензином II (и другим медиаторам) *in vivo*, необходимы ряд условий, таких как изменение гуморального состава и нарушение гомеостаза межклеточного матрикса, вызванное фиброгенезом. Возможно, этому способствует персистирование ангиотензина II. Наконец, ишемия также может напрямую индуцировать либо повышать чувствительность тубулярных клеток к апоптозу и некрозу [129, 130], или косвенно – посредством стимуляции фиброгенеза.

И действительно, в культуре клеток канальцев в условиях гипоксии снижается активность MMP и увеличивается общее содержание коллагена [131]. Также на примере экспериментальной ХБП было показано, что фактор, индуцирующий гипоксию (HIF), способствовал развитию фиброза [132, 133]. В патологических условиях фиброз также поражает сосудистую систему почки, уменьшая просвет отдельных сосудов, а также перитубулярных капилляров в области поперечного среза [134]. На рис. 3 изображён прототип тубулоинтерстиция, на котором отмечены наиболее важные внеклеточные медиаторы ключевых патологических событий.

## ГЛОМЕРУЛЯРНЫЕ БОЛЕЗНИ

Гломерулопатии представляют собой заболевания почек, при которых происходит поражение структуры и функции клубочков. Первичные гломерулопатии включают воспалительные гломерулярные заболевания (гломерулонефриты) и невоспалительные гломерулопатии [135]. Причиной вторичных гломерулопатий являются первичные тубулоинтерстициальные и реноваскулярные заболевания, способствующие прогрессированию повреждения [95]. Первичные воспалительные и невоспалительные состояния дают начало нефритическому и нефротическому синдромам соответственно [135]. Сахарный диабет, артериальная гипертензия и гломерулонефриты являются основными причинами хронической почечной недостаточности и гломерулярных заболеваний [136].

Причинами воспалительных гломерулярных заболеваний являются: 1) системные и почечные

инфекционные процессы; 2) фокальные и сегментарные гломерулонефриты; 3) повреждение гломерулярной базальной мембраны в связи с отложением иммунных депозитов в стенке капилляров (люпус-нефрит, мембранопротрофиеративный гломерулонефрит), накопления комплексов IgA в клубочке (IgA-нефропатия) и др.; 4) гломерулонефрит при васкулитах.

Гломерулонефрит подразумевает воспаление клубочков. В этом повреждении участвует как клеточный, так и гуморальный иммунный ответ, задействующие циркулирующие и *in situ* сформированные иммунные комплексы, систему комплемента [138], которые, в свою очередь, имеют тенденцию накапливаться в компонентах фильтрационного барьера и нарушать его структуру. Основным последствием гломерулонефрита является нефритический синдром, характеризующийся гематурией и протеинурией (обусловленных изменениями гломерулярного фильтрационного барьера), а также снижением гломерулярной фильтрации, олигурией и артериальной гипертензией, причиной которой является задержка жидкости [139]. Дополнительные отличительные признаки гломерулонефрита представлены активацией и пролиферацией мезангиальных [135] и эндотелиальных [140] клеток, которые способствуют развитию фиброза и формированию участков склероза, обычно наблюдаемых в повреждённых клубочках.

Невоспалительные гломерулярные заболевания включают метаболические и системные заболевания, химически или механически вызывающих повреждение клубочка, к ним относятся сахарный диабет и артериальная гипертензия, токсическое и опухолевое поражение почек. Невоспалительные гломерулярные заболевания также включают идиопатическую мембранозную нефропатию, поскольку, хотя её причиной и является иммунное поражение подоцитов, воспаление клубочка неочевидно, по крайней мере, на начальных этапах. Сахарный диабет является ведущей причиной ХБП и терминальной почечной недостаточности в развитых странах, на его долю приходится 20–40% от всех пациентов с этой патологией [141]. Другая важная причина невоспалительных гломерулярных заболеваний – персистирующая артериальная гипертензия, в результате которой происходит патологическое ремоделирование капилляров клубочка в ответ на повышение перфузионного давления и физический стресс. Хотя ауторегуляция почечного кровотока защищает почки от артериальной гипертензии, эта защита недостаточно эффективна и медленно, но неуклонно сходит на нет [142].

Основным клиническим синдромом невоспалительных гломерулопатий является нефротический синдром, представленный выраженной протеинурией ( $>3$  г/день), гипоальбуминемией, отёками, гиперлипидемией и липидурией [139], сниженной или даже нормальной гломерулярной фильтрацией. В противоположность нефритическому синдрому нефротический синдром протекает без гематурии. Вместе с тем, необходимо отметить, что даже невоспалительные гломерулопатии протекают с развитием воспаления почки, которое является ключевым механизмом прогрессирования и важной мишенью терапевтического воздействия [143]. Отличие от воспалительных нефропатий состоит в том, что воспаление вторично по отношению к первичному повреждению.

#### ГИСТОПАТОЛОГИЧЕСКИЕ ИЗМЕНЕНИЯ И ПОСЛЕДСТВИЯ ГЛОМЕРУЛЯРНОГО ПОВРЕЖДЕНИЯ

Спектр гломерулярных патогенетических механизмов также широк, как и спектр первичных гломерулопатий. Существует зависимость от этиологии, течения специфических гломерулярных заболеваний со специфическим комплексом гистопатологических изменений, включающими фокальный и сегментарный склероз, диффузный склероз, мезангиальную, мембранозную и эндокапиллярную пролиферацию, мембранозные изменения и иммунные депозиты, формирование полулуний, тромботическую микроангиопатию, васкулит и др.

Отдельное гломерулярное заболевание может иметь различные гистопатологические характеристики (паттерны). Например, диабетическая нефропатия недавно была классифицирована на 4 класса:

1) класс 1 характеризуется изолированным утолщением гломерулярной базальной мембраны и только незначительными, неспецифическими изменениями при световой микроскопии;

2) класс 2, при котором наблюдается умеренная (IIa) или выраженная (IIb) мезангиальная экспансия без нодулярного склероза или глобального гломерулосклероза более чем в 50% клубочков;

3) класс 3, когда выявляются нодулярный склероз или поражения Kimmelstiel–Wilson по крайней мере в одном клубочке с узелками увеличенного мезангиального матрикса, но без изменений, описанных в классе 4;

4) класс 4 или выраженный диабетический гломерулосклероз, характеризуется глобальным гломерулосклерозом более 50% клубочков, а также наличием последующих клинических или пато-

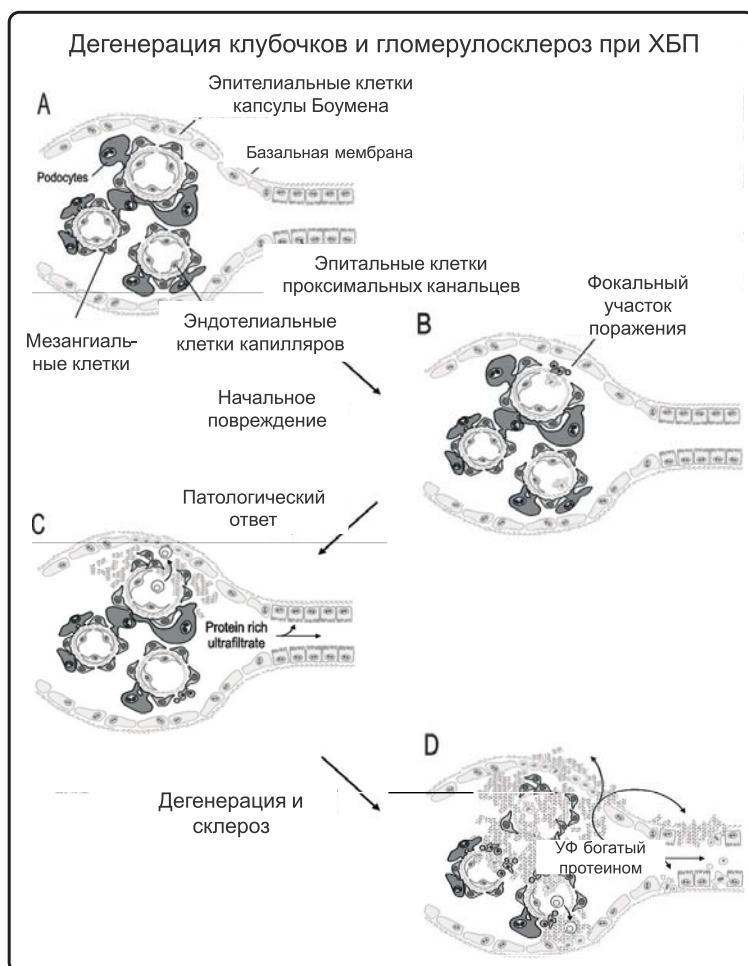


Рис. 4. Схематическое изображение типичного патологического процесса дегенерации клубочков и склероза при гломерулярных заболеваниях. А – структура нормального нефрона, представленная капсулой Боумена, связанной с клубочком капилляров, главным образом состоящим из эпителиальных и мезангиальных клеток, подоцитов и базальной мембраны. Изображен также самый проксимальный сегмент канальца. В – первичное воздействие неуставленной природы вызывает формирование участка повреждения, что ведет к потере подоцитов и активации воспалительного ответа, вовлекающего циркулирующие и резидентные клетки иммунной системы. С – патологический ответ, заменяющий нормальный процесс восстановления, в основном представлен пролиферацией мезангиальных клеток и эпителиальных клеток капсулы Боумена, выходом из сосудистого русла и пролиферацией лимфоцитов, фиброзом и потерей подоцитов. Мембраны становятся более проницаемыми для протеинов. Д – фиброз вызывает распространяющееся повреждение клубочка, индуцируя апоптоз эпителиальных клеток и заполняя области, оставшихся после погибших клеток, все это вызывает образование связей между капсулой Боумена и интерстицием, посредством чего ультрафильтрат, богатый протеинами, поступает в другие зоны клубочка и канальцев и вновь вызывает повреждение.

логических доказательств, определяющих связь гломерулосклероза с диабетической нефропатией [144].

В большинстве вариантов ХБП рано или поздно изменяет селективность и проницаемость гломерулярного фильтрационного барьера, гломерулярные структуры коллабируют, подвергаются склерозу и рубцеванию или даже физически отделяются от канальца, снижаются гломерулярный кровоток и фильтрация [145] (рис. 4).

Пролиферация мезангиальных клеток и гломерулосклероз также являются распространенными отличительными чертами большинства установленных гломерулопатий [136, 146, 147].

Мезангиальная пролиферация часто воспринимается как инициальный адаптивный ответ, который, в конечном итоге, трансформируется в патологический процесс. Другая характерная черта многих гломерулопатий и центральное событие протеинурических нефропатий – повреждение подоцитов [146, 147]. Вовлечение подоцитов в патологический процесс, главным образом, происходит ввиду: 1) подоцитопении, обусловленной апоптозом подоцитов и EMT; или 2) слиянием

ножковых отростков подоцитов и изменениями динамики подоцитов [146, 148, 149]. Существует мнение, что подоцитопения является причиной либо способствует адгезии капилляров клубочка к капсуле Боумена в участках базальной мембраны, лишенной подоцитов. Эти участки адгезии образуют промежутки в париетальном эпителии, что, в свою очередь, открывает путь эктопической фильтрации из капсулы Боумена в парагломерулярное и интерстициальное пространства, которая может распространиться за пределы клубочка и также инициировать тубулоинтерстициальное повреждение [150].

Гломерулярные эндотелиальные клетки также являются первичными мишенями повреждения с исходом в гломерулопатии и ХБП. Они будут рассмотрены в секции 4, наряду с другими рено-васкулярными заболеваниями. Помимо тромботической микроангиопатии, гломеруловаскулярные заболевания включают атеросклеротическую микроэмболию, васкулит микрососудов, диабетическую нефропатию, мембранопролиферативный и постинфекционный гломерулонефриты, люпус нефрит, а также наследственное заболевание – се-

мейный гемолитико-уремический синдром. Также гемодинамическое повреждение является важным компонентом в развитии гломерулосклероза и прогрессирования гломерулярного повреждения в большинстве форм ХБП. Гиперфилтрация, гломерулярная гипертензия, расширение гломерул и воспаление отмечаются после действия первичного фактора, обуславливающего различные изменения в гломерулах, которые активируют и даже повреждают мезангиальные и эндотелиальные клетки [151].

У пациентов с гломерулонефритом в ходе прогрессирования заболевания накапливается гломерулярный межклеточный матрикс [152]. Как и в здоровых почках в случае умеренно выраженного гломерулонефритического повреждения не обнаруживаются коллаген I и III типов [152]. Прогрессирующее повреждение почки коррелирует с увеличением содержания в мезангии коллагена IV и VI типов, ламинина и фибронектина. Наконец, на поздних стадиях гломерулонефрита постепенно снижается содержание коллагена IV типа ламинина и фибронектина, наряду с увеличением фокальной экспрессии коллагена I и III типов. Параллельно с развитием склероза также отмечается апоптоз гломерулярных клеток, межклеточный матрикс прогрессивно заполняет участки, освободившиеся после гибели клеток [153].

Воспаление играет центральную роль в прогрессировании многих, если не всех форм ХБП. В клубочке воспаление оказывает различные эффекты, которые усиливают повреждение и напрямую способствуют уменьшению гломерулярной фильтрации. Возможно, изначально воспаление активируется как механизм восстановления в ответ на повреждение клеток и тканей. Однако в результате действия неустановленных патологических событий персистирующее воспаление трансформируется в порочный круг прогрессирования и деструкции. В сущности, воспаление стимулирует многие типы клеток почки к выработке цитокинов, которые, с одной стороны, напрямую повреждают сами клетки почек и с другой – интенсифицируют процесс воспаления.

#### КЛЕТКИ И МОЛЕКУЛЯРНЫЕ МЕДИАТОРЫ

Мезангиальные клетки представляют собой сократительные гломерулярные перициты, которые играют основную роль в регуляции почечного кровотока и СКФ. Также им принадлежит ключевая роль в генезе хронических гломерулярных заболеваний. Пролиферация мезангиальных клеток является распространённой чертой, характерной

для течения инициальной фазы многих хронических гломерулярных заболеваний, включая IgA-нефропатию, мембранозно-пролиферативный гломерулонефрит, люпус-нефрит и диабетическую нефропатию [154].

По данным многочисленных экспериментальных моделей гломерулярного повреждения, установлено, что пролиферация мезангиальных клеток часто ассоциирована с депонированием межклеточного матрикса в мезангии и, таким образом, предшествует процессам фиброза и гломерулосклероза. Действительно, снижение пролиферации мезангиальных клеток в моделях гломерулярных заболеваний уменьшало депонирование межклеточного матрикса, фиброз и гломерулосклероз [154]. Таким образом, существует мнение о том, что пролиферирующие мезангиальные клетки являются центральным источником продукции межклеточного матрикса и, соответственно, причиной как фокального, так и диффузного гломерулосклероза [155, 156].

Развитие фиброза, являясь механизмом повреждения почек при гломерулопатиях, представляет собой финальный общий путь, в котором начальное повреждение клубочков запускает каскад процессов, включающих раннюю воспалительную фазу, за которой следует фиброгенез в клубочках и тубулоинтерстиции почек [93]. Ряд цитокинов, факторов роста и протеинов системы комплемента посредством активации путей, связанных с нуклеарным фактором NF- $\kappa$ B, инициируют повреждение, потенцируя мезангиальные клетки к высвобождению хемотактических факторов [157]. Как уже сообщалось ранее, ангиотензин II является одним из главных эффекторов, задействованных в активации резидентных клеток в случае патологического процесса в почке [126].

Введение ангиотензина II индуцирует выраженное почечное повреждение в клубочках, тубулоинтерстиции и системе почечных сосудов, которое ассоциировано с пролиферацией клеток, лейкоцитарной инфильтрацией, интерстициальным фиброзом и модуляцией фенотипа мезангиальных клеток [158]. В короткий срок ангиотензин II, действуя на мезангиальные клетки, индуцирует повышение уровней содержания кальция и инозитолфосфата в цитозоле, синтез простагландинов и клеточное сокращение, в отдалённый период времени он также индуцирует процессы пролиферации и гипертрофии, потенцирует продукцию межклеточного матрикса [159].

Медиаторами этих эффектов являются аутокринные факторы, высвобождаемые в результате

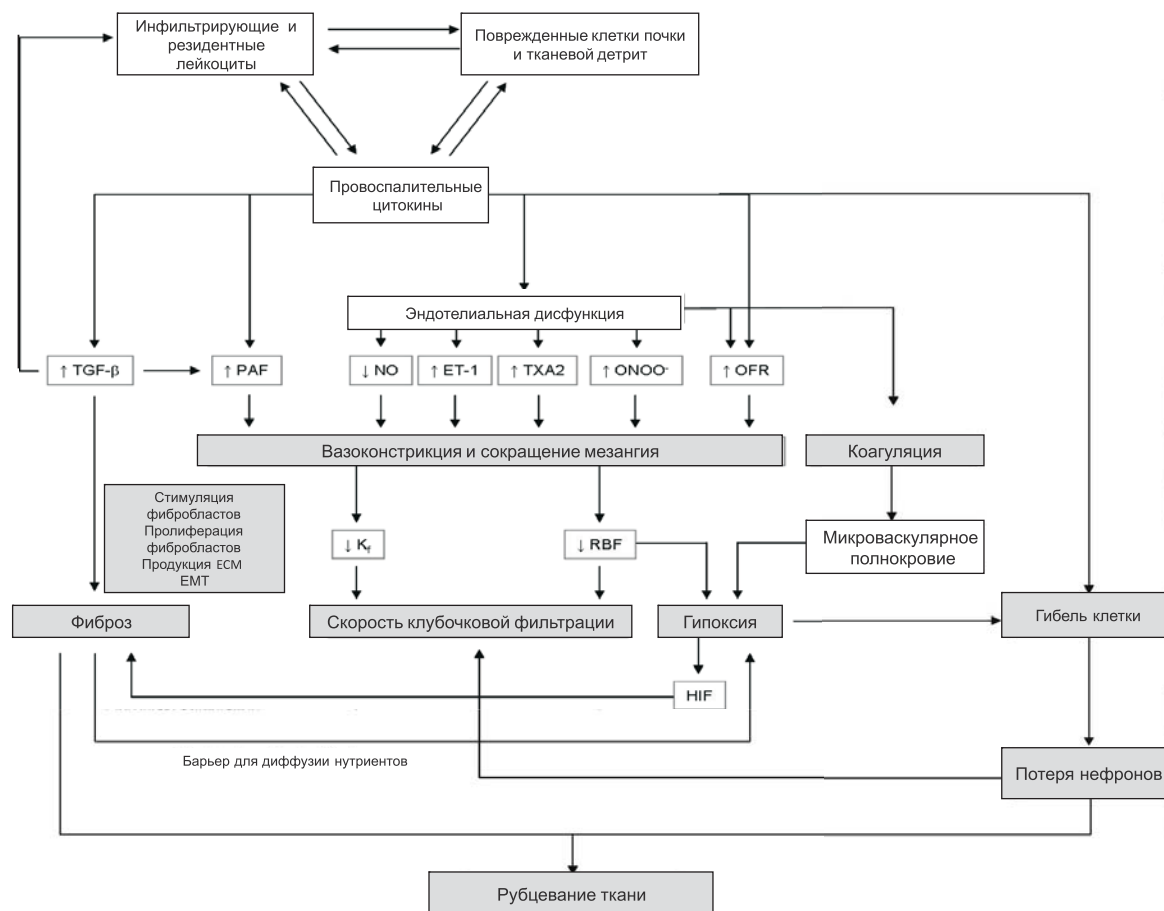


Рис. 5. Гломерулярные эффекты воспаления. ET-1 – эндотелин 1, HIF – фактор, индуцируемый гипоксией, Kf – коэффициент ультрафильтрации, OFR – свободные радикалы кислорода, PAF – фактор активации тромбоцитов, RBF – почечный кровоток, TGF-β – трансформирующий фактор роста β, TXA2 – тромбоксан A2.

действия ангиотензина II, одним из которых является  $TGF\beta_1$  [86,136,160].  $TGF\beta$  вызывает пролиферацию мезангиальных клеток напрямую и посредством действия PDGF [161]. PDGF представляет собой важный медиатор мезангиальной пролиферации, а HGF противодействует ему [162]. Дополнительно установлена связь ряда патогенных молекул с процессом развития гломерулосклероза, включая эндотелин [163] и активные формы кислорода [164]; выявлено их участие в процессе индуцированной ангиотензином II гипертрофии мезангиальных клеток [165].

Резидентные клетки клубочка и циркулирующие клетки воспаления, включая нейтрофилы, тромбоциты и макрофаги, являются медиаторами воспалительных реакций, обуславливающих появление участков гломерулярного поражения [135, 166, 167]. Привлечённые клетки воспаления усиливают фибротический и пролиферативный ответ мезангиальных клеток [168], а также экспрессию маркера EMT альфа-SMA [169], продукцию компонентов внеклеточного матрикса [155, 170], высвобождение цитокинов и факторов роста [171]. Как уже было

объяснено при обсуждении тубулоинтерстициальных заболеваний, провоспалительные цитокины, включая TNF-альфа, ИЛ-1 и другие интерлейкины, интерферон гамма, tweak и другие, принимают участие в паракринных реакциях, которые, в свою очередь, приводят к следующему (рис. 5):

- 1) прямому повреждению и гибели клеток [172, 173].
- 2) стимуляции выработки  $TGF\beta$  клетками почки [174] и фиброзу [175, 176].
- 3) вазоконстрикции сосудов почки, которая, уменьшая почечный кровоток, приводит к двум последствиям: с одной стороны, снижает гломерулярную фильтрацию и с другой – может вызывать дефицит кислорода и гипоксию при определённых обстоятельствах. Гипоксия увеличивает гибель клеток и активирует высвобождение HIF, который способствует фиброзу [131–133].

Кроме того, гипоксия снижает запасы АТФ клеток и, таким образом, может способствовать некрозу клеток [177], который далее активирует развитие иммунного ответа. Вазоконстрикция также может развиваться вследствие эндотелиальной дисфункции

и оксидативного стресса [178–180], либо являться результатом высвобождения подоцитами, эндотелиальными и мезангиальными клетками факторов вазоконстрикции, таких как эндотелин 1, фактор, активирующий тромбоциты (PAF) [181–184];

4) микрососудистому полнокровию в результате эндотелиальной дисфункции и aberrантной коагуляции, способствующих развитию гипоксии [185, 186];

5) сокращению мезангия [181–184], вызывающему уменьшение гломерулярной фильтрации и коэффициента ультрафильтрации [187].

Пролиферирующие париетальные эпителиальные клетки капсулы Боумена вовлечены в процесс развития ФСГС и экстракапиллярной пролиферации. Долгое время пролиферирующие париетальные клетки считались своего рода пассивными участниками процесса развития ХБП. В последние годы, по данным ряда исследований, было установлено, что, пролиферируя при различных гломерулярных заболеваниях, они вырабатывают компоненты межклеточного матрикса, способствуя фиброзу, адгезии гломерулярных капилляров к капсуле Боумена [188, 189] и коллапсу клубочков. Кроме того, после активации эти клетки экспрессируют множество факторов роста, хемокины, цитокины и их рецепторы [рассмотрено в 190].

Наконец, значению подоцитов в развитии гломерулопатий сегодня уделяется всё больше внимания, существует мнение об их ключевой роли в патологическом процессе, которая является следствием как генетических, так и приобретённых изменений. Установлена связь потери подоцитов, не обладающих способностью к постнатальной пролиферации, с прогрессированием гломерулярных заболеваний, вплоть до гломерулосклероза [191]. Подоциты представляют собой специализированные пероциты, расположенные вокруг капилляров клубочка и способствующие формированию уникальных характеристик гломерулярного фильтрационного барьера [148, 192].

В случае приобретённых человеческих протеинурических гломерулопатий, таких как диабетическая нефропатия, нефротический синдром с минимальными изменениями (НСМИ), ФСГС и мембранозная нефропатия, в целом, по данным электронной микроскопии, наблюдается слияние ножковых отростков подоцитов и исчезновение щелевых диафрагм; указанные гломерулопатии, таким образом, считаются болезнями повреждения подоцитов (подоцитопатиями) [148, 193]. Ряд экспериментальных моделей, таких как пирициновая аминогликозидная нефропатия у крыс и адриамициновая нефропатия у мышей, при кото-

рых развивается массивная протеинурия, похожая на человеческую болезнь минимальных изменений, обеспечили глубинное понимание причин и взаимосвязей клеточных и межклеточных механизмов болезни повреждения подоцитов.

Дисфункция подоцитов приводит к прогрессирующей почечной недостаточности. Во первых, повреждение подоцитов вызывает протеинурию. Устойчивая протеинурия приводит к повреждению тубулоинтерстиция и, в конечном итоге, завершается почечной недостаточностью [194]. Во вторых, повреждение подоцитов нарушает структуру и функцию мезангия. В случае анти-Thy 1-гломерулонефрита индукция минимального повреждения подоцитов после назначения PAN приводила к необратимой альтерации мезангия [195].

Также при анти-Thy1-гломерулонефрите в подоцитах повышается экспрессия протеина 61, богатого цистеином (Cyr61)-потенциального ангиогенного протеина, принадлежащего к CCN семейству матрикс ассоциированных секреторируемых протеинов [196].

Cyr61 ингибирует миграцию мезангиальных клеток, предполагается, что этот протеин может играть роль модулятора в ограничении мезангиальной активации. Таким образом, подоциты секретируют различные гуморальные факторы, которые осуществляют регуляцию структуры и функции мезангия; уменьшение количества подоцитов может повлечь за собой ухудшение функции и пролиферацию мезангия, экспансию матрикса.

К примеру, ангиотензин II и высокие концентрации глюкозы увеличивают выработку подоцитами TGFβ<sub>1</sub> [197] и VEGF [198]. Известно, что обе эти молекулы воздействуют на мезангиальные клетки [199]. В третьих, утрата подоцитов или отделение их от гломерулярной базальной мембраны приводит к гломерулосклерозу [200]. В случае человеческой диабетической нефропатии и IgA-нефропатии сниженное количество подоцитов сильно коррелирует с плохим прогнозом [201, 202]. Эти данные указывают на то, что повреждение подоцитов является ключевым моментом не только в случае подоцит-специфических заболеваний, таких как нефротический синдром с минимальными изменениями и ФСГС, но также и в подоцит-неспецифических заболеваниях, при IgA-нефропатии и диабетической нефропатии.

#### РЕНОВАСКУЛЯРНЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ

Реноваскулярные заболевания включают в себя группу прогрессирующих состояний, вызывающих повреждение почек и нарушение их

функции в результате сужения или окклюзии кровеносных сосудов почки. По данным базы данных США (the U.S. Renal Data System) [203], причиной приблизительно одной трети всех случаев терминальной почечной недостаточности являются реноваскулярные заболевания. Реноваскулярные заболевания обычно проявляются как микроангиопатии, хотя потенциальными этиологическими факторами также могут быть окклюзия почечной артерии, тромбоз почечных вен, эмболия атеросклеротическими массами. Этот термин в большинстве случаев используется для описания заболеваний, поражающих почечные артерии, поскольку блокада вен почки встречается довольно редко. Реноваскулярные заболевания поражают главные почечные артерии и их ветви (стеноз) либо микрососудистое русло (тромбоэмболическая микроангиопатия) и приводят, в конечном итоге, к ХБП. Атеросклероз является причиной 70–90% случаев стеноза почечных артерий и главной патологической находкой у пациентов старше 50 лет [204, 205], тогда как причина большинства остальных случаев стеноза – фибромускулярная дисплазия.

Последняя представляет собой группу идиопатических фибротических состояний, главным образом поражающих медию, но также и интиму, и адвентициальные слои сосудов мелкого калибра. Наиболее часто данные состояния встречаются у женщин среднего возраста. Необычными причинами стеноза являются внешняя компрессия (например опухолью), частичная окклюзия в области шва после трансплантации почки, нефроангиосклероз (повреждение в результате артериальной гипертензии), диабетическая нефропатия (в сосудах малого калибра), тромбоэмболия, эмболия атеросклеротическими массами, расслоение аорты и почечной артерии, васкулит почечных артерий, травма, нейрофиброматоз, облитерирующий тромбоангиит и склеродермия [206, 207].

Вероятным исходом является ХБП, хотя гипоперфузия в результате стеноза не является синонимом почечного заболевания. Удивительно, что стеноз, обусловленный фибромаскулярной дисплазией, редко провоцирует повреждение почек, несмотря на то, что индуцирует изменения внутривисцеральной гемодинамики и активирует прессорные механизмы. Напротив, атеросклеротический стеноз более часто приводит к ХБП. Даже умеренный стеноз, хотя и реже, чем выраженный, может явиться причиной ХБП. Вероятность развития ХБП, ассоциированной с атеросклеротическим стенозом, увеличивается в зависимости от степени

выраженности и длительности окклюзии, а также от наличия коморбидных факторов [208].

Как объясняется в последующих параграфах, реноваскулярные заболевания могут прямо вызывать изменение структуры и функции почек посредством: 1) инициированного атеросклерозом оксидативного стресса, эндотелиальной дисфункции и воспаления, приводящего к фиброзу и снижению фильтрации; 2) создания условий для гипоперфузии и, как следствие, ишемии, компрометирующей функцию клубочков и канальцев; 3) косвенного влияния в результате развития артериальной гипертензии.

### АТЕРОСКЛЕРОЗ И ПОВРЕЖДЕНИЕ ПОЧЕК

Следствием атеросклероза почечных артерий являются два основных эффекта, совместно и независимо друг от друга вызывающих нарушение функции почек. С одной стороны, в сосудах, пораженных атеросклерозом, имеет место повышенная выработка реактивных форм кислорода (ROS), которые приводят к оксидативному стрессу. Оксидативный стресс влечёт за собой два основных последствия: 1) эндотелиальную дисфункцию и 2) воспаление. С другой стороны – массивные атеросклеротические бляшки могут, преодолевая механизмы ауторегуляции, снижать почечный кровоток (во всей почке или отдельных областях), тем самым вызывая выраженное уменьшение клубочковой фильтрации (рис. 6) [209, 210].

Даже в условиях отсутствия значимой обструкции эндотелиальная дисфункция и воспаление также могут вызывать снижение клубочковой фильтрации. Эндотелиальная дисфункция является причиной вазоконстрикции и, как следствие, уменьшения фильтрации. Воспаление индуцирует активацию клеток клубочков и канальцев и выработку ими вазоактивных молекул, таких как фактор, активирующий тромбоциты, эндотелин-1, и также вызывает активацию PAC [143]. Указанные медиаторы являются инициаторами процессов: вазоконстрикции и сокращения мезангия (которые снижают коэффициент ультрафильтрации, Kf), что приводит к уменьшению гломерулярной фильтрации и, в ряде случаев, к гибели клеток, способствующей потере нефронов.

Увеличение выработки реактивных форм кислорода в условиях таких патологических состояний, как артериальная гипертензия и атеросклероз, наиболее часто является следствием активации ренин-ангиотензиновой системы и НАД(Ф)Н-оксидазы [211–213]. A.R. Chade и соавт. [214] показали *in vivo* в экспериментальной модели реноваскулярно-

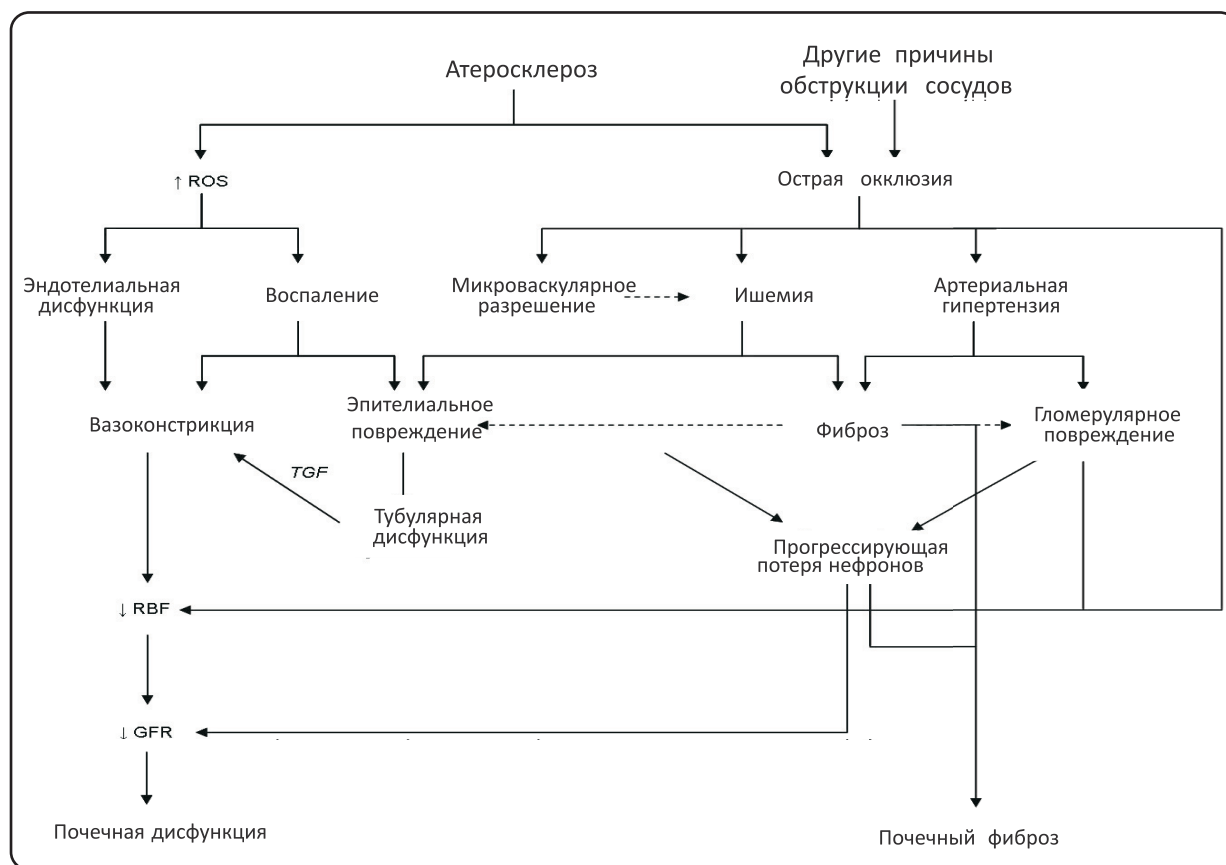


Рис. 6. Иницирующие механизмы при реноваскулярных нефропатиях. GFR – скорость клубочковой фильтрации, RBF – почечный кровоток, ROS – реактивные радикалы кислорода, TGF – тубулогломерулярная обратная связь.

го заболевания, что системная активность ренина плазмы не была увеличена, поэтому предположена активация РАС в почке со стенозом артерии. Также складывается впечатление о том, что индуцированная ангиотензином II продукция реактивных форм кислорода задействует цепной механизм, что приводит к пролонгации их выработки [211]. Постоянное наличие оксидативного стресса играет существенную роль в патогенезе повреждения почки и реноваскулярных заболеваний [214], также не вызывает сомнения тот факт, что оксидативный стресс способствует развитию реноваскулярной артериальной гипертензии [215].

Реактивные формы кислорода могут вызывать вазоконстрикцию и модулировать функцию микрососудов почки [216], способствуя, тем самым, увеличению тонуса и чувствительности почечных сосудов, которые, в свою очередь, индуцированы действием других вазоконстрикторов, таких как ангиотензин-II и эндотелин-1. Более того, супероксид-анион и оксид азота (NO) могут взаимодействовать друг с другом, что снижает доступность NO и в связи с образованием пероксинитрита, ухудшает функцию внутрисосудов и клубочков [213, 216].

Наконец, было показано, что антиоксиданты предотвращают повреждение почек и нарушение их функции в условиях атеросклероза и обструкции почечных артерий [214]. Все указанные факты позволяют высказать предположение о том, что в процессе нарушения эндотелий-зависимой вазодилатации, наблюдаемой у пациентов с реноваскулярной артериальной гипертензией, по крайней мере отчасти принимает участие оксидативный стресс.

#### ПОВРЕЖДЕНИЕ ПОЧКИ, ОБУСЛОВЛЕННОЕ ГИПОПЕРФУЗИЕЙ И ИШЕМИЕЙ

Выраженная окклюзия, снижающая почечный кровоток более чем на 60%, вызывают уменьшение перфузионного давления почек ниже порога ауторегуляции (<70–85 мм рт. ст.). Гипоперфузия почек развивается только в случае снижения перфузионного давления ниже порога ауторегуляции, что, в свою очередь, приводит к уменьшению почечного кровотока. Принято считать, что необходимым условием гипоперфузии является окклюзия 70–80% просвета почечной артерии, что носит название критического стеноза [217].

Указанное состояние индуцирует генерали-

зованную гипоперфузию тканей почки (иногда относимую к ишемии) и нарушение экскреторной функции, которые могут эволюционировать в фиброз (зачастую во вторичный ФСГС) и ХБП. Локализованная или распространённая тромбозом-болическая микроангиопатия, развиваясь на почве системного атеросклероза или косвенно вследствие атеросклеротического стеноза главной почечной артерии, также может явиться причиной появления цепи истинных ишемических изменений. Вместе с тем, острое уменьшение почечного кровотока совсем не обязательно приводит к повреждающей ишемии, но может явиться причиной обратимого, подобного гибернации функционального состояния, и в ряде случаев вызывать повреждение почек [208].

Необходимо помнить тот факт, что лишь 10% от общего количества кислорода, проходящего через почку, используется на нужды её метаболизма [218]. В этой ситуации осуществляется постоянная активация прессорных механизмов, что приводит к повышению системного артериального давления и, как следствие, к увеличению перфузионного давления для достижения, в конечном итоге, водного и электролитного баланса. Артериальная гипертензия ухудшает исходы течения стеноза почечной артерии [219]. В сущности уже описана комплексная взаимосвязь между стенозом почечной артерии, артериальной гипертензией и ХБП [220].

Выраженная гипоперфузия почки приводит к разрежению микрососудистого русла (MR), недостаточной выработке сосудистого эндотелиального фактора роста (VEGF) и фокальной или распространённой ишемии [221]. Складывается впечатление, что MR играет значительную роль в патогенезе реноваскулярной болезни почек, поскольку назначение экзогенного сосудистого эндотелиального фактора роста предотвращает MV и нарушение функции почек [221]. Ишемия также признаётся сильным повреждающим и фиброгенным стимулом, однако механизмы, приводящие к ХБП, всё ещё недостаточно ясны [208].

Было продемонстрировано, что фактор, индуцируемый гипоксией (HIF), являясь проангиогенным и протективным медиатором, высвобождаемым ишемизированными клетками *in vivo*, в хронических патологических условиях усиливает почечный фиброз [222]. Наконец, была обнаружена связь между гипоперфузией и повреждением канальцев [223]. Уменьшение снабжения клетки кислородом и глюкозой лимитирует продукцию АТФ и напрямую вызывает либо является предрасполагающим фактором гибели клеток [224–226]. Гипоксия также

активирует экспрессию индуцируемой синтазы оксида азота (iNOS), которая, в свою очередь, приводит к возникновению оксидативного стресса, ингибирует синтез АТФ и активирует процесс апоптоза [227].

### ПОВРЕЖДЕНИЕ ВСЛЕДСТВИЕ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ

Артериальная гипертензия является про-спективным фактором, индуцирующим повреждение почек в случае наличия стеноза почечной артерии [228]. Гипертоническая нефропатия представляет собой гломерулопатию, инициируемую повышением внутриклубочкового давления, которое активирует и повреждает клетки клубочков, включая мезангиальные клетки, эпителиальные клетки и подоциты. Эти клетки продуцируют провоспалительные и вазоактивные медиаторы, которые способствуют повреждению и развитию фиброза, снижают почечный кровоток, Kf и гломерулярную фильтрацию [143] (см. рис. 6).

Изначально стресс, индуцированный артериальной гипертензией, активирует локальную РАС на уровне клубочков. Как и при большинстве других сердечно-сосудистых патологий было убедительно показано, что локальная РАС вовлечена в процесс повреждения и ремоделирования тканей. В модели гиперхолестеринемической реноваскулярной ХБП [229], а также в модели формирования коарктации аорты между обеими почечными артериями, патологически схожей с унилатеральным стенозом [230, 231], увеличивалась экспрессия почечных TGF $\beta$ , NF $\kappa$ B и других цитокинов. Указанные цитокины могут участвовать в процессах воспаления, фиброза и апоптоза, как описано для гломерулярных и канальцевых заболеваний в целом [208].

Стеноз почечной артерии может поражать одну или обе почки, что индуцирует цепь различных патологических событий (рис. 7).

Вариант одностороннего стеноза почечной артерии (как в случае унилатеральной нефроэктомии или у пациентов после трансплантации почки) схож с билатеральным стенозом. Дело в том, что во всех случаях РАС играет центральную роль в развитии компенсаторных реакций, включающих повышение системного артериального давления [232].

В случае билатерального стеноза или одностороннего стеноза единственной почки уменьшение перфузионного давления индуцирует быстрое высвобождение ренина, который, в свою очередь, вызывает увеличение образования почечного и системного ангиотензина II. Последний стимулирует выраженную системную и почечную вазо-

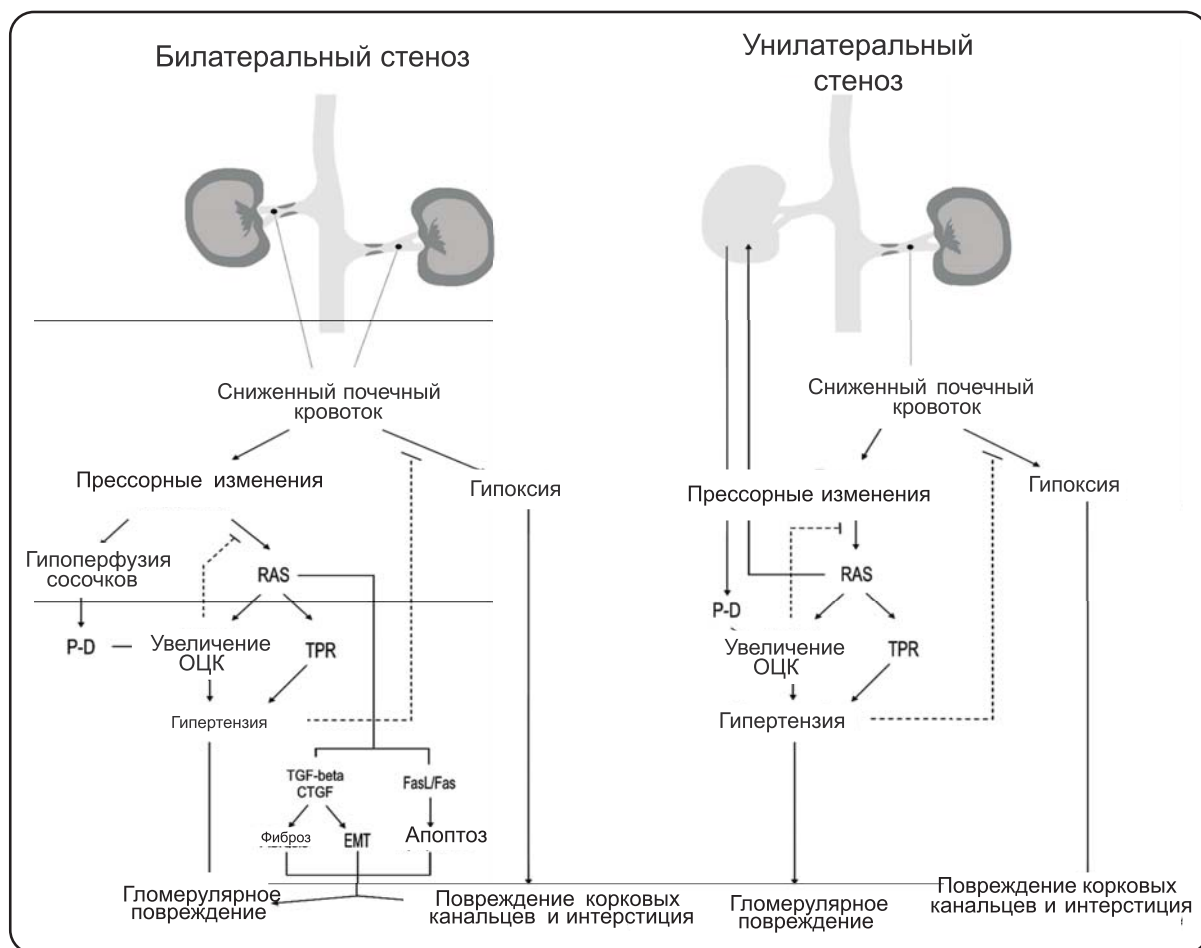


Рис. 7. Патофизиологические процессы, характеризующие хроническую фазу билатерального и унилатерального стеноза почечной артерии. В обоих случаях гипоксия, вызванная значительным уменьшением почечного кровотока, и гипертензивный ответ являются основными повреждающими механизмами (см. текст). RAS – ренин-ангиотензиновая система, TPR – общее периферическое сопротивление, P-D – давление–диурез, EMT – эпителиально-мезенхимальная трансформация.

констрикцию, увеличение реабсорбции натрия и воды в канальцах, что быстро приводит к развитию артериальной гипертензии. Необходимо отметить, что по прошествии нескольких дней высвобождение ренина в почке со стенозом артерии возвращается к нормальным значениям, и артериальная гипертензия становится зависимой от увеличения объема внеклеточной жидкости (и крови) и независимой от RAS.

Ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента (иАПФ), таким образом, могут лишь предотвратить начало артериальной гипертензии и в дальнейшем не оказывают воздействия на артериальное давление. В случае ограничения натрия и воды артериальная гипертензия вновь становится ренин-зависимой [208, 232]. Существует мнение о том, что контроль артериального давления, опосредованный RAS, является промежуточным механизмом. Впоследствии прессорный натрийурез замещает другие механизмы контроля и даже инактивирует контроль, опосредованный RAS

[142] путём уменьшения высвобождения ренина [208, 232].

В случае унилатерального стеноза почечной артерии почка, как и при билатеральном стенозе, отвечает высвобождением ренина, выработкой ангиотензина II и артериальной гипертензией. При унилатеральном стенозе сохранение артериальной гипертензии зависит от постоянной активации RAS. Высокие уровни циркулирующего и почечного ангиотензина II становятся ещё выше [233], что, вероятно, устанавливает механизм прессорного натрийуреза–диуреза в почке, не поражённой стенозом, на более высокие уровни артериального давления, так что водный и электролитный баланс достигается уже на новом уровне артериального давления. В сущности, блокаторы RAS в этой модели (например ингибиторы ангиотензин–превращающего фермента) ингибируют как начало, так и хронизацию артериальной гипертензии [207].

Заслуживает внимания тот факт, что ангиотензин II обладает возможностью поддержания арте-



Рис. 8. Патофизиологические события, связывающие повреждение клубочков и канальцев и ведущие к образованию общего фенотипа по мере прогрессирования ХБП.

риальной гипертензии в долгосрочной перспективе, что было продемонстрировано в экспериментальной модели у крыс с артериальной гипертензией, индуцированной постоянным назначением ангиотензина II [234]. В случае унилатерального стеноза (в экспериментальных моделях, например модели унилатерального стеноза Голдбатта—«две почки—одна клипса»—2П1К, и модели коарктации аорты между почечными артериями) в интактной почке также происходили структурные изменения [230, 231], возможно, в результате развившейся артериальной гипертензии или вследствие локальных или системных гуморальных изменений, являющихся компенсаторной реакцией. В самом деле, в модели 2П1К в контралатеральной почке по прошествии 3–5 нед после стеноза также увеличивалась экспрессия TGF $\beta$  [235].

#### ОБЩИЕ МЕХАНИЗМЫ ПРОГРЕССИРОВАНИЯ

Вне зависимости от конкретной причины патогенез ХБП характеризуется прогрессирующей утратой функции почек и избыточным накоплением внеклеточного матрикса в клубочках и интерстиции

канальцев [236]. Прогрессирование ХБП ассоциировано с появлением общего фибротического фенотипа, когда установить причину заболевания становится возможным только при анализе специфических морфологических характеристик при патоморфологическом исследовании почечных биоптатов.

Это происходит потому, что тубулоинтерстициальные заболевания, в конечном итоге, приводят к поражению клубочков, а в исходе гломерулярных заболеваний неизбежно возникает поражение тубулоинтерстиция. В обеих ситуациях происходит потеря нефронов и замещение их рубцово-подобной тканью, что прогрессивно снижает гломерулярную фильтрацию и ухудшает экскреторную функцию почек. Важно отметить, что выраженность морфологических изменений в почке и риск прогрессирования тесно коррелируют со степенью тяжести тубулоинтерстициального фиброза вне зависимости от этиологии [69].

Это позволяет предположить, что, по крайней мере, изначально поврежденные клубочки в меньшей степени влияют на экскреторную функцию, чем поврежденные канальцы. Поврежденные и

склерозированные клубочки могут сохранять определенный уровень фильтрационной функции, который, благодаря наличию резервных возможностей почки, оказывает меньшее воздействие на функцию почки в целом. Тем не менее, умеренное нарушение канальцевой реабсорбции может посредством механизма тубулогломерулярной обратной связи приводить к катастрофическому падению уровня клубочковой фильтрации, с тем, чтобы сохранить водно-электролитный баланс [237].

Более того, повреждённые канальцы могут претерпевать частичную или полную обструкцию тканевым детритом вследствие деструкции эпителия, что снижает или полностью останавливает фильтрацию (рис. 8).

Повреждённые канальцы продуцируют ряд про-фибротических и провоспалительных факторов, которые в патологических условиях также могут изменять функцию клубочков и повреждать их посредством паракринных механизмов (табл. 2) [143].

Традиционно считается, что механизмами, которые связывают первичные гломерулопатии и последующее вовлечение тубулоинтерстициального пространства в патологический процесс, являются [238]: увеличение реабсорбции протеинов в проксимальных канальцах вследствие клубочковой гиперfiltrации, ассоциированной с повреждением клубочков. Увеличение реабсорбции протеинов в канальцах активирует выработку цитокинов клетками канальцев, что, в свою очередь, способствует инфильтрации иммунными клетками и активации иммунно-воспалительного ответа [238]. Аномально фильтруемые биоактивные макромолекулы взаимодействуют с эпителиальными клетками проксимальных канальцев, активируя сигнальные пути, включающие NfκB [239, 240].

Комплекс мегалин-кубинин опосредует захват ряда протеинов, включая альбумин, эпителиальными клетками проксимальных канальцев. Мегалин может также инициировать или принимать участие во внутриклеточном сигнальном взаимодействии, связывающем аномальную альбуминурию с провоспалительными и профибротическими сигналами [240].

Определённую роль также могут играть неонатальный Fc-рецептор и CD36. Более того, добавление альбумина или трансферрина к клеткам канальцев снижает их способность к связыванию фактора Н и противодействию активации системы комплемента [241]. Альбумин также может быть источником потенциальных антигенных пептидов, вырабатываемых дендритными клетками почки [242].

И в самом деле, протеинурия является не просто маркером заболевания, но также и эффектором нефропатии. Это подтверждается взаимосвязью протеинурии с рядом событий:

1. Протеинурия коррелирует с прогрессированием заболевания, а фармакологическое предотвращение её коррелирует с замедлением прогрессирования заболевания [2].

2. Протеинурия сопровождается прямым распространением экстракапиллярных участков поражения на клубочки и канальцы [150].

3. Протеинурия сопутствует периодическим эпизодам острого повреждения клубочков (токсинами, металлами, лекарственными препаратами, инфекционными агентами и т. д.), которые поддерживают постоянную выработку факторов роста и хемокинов, участвующих в процессе повреждения канальцев [238].

4. Протеинурия сочетается с постгломерулярной недостаточностью кровоснабжения ввиду дегенерации, коллапса или сужения гломерулярных капилляров, приводящая к гипоксии канальцев [238].

5. Протеинурия принимает участие в формировании парагломерулярного экссудата, содержащего профибротические факторы, внеклеточный матрикс – ЕСМ, структурные компоненты базальной мембраны, тканевой детрит, образующийся после разрушения эпителиальных клеток и подоцитов. Экссудат попадает в канальцы через интерстициальные пути и инициирует процесс повреждения, приводящий к интерстициальному фиброзу и дегенерации канальцев, которые в ряде случаев могут вызывать физическое разделение клубочков и канальцев и формирование в итоге гломерулярных кист [238].

Ядра склероза берут своё начало в местах слияния между капиллярами и капсулой Боумена гломерул на участках базальной мембраны с недостаточным количеством подоцитов, что, в конечном итоге, приводит к образованию парагломерулярного пространства (ППП).

ППП содержит эктопический фильтрат и детрит капиллярных петель.

Предполагается, что содержимое ППП играет значительную роль в инициации повреждения и является связующим звеном между гломерулярными и канальцевыми заболеваниями. Необходимо отметить, что растёт количество доказательств того, что даже в случае таких считающихся традиционными гломерулопатий, как диабетическая нефропатия, еще до обнаружения первых признаков гломерулярного повреждения имеет место некоторая степень повреждения канальцев [243–247]. Этот факт, в

конечном итоге, может заставить пересмотреть концепцию разделения гломерулярных и канальцевых заболеваний в пользу более интегративного представления о них [245].

Вне зависимости от конкретной причины при прогрессирующем нарушении функции почек активируются компенсаторные механизмы, которые также могут принимать участие в прогрессировании патологического процесса. Эти реакции включают артериальную гипертензию и гиперактивацию периферической или почечной симпатической нервной системы [248], что обычно наблюдается у пациентов с ХБП.

В самом деле, недавно была установлена связь гиперактивности почечной симпатической нервной системы, опосредованной барорецепторами, с появлением и персистированием артериальной гипертензии [142]. На рис. 8 показаны патологические механизмы, связывающие повреждение клубочков и канальцев, что даёт начало общей картине болезни почек в течение прогрессирования ХБП.

#### ВЫВОДЫ, КЛИНИЧЕСКОЕ ПРИМЕНЕНИЕ И ПЕРСПЕКТИВЫ

В этом обзоре суммируются ключевые патофизиологические процессы в ходе развития хронических болезней почек, нарушающих экскреторную функцию почек на организменном, тканевом, клеточном и молекулярном уровнях. Причиной хронических болезней почек могут быть: поражение клубочков, канальцев или сосудов почек. Большинство заболеваний каждой из этих групп имеют специфические, но также и общие патофизиологические характеристики, определяемые в результате всё большего понимания механизмов их развития. Кроме того, эти болезни вне зависимости от этиологии, в конечном итоге, поражают все части нефрона и принимают необратимое течение, несущее угрозу жизни пациента.

По мере прогрессирования заболевания создаётся все более универсальная патофизиологическая картина, характеризующаяся нарастающим фиброзом, воспалением, потерей нефронов и рубцеванием паренхимы. Имеющиеся на сегодняшний день методы лечения ХБП оказываются достаточно эффективными только в плане замедления прогрессирования заболевания. Их применяют существенно позднее развития необратимых событий, во многом потому, что четкие патологические признаки появляются только после потери функции более 50% нефронов. В этих условиях критической для прогноза является как можно более ранняя диагностика. Более того, поиск но-

вых биомаркеров и технологий, направленных на раннюю постановку диагноза, является предметом активных исследований.

Наблюдение за пациентами с ХБП показывает, что в целом уровень их смертности возрастает по мере снижения функции почек, и смертность пациентов с терминальной почечной недостаточностью в 10–20 раз выше, чем в общей популяции. В настоящее время излечение ХБП невозможно, а естественное течение болезни состоит в прогрессировании, вплоть до развития терминальной почечной недостаточности и смерти (в случае отсутствия лечения диализом или выполнения трансплантации почки).

Таким образом, в последние годы внимание специалистов было сосредоточено на оптимизации ведения таких больных с ХБП и замедлении прогрессирования болезни с тем, чтобы избежать необходимости применения заместительной почечной терапии в течение всего периода жизни пациента. В большинстве случаев возможно замедлить прогрессирование ХБП до терминальной почечной недостаточности, если болезнь почек выявляется и лечится на ранних стадиях, главным образом с помощью блокаторов ренин-ангиотензиновой системы, хотя на основе знаний о механизмах прогрессирования уже разрабатываются другие лекарственные препараты [143, 249]. Таким образом, раннее обнаружение ХБП имеет потенциально огромное социально-экономическое и медицинское значение. Однако разработка способов ранней диагностики и использование лучших лекарственных препаратов для предотвращения и в идеальном варианте для ликвидации повреждения почек и восстановления их функции требуют более глубоких знаний патофизиологических механизмов развития и прогрессирования ХБП. В этом смысле цель обратного развития ХБП в условиях клиники всё ещё не достигнута. Вместе с тем, в ряде исследований с использованием экспериментальных моделей почечного фиброза, например с использованием BMP-7 в качестве терапевтического агента, были достигнуты многообещающие результаты [250, 251].

Однако ценные и потенциально полезные для клинической практики знания о ХБП всё ещё не получены, остается неясным, почему за начальным или персистирующим повреждением почки не следует восстановление, а напротив, развивается цепь необратимых событий, направленных на саморазрушение, которые уже становятся независимыми от действия первопричины. В этой точке невозвращения в судьбе повреждённых почек возможно

скрывается ключ к изменению концепции лечения от замедления прогрессирования к достижению регресса и, наряду с достаточно ранней диагностикой, к предотвращению вступления в порочный круг прогрессирующего ухудшения. Предполагается, что основное значение имеет дисбаланс про- и антифибротических цитокинов в достижении точки невозвращения [110], поэтому полезным было бы сфокусировать научные изыскания на этом ключевом аспекте ХБП на пути завоевания истинного контроля над этим заболеванием.

#### БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

- Mitch WE, Walser M, Buffington GA et al. A simple method of estimating progression of chronic renal failure. *Lancet* 1976;2:1326–1328
- Remuzzi G, Benigni A, Remuzzi A. Mechanisms of progression and regression of renal lesions of chronic nephropathies and diabetes. *J Clin Invest* 2006;116:288–296
- Chin C. Renal failure: Pharmacologic issues. *Pharmacy Practice* 2002; 1–8
- Levey AS, Coresh J, Balk E, et al. National Kidney Foundation. National Kidney Foundation practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification. *Ann Intern Med* 2003;139:137–147
- Snively CS, Gutierrez C. Chronic kidney disease: Prevention and treatment of chronic complications. *American Family Physician* 2004;70:1921–1928
- Snyder S, Pendergraph B. Detection and evaluation of chronic kidney disease. *American Family Physician* 2005;72:1723–1732
- Feig DI. Uric acid: a novel mediator and marker of risk in chronic kidney disease? *Curr Opin Nephrol Hypertens*. 2009;18:526–530
- Goicoechea M, de Vinuesa SG, Verdalles U, et al. Effect of allopurinol in chronic kidney disease progression and cardiovascular risk. *Clin J Am Soc Nephrol* 2010;5:1388–1393
- Bellomo G, Venanzi S, Verdura C, et al. Association of uric acid with change in kidney function in healthy normotensive individuals. *Am J Kidney Dis* 2010;56: 264–272
- Brenner BM. Nephron adaptation to renal injury or ablation. *Am J Physiol* 1985;249 (3):F324–F337
- Molitch ME, DeFronzo RA, Franz MJ, et al. American Diabetes Association. Nephropathy in diabetes. *Diabetes Care* 2004;7 [Suppl 1]:S79–S83
- U.S. Renal Data System, USRDS 2009 Annual Data Report: Atlas of Chronic Kidney Disease and End-Stage Renal Disease in the United States, National Institutes of Health, National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases, Bethesda, MD, 2009
- Brosnahan G, Fraer M. Chronic kidney disease: whom to screen and how to treat, part 1: definition, epidemiology, and laboratory testing. *South Med J* 2010;103:140–146
- Stengel B, Tarver-Carr ME, Powe NR, et al. Lifestyle factors, obesity and the risk of chronic kidney disease. *Epidemiology* 2003;14:479–487
- Hsu CY, McCulloch ChE, Iribarren C, et al. Body mass index and risk for end-stage renal disease. *Ann Intern Med* 2006;144:21–28
- Ejerblad E, Foerd M, Lindblad P, et al. Obesity and risk for chronic renal failure. *J Am Soc Nephrol* 2006;17:1695–1702
- Ritz E. Metabolic syndrome and kidney disease. *Blood Purif* 2008;26:59–62
- Hall JE, Crook ED, Jones DW, et al. Mechanisms of obesity-associated cardiovascular and renal disease. *Am J Medical Sciences* 2002;324:127–137
- Chen J, Muntner P, Hamm LL, et al. The metabolic syndrome and chronic kidney disease in U.S. adults. *Ann Intern Med* 2004;140:167–174
- Ting SM, Nair H, Ching I, et al. Overweight, obesity and chronic kidney disease. *Nephron Clin Pract* 2009;112:c121–127
- Faronato PP, Maioli M, Tonolo G, et al. Clusterin of albumin excretion rate abnormalities in Caucasian patients with NIDDM. The Italian NIDDM nephropathy study group. *Diabetologia* 1997;40:816–823
- Satko SG, Freedman BI. The importance of family history on the development of renal disease. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2004;13:337–341
- Gohda T, Tanimoto M, Watanabe-Yamada K, et al. Genetic susceptibility to type 2 diabetic nephropathy in human and animal models. *Nephrology (Carlton)* 2005;10 [Suppl]:S22–S25.
- Satko SG, Freedman BI, Moossavi S. Genetic factors in end-stage renal disease. *Kidney Int* 2005;94 [Suppl]: S46–S49
- Kao WH, Klag MJ, Meoni LA, et al. Family Investigation of Nephropathy and Diabetes Research Group. MYH9 is associated with nondiabetic end-stage renal disease in African Americans. *Nat Genet* 2008;40:1185–1192
- Freedman BI, Hicks PJ, Bostrom MA, et al. Polymorphisms in the non-muscle myosin heavy chain 9 gene (MYH9) are strongly associated with end-stage renal disease historically attributed to hypertension in African Americans. *Kidney Int* 2009;75:736–745
- Divers J, Freedman BI. Susceptibility genes in common complex kidney disease. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2010;19:79–84
- Genovese G, Friedman DJ, Ross MD, et al. Association of trypanolytic ApoL1 variants with kidney disease in African Americans. *Science* 2010;329:841–845
- Tsukaguchi H, Sudhakar A, Le TC, et al. NPHS2 mutations in late-onset focal segmental glomerulosclerosis: R229Q is a common disease-associated allele. *J Clin Invest* 2002;110:1659–1666
- Franceschini N, North KE, Kopp JB, et al. NPHS2 gene, nephrotic syndrome and focal segmental glomerulosclerosis: a HuGE review. *Genet Med* 2006;8:63–75
- Brown EJ, Schlöndorff JS, Becker DJ, et al. Mutations in the formin gene INF2 cause focal segmental glomerulosclerosis. *Nat Genet* 2010;42:72–76
- Mukerji N, Damodaran TV, Winn MP. TRPC6 and FSGS: the latest TRP channelopathy. *Biochim Biophys Acta* 2007;1772:859–868
- Korstanje R, DiPetrillo K. Unraveling the genetics of chronic kidney disease using animal models. *Am J Physiol Renal Physiol* 2004;287:F347–352
- Imperatore G, Hanson RL, Pettitt DJ, et al. Sib-pair linkage analysis for susceptibility genes for microvascular complications among Pima Indians with type 2 diabetes. Pima Diabetes Genes Group. *Diabetes* 1998;47:821–830
- DeWan AT, Arnett DK, Atwood LD, et al. A genome scan for renal function among hypertensives: the HyperGEN study. *Am J Hum Genet* 2001;68:136–144
- Perez-Luque E, Malacara JM, Olivo-Diaz A, et al. Contribution of HLA class II genes to end stage renal disease in Mexican patients with type 2 diabetes mellitus. *Hum Immunol* 2000;61:1031–1038
- Dyck R, Böhm C, Klomp H. Increased frequency of HLA A2/DR4 and A2/DR8 haplotypes in young saskatchewan aboriginal people with diabetic end-stage renal disease. *Am J Nephrol* 2003;23:178–185
- Freedman BI, Spray BJ, Dunston GM, et al. HLA associations in end-stage renal disease due to membranous glomerulonephritis: HLA-DR3 associations with progressive renal injury. Southeastern Organ Procurement Foundation. *Am J Kidney Dis* 1994;23:797–802
- Cogan MG. Medical Staff Conference. Tubulo-interstitial nephropathies – a pathophysiologic approach. *West J Med* 1980;132:134–140
- Strutz F, Neilson EG. The role of lymphocytes in the progression of interstitial disease. *Kidney Int* 1994;45 [Suppl]: S106–S110

41. Braden GL, O'Shea MH, Mulhern JG. Tubulointerstitial diseases. *Am J Kidney Dis* 2005;46:560–572
42. Norman JT, Fine LG. Progressive renal disease: fibroblasts, extracellular matrix, and integrins. *Exp Nephrol* 1999;7:167–177
43. Okoń K, Sułowicz W, Smoleński O, et al. Interstitial, tubular and vascular factors in progression of primary glomerulonephritis. *Pol J Pathol* 2007;58:73–78
44. Piscator M. Early detection of tubular dysfunction. *Kidney Int* 1991;34:S15–17
45. Blythe WB. Natural history of hypertension in renal parenchymal disease. *Am J Kidney Dis* 1985;5 (4):A50–56
46. Rosario RF, Wesson DE. Primary hypertension and nephropathy. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2006;15:130–134
47. Sugiura T, Wada A. Resistive index predicts renal prognosis in chronic kidney disease. *Nephrol Dial Transplant* 2009;24:2780–2785
48. Mujais S, Battle DC. Functional correlates of tubulointerstitial damage. *Semin Nephrol* 1988;8:94–99
49. Eknoyan G, Qunibi WY, Grissom RT, et al. Renal papillary necrosis: an update. *Medicine (Baltimore)* 1982;61:55–73
50. Kelly CJ. Cellular immunity and the tubulointerstitium. *Semin Nephrol* 1999;19:182–187
51. Eddy AA. Molecular insights into renal interstitial fibrosis. *J Am Soc Nephrol* 1996;7:2495–2508
52. Johnson DW, Saunders HJ, Baxter RC, et al. Paracrine stimulation of human renal fibroblasts by proximal tubule cells. *Kidney Int* 1998;54:747–757
53. Klahr S, Morrissey JJ. The role of growth factors, cytokines, and vasoactive compounds in obstructive nephropathy. *Semin Nephrol* 1998;18:622–632
54. Palmer BF. The renal tubule in the progression of chronic renal failure. *J Invest Med* 1997;45:346–361
55. Wardle EN. Modulatory proteins and processes in alliance with immune cells, mediators, and extracellular proteins in renal interstitial fibrosis. *Ren Fail* 1999;21:121–133
56. Nony PA, Schnellmann RG. Interactions between collagen IV and collagen-binding integrins in renal cell repair after sublethal injury. *Mol Pharmacol* 2001;60:1226–1234
57. Liu Y. Epithelial to mesenchymal transition in renal fibrogenesis: pathologic significance, molecular mechanism, and therapeutic intervention. *J Am Soc Nephrol* 2004;15:1–12
58. Lopez-Novoa JM, Nieto MA. Inflammation and EMT: an alliance towards organ fibrosis and cancer progression. *EMBO Mol Med* 2009;1:303–314
59. Iwano M, Plieth D, Danoff TM, et al. Evidence that fibroblasts derive from epithelium during tissue fibrosis. *J Clin Invest* 2002;110:341–350
60. Zeisberg M, Kalluri R. The role of epithelial-to-mesenchymal transition in renal fibrosis. *J Mol Med* 2004;82:175–181
61. Grande MT, López-Novoa JM. Fibroblast activation and myofibroblast generation in obstructive nephropathy. *Nat Rev Nephrol* 2009;5:319–328
62. Zeisberg M, Duffield JS. Resolved: EMT produces fibroblasts in the kidney. *J Am Soc Nephrol* 2010;21:1247–1253
63. Humphreys BD, Valerius MT, Kobayashi A, et al. Intrinsic epithelial cells repair the kidney after injury. *Cell Stem Cell* 2008;2:284–291
64. Humphreys BD, Lin SL, Kobayashi A, et al. Fate tracing reveals the pericyte and not epithelial origin of myofibroblasts in kidney fibrosis. *Am J Pathol* 2010;176:85–97
65. Becker GJ, Hewitson TD. The role of tubulointerstitial injury in chronic renal failure. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2000;9:133–138
66. Gibbs SR, Goins RA, Belvin EL, et al. Characterization of the collagen phenotype of rabbit proximal tubule cells in culture. *Connect Tissue Res.* 1999;40:173–188
67. Matsumoto Y, Ueda S, Yamagishi S, et al. Dimethylarginine dimethylaminohydrolase prevents progression of renal dysfunction by inhibiting loss of peritubular capillaries and tubulointerstitial fibrosis in a rat model of chronic kidney disease. *J Am Soc Nephrol* 2007;18:1525–1533
68. Eddy AA. Progression in chronic kidney disease. *Adv Chronic Kidney Dis* 2005;12:353–365
69. Nath KA. Tubulointerstitial changes as a major determinant in the progression of renal damage. *Am J Kidney Dis* 1992;20:1–17
70. Lan HY, Nikolic-Paterson DJ, Mu W, et al. Local macrophage proliferation in the progression of glomerular and tubulointerstitial injury in rat anti-GBM glomerulonephritis. *Kidney Int* 1995;48:753–760
71. Nath KA. The tubulointerstitium in progressive renal disease. *Kidney Int* 1998;54:992–994.
72. Wang Y, Chen J, Chen L, et al. Induction of monocyte chemoattractant protein-1 in proximal tubule cells by urinary protein. *J Am Soc Nephrol* 1997;8:1537–1545.]
73. Grandaliano G, Gesualdo L, Ranieri E, et al. Monocyte chemotactic peptide-1 expression in acute and chronic human nephritides: a pathogenetic role in interstitial monocytes recruitment. *J Am Soc Nephrol* 1996;7:906–913
74. Tesch GH, Maifert S, Schwarting A, et al. Monocyte chemoattractant protein 1-dependent leukocytic infiltrates are responsible for autoimmune disease in MRL-Fas(lpr) mice. *J Exp Med* 1999;190:1813–1824
75. Rodemann HP, Muller GA. Abnormal growth and clonal proliferation of fibroblasts derived from kidneys with interstitial fibrosis. *Proc Soc Exp Biol Med* 1990;195:57–63
76. Rodemann HP, Muller GA. Characterization of human renal fibroblasts in health and disease: II. In vitro growth, differentiation, and collagen synthesis of fibroblasts from kidneys with interstitial fibrosis. *Am J Kidney Dis* 1991;17:684–686
77. El Nahas AM, Bello AK. Chronic kidney disease: the global challenge. *Lancet* 2005;365:331–340
78. Chevalier RL. Obstructive nephropathy: towards biomarker discovery and gene therapy. *Nat Clin Pract Nephrol* 2006;2:157–168
79. Essawy M, Soylemezoglu O, Muchaneta-Kubara EC, et al. Myofibroblasts and the progression of diabetic nephropathy. *Nephrol Dial Transplant* 1997;12:43–50
80. Roberts IS, Burrows C, Shanks JH, et al. Interstitial myofibroblasts: predictors of progression in membranous nephropathy. *J Clin Pathol* 1997;50:123–127
81. Boukhalfa G, Desmouliere A, Rondeau E, et al. Relationship between alpha-smooth muscle actin expression and fibrotic changes in human kidney. *Exp Nephrol* 1996;4:241–247
82. Strutz F, Okada H, Lo CW, et al. Identification and characterization of a fibroblast marker: FSP1. *J Cell Biol* 1995;130:393–405
83. Schlondorff D. The role of chemokines in the initiation and progression of renal disease. *Kidney Int* 1995;49 [Suppl]: S44–S47
84. Bohle A, Mackensen-Haen S, Wehrmann M. Significance of postglomerular capillaries in the pathogenesis of chronic renal failure. *Kidney Blood Press Res* 1996;19:191–195
85. Mezzano SA, Aros CA, Droguett A, et al. Renal angiotensin II up-regulation and myofibroblast activation in human membranous nephropathy. *Kidney Int* 2003;86 [Suppl]: S39–S45
86. García-Sánchez O, López-Hernández FJ, Lopez-Novoa JM. An integrative view on the role of TGF-beta in the progressive tubular deletion associated with chronic kidney disease. *Kidney Int* 2010;77:950–955
87. Eddy AA. Molecular basis of renal fibrosis. *Pediatr Nephrol* 2000;15:290–301
88. Liu Y. Renal fibrosis: new insights into the pathogenesis and therapeutics. *Kidney Int* 2006;69:213–217
89. Singer AJ, Clark RA. Cutaneous wound healing. *N Engl J Med* 1999;341:738–746
90. Eddy AA. Role of cellular infiltrates in response to proteinuria. *Am J Kidney Dis* 2001;37:S25–29
91. Nishida M, Fujinaka H, Matsusaka T, et al. Absence of angiotensin II type 1 receptor in bone marrow-derived cells is detrimental in the evolution of renal fibrosis. *J Clin Invest* 2002;110:1859–1868
92. Van Goor H, Ding G, Kees-Folts D, et al. Macrophages and renal disease. *Lab Invest* 1994;71:456–464

93. Vleming LJ, Bruijn JA, van Es LA. The pathogenesis of progressive renal failure. *Neth J Med* 1999;54:114–128
94. Gharaee-Kermani M, Wiggins R, Wolber F, et al. Fibronectin is the major fibroblast chemoattractant in rabbit anti-glomerular basement membrane disease. *Am J Pathol* 1996;148:961–967
95. Eddy AA. Experimental insights into the tubulointerstitial disease accompanying primary glomerular lesions. *J Am Soc Nephrol* 1994;5:1273–1277
96. Van Vliet A, Baelde HJ, Vleming LJ, et al. Distribution of fibronectin isoforms in human renal disease. *J Pathol* 2001;193:256–262
97. Wells AF, Larsson E, Tengblad A, et al. The localization of hyaluronan in normal and rejected human kidneys. *Transplantation* 1990;50:240–243
98. Beck-Schimmer B, Oertli B, Pasch T, et al. Hyaluronan induces monocyte chemoattractant protein-1 expression in renal tubular epithelial cells. *J Am Soc Nephrol* 1998;9:2283–2290
99. Crawford SE, Stellmach V, Murphy-Ullrich JE, et al. Thrombospondin-1 is a major activator of TGF-beta1 in vivo. *Cell* 1998;93:1159–1170
100. Hugo C, Shankland SJ, Pichler RH, et al. Thrombospondin 1 precedes and predicts the development of tubulointerstitial fibrosis in glomerular disease in the rat. *Kidney Int* 1998;53:302–311
101. Diamond JR, Levinson M, Kreisberg R, et al. Increased expression of decorin in experimental hydronephrosis. *Kidney Int* 1997;51:1133–1139
102. Schaefer L, Hausser H, Altenburger M, et al. Decorin, biglycan and their endocytosis receptor in rat renal cortex. *Kidney Int* 1998;54:1529–1541
103. Gonzalez-Avila G, Vadillo-Ortega F, Perez-Tamayo R. Experimental diffuse interstitial renal fibrosis. A biochemical approach. *Lab Invest* 1988;59:245–252
104. Border WA, Noble NA. Transforming growth factor beta in tissue fibrosis. *N Engl J Med* 1994;331:1286–1292
105. Cheng J, Grande JP. Transforming growth factor-beta signal transduction and progressive renal disease. *Exp Biol Med (Maywood)* 2002;227:943–956
106. Roberts AB, McCune BK, Sporn MB. TGF-beta: regulation of extracellular matrix. *Kidney Int* 1992;41:557–559
107. Hultström M, Leh S, Skogstrand T, et al. Upregulation of tissue inhibitor of metalloproteases-1 (TIMP-1) and procollagen-N-peptidase in hypertension-induced renal damage. *Nephrol Dial Transplant* 2008;23:896–903
108. Kim H, Oda T, Lopez-Guisa J, et al. TIMP-1 deficiency does not attenuate interstitial fibrosis in obstructive nephropathy. *J Am Soc Nephrol* 2000;12:736–748
109. Klahr S. Progression of chronic renal disease. *Heart Dis* 2001;3:205–209
110. García-Sánchez O, López-Hernández FJ, López-Novoa JM. An integrative view on the role of TGF-beta in the progressive tubular deletion associated with chronic kidney disease. *Kidney Int* 2010;77:950–955
111. Nangaku M. Chronic hypoxia and tubulointerstitial injury: a final common pathway to end-stage renal failure. *J Am Soc Nephrol* 2006;17:17–25
112. Ortiz A, Lorz C, Egido J. The Fas ligand/Fas system in renal injury. *Nephrol Dial Transplant* 1999;14:1831–1834
113. Kelly DJ, Stein-Oakley A, Zhang Y, et al. Fas-induced apoptosis is a feature of progressive diabetic nephropathy in transgenic (mRen-2)27 rats: attenuation with renin-angiotensin blockade. *Nephrology* 2004;9:7–13
114. Lorz C, Ortiz A, Justo P, et al. Proapoptotic Fas ligand is expressed by normal kidney tubular epithelium and injured glomeruli. *J Am Soc Nephrol* 2000;11:1266–1277
115. Khan S, Koepke K, Jarad G, et al. Apoptosis and JNK activation are differentially regulated by Fas expression level in renal tubular epithelial cells. *Kidney Int* 2001;60:65–76
116. Jarad G, Wang B, Khan S, et al. Fas activation induces renal tubular epithelial cell beta 8 integrin expression and function in the absence of apoptosis. *J Biol Chem* 2002;277:47826–47833
117. Santiago B, Galindo M, Palao G, et al. Intracellular regulation of Fas-induced apoptosis in human fibroblasts by extracellular factors and cycloheximide. *J Immunol* 2004;172:560–566
118. Miyajima A, Chen J, Lawrence C, et al. Antibody to transforming growth factor-beta ameliorates tubular apoptosis in unilateral ureteral obstruction. *Kidney Int* 2000;58:2301–2313
119. Kelly DJ, Cox AJ, Tolcos M, et al. Attenuation of tubular apoptosis by blockade of the renin-angiotensin system in diabetic Ren-2 rats. *Kidney Int* 2002;61:31–39
120. Bhaskaran M, Reddy K, Radhakrishnan N, et al. Angiotensin II induces apoptosis in renal proximal tubular cells. *Am J Physiol Ren Physiol* 2003;284:F955–965
121. Ortiz-Arduan A, Danoff TM, Kalluri R, et al. Regulation of Fas and Fas ligand expression in cultured murine renal cells and in the kidney during endotoxemia. *Am J Physiol* 1996;271:F1193–1201
122. Schelling JR, Nkemere N, Kopp JB, et al. Fas-dependent fratricidal apoptosis is a mechanism of tubular epithelial cell deletion in chronic renal failure. *Lab Invest* 1998;78:813–824
123. Khan S, Cleveland RP, Koch CJ, et al. Hypoxia induces renal tubular epithelial cell apoptosis in chronic renal disease. *Lab Invest* 1999;79:1089–1099
124. Koesters R, Kaissling B, Lehir M, et al. Tubular overexpression of transforming growth factor-beta1 induces autophagy and fibrosis but not mesenchymal transition of renal epithelial cells. *Am J Pathol* 2010;177:632–643
125. Sanz AB, Santamaria B, Ruiz Ortega M, et al. Mechanisms of renal apoptosis in health and disease. *J Am Soc Nephrol* 2008;19:1634–1642
126. Ichikawa I, Harris RC. Angiotensin actions in the kidney: renewed insight into the old hormone. *Kidney Int* 1991;40:583–596
127. Wang CZ, Hsu YM, Tang MJ. Function of discoidin domain receptor I in HGF-induced branching tubulogenesis of MDCK cells in collagen gel. *J Cell Physiol* 2005;203:295–304
128. Hughes J. Life and death in the kidney: prospects for future therapy. *Nephrol Dial Transplant* 2001;16:879–882
129. De Broe ME. Apoptosis in acute renal failure. *Nephrol Dial Transplant* 2001;16 [Suppl 6]: 23–26
130. Nilakantan V, Maenpää C, Jia G, et al. 20-HETE-mediated cytotoxicity and apoptosis in ischemic kidney epithelial cells. *Am J Physiol Renal Physiol* 2008;294:F562–570
131. Orphanides C, Fine LG, Norman JT. Hypoxia stimulates proximal tubular cell matrix production via a TGF-beta1-independent mechanism. *Kidney Int* 1997;52:637–647
132. Haase VH. Pathophysiological Consequences of HIF Activation: HIF as a modulator of fibrosis. *Ann N Y Acad Sci* 2009;1177:57–65
133. López-Novoa JM, Nieto MA. Inflammation and EMT: an alliance towards organ fibrosis and cancer progression. *EMBO Mol Med* 2009;1:303–314
134. Serón D, Alexopoulos E, Raftery MJ, et al. Number of interstitial capillary cross-sections assessed by monoclonal antibodies: relation to interstitial damage. *Nephrol Dial Transplant* 1990;5:889–893
135. Couser WG. Pathogenesis of glomerular damage in glomerulonephritis. *Nephrol Dial Transplant* 1998;13:10–15
136. Isaka Y, Akagi Y, Ando Y, et al. Cytokines and glomerulosclerosis. *Nephrol Dial Transplant* 1999;14:30–32
137. Nangaku M, Couser WG. Mechanisms of immune-deposit formation and the mediation of immune renal injury. *Clin Exp Nephrol* 2005;9:183–191
138. Couser WG. Complement inhibitors and glomerulonephritis: are we there yet? *J Am Soc Nephrol* 2003;14:815–818
139. Cunard R, Jelly CJ. Immune-mediated renal disease. *J Allergy Clin Immunol* 2003;111:S637–644
140. Shimizu A, Masuda Y, Kitamura H, et al. Recovery of damaged glomerular capillary network with endothelial cell apoptosis in experimental proliferative glomerulonephritis. *Nephron* 1998;79:206–214
141. U.S. Renal Data System, USRDS 2005 Annual Data

- Report: Atlas of End-Stage Renal Disease in the United States, National Institutes of Health, National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases, Bethesda, MD, 2005
142. López-Hernández FJ, López-Novoa JM. The lord of the ring: Mandatory role of the kidney in drug therapy of hypertension. *Pharmacol Ther* 2006;111:53–80
  143. López-Novoa JM, Martínez-Salgado C, Rodríguez-Peña AB, et al. Common pathophysiological mechanisms of chronic kidney disease: Therapeutic perspectives. *Pharmacol Ther* 2010;128:61–81
  144. Tervaert TW, Mooyaart AL, Amann K, et al. Renal Pathology Society. Pathologic Classification of Diabetic Nephropathy. *J Am Soc Nephrol* 2010;21:556–563
  145. Wesson LG. Physical factors and glomerulosclerosis. Cause or coincidence? *Nephron* 1998;78:125–130
  146. Wiggins RC. The spectrum of podocytopathies: a unifying view of glomerular diseases. *Kidney Int* 2007;71:1205–1214
  147. Ziyadeh FN, Wolf G. Pathogenesis of the podocytopathy and proteinuria in diabetic glomerulopathy. *Curr Diabetes Rev* 2008;4:39–45
  148. Moreno JA, Sanchez-Niño MD, Sanz AB, et al. A slit in podocyte death. *Curr Med Chem* 2008;15:1645–1654
  149. Kang YS, Li Y, Dai C, et al. Inhibition of integrin-linked kinase blocks podocyte epithelial-mesenchymal transition and ameliorates proteinuria. *Kidney Int* 2010;78:363–373
  150. Kriz W, LeHir M. Pathways to nephron loss starting from glomerular diseases-insights from animal models. *Kidney Int* 2005;67:404–419
  151. Harris RC, Akai Y, Yasuda T, et al. The role of physical forces in alterations of mesangial cell function. *Kidney Int* 1994;45 [Suppl]: S17–S21
  152. Funabiki K, Horikoshi S, Tomino Y, et al. Immunohistochemical analysis of extracellular components in the glomerular sclerosis of patients with glomerulonephritis. *Clin Nephrol* 1990;34:239–246
  153. Makino H, Kashihara N, Sugiyama H, et al. Role of apoptosis in the progression of glomerulosclerosis. *Contrib Nephrol* 1996;118:41–47
  154. Kurogi Y. Mesangial cell proliferation inhibitors for the treatment of proliferative glomerular disease. *Med Res Rev* 2003;23:15–31
  155. Morel-Maroger Striker L, Killen PD, Chi E, et al. The composition of glomerulosclerosis. I. Studies in focal sclerosis, crescentic glomerulonephritis, and membranoproliferative glomerulonephritis. *Lab Invest* 1984;51:181–192
  156. Floege J, Johnson RJ, Couser WG. Mesangial cells in the pathogenesis of progressive glomerular disease in animal models. *Clin Invest* 1992;70:857–864
  157. Massy ZA, Guijarro C, O'Donnell MP, et al. The central role of nuclear factor-kappa B in mesangial cell activation. *Kidney Int* 1999;71 [Suppl]: S76–S79
  158. Johnson RJ, Alpers CE, Yoshimura A, et al. Renal injury from angiotensin II-mediated hypertension. *Hypertension* 1992;19:464–474
  159. Ardaillou R, Chansel D, Chatziantoniou C, et al. Mesangial AT1 receptors: expression, signaling, and regulation. *J Am Soc Nephrol* 1999;10:S40–46
  160. Kagami S, Kondo S, Löster K, et al. Alpha1beta1 integrin-mediated collagen matrix remodeling by rat mesangial cells is differentially regulated by transforming growth factor-beta and platelet-derived growth factor-BB. *J Am Soc Nephrol* 1999;10:779–789
  161. Haberstroh U, Zahner G, Disser M, et al. TGF-beta stimulates rat mesangial cell proliferation in culture: role of PDGF beta-receptor expression. *Am J Physiol* 1993;264:F199–205
  162. Bessho K, Mizuno S, Matsumoto K, et al. Counteractive effects of HGF on PDGF-induced mesangial cell proliferation in a rat model of glomerulonephritis. *Am J Physiol Renal Physiol* 2003;284:F1171–180
  163. Gomez-Garre D, Ruiz-Ortega M, Ortego M, et al. Effects and interactions of endothelin-1 and angiotensin II on matrix protein expression and synthesis and mesangial cell growth. *Hypertension* 1996;27:885–892
  164. Hahn S, Krieg RJ Jr, Hisano S, et al. Vitamin E suppresses oxidative stress and glomerulosclerosis in rat remnant kidney. *Pediatr Nephrol* 1999;13:195–198
  165. Jaimes EA, Galceran JM, Raji L. Angiotensin II induces superoxide anion production by mesangial cells. *Kidney Int* 1998;54:775–784
  166. Couser WG. Pathogenesis of glomerulonephritis. *Kidney Int* 1993;42 [Suppl]: S19–S26
  167. Grande MT, Perez-Barriocanal F, Lopez-Novoa JM. Role of inflammation in tubulo-interstitial damage associated to obstructive nephropathy. *J Inflamm (Lond)* 2010;7:19
  168. Johnson RJ, Iida H, Alpers CE, et al. Expression of smooth muscle cell phenotype by rat mesangial cells in immune complex nephritis. Alpha-smooth muscle actin is a marker of mesangial cell proliferation. *J Clin Invest* 1991;87:847–858
  169. Alpers CE, Hudkins KL, Gown AM, et al. Enhanced expression of "muscle-specific" actin in glomerulonephritis. *Kidney Int* 1992;41:1134–1142
  170. Stokes MB, Holler S, Cui Y, et al. Expression of decorin, biglycan, and collagen type I in human renal fibrosing disease. *Kidney Int* 2000;57:487–498
  171. Couser WG, Johnson RJ. Mechanisms of progressive renal disease in glomerulonephritis. *Am J Kidney Dis* 1994;23:193–198
  172. Justo P, Sanz AB, Sanchez-Niño MD, et al. Cytokine cooperation in renal tubular cell injury: the role of TWEAK. *Kidney Int* 2006;70:1750–1758
  173. Sanchez-Niño MD, Benito-Martin A, Gonçalves S, et al. TNF superfamily: a growing saga of kidney injury modulators. *Mediators Inflamm*;2010. pii: 182958. Epub 2010 Oct 4
  174. Strutz F, Neilson EG. New insights into mechanisms of fibrosis in immune renal injury. *Springer Semin Immunopathol* 2003;24:459–476
  175. Border WA, Noble NA. TGF-beta in kidney fibrosis: a target for gene therapy. *Kidney Int* 1997;51:1388–1396
  176. Tamaki K, Okuda S. Role of TGF-beta in the progression of renal fibrosis. *Contrib Nephrol* 2003;139:44–65
  177. Chiarugi A. «Simple but not simpler»: toward a unified picture of energy requirements in cell death. *FASEB J* 2005;19:1783–1788
  178. Rusterholz C, Gupta AK, Huppertz B, et al. Soluble factors released by placental villous tissue: Interleukin-1 is a potential mediator of endothelial dysfunction. *Am J Obstet Gynecol* 2005;192:618–624
  179. Gao X, Zhang H, Belmadani S, et al. Role of TNF-alpha-induced reactive oxygen species in endothelial dysfunction during reperfusion injury. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2008;295:H2242–2249
  180. Zhang C, Wu J, Xu X, et al. Direct relationship between levels of TNF-alpha expression and endothelial dysfunction in reperfusion injury. *Basic Res Cardiol* 2010;105:453–464
  181. Camussi G, Turello E, Tetta C, et al. Tumor necrosis factor induces contraction of mesangial cells and alters their cytoskeletons. *Kidney Int* 1990;38:795–802
  182. López-Farré A, Gómez-Garre D, Bernabeu F. Renal effects and mesangial cell contraction induced by endothelin are mediated by PAF. *Kidney Int* 1991;39:624–630
  183. Bussolati B, Mariano F, Biancone L, et al. Interleukin-12 is synthesized by mesangial cells and stimulates platelet-activating factor synthesis, cytoskeletal reorganization, and cell shape change. *Am J Pathol* 1999;154:623–632
  184. López-Novoa JM. Potential role of platelet activating factor in acute renal failure. *Kidney Int* 1999;55:1672–1682
  185. Molitoris BA, Sutton TA. Endothelial injury and dysfunction: role in the extension phase of acute renal failure. *Kidney Int* 2004;66:496–499
  186. Bonventre JV. Pathophysiology of AKI: injury and normal and abnormal repair. *Contrib Nephrol* 2010;165:9–17. full\_text
  187. Rodríguez-Barbero A, L'Azou B, Cambar J, et al. Potential use of isolated glomeruli and cultured mesangial cells as in vitro models to assess nephrotoxicity. *Cell Biol Toxicol* 2000;16:145–153

188. Wolf G, Ziyadeh FN. Cellular and molecular mechanisms of proteinuria in diabetic nephropathy. *Nephron Physiol* 2007;106:26–31
189. Ziyadeh FN, Wolf G. Pathogenesis of the podocytopathy and proteinuria in diabetic glomerulopathy. *Curr Diabetes Rev* 2008;4:39–45
190. Smeets B, Dijkman H, Wetzels J, et al. Lessons from studies on focal segmental glomerulosclerosis: an important role for parietal epithelial cells? *J Pathol* 2006;210:263–272
191. Asano T, Niimura F, Pastan I, et al. Permanent genetic tagging of podocytes: fate of injured podocytes in a mouse model of glomerular sclerosis. *J Am Soc Nephrol* 2005;16:2257–2262
192. Pățari-Sampo A, Ihalmio P, Holthöfer H. Molecular basis of the glomerular filtration: nephrin and the emerging protein complex at the podocyte slit diaphragm. *Ann Med* 2006;38:483–492
193. Barisoni L, Mundel P. Podocyte biology and the emerging understanding of podocyte diseases. *Am J Nephrol* 2003;23:353–360
194. Remuzzi G, Bertani T. Pathophysiology of progressive nephropathies. *N Engl J Med* 1998;339:1448–1456
195. Morioka Y, Koike H, Ikezumi Y, et al. Podocyte injuries exacerbate mesangial proliferative glomerulonephritis. *Kidney Int* 2001;60:2192–2204
196. Sawai K, Mori K, Mukoyama M, et al. Angiogenic protein Cyr61 is expressed by podocytes in anti-Thy-1 glomerulonephritis. *J Am Soc Nephrol* 2003;14:1154–1163
197. Chen S, Kasama Y, Lee JS, et al. Podocyte-derived vascular endothelial growth factor mediates the stimulation of alpha3(IV) collagen production by transforming growth factor-beta1 in mouse podocytes. *Diabetes* 2004;53:2939–2949
198. Kang YS, Park YG, Kim BK, et al. Angiotensin II stimulates the synthesis of vascular endothelial growth factor through the p38 mitogen activated protein kinase pathway in cultured mouse podocytes. *J Mol Endocrinol* 2006;36:377–388
199. Wang L, Kwak JH, Kim SI, et al. Transforming growth factor-beta1 stimulates vascular endothelial growth factor 164 via mitogen-activated protein kinase kinase 3-p38alpha and p38delta mitogen-activated protein kinase-dependent pathway in murine mesangial cells. *J Biol Chem* 2004;279:33213–33219
200. Kriz W, Gretz N, Lemley KV. Progression of glomerular diseases: Is the podocyte the culprit? *Kidney Int* 1998;54:687–697
201. Pagtalunan ME, Miller PL, Jumping-Eagle S, et al. Podocyte loss and progressive glomerular injury in type II diabetes. *J Clin Invest* 1997;99:342–348.
202. Lemley KV, Lafayette RA, Safai M, et al. Podocytopenia and disease severity in IgA nephropathy. *Kidney Int* 2002;61:1475–1485
203. U.S. Renal Data System, USRDS 2002 Annual Data Report: Atlas of End-Stage Renal Disease in the United States, National Institutes of Health, National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases, Bethesda, MD, 2002
204. Olin JW. Atherosclerotic renal artery disease. *Cardiol Clin* 2002;20:547–562.
205. De Mast Q, Beutler JJ. The prevalence of atherosclerotic renal artery stenosis in risk groups: a systematic literature review. *J Hypertens* 2009;27:1333–1340
206. Rihal CS, Textor SC, Breen JF, et al. Incidental renal artery stenosis among a prospective cohort of hypertensive patients undergoing coronary angiography. *Mayo Clin Proc* 2002;77:309–316
207. Garovic VD, Textor SC. Renovascular hypertension and ischemic nephropathy. *Circulation* 2005;112:1362–1374
208. Textor SC. Ischemic nephropathy: where are we now? *J Am Soc Nephrol* 2004;15:1974–1982
209. Chade AR, Rodriguez-Porcel M, Grande JP, et al. Mechanisms of renal structural alterations in combined hypercholesterolemia and renal artery stenosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2003;23:1295–1301
210. Chade AR, Lerman A, Lerman LO. Kidney in early atherosclerosis. *Hypertension* 2005;45:1042–1049
211. Harrison D, Griendling KK, Landmesser U, et al. Role of oxidative stress in atherosclerosis. *Am J Cardiol* 2003;91:7A–11A
212. Rajagopalan S, Kurz S, Munzel T, et al. Angiotensin II-mediated hypertension in the rat increases vascular superoxide production via membrane NADH/NADPH oxidase activation. Contribution to alterations of vasomotor tone. *J Clin Invest* 1996;97:1916–1923
213. Reckelhoff JF, Romero JC. Role of oxidative stress in angiotensin-induced hypertension. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2003;284:R893–R912
214. Chade AR, Krier JD, Rodriguez-Porcel M, et al. Comparison of acute and chronic antioxidant interventions in experimental renovascular disease. *Am J Physiol Renal Physiol* 2004;286:F1079–F1086
215. Oliveira-Sales EB, Dugaich AP, Carillo BA, et al. Oxidative stress contributes to renovascular hypertension. *Am J Hypertens* 2008;21:98–104
216. Schnackenberg CG. Physiological and pathophysiological roles of oxygen radicals in the renal microvasculature. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2002;282:R335–R342
217. Textor SC, Novick AC, Tarazi RC, et al. Critical perfusion pressure for renal function in patients with bilateral atherosclerotic renal vascular disease. *Ann Intern Med* 1985;102:308–314
218. Epstein FH. Oxygen and renal metabolism. *Kidney Int* 1997;51:381–385
219. Spence JD. Treatment options for renovascular hypertension. *Expert Opin Pharmacother* 2002;3:411–416
220. Safian RD, Textor SC. Renal-artery stenosis. *N Engl J Med* 2001;344:431–442
221. Iliescu R, Fernandez SR, Kelsen S, et al. Role of renal microcirculation in experimental renovascular disease. *Nephrol Dial Transplant* 2010;25:1079–1087
222. Haase VH. Pathophysiological Consequences of HIF Activation: HIF as a modulator of fibrosis. *Ann N Y Acad Sci* 2009;1177:57–65
223. Moran K, Mulhall J, Kelly D, et al. Morphological changes and alterations in regional intrarenal blood flow induced by graded renal ischemia. *J Urol* 1992;148:463–466
224. Jeong JI, Lee YW, Kim YK. Chemical hypoxia-induced cell death in human glioma cells: role of reactive oxygen species, ATP depletion, mitochondrial damage and Ca<sup>2+</sup>. *Neurochem Res* 2003;28:1201–1211
225. Seppet E, Gruno M, Peetsalu A, et al. Mitochondria and energetic depression in cell pathophysiology. *Int J Mol Sci* 2009;10:2252–2303
226. Sato T, Oku H, Tsuruma K, et al. Effect of hypoxia on susceptibility of RGC-5 cells to nitric oxide. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2010;51:2575–2486
227. Kiang JG, Tsen KT. Biology of hypoxia. *Chin J Physiol* 2006;49:223–233
228. Voiculescu A, Grabensee B, Jung G, et al. Renovascular disease: a review of diagnostic and therapeutic procedures. *Minerva Urol Nefrol* 2006;58:127–149
229. Chade AR, Rodriguez-Porcel M, Grande JP, et al. Mechanisms of renal structural alterations in combined hypercholesterolemia and renal artery stenosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2003;23:1295–1230
230. Gallego B, Arevalo MA, Flores O, et al. Renal fibrosis in diabetic and aortic-constricted hypertensive rats. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2001;280:R1823–R1829
231. Gallego B, Arevalo, Flores O, et al. Effect of chronic and progressive aortic constriction on renal function and structure in rats. *Can J Physiol Pharmacol* 2001;79:601–607
232. Textor SC. Pathophysiology of renovascular hypertension. *Urol Clin North Am* 1984;11:373–381
233. Navar LG, Von Thun AM, Zou L, et al. Enhancement of intrarenal angiotensin II levels in 2 kidney 1 clip and angiotensin II induced hypertension. *Blood Press* 1995;2 [Suppl]: 88–92
234. Zimmerman MC, Lazartigues E, Sharma RV, et al. Hypertension caused by angiotensin II infusion involves increased superoxide production in the central nervous system. *Circ Res* 2004;95:210–216
235. Wolf G, Schneider A, Wenzel U, et al. Regulation of glomerular TGF-beta expression in the contralateral kidney

of two-kidney, one-clip hypertensive rats. *J Am Soc Nephrol* 1998;9:763–772

236. Bohle A, Muller GA, Wehrmann M, et al. Pathogenesis of chronic renal failure in the primary glomerulopathies, renal vasculopathies, and chronic interstitial nephritides. *Kidney Int* 1996;54 [Suppl]: S2–S9

237. Komlosi P, Bell PD, Zhang ZR. Tubuloglomerular feedback mechanisms in nephron segments beyond the macula densa. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2009;18:57–62

238. Kriz W, Hosser H, Hahnel B, et al. From segmental glomerulosclerosis to total nephron degeneration and interstitial fibrosis: a histopathological study in rat models and human glomerulopathies. *Nephrol Dial Transplant* 1998;13:2781–2798

239. Abbate M, Zoja C, Remuzzi G. How does proteinuria cause progressive renal damage? *J Am Soc Nephrol* 2006;17:2974–2984

240. Baines RJ, Brunskill NJ. Tubular toxicity of proteinuria. *Nat Rev Nephrol* 2011 Mar;7(3):177–180

241. Buelli S, Abbate M, Morigi M, et al. Protein load impairs factor H binding promoting complement-dependent dysfunction of proximal tubular cells. *Kidney Int* 2009;75:1050–1059

242. Macconi D, Chiabrando C, Schiarea S, et al. Proteasomal processing of albumin by renal dendritic cells generates antigenic peptides. *J Am Soc Nephrol* 2009;20:123–130.

243. Lapsley M, Flynn FV, Sansom PA. Beta 2-glycoprotein-1 (apolipoprotein H) excretion and renal tubular malfunction in diabetic patients without clinical proteinuria. *J Clin Pathol* 1993;46:465–469

244. Hong CY, Hughes K, Chia KS, et al. Urinary alpha1-microglobulin as a marker of nephropathy in type 2 diabetic Asian subjects in Singapore. *Diabetes Care* 2003;26:338–342

245. Thomas MC, Burns WC, Cooper ME. Tubular changes in early diabetic nephropathy. *Adv Chronic Kidney Dis* 2005;12:177–186

246. Thomson SC, Vallon V, Blantz RC. Kidney function in early diabetes: the tubular hypothesis of glomerular filtration. *Am J Physiol Renal Physiol* 2006;286:F8–F15

247. Singh DK, Winocour P, Farrington K. Mechanisms of disease: the hypoxic tubular hypothesis of diabetic nephropathy. *Nat Clin Pract Nephrol* 2008;4:216–226

248. Koomans HA, Blankestijn PJ, Joles JA. Sympathetic hyperactivity in chronic renal failure: A wake-up call. *J Am Soc Nephrol* 2004;15:524–537

249. Perico N, Benigni A, Remuzzi G. Present and future drug treatments for chronic kidney diseases: evolving targets in renoprotection. *Nat Rev Drug Discov* 2008;7:936–953

250. Zeisberg M, Kalluri R. Reversal of experimental renal fibrosis by BMP7 provides insights into novel therapeutic strategies for chronic kidney disease. *Pediatr Nephrol* 2008;23:1395–1398

251. Wang S, Chen Q, Simon TC, et al. Bone morphogenic protein-7 (BMP-7), a novel therapy for diabetic nephropathy. *Kidney Int* 2003;63:2037–2049

252. Leask A, Abraham DJ. TGF- $\beta$  signaling and the fibrotic response. *FASEB J* 2004;18 (7):816–827

253. Xu J, Lamouille S, Derynck R. TGF- $\beta$ -induced epithelial to mesenchymal transition. *Cell Res* 2009;19:156–172

254. Wang SN, Lapage J, Hirschberg R. Glomerular ultrafiltration and apical tubular action of IGF-I, TGF- $\beta$ , and HGF in nephrotic syndrome. *Kidney Int* 1999;56:1247–1251

255. Duncan MR, Frazier KS, Abramson S, et al. Connective tissue growth factor mediates transforming growth factor beta-induced collagen synthesis: downregulation by cAMP. *FASEB J* 1999;13:1774–1786

256. Okada H, Danoff TM, Kalluri R, et al. Early role of Fsp1 in epithelial-mesenchymal transformation. *Am J Physiol* 1997;273:F563–574

257. Strutz F, Zeisberg M, Ziyadeh FN, et al. Role of basic fibroblast growth factor-2 in epithelial-mesenchymal transformation. *Kidney Int* 2002;61:1714–1728

258. Kriz W, Hahnel B, Rosener S, et al. Long-term treatment of rats with FGF-2 results in focal segmental glomerulosclerosis. *Kidney Int* 1995;48:1435–1450

259. Phillips AO, Topley N, Morrissey K, et al. Basic fibroblast

growth factor stimulates the release of preformed transforming growth factor beta 1 from human proximal tubular cells in the absence of de novo gene transcription or mRNA translation. *Lab Invest* 1997;76:591–600

260. Bonner JC. Regulation of PDGF and its receptors in fibrotic diseases. *Cytokine Growth Factor Rev* 2004;15:255–273

261. Weston BS, Wahab NA, Mason RM. CTGF mediates TGF- $\beta$ -induced fibronectin matrix deposition by upregulating active  $\alpha$ 5 $\beta$ 1 integrin in human mesangial cells. *J Am Soc Nephrol* 2003;14:601–610

262. Wahab NA, Weston BS, Mason RM. Modulation of the TGF $\beta$ /Smad signaling pathway in mesangial cells by CTGF/CCN2. *Exp Cell Res* 2005;307:305–314

263. Francki A, Bradshaw AD, Bassuk JA, et al. SPARC regulates the expression of collagen type I and transforming growth factor- $\beta$ 1 in mesangial cells. *J Biol Chem* 1999;274:32145–32152

264. Okada H, Danoff TM, Kalluri R, et al. Early role of Fsp1 in epithelial-mesenchymal transformation. *Am J Physiol* 1997;273:F563–F574

265. Brown NJ, Vaughan DE, Fogo AB. Aldosterone and PAI-1: implications for renal injury. *J Nephrol* 2002;15:230–235

266. Biancone L, David S, Della Pietra V, et al. Alternative pathway activation of complement by cultured human proximal tubular epithelial cells. *Kidney Int* 1994;45:451–460

267. Tang S, Sheerin NS, Zhou W, et al. Apical proteins stimulate complement synthesis by cultured human proximal tubular epithelial cells. *J Am Soc Nephrol* 1999;10:69–76

268. Nangaku M, Pippin J, Couser WG. Complement membrane attack complex (C5b-9) mediates interstitial disease in experimental nephrotic syndrome. *J Am Soc Nephrol* 1999;10:2323–2331

269. Nomura A, Morita Y, Maruyama S, et al. Role of complement in acute tubulointerstitial injury of rats with aminonucleoside nephrosis. *Am J Pathol* 1997;151:539–547

270. Hill PA, Lan HY, Nikolic-Paterson DJ, et al. ICAM-1 directs migration and localization of interstitial leukocytes in experimental glomerulonephritis. *Kidney Int* 1994;45:32–42

271. Ricardo SD, Levinson ME, DeJoseph MR, et al. Expression of adhesion molecules in rat renal cortex during experimental hydronephrosis. *Kidney Int* 1996;50:2002–2010

272. Ophascharoensuk V, Giachelli CM, Gordon K, et al. Obstructive uropathy in the mouse: role of osteopontin in interstitial fibrosis and apoptosis. *Kidney Int* 1999;56:571–580

273. Zoja C, Morigi M, Figliuzzi M, et al. Proximal tubular cell synthesis and secretion of endothelin-1 on challenge with albumin and other proteins. *Am J Kidney Dis* 1995;26:934–941

274. Largo R, Gómez-Garre D, Soto K, et al. Angiotensin-converting enzyme is upregulated in the proximal tubules of rats with intense proteinuria. *Hypertension* 1999;33:732–739

275. Benigni A, Remuzzi G. How renal cytokines and growth factors contribute to renal disease progression. *Am J Kidney Dis* 2001;37 [1 Suppl 2]: S21–S24

276. Abe K, Li K, Sacks SH, et al. The membrane attack complex, C5b-9, up regulates collagen gene expression in renal tubular epithelial cells. *Clin Exp Immunol* 2004;136:60–66

277. Justo P, Sanz AB, Sanchez-Niño MD, et al. Cytokine cooperation in renal tubular cell injury: the role of TWEAK. *Kidney Int* 2006;70:1750–1758

278. Wolfs TG, Buurman WA, van Schadewijk A, et al. In vivo expression of Toll-like receptor 2 and 4 by renal epithelial cells: IFN- $\gamma$  and TNF- $\alpha$  mediated up-regulation during inflammation. *J Immunol* 2002;168:1286–1293

279. Guo G, Morrissey J, McCracken R, et al. Contributions of angiotensin II and tumor necrosis factor- $\alpha$  to the development of renal fibrosis. *Am J Physiol Renal Physiol* 2001;280:F777–F785

280. Longaretti L, Benigni A. Endothelin receptor selectivity in chronic renal failure. *Eur J Clin Invest* 2009;39 [Suppl 2]:32–37

281. Kagami S, Border WA, Miller DE, et al. Angiotensin II stimulates extracellular matrix protein synthesis through induction of transforming growth factor- $\beta$  expression in rat glomerular mesangial cells. *J Clin Invest* 1994;93:2431–2437

282. Gilbert RE, Wu LL, Kelly DJ, et al. Pathological expression of renin and angiotensin II in the renal tubule after subtotal nephrectomy. Implications for the pathogenesis of tubulointerstitial fibrosis. *Am J Pathol* 1999;155:429–440
283. Yang J, Dai C, Liu Y. Hepatocyte growth factor gene therapy and angiotensin II blockade synergistically attenuate renal interstitial fibrosis in mice. *J Am Soc Nephrol* 2002;13:2464–2477
284. Ursula C, Brewster MD, Mark A, et al. The renin-angiotensin-aldosterone system and the kidney: effects on kidney disease. *Am J Med* 2004;116:263–272
285. Zeisberg M, Bonner G, Maeshima Y, et al. Renal fibrosis: collagen composition and assembly regulates epithelial-mesenchymal transdifferentiation. *Am J Pathol* 2001;159:1313–1321
286. Yang J, Liu Y. Dissection of key events in tubular epithelial to myofibroblast transition and its implications in renal interstitial fibrosis. *Am J Pathol* 2001;159:1465–1475
287. Liu Y. Hepatocyte growth factor promotes renal epithelial cell survival by dual mechanisms. *Am J Physiol* 1999;277:F624–F633
288. Yang J, Liu Y. Blockage of tubular epithelial to myofibroblast transition by hepatocyte growth factor prevents renal interstitial fibrosis. *J Am Soc Nephrol* 2002;13:96–107
289. Dworkin LD, Gong R, Tolbert E, et al. Hepatocyte growth factor ameliorates progression of interstitial fibrosis in rats with established renal injury. *Kidney Int* 2004;65:409–419
290. Esposito C, Parrilla B, De Mauri A, et al. Hepatocyte growth factor (HGF) modulates matrix turnover in human glomeruli. *Kidney Int* 2005;67:2143–2150
291. Vaidya VS, Ferguson MA, Bonventre JV. Biomarkers of acute kidney injury. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 2008;48:463–493

Поступила в редакцию 11.02.2013 г.

Принята в печать 27.03.2013 г.