

Молекулярно-клеточные механизмы и система медиаторов ремоделирования почек и сердца при хронической болезни почек — мишень нефрокардиопротекции

И. Н. Бобкова¹, Л. В. Козловская¹, М. Л. Нанчикеева²,
Н. В. Чеботарёва¹, О. А. Ли¹

¹ Государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И. М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Россия

² Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Владимирской области «Областная клиническая больница», Владимир, Россия

Контактная информация:

Бобкова Ирина Николаевна,
ГБОУ ВПО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России, кафедра нефрологии и гемодиализа, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2, Москва, Россия, 119991.
Тел.: +7(499)246-02-10.
E-mail: irbo.mma@mail.ru

Статья поступила в редакцию 10.10.14
и принята к печати 30.10.14.

Резюме

В лекции рассмотрен ряд молекулярно-клеточных механизмов, лежащих в основе структурно-функциональной перестройки и формирования фиброза в почках и сердце при хронической болезни почек. Авторами подробно освещено ключевое звено дезадаптивного ремоделирования органов — образование миофибробластов путем эпителиально-мезенхимальной и эндотелиально-мезенхимальной трансдифференциации, роль в регуляции данных процессов ведущих медиаторов ангиофиброгенеза (ангиотензина II, трансформирующего фактора роста $\beta 1$, ингибитора активатора плазминогена I типа, сосудистого эндотелиального фактора роста, матриксных металлопротеиназ и их ингибиторов и других). Изучение молекулярно-клеточных основ органного фиброза, в том числе факторов дисрегуляторной активации, дифференциации и выживаемости миофибробластов, позволяет уточнить механизмы действия традиционных средств нефро- и кардиопротекции, а также открывает возможность целенаправленного (таргетного) влияния на отдельные звенья фиброгенеза и расширяет арсенал средств, тормозящих ремоделирование в почках и сердце.

Ключевые слова: ремоделирование почек и сердца, эпителиально-мезенхимальная трансдифференциация, эндотелиально-мезенхимальная трансдифференциация, миофибробласты, ангиотензин II, медиаторы фиброза, нефрокардиопротекция.

Для цитирования: Бобкова И.Н., Козловская Л.В., Нанчикеева М.Л. и др. Молекулярно-клеточные механизмы и система медиаторов ремоделирования почек и сердца при хронической болезни почек — мишень нефрокардиопротекции. Артериальная гипертензия. 2014;20(6):492–500.

Molecular and cellular mechanisms and mediator system of kidney and heart remodeling in chronic kidney disease — the target of nephro- and cardioprotection

I. N. Bobkova¹, L. V. Kozlovskaya¹, M. L. Nanchikeeva²,
N. V. Chebotareva¹, A. O. Li¹

¹First Moscow State Medical University
named after I. M. Sechenov, Moscow, Russia

²Regional Hospital, Vladimir, Russia

Corresponding author:

Irina N. Bobkova,
MD, PhD, Professor, First Moscow
State Medical University named after
I.M. Sechenov, Department of Nephrology
and Hemodialysis, 8 Tru-betskaya str.,
building 2, Moscow, Russia, 119991.
Тел.: +7(499)246-02-10.
E-mail: irbo.mma@mail.ru

Received 10 October 2014; accepted
30 October 2014.

Abstract

The lecture reviews molecular and cellular mechanisms, which are cornerstone of structural and functional remodeling and kidney and heart fibrosis formation in chronic kidney disease. The key ways linking kidney and heart remodeling, including myofibroblast formation by epithelial-mesenchymal and endothelial-mesenchymal transdifferentiation, extracellular matrix production, are presented. The role of angiotensin II, transforming growth factor β 1, plasminogen activator inhibitor type I, vascular endothelial growth factor, matrix metalloproteinases and tissue inhibitors of matrix metalloproteinases in mechanisms of fibro- and angiofibrogenesis are discussed. Further research of the molecular and cellular mechanisms of tissue fibrosis broadens our understanding about nephro- and cardioprotective effects of traditional approaches (angiotensin converting enzyme inhibitors or angiotensin II receptor blockers) and gives an opportunity for therapy targeting common mediators of fibro- and angiofibrogenesis in kidneys and heart.

Key words: renal and cardiac remodeling, epithelial-mesenchymal transdifferentiation, endothelial-mesenchymal transdifferentiation, myofibroblasts, angiotensin II, mediators of fibrosis, cardio-nephroprotection.

For citation: Bobkova IN, Kozlovskaya LV, Nanchikeeva ML et al. Molecular and cellular mechanisms and mediators system of kidney and heart remodellings in chronic kidney disease — the target of nephro- and cardioprotection. Arterial Hypertension = Arterial'naya Gipertenziya. 2014;20(6):492–500.

Многолетний опыт применения у больных хронической болезнью почек (ХБП) средств, минимизирующих неблагоприятные последствия ангиотензина II (АТ-II), показал свою эффективность с точки зрения не только нефро-, но и кардиопротекции, что позволило выдвинуть концепцию существования при ХБП реципрокной связи между почками и сердцем (межорганный «cross-talk»). С другой стороны, эта концепция дала толчок дальнейше-

му изучению общности механизмов, в том числе молекулярно-клеточных взаимодействий (внутриорганный «cross-talk»), ведущих к структурно-функциональной перестройке — ремоделированию почек и сердца, что перспективно, прежде всего, для определения новых подходов к нефрокардиопротективной терапии при ХБП.

По современным представлениям, одной из наиболее важных сторон дезадаптивного ремоде-

лирования органов (в первую очередь, развития фиброза) является образование миофибробластов (Мфб) из резидентных фибробластов, а также путем эпителиально-мезенхимальной трансдифференциации (ЭМТ) и эндотелиально-мезенхимальной трансдифференциации (ЭндМТ) [1–3]. В процессе трансдифференциации в Мфб зрелые эпителиальные, эндотелиальные клетки подвергаются изменению цитоскелета, теряют присущие им маркеры и приобретают мезенхимальный фенотип, экспрессируя гладкомышечный α -актин (α -ГМА), фибробласт-специфический протеин (FSP-1), фибронектин, коллаген I типа, виментин и другие маркеры, что сопровождается усилением синтеза компонентов экстрацеллюлярного матрикса (ЭЦМ) с формированием органного фиброза (рис. 1). В регуляции этих молекулярно-клеточных взаимодействий центральное место занимает АТ-II — ключевой медиатор процессов фиброгенеза и ангиофиброгенеза. АТ-II оказывает свое влияние прямо или через секрецию трансформирующего фактора роста β 1 (ТФР- β) моноцитами и фибробластами, имеющими на своей поверхности рецепторы к ангиотензину, а также через взаимодействие с медиаторами системы фибринолиза/протеолиза, в первую очередь — ингибитором активатора плазминогена I типа (ПАИ-I) [4–6].

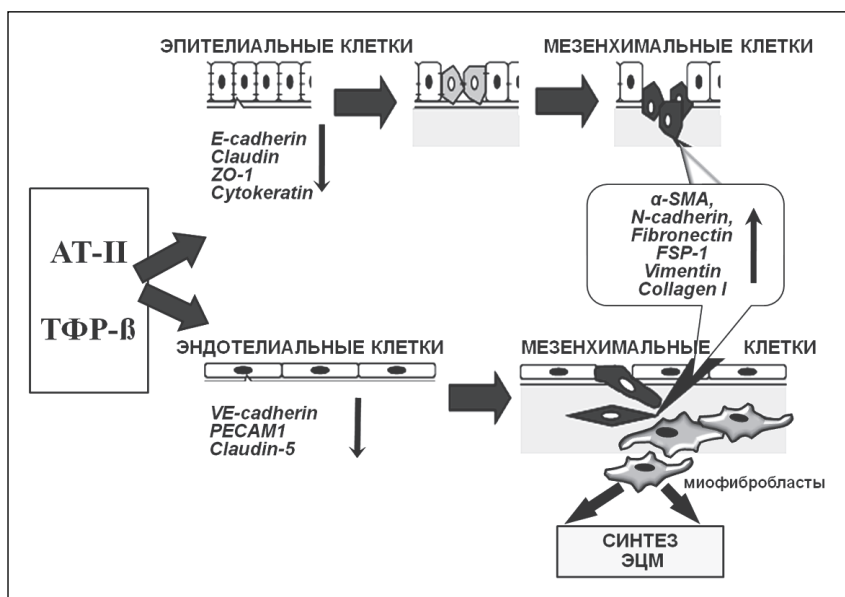
В сердце источником Мфб, участвующих в фиброгенном remodelировании, кроме резидентных фибробластов (из эмбрионального проэпикардального пула) и клеток костно-мозгового происхождения (моноциты и фиброциты), являются перicyты

и эндотелиальные клетки микрососудистого русла, способные под влиянием фиброгенных стимулов, включая АТ-II, подвергаться ЭМТ и ЭндМТ [7–9] (рис. 2).

В почках свойством ЭМТ при повреждении обладают гломерулярные подоциты, являющиеся высоко- и окончательно дифференцированными клетками [10, 11]. Подоциты теряют специфические маркеры, приобретают черты, свойственные мезенхимальным предшественникам, что приводит к нарушению их функции (рис. 3). Подоциты становятся мобильными, отделяются от гломерулярной базальной мембраны и вымываются в мочу (подоцитурия). Усиленная подоцитурия сопряжена с развитием подоцитопении, которую сегодня рассматривают как важную детерминанту развития гломерулосклероза [12, 13]. Пул интерстициальных почечных Мфб пополняют эпителиальные клетки канальцев (рис. 3). Канальцевые эпителиоциты в результате действия повреждающих факторов (компоненты протеинурии, реактивные кислородные радикалы, белки комплементарного каскада и других) трансдифференцируются в Мфб, мигрируют в интерстиций, участвуя в продукции компонентов ЭЦМ и формировании тубуло-интерстициального фиброза (ТИФ) в почке [14, 15]. Роль механизмов ЭМТ в формировании ТИФ и прогрессировании ХБП в настоящее время подтверждена многими исследованиями, в том числе и нашими [16, 17].

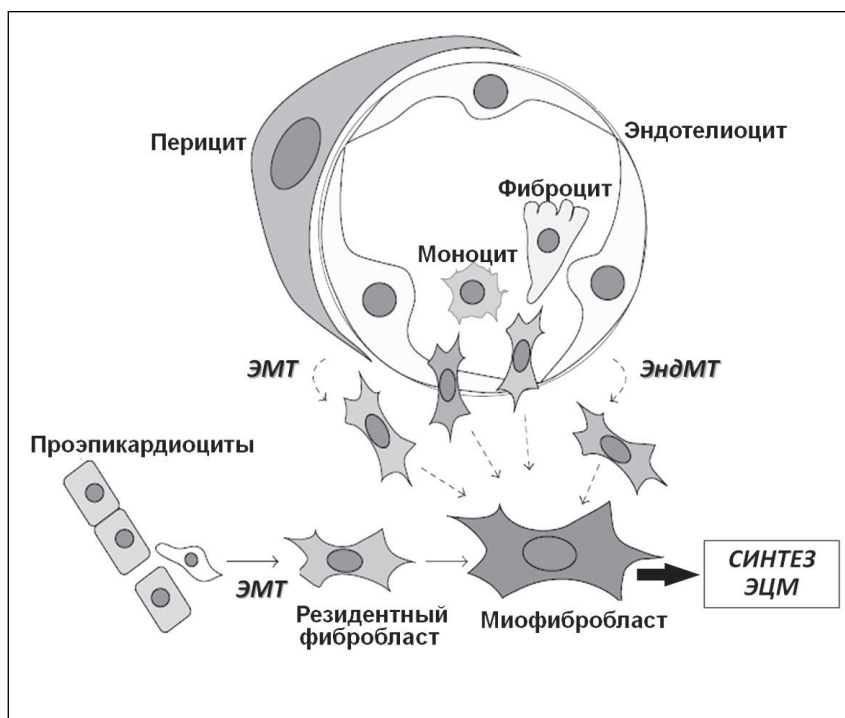
Таким образом, не вызывает сомнения, что конверсия эндотелиальных и эпителиальных клеток в Мфб имеет существенное значение в генезе

Рисунок 1. Мезенхимальная трансдифференциация эпителиальных и эндотелиальных клеток



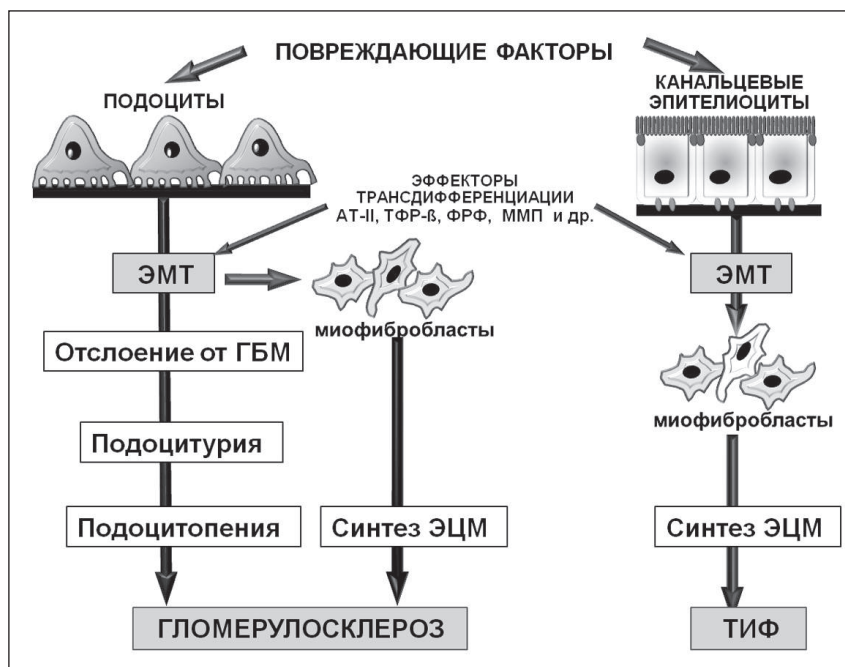
Примечание: АТ-II — ангиотензин II; ТФР- β — трансформирующий фактор роста β ; ЭЦМ — экстрацеллюлярный матрикс; VE-cadherin — сосудистый эндотелиальный кадгерин; PECAM1 — молекула адгезии эндотелиоцитов и тромбоцитов 1; claudin-5 — клаудин-5.

Рисунок 2. Происхождение кардиальных миофибробластов



Примечание: ЭМТ — эпителиально-мезенхимальная трансдифференциация; ЭндМТ — эндотелиально-мезенхимальная трансдифференциация; ЭЦМ — экстрацеллюлярный матрикс.

Рисунок 3. Образование миофибробластов в почке



Примечание: AT-II — ангиотензин II; TGF-β1 — трансформирующий фактор роста β1; FGF — фактор роста фибробластов; MMP — матриксные металлопротеиназы; ЭМТ — эпителиально-мезенхимальная трансдифференциация; ГБМ — гломерулярная базальная мембрана; ЭЦМ — экстрацеллюлярный матрикс; ТИФ — тубуло-интерстициальный фиброз.

**МОЧЕВЫЕ БИОМАРКЕРЫ ЭНДОТЕЛИАЛЬНОЙ ДИСФУНКЦИИ И АНГИОФИБРОГЕНЕЗА
В ГРУППАХ ПАЦИЕНТОВ С ГИПЕРТОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ
В ЗАВИСИМОСТИ ОТ НАЛИЧИЯ МИКРОАЛЬБУМИУРИИ**

Показатель	n	ГБ без МАУ	n	ГБ с МАУ	p
ПАИ-1, мкг/мл	11	0,147 [0,130; 0,161]	42	0,184 [0,165; 0,197]	p = 0,002
ТФР-β1, пг/мл	17	0,21 [0,193; 0,237]	53	0,29 [0,244; 0,306]	p = 0,0002
СЭФР, пг/мл	17	69,7 [64,1; 78,42]	54	83,4 [73,15; 90,73]	p = 0,005
Коллаген IV типа, нг/мл	10	3,07 [2,11; 4,91]	26	10,3 [5,36; 17,52]	p = 0,008

Примечание: В таблице представлены медиана и интерквартильный размах [25–75%]; ГБ — гипертоническая болезнь; МАУ — микроальбуминурия; ПАИ-1 — ингибитор активатора плазминогена I типа; ТФР-β1 — трансформирующий фактор роста β1; СЭФР — сосудистый эндотелиальный фактор роста.

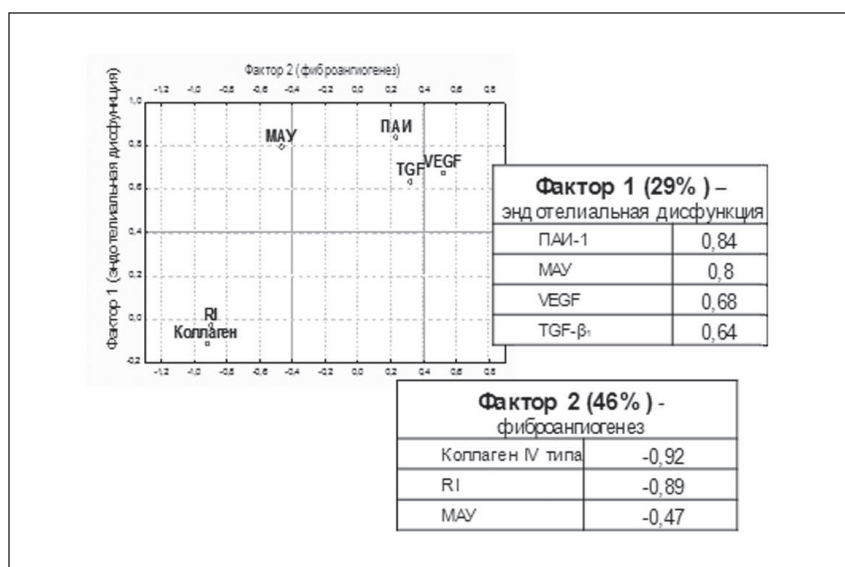
ренального и кардиального фиброза, а механизмы реализации ЭМТ и ЭндМТ заслуживают детального изучения. Благодаря исследованиям, главным образом, экспериментальным, уже идентифицирован целый ряд медиаторов (вне- и внутриклеточных), контролирующих процессы ЭМТ и ЭндМТ [2, 4, 6].

Мы изучили некоторые мочевые биомаркеры, отражающие процессы ангиофиброгенеза в почке, у пациентов с гипертонической болезнью (ГБ). Нами показано, что развитие гипертонической нефропатии (ГНП) — динамический процесс, имеющий на каждом этапе свои клинические, функциональные и мочевые биомаркеры. Поражение почек у 40% больных формируется уже в течение 5 лет от дебюта ГБ с одновременным

вовлечением сердечно-сосудистой системы. По нашим данным, ранняя стадия ГНП характеризуется выявлением альбуминурии (АУ), частота и выраженность которой коррелирует с тяжестью артериальной гипертензии и популяционными факторами риска. На последующих этапах отмечается повышение внутрипочечного сосудистого сопротивления, которое может быть оценено доплерометрически по индексу резистивности (RI) междолевых артерий, и постепенное снижение скорости клубочковой фильтрации через фазу гиперфильтрации длительно без гиперкреатинемии [18, 19].

У больных ГБ с АУ нами установлен существенно более высокий уровень экскреции с мочой молекулярных медиаторов — ингибитора актива-

Рисунок 4. Многофакторный анализ взаимосвязей между молекулярными маркерами у пациентов с гипертонической болезнью



Примечание: МАУ — микроальбуминурия; ПАИ — ингибитор активатора плазминогена; RI — индекс резистивности; VEGF — сосудистый эндотелиальный фактор роста; TGF-β1 — трансформирующий фактор роста β1.

тора плазминогена 1 типа (ПАИ-1), сосудистого эндотелиального фактора роста (СЭФР), ТФР-β1 и коллагена IV типа, отражающих эндотелиальную дисфункцию и связанные с ней механизмы ангиофиброгенеза — патофизиологической основы ремоделирования микрососудистого русла почки (табл. 1).

Между всеми компонентами этого регуляторного комплекса установлена функциональная взаимосвязь (“cross-talk”). В результате проведенного многофакторного анализа были выделены два фактора, объединившие 75 % изученных признаков в исследованной группе больных ГБ (рис. 4).

Фактор 1 (29 % дисперсии признаков), объединивший АУ, ПАИ-1, ТФР-β1 и СЭФР, подтверждает выявленную нами роль локально-почечной дисфункции эндотелия в развитии ГНП, которая на начальном этапе может иметь адаптивный характер, направленный на сохранение механизма ауторегуляции внутрипочечного кровотока. Фактор 2 (46 % дисперсии признаков), объединивший в одну группу АУ, RI и показатель мочевой экскреции коллагена IV типа, отражает, по-видимому, следующий этап — дезадаптивное ремоделирование микроциркуляторного русла почки с усилением ишемии и гипоперфузии почечной ткани.

Значимые прямые связи были обнаружены нами между уровнем ПАИ-1, СЭФР, ТФР-β1 и толщиной задней стенки левого желудочка ($R = 0,30$, $p < 0,05$; $R = 0,42$, $p < 0,05$ и $R = 0,37$, $p < 0,005$ соответственно) и между уровнем мочевого ТФР-β1 и величиной комплекса «интима-медиа» общей сонной артерии

($R = 0,28$, $p < 0,05$), что также можно рассматривать как подтверждение участия изученных мочевых биомаркеров в механизмах ремоделирования почек и сердца в рамках ренокардиоваскулярного континуума. С другой стороны, наличие ренокардиоваскулярных взаимосвязей у больных ГБ еще раз подтверждает целесообразность применения с целью нефро- и кардиопротекции средств, блокирующих эффекты ангиотензина II — одного из центральных регуляторов, как теперь стало ясно, процессов ЭМТ и ЭндМТ.

В подтверждение данного положения среди наблюдаемых больных ГБ нами была проанализирована группа из 72 человек, одновременно с активными мероприятиями по коррекции образа жизни и факторов риска проводилась медикаментозная блокада ренин-ангиотензиновой системы [20]. Все эти больные не менее 6 месяцев получали средние терапевтические дозы ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ) (ренитек или фозиноприл). Среди 72 больных уровень артериального давления (АД) $< 140/90$ мм рт. ст. был достигнут у 41 (55 %), у остальных 31 (45 %) этого добиться не удалось, хотя снижение систолического и диастолического АД в среднем к концу 6-месячного периода наблюдения и в этой группе было статистически значимым. При достижении и поддержании целевого уровня АД отмечено статистически значимое уменьшение величины АУ с полным ее исчезновением более чем у половины (28 из 41–68 %) этих больных. У 28 пациентов с нормализовавшимся уровнем альбуминурии мы

Таблица 2

ЭКСКРЕЦИЯ С МОЧОЙ МАРКЕРОВ АНГИОФИБРОГЕНЕЗА И КОМПОНЕНТОВ ЭКСТРАЦЕЛЛЮЛЯРНОГО МАТРИКСА С МОЧОЙ БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКИМ ГЛОМЕРУЛОНЕФРИТОМ

Показатель	ХГН без НС (I)	ХГН с НС без ПН (II)	ХГН с НС и ПН (III)	$p < 0,05$
ТФР-β1, пг/мл n = 63	n = 23 1,65 [0,7–2,2]	n = 29 1,1 [0,4–2,4]	n = 11 3,0* [2,2–4,6]	* — по сравнению с I и II
СЭФР, пг/мл n = 67	n = 19 71,2 [55,8–88,2]	n = 37 125,2° [94,6–179,7]	n = 11 54,65* [38,7–71,5]	* — по сравнению с I и II ° — по сравнению с I
Коллаген IV типа, нг/мл n = 44	n = 16 7,5 [5,11–11, 1]	n = 10 15,0° [7,55–17,25]	n = 18 35,2* [60,05–20,25]	* — по сравнению с I и II ° — по сравнению с I
Фибронектин, мкг/мл n = 67	n = 19 6,0 [7,11–10, 1]	n = 37 15,0° [15,0–20,0]	n = 11 30,0* [30,0–20,0]	* — по сравнению с I и II ° — по сравнению с I

Примечание: в таблице представлены медиана и интерквартильный размах [25–75 %]; ХГН — хронический гломерулонефрит; НС — нефротический синдром; ПН — почечная недостаточность; ТФР-β1 — трансформирующий фактор роста β1; СЭФР — сосудистый эндотелиальный фактор роста.

выявляли снижение исходно высокого RI, у 8 из них наблюдали положительную динамику эхокардиографических признаков ремоделирования миокарда [20].

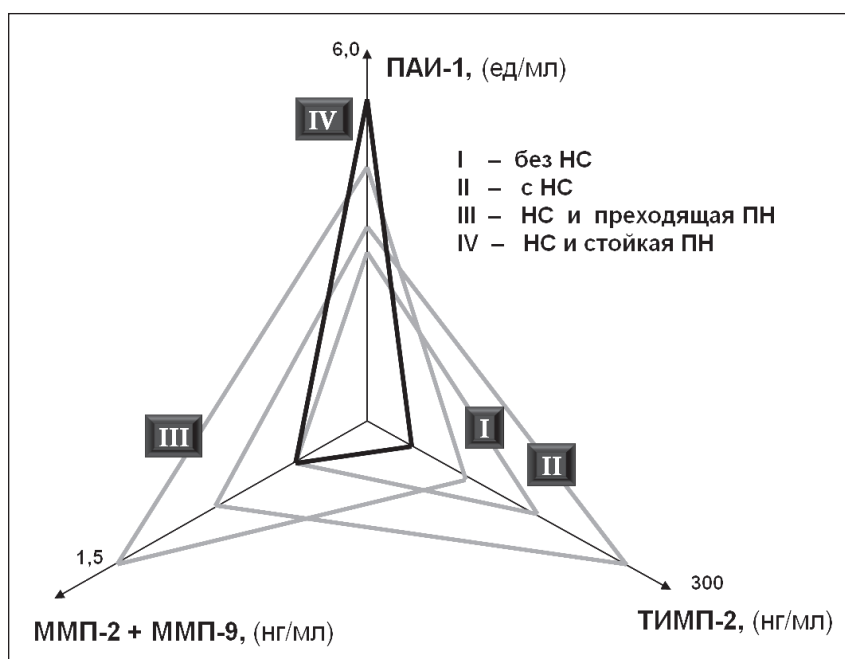
Более подробно динамику выбранных нами мочевых биомаркеров — регуляторов ЭМТ — в сопоставлении с экспрессией их в ткани почки мы изучили у больных хроническим гломерулонефритом (ХГН): в группах с выраженной протеинурией (ПУ) без нефротического синдрома (НС), с НС и сохранной функцией почек, с НС и почечной недостаточностью (ПН), как проявлениями высокой активности нефрита (табл. 2).

Так, уровень экскреции с мочой основного индуктора ЭМТ — ТФР- β 1 был наиболее высоким среди больных НС и ПН (табл. 2), он прямо коррелировал с величиной сывороточного креатинина ($R = 0,51$, $p < 0,05$) и площадью ТИФ, оцененной морфометрически ($R = 0,51$, $p < 0,05$) [17, 21]. В этой же группе больных иммуногистохимическим пероксидазным методом нами была выявлена и наиболее выраженная экспрессия ТФР- β 1 в ткани почки (особенно в тубулоинтерстиции), а также интенсивная экспрессия эпителиальными клетками канальцев общепринятого мезенхимального маркера Мфб — α -ГМА [21, 22].

У больных ХГН с НС была значительно выше, чем у пациентов с менее выраженной ПУ, экскреция с мочой СЭФР — фактора, определяющего пролиферативно-регенеративные свойства эндоте-

лия, влияющего на интенсивность апоптоза эндотелиальных клеток и на их интегративные свойства (табл. 2). Величина мочевого показателя СЭФР у больных с сохранной функцией почек прямо коррелировала с уровнем ПУ ($R_s = 0,67$, $p < 0,0001$). У больных ХГН с ПН уровень экскреции СЭФР значимо снижался (табл. 2). У пациентов с ХГН и подтвержденным ТИФ экскреция СЭФР с мочой была значимо ниже, чем у пациентов без тубулоинтерстициальных изменений. Полученные нами результаты согласуются с данными литературы о том, что в хроническую склеротическую стадию болезни почек нарушается васкулярный гомеостаз, наблюдается снижение секреции СЭФР, что ведет к дезинтеграции монослоя эндотелиальных клеток сосудов, которые сами не вырабатывают СЭФР, но регулируются поступающим извне фактором в дозозависимой форме [23, 24]. Именно в группе больных ХГН с ТИФ и ПН нами была выявлена сильная связь между снижением мочевого показателя СЭФР и повышением мочевого показателя ТФР- β 1 ($R = -0,623$, $p < 0,05$), что свидетельствует о взаимосвязи (“cross-talk”) данных регуляторов ЭМТ и ЭндМТ, осуществляемой паракринными механизмами. Как отражение выраженности фиброза в почке (гломерулярного, интерстициального) у больных ХГН с НС и ПН можно рассматривать выявленный нами наиболее высокий уровень экскреции с мочой компонентов ЭЦМ — коллагена IV типа и фибронектина (табл. 2).

Рисунок 5. Экскреция матриксных протеиназ и их ингибиторов с мочой больных хроническим гломерулонефритом



Примечание: ПАИ-I — ингибитор активатора плазминогена I типа; ММП — матриксные металлопротеиназы; ТИМП — тканевый ингибитор матриксных металлопротеиназ; НС — нефротический синдром; ПН — почечная недостаточность.

Нами была оценена экскреция с мочой больных ХГН компонентов системы протеолиза — матричных протеиназ (ММП-2 и ММП-9) и регулирующих их активность ингибиторов — тканевого ингибитора ММП (ТИМП-2) и ПАИ-1 [25, 26]. Изучение данных биомаркеров представляется важным, что определяется участием активных ММП не только в регуляции накопления компонентов ЭЦМ, но и в механизмах ЭМТ — ключевых звеньях органного фиброза [27]. Так, мы установили, что с нарастанием активности заболевания (увеличение ПУ, формирование НС, преходящее нарушение функции почек) отмечается однонаправленный характер изменений всех факторов — повышение в моче ММП, ТИМП и ПАИ-I, отличающееся только степенью увеличения (рис. 5). Можно полагать, что такие изменения носят адаптивный характер в условиях активного воспаления в почке, сопровождающегося усиленным накоплением ЭЦМ.

У больных со стойкой ПН отмечался дисбаланс в системе протеолиза, характеризующийся резким снижением уровня в моче ММП-2, ММП-9, ТИМП-2 и непропорционально высокой активностью ПАИ-1 (рис. 5). Эти нарушения, по нашему мнению, отражают дезадаптивное ремоделирование в почке и могут рассматриваться как критерий неблагоприятного прогноза, указывающий на высокий риск формирования ТИФ и прогрессирование ПН.

Информативными суммирующими биомаркерами степени дезадаптивного ремоделирования в почке, с нашей точки зрения, является уровень экскреции с мочой компонентов ЭЦМ — фибронектина и коллагена IV типа. Их уровень в моче больных ХГН с ПН и подтвержденным гломерулосклерозом и ТИФ значимо увеличивался (табл. 2), коррелируя с величиной креатинина сыворотки крови ($R_s = 0,70$, $p < 0,001$ — для фибронектина; $R_s = 0,48$, $p < 0,005$ — для коллагена), что указывает на возможность использования мочевых показателей коллагена и фибронектина в клинической практике для неинвазивной оценки выраженности фиброза в почке.

В эксперименте установлено, что ключевая роль на всех этапах формирования фиброза в почке принадлежит АТ-II через взаимосвязь с ТФР- β 1 и ПАИ-I [28, 29]. Мы применили у больных с активными формами ХГН блокатор рецепторов ангиотензина II (БРА) валсартан и оценили его способность влиять на механизмы ремоделирования в почке. Монотерапия валсартаном проведена 37 больным ХГН: 16 без НС, 10 — с НС, 11 — с НС и умеренной ПН. Через 3 месяца приема валсартана в терапевтической дозе во всех группах больных ХГН наряду с антигипертензивным

и антипротеинурическим действием нами отмечено влияние валсартана и на молекулярные медиаторы фиброгенеза; в частности, наблюдалось значимое снижение в моче исходно высокого уровня ПАИ-I и фибронектина [22].

Таким образом, стало очевидным, что антифибротические эффекты некоторых традиционных лекарственных средств, применяемых в целях нефро- и кардиопротекции, в частности, иАПФ и БРА, реализуются в том числе через супрессию ЭМТ и ЭндМТ. Дальнейшая теоретическая разработка молекулярно-клеточных основ органного фиброза, в том числе уточнение медиаторов дисрегуляторной активации, дифференциации и выживаемости Мфб, открывает возможность целенаправленного влияния на эти процессы и намечает новые подходы к расширению арсенала средств нефро- и кардиопротекции у больных ХБП.

Конфликт интересов / Conflict of interest

Авторы заявили об отсутствии конфликта интересов. / The authors declare no conflict of interest.

Список литературы / References

1. Kalluri R, Neilson EG. Epithelial-mesenchymal transition and its implication for fibrosis. *J Clin Invest.* 2003;112(12):1776–84.
2. Yoshimatsu Y, Watabe T. Role of TGF- β 1 signals in endothelial-mesenchymal transition in cardiac fibrosis. *Intern J Inflam.* 2011;2011:724080–7.
3. Zeisberg M, Neilson EG. Biomarkers for epithelial-to-mesenchymal transition. *J Clin Invest.* 2009;119(6):1429–37.
4. Leask A. Potential therapeutic targets for cardiac fibrosis: TGF- β , angiotensin, endothelin, CCN2 and PDGF? Partners of fibroblast activation. *Circ Res.* 2010;106(11):1675–80.
5. Liu Y. Epithelial to mesenchymal transition in renal fibrogenesis: pathologic significance, molecular mechanism, and therapeutic intervention. *J Am Soc Nephrol.* 2004;15(1):1–12.
6. Eddy AA, Fogo AB. Plasminogen activator inhibitor-1 in chronic kidney disease: evidence and mechanisms of action. *J Am Soc Nephrol.* 2006;17(11):2999–3012.
7. Takeda N, Manabe I. Cellular interplay between cardiomyocytes and nonmyocytes in cardiac remodeling. *Intern J Inflam.* 2011;2011:535241–53.
8. Porter KE, Turner NA. Cardiac fibroblasts: at the heart of myocardial remodeling. *Pharmacol Therap.* 2009;123(2):255–78.
9. Zeisberg EM, Tarnavski O, Zeisberg M et al. Endothelial-to-mesenchymal transition contributes to cardiac fibrosis. *Nature Medicine.* 2007;13 (8):952–61.
10. Liu Y. New insights into epithelial-mesenchymal transition contribute in kidney fibrosis. *J Am Soc Nephrol.* 2010;21:212–22.
11. Zeisberg EM, Kalluri R. Epithelial-to-mesenchymal transition contributes in renal fibrosis. *J Mol Med.* 2004;82 (3):175–81.
12. Kriz W, Greitz N, Lemley KV. Progression of glomerular diseases: is the podocyte the culprit? *Kidney Int.* 1998;54 (3):687–97.
13. Lemley KV, Lafayette A, Safai G, Derby G, Blouch K, Squarer A, Myers BD. Podocytopenia and disease severity in IgA nephropathy. *Kidney Int.* 2002;61(4):1475–85.

14. Galichon P, Hertig A. Epithelial to mesenchymal transition a biomarker in renal fibrosis: are we ready for bedside? *Fibrogenesis Tissue Repair*. 2011;4:11–17.

15. Kriz W, Kaissling B, Le Hir M. Epithelial-mesenchymal transition in kidney fibrosis: fact or fantasy? *J Clin Invest*. 2011;121(2):468–472.

16. Мухин Н. А., Козловская Л. В., Бобкова И. Н., Плиева О. К., Чеботарёва Н. В., Щербак А. В. Индуцируемые протеинурией механизмы ремоделирования тубулоинтерстиция и возможности нефропротекции при гломерулонефрите. *Вестник РАМН*. 2005;1:3–8. [Mukhin NA, Kozlovskaya LV, Bobkova IN, Plieva OK, Chebotareva NV, Scherbak AV. Renal tubulointerstitium remodeling induced by proteinuria and nephroprotection in chronic glomerulonephritis. *Vestnik RAMN*. 2005;1:3–8. In Russian].

17. Козловская Л. В., Бобкова И. Н., Плиева О. К., Чеботарёва Н. В., Щербак А. В., Мухин Н. А. Значение исследования в моче молекулярных медиаторов иммунного воспаления и фиброза в почке при хроническом гломерулонефрите. *Терапевт. арх.* 2004;9:84–87. [Kozlovskaya LV, Bobkova IN, Plieva OK, Chebotareva NV, Scherbak AV, Muckhin NA. Significance of research in urine of molecular mediators of renal immune inflammation and fibrosis in chronic glomerulonephritis. *Terapevticheskiy arkhiv*. 2004;9:84–87. In Russian].

18. Нанчикеева М. Л., Конечная Е. Я., Буланов М. Н., Гладкая А. А., Козловская Л. В. Возможности ранней диагностики поражения почек у больных гипертонической болезнью. *Терапевт. арх.* 2004;9:29–34. [Nanchikeeva ML, Konechnaya EY, Bulanov MN, Gladkaya AA. Possibilities of early diagnostics of kidney damage in patients with arterial hypertension. *Terapevticheskiy arkhiv*. 2004;9:29–34. In Russian].

19. Нанчикеева М. Л., Козловская Л. В., Буланов М. Н., Конечная Е. Я., Гладкая А. А. Значение ультразвуковой диагностики в исследовании кардиоренальных взаимоотношений при гипертонической болезни. *Ультразвуковая и функциональная диагностика*. 2005;1:76–82. [Nanchikeeva ML, Kozlovskaya LV, Bulanov MN, Konechnaya EY, Gladkaya A. Significance of ultrasonic diagnostics in research of cardiorenal relationship in arterial hypertension. *Ultrasonic and functional diagnostics*. 2005;1:76–82. In Russian].

20. Нанчикеева М. Л. Ранняя стадия поражения почек у больных гипертонической болезнью: клиническое значение, принципы профилактики. Автореферат диссертации на соискание ученой степени д. м. н. Москва; 2010. 46 с. [Nanchikeeva ML. Early stage of renal damage in patients with arterial hypertension: clinical significance, principles of prevention. Abstract of PhD thesis. Moscow. 2010:46 p. In Russian].

21. Бобкова И. Н., Чеботарева Н. В., Козловская Л. В., Варшавский В. А., Голицына Е. П. Экскреция с мочой моноцитарного хемотаксического протеина-1 и трансформирующего фактора роста $\beta 1$ как показатель прогрессирования хронического гломерулонефрита. *Терапевт. арх.* 2006;5:9–14. [Bobkova IN, Chebotareva NV, Kozlovskaya LV, Varshavskiy VA, Golitsina EP. Urinary excretion of MCP-1 and TGF- $\beta 1$ as a marker of chronic glomerulonephritis progression. *Terapevticheskiy arkhiv*. 2006;5:9–14. In Russian].

22. Бобкова И. Н. Клеточно-молекулярные механизмы нефротоксического действия протеинурии: роль в прогрессировании хронического гломерулонефрита, пути воздействия. Автореферат диссертации на соискание ученой степени д. м. н. Москва; 2007. 48 с. [Bobkova IN. Cellular and molecular mechanisms of nephrotoxic action of proteinuria: role in chronic glomerulonephritis progression, way of influence. Abstract of PhD thesis. Moscow; 2007. 48 p. In Russian].

23. Schrijvers BF, Flyvbjerg A, De Zeeuw AS. The role of vascular endothelial growth factor (VEGF) in renal pathophysiology. *Kidney Int*. 2004;65(6):2003–2017.

24. Fogo AB, Kon V. The glomerulus — a view from the inside — the endothelial cell. *Int J Biochem Cell Biol*. 2010;42(9):1388–1397.

Информация об авторах:

Бобкова Ирина Николаевна — доктор медицинских наук, заведующая отделом нефрологии научно-исследовательского центра ГБОУ ВПО «Первый МГМУ им. И. М. Сеченова» Минздрава России, профессор кафедры нефрологии и гемодиализа ГБОУ ВПО «Первый МГМУ им. И. М. Сеченова» Минздрава России;

Козловская Лидия Владимировна — доктор медицинских наук, профессор кафедры внутренних, профессиональных заболеваний и пульмонологии ГБОУ ВПО «Первый МГМУ им. И. М. Сеченова» Минздрава России;

Нанчикеева Майра Латыповна — врач Областной клинической больницы г. Владимира;

Чеботарёва Наталья Викторовна — кандидат медицинских наук, ведущий научный сотрудник отдела нефрологии научно-исследовательского центра ГБОУ ВПО «Первый МГМУ им. И. М. Сеченова» Минздрава России;

Ли Ольга Александровна — кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник отдела нефрологии научно-исследовательского центра ГБОУ ВПО «Первый МГМУ им. И. М. Сеченова» Минздрава России.