

# Роль нарушений процессов апоптоза в прогрессировании хронической болезни почек у детей

**О.В. Комарова, А.Г. Кучеренко, И.Е. Смирнов, А.Н. Цыгин**  
ФГБУ «Научный центр здоровья детей» РАМН

## Role of apoptosis in chronic kidney disease progression in childhood

**O.V. Komarova, A.G. Kucherenko, I.E. Smirnov, A.N. Tsygin**  
«Scientific Centre of Children's Health» under Russian Academy of Medical Science

**Ключевые слова:** апоптоз, хроническая болезнь почек, металлопротеиназа-9, тканевый ингибитор металлопротеиназ, sFas-лиганд.

В развитие гломерулярного и интерстициального склероза, который лежит в основе прогрессирования хронических заболеваний почек, весомый вклад вносит нарушенный процесс апоптоза: развивается дисбаланс между клеточной пролиферацией и гибелью клеток с преобладанием активации Fas-опосредованного апоптоза нормальных гломерулярных и тубулярных эпителиальных клеток. В настоящем исследовании определяли сывороточную активность маркера апоптоза (растворимая форма Fas-лиганда – sFas-L и регулирующих его образование металлопротеиназы-9 – MMP-9, а также тканевого ингибитора MMP-9 – TIMP-1) у детей с различными стадиями ХБП. Было установлено значимое повышение активности исследуемых маркеров при всех стадиях ХБП по сравнению со здоровыми; преобладание активности апоптоза у пациентов в функционально компенсированной стадии при наличии протеинурии нефротического уровня; достоверно значимое влияние совокупности таких прогностически неблагоприятных факторов, как протеинурия, артериальная гипертензия и гиперхолестеринемия, на активность sFas-L, MMP-9, TIMP-1. Полученные закономерности дают основание свидетельствовать о биологической значимости запрограммированной гибели клеток в развитии и прогрессировании почечной патологии.

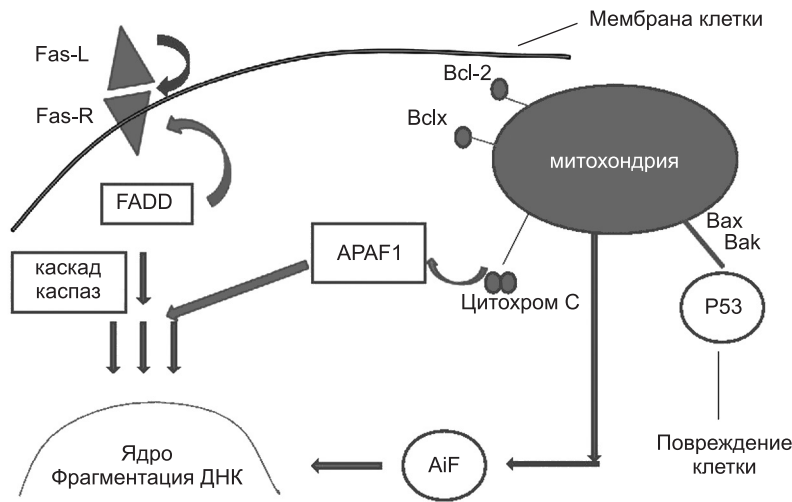
Apoptosis contributes significantly to the glomerular and interstitial sclerosis, the morphological basis of the CKD progression. It leads to the imbalance between glomerular and tubular epithelial cell proliferation and loss due to hyperactivity of Fas-mediated apoptosis. The serum activity of apoptosis markers: a soluble Fas-ligand (sFas-L), metalloproteinase-9 (MMP-9) and its tissue inhibitor (TIMP-1) were investigated in children with CKD1–4 stage. A significant excess of the marker's activity compared to their normal values at all stages of CKD; the prevalence of apoptotic activity in nephrotic proteinuria patients with GFR >90, significant influence of poor prognostic factors complex: proteinuria, hypertension and hypercholesterolemia on the activity of sFas-L, MMP-9, TIMP-1 were discovered. These results give an opportunity to indicate the biological significance of programmed cell death in the development and progression of renal diseases.

**Key words:** apoptosis, chronic kidney disease, MMP-9, TIMP, sFas-L.

Одним из клеточных феноменов, привлекающих пристальное внимание ученых, является апоптоз – запрограммированная гибель клетки [1, 16]. Этот процесс происходит по строго определенному биохимическому и морфологическому стереотипу и не зависит от причины, запустившей его. Образующиеся в результате апоптоза фрагменты клетки поглощаются локальными макрофагами без развития воспаления и повреждения ткани. То есть гибель клеток по механизму апоптоза является закономерным и необходимым процессом для полноценной жизнедеятельности организма. В то же время нарушение системы апоптоза приводит к развитию различных патологических состояний, включая онкопатологию, аутоиммунные болезни, иммунодефицитные состояния [6].

Механизмы регуляции апоптоза очень сложны и, как показали исследования последних лет, практически не изменились в процессе эволюции, что дает основание судить о фундаментальной биологической роли апоптоза [4]. Существует 2 взаимосвязанных и взаимодополняющих пути реализации запрограммированной гибели клеток (рис.). Первый – «рецепторный», через активацию системы трансмембранных рецепторов Fas (CD95, APO-1), TNF-R1 (tumor necrosis factor receptor 1) и соответствующих им лигандов (Fas-лиганд и TNF-а-лиганд) с передачей сигнала через цитоплазматический белок FADD (Fas-associated death domain) с последующей активацией каскада каспаз (цистеиновых протеиназ), что в конечном итоге приводит к гибели клетки [19]. Второй путь запуска апоптоза – внутриклеточный, с

**Адрес для переписки:** 119991, Москва, Ломоносовский проспект, д. 2, стр. 1  
**Телефон:** +7 (499) 134-13-08. Комарова Ольга Викторовна  
**E-mail:** komarova@nczd.ru



**Рис. Схема путей передачи сигнала при апоптозе (по А.В. Широковой, 2007, с дополнениями): Fas-R – рецептор клеточной мембраны; Fas-L – лиганд; FADD – Fas-ассоциированный домен смерти (цитоплазматический белок); Aif – фактор индукции апоптоза; P53 – белок-супрессор развития опухолей; APAF1 – фактор активации протеаз; Bcl-x, Bcl-2 – белки наружной мембраны митохондрий (ингибиторы апоптоза); Bax, Bak – белки наружной мембраны митохондрий (промоторы апоптоза)**

активацией митохондрий со снижением мембранного потенциала на внутренней мембране органеллы и разбуханием ее матрикса. При этом разрывается наружная мембрана с высвобождением ряда белков, в частности цитохрома С. Цитохром С, взаимодействуя с фактором активации протеаз Араф-1, влияет на активность каспазного каскада [17]. Важная роль митохондрии отведена и в регуляции апоптоза, т. к. на ее наружной мембране локализована большая часть белков семейства Bcl, в состав которых входят и промоторы (Bax, Bid, Bik), и ингибиторы (Bcl-2, Bcl-X) процесса. От соотношения активности этих белков зависит, состоится апоптоз или нет. Открытие апоптоз-индуцирующего фактора (AIF) дополнило представление об участии митохондрий в каскаде процессов программированной гибели клеток. Этот белок митохондрий не участвует в каспазном процессе, а непосредственно сам вызывает конденсацию хроматина и фрагментацию ДНК [9].

На данном рисунке схематично представлены пути развития апоптоза: Fas-опосредованный рецепторный и митохондриальный.

Fas-рецепторы (Fas-R), или рецепторы гибели, расположены на поверхности клетки и служат сенсорами внеклеточных сигналов к апоптозу. Они связываются с Fas-лигандом (Fas-L) и запускают рецепторный механизм апоптоза. Известно, что Fas-лиганд, связанный с мембраной, под действием металлопротеиназ превращается в растворимую форму (sFas-L), вероятно, обладающую меньшей проапоптозной активностью. Помимо наиболее изученных Fas- и TNF-рецепторов в настоящее время обнаружен ряд других рецепторов гибели клеток: DR3 (death receptor 3), DR4, 5 и 6. Различные рецепторы гибели клетки активируют единую для всех тканей систему «казни» клетки – каскад каспаз, что в конечном итоге приводит к деградации клеток.

По современным представлениям, реализация апоптоза является результатом баланса про- и про-

тивоапоптозных факторов. Нарушение правильной регуляции столь сложного многоступенчатого процесса может приводить к развитию различных патологических состояний. При этом следует рассматривать как состояния, связанные с ингибированием апоптоза (онкопатология, аутоиммунные болезни), так и состояния, обусловленные усилением апоптоза (нейродегенеративные заболевания, апластические анемии) [13].

Нарушению механизмов апоптоза отводят значимую роль и при различных нефропатиях, таких как гломеруло-нефриты, поликистоз почек, диабетическая нефропатия, острое повреждение почки, нефросклероз. Актуальность изучения данных клеточных процессов несомненна, в том числе для более полного понимания основ прогрессирования почечной патологии до терминальной стадии почечной недостаточности [19, 22, 32].

В настоящее время достигнуты значительные успехи в раскрытии патогенетических механизмов прогрессирования

хронических заболеваний почек. При этом особое внимание уделяется так называемым немимунным факторам (функционально-адаптивным, метаболическим и др.) [2, 5, 25]. Данные механизмы в той или иной степени действуют при поражении почек любой этиологии, и их значимость возрастает по мере уменьшения количества действующих нефронов. Именно эти факторы во многом определяют скорость прогрессирования и исход заболевания. Изучать и анализировать эти унифицированные процессы нефрологам позволяет принятая в современной нефрологии концепция хронической болезни почек (ХБП) [27].

При развитии гломерулярного и интерстициального склероза, которые лежат в основе прогрессирования хронических заболеваний почек, нарушается баланс между клеточной пролиферацией и апоптозом в сторону чрезмерной активации гибели нормальных клеток клубочков и интерстиция с потерей, в первую очередь, таких функционально значимых клеток, как подоциты и тубулярные эпителиоциты. Это происходит в результате избыточного стимулирования данных процессов под воздействием медиаторов TGF- $\beta$ , TNF- $\alpha$ , FAS-L, сосудистого эндотелиального ростового фактора, эритропоэтина и др. [18, 20, 29]. Гипоксия тканей, развивающаяся в результате нарушения микроциркуляции и гипоперфузии, также стимулирует FAS-L опосредованный апоптоз [30].

Оценить активность процесса апоптоза позволяют растворимые формы его маркеров. Растворимая форма Fas-рецептора (sFas) и его лиганд – sFasL отражают активность процессов апоптоза в тканях. При этом проведенные исследования свидетельствуют, что проапоптотическая активность растворимой формы sFasL ниже, чем у мембранной формы Fas-L [26]. В связи с этим в литературе продолжается полемика, является ли превращение мембраносвязанной формы в растворимую антиапоптозным механизмом, контролируемым

металло-протеиназами, или же растворимая форма sFas-L обладает именно проапоптотической функцией [24].

Матриксные металлопротеиназы (ММП), регулирующие превращение мембрано-связанной формы Fas-лигандов в растворимую, представляют собой семейство структурно связанных протеолитических ферментов, содержащих ион  $Zn^{2+}$  в активном центре. ММП секретируются разными клетками (фибробласты, макрофаги, гладкомышечные клетки сосудистой стенки, нейтрофилы, хондроциты, остеобласты и др.) и гидролизуют все компоненты экстрацеллюлярного матрикса [3, 31]. Установлена важная роль ММП в разных процессах жизнедеятельности: в эмбриональном развитии, морфогенезе органов, ангиогенезе, ремоделировании тканей, заживлении ран. Увеличение содержания и активности ММП часто ассоциируется с прогрессированием сердечно-сосудистых, нейродегенеративных, онкологических, иммуно-воспалительных заболеваний и фиброза тканей. Активность ММП строго контролируется и ингибируется так называемыми ингибиторами тканевых металлопротеиназ (TIMPs) [7, 11].

Анализ работ по изучению роли ММП при различных заболеваниях почек свидетельствует о многогранности функций данных протеиназ. С одной стороны, они обладают антифиброгенным действием, участвуя в протеолизе компонентов экстрацеллюлярного матрикса и в превращении лиганда Fas-L в растворимую форму с меньшей апоптотической активностью. С другой стороны, ММП, регулируя активность ряда цитокинов,

оказывают провоспалительное действие, участвуя в механизмах эпителиально-мезенхимальной трансформации, осуществляют профиброгенную функцию [23, 34].

Таким образом, патофизиологическая роль механизмов апоптоза в развитии и прогрессировании острой и хронической патологии почек высока, а ее регуляторные механизмы многообразны и требуют детального изучения.

**Цель настоящего исследования:** установить прогностическое значение маркеров апоптоза в прогрессировании хронической болезни почек у детей.

### Материалы и методы

В исследование были включены 104 ребенка (45 девочек и 59 мальчиков) в возрасте от 3 до 16 лет (средний возраст 8,7 года). У 83 пациентов подтверждено наличие хронической болезни почек. Референтную группу составил 21 условно здоровый ребенок.

83 исследуемых пациента были распределены по группам в соответствии со стадиями ХБП в зависимости от показателей СКФ, рассчитанной по формуле Шварца (табл. 1):

1-я группа – ХБП 1-й ст.; СКФ >90 мл/мин – 57 пациентов;

2-я группа – ХБП 2-й ст.; СКФ 89–60 мл/мин – 15 пациентов;

3-я группа – ХБП 3–4-й ст.; СКФ <60 мл/мин – 11 пациентов.

У всех обследованных детей в сыворотке крови иммуноферментным методом определяли уровень растворимой формы маркера Fas-опосредованного апоптоза – sFas-лиганда (sFas-L), а также протеаз, регулирующих образование sFas-L – матриксной металлопротеиназы-9 (ММП-9) и тканевого ингибитора ММП (TIMP-1). Все полученные данные были обработаны статистически с использованием пакета прикладных программ «IBM SPSS-21».

### Результаты и обсуждение

В ходе исследования было установлено достоверно значимое повышение уровня всех исследуемых показателей по сравнению с нормальными значениями (табл. 2). Это косвенно свидетельствует о высокой активности процессов апоптоза на всех стадиях ХБП.

Уровень растворимой формы FAS-L был самым высоким в группе пациентов с СКФ >90 мл/мин и достоверно отличался от значений в группах детей при СКФ 60–89 мл/мин и при СКФ ниже 60 мл/мин, сопоставимых между собой. Ряд литературных источников [19, 21, 26, 28] также показывают как высокую сывороточную активность маркеров Fas-опосредованного апоптоза, так и морфологически подтвержденный рост числа гломерулярных клеток, подверга-

Таблица 1

#### Спектр клинических и морфологических диагнозов у пациентов на разных стадиях ХБП

Клинический диагноз	1-я группа СКФ >90 мл/ мин, n = 57	2-я группа СКФ 89–60 мл/ мин, n = 15	3-я группа СКФ <60 мл/ мин, n = 11
<b>Идиопатический нефротический синдром</b>	40	8	3
– Активная стадия	20	8	3
– Стадия частичной/полной ремиссии	20		
<b>Морфологический диагноз:</b>			
Болезнь минимальных изменений	18		
Фокально-сегментарный гломерулосклероз	16	6	1
Мембрано-пролиферативный гломерулонефрит	3	2	2
Мезангиопролиферативный гломерулонефрит	3		
<b>Рефлюкс-нефропатия</b>	5	2	2
<b>Наследственный нефрит</b>	5		2
<b>Тубулопатии</b>	3	2	3
<b>Поликистоз почек, аутосомно-доминантный вариант</b>	2	2	1
<b>Состояние после перенесенного гемолитико-уремического синдрома</b>	2	1	

ющихся такому варианту гибели при прогностически неблагоприятных гломерулопатиях: ФСГС, мембранозная нефропатия, волчаночный нефрит. Таким образом, наиболее выраженное повышение sFas-L уже в функционально компенсированной стадии ХБП, отмеченное как в настоящем исследовании, так и в ранее проведенных работах, свидетельствует о его высоком прогностическом значении в развитии и прогрессировании хронической патологии почек.

Сывороточные уровни MMP-9 и TIMP были сопоставимы между собой во всех группах. Можно предположить, что повышение концентрации ингибитора тканевых металлопротеиназ было направлено на подавление гиперпродукции MMP-9 и носило компенсаторный характер. Однако выявленное повышение образования TIMP-1 было, по-видимому, недостаточным, что сопровождалось повышением уровня растворимой формы Fas-лиганда. Литературные данные о динамике активности MMP и их ингибиторов при почечной патологии крайне малочисленны и носят в основном экспериментальный характер. Так, в экспериментальных моделях обструктивной уропатии и диабетической нефропатии было показано раннее повышение экспрессии MMP-2 при снижении активности MMP-1 и MMP-9, а также повышение экспрессии TIMP-1. Рядом авторов была продемонстрирована

корреляция между снижением активности MMP-9 и развитием гломерулярного и интерстициального склероза у мышей и крыс [7, 31]. В работе Bengatta [8] при создании экспериментальной модели острого повреждения почки было показано, что именно от активности MMP-9 зависит преобладание склеротических или репаративных процессов в почечных канальцах. Было показано, что повышение активности MMP-9 происходило компенсаторно в ответ на острое повреждение и замедляло процесс апоптоза тубулярных клеток. В то же время недостаток MMP-9 приводил к усилению апоптоза и замедлению репаративных процессов. В работе Carome было обнаружена связь повышенной экспрессии TIMP-1 и TIMP-2 с развитием нефросклероза у людей [10]. Полученные в нашем исследовании достоверно высокие показатели активности MMP-9 и TIMP-1 у детей при всех стадиях ХБП также отражают вовлеченность металло-протеиназ в индукцию и формирование нефросклероза.

Отличие от нормальных значений исследуемых маркеров апоптоза в функционально компенсированной стадии ХБП вызвало необходимость более пристального изучения возможных взаимосвязей их активности с клинико-лабораторными показателями почечной патологии у детей данной группы, и в первую очередь с уровнем протеинурии, как основным фактором прогрессирования почечной патологии. При детальном изучении группы пациентов с СКФ >90 мл/мин было показано, что средние уровни MMP-9, TIMP-1, sFas-L значительно отличаются между группой пациентов с протеинурией от 0,5 до 1 г/сут, представленной неиммунными гломерулопатиями (поликистоз почек, рефлюкс-нефропатия, состояния после перенесенного ГУСа, наследственный нефрит, тубулопатии), и группой пациентов с протеинурией 2,5 и более г/сут, представленной активной стадией идиопатического нефротического синдрома (табл. 3). Из данного анализа была исключена группа детей с частичной и полной ремиссией нефротического синдрома в связи с отсутствием значимой протеинурии.

Обращает на себя внимание, что при выраженной протеинурии отмечается достоверное повышение уровня ингибитора металлопротеиназ, и соответственно, снижение активности металлопротеиназы-9. При этом уровни MMP-9 и TIMP достоверно превышают нормальные значения и при умеренной (от 0,5 до 1 г/сут) и при выраженной (более 2,5 г/сут) протеинурии. Повышение уровня растворимой формы Fas-L отражает высокую экспрессию самого Fas-лиганда и указывает на активацию апоптоза в различных почечных структурах. Полученные данные согласуются с мнением ряда авторов об альбумин-индуцированном характере апоптоза (прежде всего тубулярных клеток) при активных протеинурических формах нефропатий, что способствует атрофии канальцев и развитию тубулоинтерстициального фиброза [15]. Так, в экспериментальных работах Dixon (1999), Tangs (2003), Erkan (2007) [12, 33, 14] был подробно исследован альбумин-индуцированный апоптоз тубулярных клеток посредством активации каспазного механизма и через стимуляцию митохондриального белка Вах, что также подтверждает ведущую роль протеинурии в повреждении почечных структур и целесообразность изучения механизмов програм-

Таблица 2  
Уровень sFas-L, MMP-9, TIMP-1 в сыворотке крови у детей разной стадии ХБП

Показатель	Группа 1, n = 57	Группа 2, n = 15	Группа 3, n = 11	Группа контроля, n = 21
sFas-L, нг/мл	0,130 ± 0,01*	0,123 ± 0,01	0,122 ± 0,01	<0,01**
MMP-9, нг/мл	258 ± 195	239 ± 104	215 ± 110	127 ± 46**
TIMP-1, нг/мл	749 ± 418	620 ± 401	731 ± 253	300 ± 87**

\* – достоверная разница в значениях показателя sFas-L в 1-й группе в сравнении со 2-й и 3-й группами ( $p < 0,05$ ).

\*\* – достоверное превышение показателей MMP-9, TIMP-1, sFas-L во всех группах по сравнению с референтной группой ( $p < 0,05$ ).

Таблица 3  
Уровень sFas-L, MMP-9, TIMP-1 в сыворотке крови у детей с СКФ >90 мл/мин при разной степени протеинурии

Показатель	Протеинурия не более 1 г/сут, n = 17	Протеинурия более 2,5 г/сут, n = 20	Протеинурия отсутствует (референтная группа), n = 21
sFas-L, нг/мл	0,13 ± 0,03	0,14 ± 0,01*	<0,01**
MMP-9, нг/мл	374 ± 78	275 ± 78*	127 ± 46**
TIMP-1, нг/мл	994 ± 148	1126 ± 214*	300 ± 87**

\* – достоверная разница показателей в группах детей с разной степенью протеинурии ( $p < 0,1$ ).

\*\* – достоверное превышение показателей MMP-9, TIMP-1, sFas-L по сравнению с референтной группой ( $p < 0,05$ ).

мированной гибели клеток при прогрессировании почечной патологии.

При проведении дисперсионного анализа по оценке влияния клиничко-лабораторных прогностически значимых факторов на активность изучаемых маркеров апоптоза во всей группе пациентов ( $n = 83$ ) было установлено, что с высокой долей вариации содержание MMP-9, TIMP-1, sFas-L в сыворотке определяется совокупностью таких факторов, как протеинурия, артериальная гипертензия и гиперхолестеринемия ( $R^2 = 0,872, 0,879$  и  $0,675$  соответственно).

Выявленный дисбаланс изучаемых маркеров, их взаимосвязь с такими прогностически неблагоприятными факторами, как протеинурия, артериальная гипертензия, гиперхолестеринемия, дает основание свидетельствовать о биологической значимости программированной гибели клеток в развитии и прогрессировании почечной патологии.

То есть не отрицая вовлеченности программированной гибели клетки непосредственно в развитие самих нозологических форм патологии, необходимо подчеркнуть значение такой формы потери клеточной массы именно в развитии склеротических изменений в почечных гломерулах и канальцах.

Зависимость степени выраженности активности маркеров апоптоза MMP-9, TIMP-1, sFas-L от уровня протеинурии, а также артериальной гипертензии является еще одним обоснованием целесообразности проведения нефропротективной антипротеинурической и антигипертензивной терапии уже на ранних стадиях нефропатии у детей.

Учитывая многогранность и многоступенчатость процессов апоптоза, необходимо продолжение комплексного изучения его индикаторов для выявления чувствительных маркеров, отражающих течение этого процесса, как на внутриклеточном уровне, так и на уровне всего организма.

**Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.**

## Литература

1. Барышников АЮ. Иммунологические аспекты апоптоза. М., 2002. 302 с.
2. Комарова ОВ. Хроническая болезнь почек у детей // Российский педиатрический журнал. 2011. № 4. С. 47–49.
3. Леонтьева ЮА, Паунова СС, Кучеренко АГ. и др. Концентрация в моче матриксных металлопротеиназ 2 и 9 и их тканевых ингибиторов у детей с пиелонефритом // Клиническая нефрология. 2011. Т. 5. С. 54–57.
4. Паунова СС. Апоптоз-физиология и патология // Нефрология и диализ. 2004. Т. 6. № 2. С. 132–137.
5. Сергеева ТВ, Картамыева НН, Маргиева ТВ. и др. Клиничко-функциональные параллели при хронической болезни почек у детей // Педиатрическая фармакология. 2012. Т. 9. № 4. С. 64–68.
6. Широкова АВ. Апоптоз. Сигнальные пути и изменение ионного и водного баланса клетки // Цитология. 2007. Т. 49. № 5. С. 385–394.
7. Baker AH, Edwards DR, Murphy G. Metalloproteinase inhibitors: biological actions and therapeutic opportunities // J. Cell. Science. 2002. Vol. 115. № 19. P. 3710–3727.
8. Bengatta S, Arnould C, Letaverbier E. et al. MMP9 and SCF Protect from Apoptosis in Acute Kidney Injury // J. Am. Soc. Nephrol. 2009. Vol. 20. № 4. P. 787–797.
9. Brooks C, Cho S-G, Wang C-Y, Yang T, Dong Z. Fragmented mitochondria are sensitized to Bax insertion and activation during apoptosis // Am. J. Physiol. Cell. Physiol. 2011. Vol. 300. № 3. P. 447–455.

10. Carome MA, Striker LJ, Peten EP. et al. Human glomeruli express TIMP-1 mRNA and TIMP-2 protein and mRNA // Am. J. Physiol. Renal. Fluid. Electrolyte Physiol. 1993. Vol. 264. F293–F299.

11. Catania JM, Chen G, Parrish AR. Role of matrix metalloproteinases in renal pathophysiology // Am. J. Physiol. Renal. Physiol. 2007. Vol. 292. P. F905–F911.

12. Dixon R, Brunskill NJ. Activation of mitogenic pathways by albumin in kidney proximal tubule epithelial cells: Implications for the pathophysiology of proteinuric states // J. Am. Soc. Nephrol. 1999. Vol. 10. P. 1487–1497.

13. Elmore S. Apoptosis: A review of programmed cell death // Toxicol. Patol. 2007. Vol. 35. № 4. P. 495–516.

14. Erkan E, Devarajan P, Schwartz J. Mitochondria Are the Major Targets in Albumin-Induced Apoptosis in Proximal Tubule Cells // J. Am. Soc. Nephrol. 2007. Vol. 18. № 4. P. 1199–1208.

15. Erkan E, Garcia CD, Patterson LT. Induction of renal tubular cell apoptosis in focal segmental glomerulosclerosis: roles of proteinuria and Fas-dependent pathways // J. Am. Soc. Nephrol. 2005. Vol. 16. № 2. P. 398–407.

16. Fadeel B, Orrenius S, Zivotovskiy B. The potential role of apoptosis in Human diseases // Med. Principles Pract. 2000. Vol. 9. P. 151–163.

17. Green DR, Kroemer G. The pathophysiology of mitochondrial cell death // Science. 2004. Vol. 305. P. 626–629.

18. Goes MA, Daboni MA, Manfredi SR. et al. Serum-soluble Fas and serum levels of erythropoietin in chronic kidney disease // Clin. Nephrol. 2010. Vol. 73. № 1. P. 7–13.

19. Hughes J, Savill JS. Apoptosis in glomerulonephritis // Curr Opin Nephrol Hypertens. 2005. Vol. 14. № 4. P. 389–395.

20. Kiley SC, Thornhill BA, Tang SS. et al. Growth factor-mediated phosphorylation of proapoptotic BAD reduces tubule cell death *in vitro* and *in vivo* // Kidney Int. 2003. Vol. 63. P. 33–42.

21. Luber BL, Perianayagam MC, Balakrishnan VS, King AJ. Mechanisms of neutrophil apoptosis in uremia and relevance of the Fas (APO-1, CD95)/Fas ligand system // J. Leuk. Biology. 2001. Vol. 69. № 6. P. 1006–1012.

22. Lemley KV, Safai M, Derby G. et al. Podocytopenia and disease severity in IgA nephropathy // Kidney Int. 2002. Vol. 61. P. 1475–1485.

23. Lorz C, Benito-Martin A, Justo P. et al. Modulation of renal tubular cell survival: where is the evidence? // Curr. Med. Chem. 2006. Vol. 13. P. 763–771.

24. 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. Vol. 11. P. 1266–1277.

25. Metcalfe W. How does early chronic kidney disease progress // Nephrol. Dial. Transplant. 2007. Vol. 22 (Suppl 9). P. ix26–ix30.

26. Musia K, Zwolinska D. Matrix metalloproteinase and soluble Fas/Fas-L system as novel regulators of apoptosis in children and young adults on chronic dialysis // Apoptosis. 2011. Vol. 16. P. 653–659.

27. National Kidney Foundation. K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification // Am. J. Kidney. Dis. 2002. Vol. 39. (Suppl 1). P. 1–266.

28. Sanz AB, Santamaria B, Ortega MR. et al. Mechanisms of renal apoptosis in health and disease // J. Am. Soc. Nephrol. 2008. Vol. 19. № 9. P. 1634–1642.

29. Shankland SJ. The podocyte's response to injury: Role in proteinuria and glomerulosclerosis // Kidney Int. 2006. Vol. 69. P. 2131–2147.

30. Sharples EJ, Patel N, Brown P. et al. Erythropoietin protects the kidney against the injury and dysfunction caused by ischemia-reperfusion // J. Am. Soc. Nephrol. 2004. Vol. 15. P. 2115–2124.

31. Tan RJ, Liu Yo. Matrix metalloproteinases in kidney homeostasis and diseases // Am. J. Physiol. Renal Physiol. 2012. Vol. 302. № 1. P. 1351–1361.

32. Tao Y, Kim J, Stanley M. et al. Pathways of caspase-mediated apoptosis in autosomal-dominant polycystic kidney disease // Kidney Int. 2005. Vol. 67. P. 909–919.

33. Tang S, Leung JCK, Abe K. et al. Albumin stimulates interleukin-8 expression in proximal tubular epithelial cells *in vitro* and *in vivo* // J. Clin. Invest. 2003. Vol. 111. P. 515–527.

34. Weichun He, Roderick J. Tan, Yingjian Li. Matrix Metalloproteinase-7 as a Surrogate Marker Predicts Renal Wnt/ $\beta$ -Catenin Activity in CKD // J. Am. Soc. Nephrol. 2012. Vol. 23. № 1. P. 294–304.

Дата получения статьи: 21.11.2012

Дата принятия к печати: 11.04.2013