



Прогностическое Значение Клинико-Патогенетических Особенности Развития Хронической Болезни Почек Вследствие Гломерулярных Заболеваний

Жуманазаров С.Б.¹

Жаббаров А.А.¹

Мирзаева Г.П.¹

Эионов Ш.Н.²

Бобокулов М.Б.²

Received 15th March 2021,

Accepted 26th March 2021,

Online 3th April 2021

¹ Ташкентская медицинская академия, г.

Ташкент, Узбекистан

²Ташкентский государственный

стоматологический институт, г. Ташкент,

Узбекистан

ABSTRACT: В статье изложены данные об этиологии и патогенезе хронической болезни почек вследствие гломерулярных заболеваний. Гломерулопатии представляют собой заболевания почек, при которых происходит поражение структуры и функции клубочков. Первичные гломерулопатии включают воспалительные гломерулярные заболевания (гломерулонефриты) и невоспалительные гломерулопатии.

KEYWORDS: хронический гломерулонефрит, молекулярно-генетические факторы, хронической болезни почек.

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 [6]. Причиной вторичных гломерулопатий являются первичные тубулоинтерстициальные и реноваскулярные заболевания, способствующие прогрессированию повреждения [2]. Первичные воспалительные и невоспалительные состояния дают начало нефритическому и нефротическому синдромам соответственно [6]. Сахарный диабет, артериальная гипертензия и гломерулонефриты являются основными причинами хронической почечной недостаточности и гломерулярных заболеваний [7].

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, мембранопролиферативный 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, действующие циркулирующие и *in situ* сформированные иммунные комплексы, систему комплемента [8], 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 [9]. Дополнительные отличительные признаки гломерулонефрита представлены активацией и пролиферацией мезангиальных [6] и эндотелиальных [10] 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.

Основным клиническим синдромом невоспалительных гломерулопатий является нефритический синдром, представленный выраженной протеинурией (>3 г/день), гипоальбуминемией, отёками, гиперлипидемией и липидурией [9], сниженной или даже нормальной гломерулярной фильтрацией. В противоположность нефритическому синдрому нефритический 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 [13]. 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.

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 [14].

Пролиферация мезангиальных клеток и гломерулосклероз также являются распространёнными отличительными чертами большинства установленных гломерулопатий [7, 15].

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 [15]. 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 [15, 16, 17]. 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 [18].

У пациентов с гломерулонефритом в ходе прогрессирования заболевания накапливается гломерулярный межклеточный матрикс [20]. Как и в здоровых почках в случае умеренно выраженного гломерулонефритического повреждения не обнаруживаются коллаген I и III типов [20]. 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 [21].

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 [22].

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 [22]. 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 [23, 24].

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 [1]. Ряд цитокинов, факторов роста и протеинов системы комплемента посредством активации путей, связанных с нуклеарным

фактором NF- κ B, инициируют повреждение, потенцируя мезангиальные клетки к высвобождению хемотаксических факторов [25]. Как уже сообщалось ранее, ангиотензин II является одним из главных эффекторов, задействованных в активации резидентных клеток в случае патологического процесса в почке [3].

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 [26]. 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 [27].

Медиаторами этих эффектов являются аутокринные факторы, высвобождаемые в результате действия ангиотензина II, одним из которых является TGF β 1 [7,28]. TGF β вызывает пролиферацию мезангиальных клеток напрямую и посредством действия PDGF [29]. PDGF представляет собой важный медиатор мезангиальной пролиферации, а HGF противодействует ему [30]. Дополнительно установлена связь ряда патогенных молекул с процессом развития гломерулосклероза, включая эндотелин [31] и активные формы кислорода [32]; выявлено их участие в процессе индуцированной ангиотензином II гипертрофии мезангиальных клеток [33].

Резидентные клетки клубочка и циркулирующие клетки воспаления, включая нейтрофилы, тромбоциты и макрофаги, являются медиаторами воспалительных реакций, обуславливающих появление участков гломерулярного поражения [6, 34, 35]. Привлечённые клетки воспаления усиливают фибротический и пролиферативный ответ мезангиальных клеток [36], а также экспрессию маркера ЕМТ альфа-SMA [37], продукцию компонентов внеклеточного матрикса [23, 38], высвобождение цитокинов и факторов роста [39]. 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:

- 1) прямому повреждению и гибели клеток [40, 41].
 - 2) стимуляции выработки TGF β клетками почки [42] и фиброзу [43, 44].
 - 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 [4–5].
- Кроме того, гипоксия снижает запасы АТФ клеток и, таким образом, может способствовать некрозу клеток [45], который далее активирует развитие иммунного ответа. Вазоконстрикция также может развиваться вследствие эндотелиальной дисфункции и оксидативного стресса [46–47], либо являться результатом высвобождения подоцитами, эндотелиальными и мезангиальными клетками факторов вазоконстрикции, таких как эндотелин 1, фактор, активирующий тромбоциты (PAF) [48–49];
- 4) микрососудистому полнокровию в результате эндотелиальной дисфункции и aberrантной коагуляции, способствующих развитию гипоксии [50, 51];
 - 5) сокращению мезангия [48–49], вызывающему уменьшение гломерулярной фильтрации и коэффициента ультрафильтрации [52].

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 [53,54] и коллапсу клубочков. Кроме того, после активации эти клетки экспрессируют множество факторов роста, хемокины, цитокины и их рецепторы [55].

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 [56]. Подоциты представляют собой специализированные перicytes, расположенные вокруг капилляров клубочка и способствующие формированию уникальных характеристик гломерулярного фильтрационного барьера [16, 57].

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) [16, 58]. Ряд экспериментальных моделей, таких как пиромициновая аминогликозидная нефропатия у крыс и адриамициновая нефропатия у мышей, при которых 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 [59]. 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 [60].

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

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 TGFβ1 [62] и VEGF [63]. Известно, что обе эти молекулы воздействуют на мезангиальные клетки [64]. В третьих, утрата подоцитов или отделение их от гломерулярной базальной мембраны приводит к гломерулосклерозу [65]. В случае человеческой диабетической нефропатии и IgA-нефропатии сниженное количество подоцитов сильно коррелирует с плохим прогнозом [66, 67]. Эти данные указывают на то, что повреждение подоцитов является ключевым моментом не только в случае подоцитспецифических заболеваний, таких как

нефротический синдром с минимальными изменениями и ФСГС, но также и в подоцит-неспецифических заболеваниях, при IgA-нефропатии и диабетической нефропатии.

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

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 [13, 68].

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, поэтому полезным было бы сфокусировать научные изыскания на этом ключевом аспекте ХБП на пути завоевания истинного контроля над этим заболеванием.

Список литературы

1. Vleming LJ, Bruijn JA, van Es LA. The pathogenesis of progressive renal failure. *Neth J Med* 1999;54:114–128
2. Eddy AA. Experimental insights into the tubulointerstitial disease accompanying primary glomerular lesions. *J Am Soc Nephrol* 1994;5:1273–1277
3. Ichikawa I, Harris RC. Angiotensin actions in the kidney: renewed insight into the old hormone. *Kidney Int* 1991;40:583–596

4. 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
5. López-Novoa JM, Nieto MA. Inflammation and EMT: an alliance towards organ fibrosis and cancer progression. *EMBOMol Med* 2009;1:303–314
6. Couser WG. Pathogenesis of glomerular damage in glomerulonephritis. *Nephrol Dial Transplant* 1998;13:10–15
7. Isaka Y, Akagi Y, Ando Y, et al. Cytokines and glomerulosclerosis. *Nephrol Dial Transplant* 1999;14:30–32
8. Couser W G. Complement inhibitors and glomerulonephritis: are we there yet? *J Am Soc Nephrol* 2003;14:815–818
9. Cunard R, Jelly CJ. Immune-mediated renal disease. *J Allergy Clin Immunol* 2003;111:S637–644
10. 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
11. U.S. Renal Data System, USRDS 2005 Annual Data 35 ISSN 15616274. Нефрология. 2013. Том 17. №2. 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
12. López-Hernández FJ, López-Novoa JM. The lord of thering: Mandatory role of the kidney in drug therapy of hypertension. *Pharmacol Ther* 2006;111:53–80
13. 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
14. Wesson LG. Physical factors and glomerulosclerosis. Cause or coincidence? *Nephron* 1998;78:125–130
15. Wiggins RC. The spectrum of podocytopathies: a unifying view of glomerular diseases. *Kidney Int* 2007;71:1205–1214
16. Ziyadeh FN, Wolf G. Pathogenesis of the podocytopathy and proteinuria in diabetic glomerulopathy. *Curr Diabetes Rev* 2008;4:39–45
17. Moreno JA, Sanchez-Niño MD, Sanz AB, et al. A slit in podocyte death. *Curr Med Chem* 2008;15:1645–1654
18. 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
19. Kriz W, Le Hir M. Pathways to nephron loss starting from glomerular diseases—insights from animal models. *Kidney Int* 2005;67:404–419
20. 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
21. 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
22. Makino H, Kashihara N, Sugiyama H, et al. Role of apoptosis in the progression of glomerulosclerosis. *Contrib Nephrol* 1996;118:41–47
23. Kurogi Y. Mesangial cell proliferation inhibitors for the treatment of proliferative glomerular disease. *Med Res Rev* 2003;23:15–31

23. 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
24. Floege J, Johnson RJ, Couser WG. Mesangial cells in the pathogenesis of progressive glomerular disease in animal models. *Clin Invest* 1992;70:857–864
25. 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
26. Johnson RJ, Alpers CE, Yoshimura A, et al. Renal injury from angiotensin II-mediated hypertension. *Hypertension* 1992;19:464–474
27. Ardaillou R, Chansel D, Chatziantoniou C, et al. Mesangial AT1 receptors: expression, signaling, and regulation. *J Am Soc Nephrol* 1999;10:S40–46
28. 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
29. 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
30. 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
31. 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
32. 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
33. Jaimes EA, Galceran JM, Raij L. Angiotensin II induces superoxide anion production by mesangial cells. *Kidney Int* 1998;54:775–784
34. Couser WG. Pathogenesis of glomerulonephritis. *Kidney Int* 1993;42 [Suppl]: S19–S26
35. 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
36. 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
37. Alpers CE, Hudkins KL, Gown AM, et al. Enhanced expression of "muscle-specific" actin in glomerulonephritis. *Kidney Int* 1992;41:1134–1142
38. 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
39. Couser WG, Johnson RJ. Mechanisms of progressive renal disease in glomerulonephritis. *Am J Kidney Dis* 1994;23:193–198
40. 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
41. 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

42. Strutz F, Neilson EG. New insights into mechanisms of fibrosis in immune renal injury. *Springer Semin Immunopathol* 2003;24:459–476
43. Border WA, Noble NA. TGF-beta in kidney fibrosis: a target for gene therapy. *Kidney Int* 1997;51:1388–1396
44. Tamaki K, Okuda S. Role of TGF-beta in the progression of renal fibrosis. *Contrib Nephrol* 2003;139:44–65
45. Chiarugi A. «Simple but not simpler»: toward a unified picture of energy requirements in cell death. *FASEB J* 2005;19:1783–1788
46. 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
47. 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
48. 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
49. López-Novoa JM. Potential role of platelet activating factor in acute renal failure. *Kidney Int* 1999;55:1672–1682
50. Molitoris BA, Sutton TA. Endothelial injury and dysfunction: role in the extension phase of acute renal failure. *Kidney Int* 2004;66:496–499
51. Bonventre JV. Pathophysiology of AKI: injury and normal and abnormal repair. *Contrib Nephrol* 2010;165:9–17. full_text
52. Rodriguez-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
36 ISSN 15616274. *Нефрология*. 2013. Том 17. №2.
53. Wolf G, Ziyadeh FN. Cellular and molecular mechanisms of proteinuria in diabetic nephropathy. *Nephron Physiol* 2007;106:26–31
54. Ziyadeh FN, Wolf G. Pathogenesis of the podocytopathy and proteinuria in diabetic glomerulopathy. *Curr Diabetes Rev* 2008;4:39–45
55. 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
56. 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
57. Pätäri-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
58. Barisoni L, Mundel P. Podocyte biology and the emerging understanding of podocyte diseases. *Am J Nephrol* 2003;23:353–360
59. Remuzzi G, Bertani T. Pathophysiology of progressive nephropathies. *N Engl J Med* 1998;339:1448–1456
60. Morioka Y, Koike H, Ikezumi Y, et al. Podocyte injury exacerbates mesangial proliferative glomerulonephritis. *Kidney Int* 2001;60:2192–2204

61. Sawai K, Mori K, Mukoyama M, et al. Angiogenic proteinCyr61 is expressed by podocytes in anti-Thy-1 glomerulonephritis. *J Am Soc Nephrol* 2003;14:1154–1163
62. Chen S, Kasama Y, Lee JS, et al. Podocyte-derivedvascular endothelial growth factor mediates the stimulation ofalpha3(IV) collagen production by transforming growth factorbeta1 in mouse podocytes. *Diabetes* 2004;53:2939–2949
63. Kang YS, Park YG, Kim BK, et al. Angiotensin II stimulates the synthesis of vascular endothelial growth factor through thep38 mitogen activated protein kinase pathway in cultured mousepodocytes. *J Mol Endocrinol* 2006;36:377–388
64. Wang L, Kwak JH, Kim SI, et al. Transforming growthfactor-beta1 stimulates vascular endothelial growth factor 164 viamitogen-activated protein kinase kinase 3-p38alpha and p38deltamitogen-activated protein kinase-dependent pathway in murinemesangial cells. *J Biol Chem* 2004;279:33213–33219
65. Kriz W, Gretz N, Lemley KV. Progression of glomerulardiseases: Is the podocyte the culprit? *Kidney Int* 1998;54:687–697
66. 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.
67. Lemley KV, Lafayette RA, Safai M, et al. Podocytopeniaand disease severity in IgA nephropathy. *Kidney Int* 2002;61:1475–1485
68. Perico N, Benigni A, Remuzzi G. Present and future drug treatments for chronic kidney diseases: evolving targets inrenoprotection. *Nat Rev Drug Discov* 2008;7:936–953