

КОРОТКІ ПОВІДОМЛЕННЯ

“Журнал НАМН України”, 2012, т. 18, № 4. — С. 505–510.

УДК 616.611-002-053.2+612.013

КЛІНІЧНА МЕДИЦИНА

В. Г. Майданник¹, Є. А. Бурлака^{1,2}

¹Національний медичний університет ім. О. О. Богомольця МОЗ України, 01601 Київ

²Каролінський інститут, SE-171 77 Стокгольм, Швеція

СИГНАЛЬНИЙ ШЛЯХ РОЗВИТКУ АПОПТОЗУ У ПРОГРЕСУВАННІ ХРОНІЧНОГО ГЛОМЕРУЛОНЕФРИТУ У ДІТЕЙ

На підставі даних обстеження 46 дітей з активною стадією нефротичної форми хронічного гломерулонефриту (ХГН) було показано, що розвиток апоптозу залежить від балансу впливу про- і антиапоптозних факторів та активації внутрішнього мітохондріального сигнального шляху. Встановлено залежність дисбалансу експресії факторів родини *Bcl-2* та топічної локалізації експресії від ступеня патоморфологічних порушень при фокально-сегментарному гломерулосклерозі. Виявлено зниження рівня експресії *p65*-субодиниці нуклеарного транскрипційного фактора *NF-κB* у дітей з ХГН. Отримані дані можуть бути використані для розробки терапевтичних заходів, які безпосередньо або опосередковано впливають на апоптоз, зокрема шляхом корекції запалення (кортикостероїди, імуносупресори, антиоксиданти) та на зниження фіброзу і альбумінурії (інгібітори АПФ).

Ключові слова: хронічний гломерулонефрит, апоптоз, *Bcl-xL*, *Bax*, *NF-κB*.

Захворювання нирок, що мають хронічний перебіг (в тому числі гломерулопатії), у ході прогресування супроводжуються розвитком фіброзу. Фіброз є результатом активації міофібробластів в інтерстиційному просторі. Високий вміст позаклітинного матриксу, що секретується міофібробластами, призводить до утворення рубців, а у довгостроковій перспективі — до органної недостатності [4]. Фіброзування є результатом сукупного впливу ряду патофізіологічних порушень — апоптозу, нерегульованої клітинної проліферації, запалення та ін. [4,5,8]

Апоптоз є запрограмованою смертю клітини та механізмом їх втрати, що за фізіологічних умов бере участь у процесах відновлення тканин, ембріогенезі, гормонзалежній атрофії. Процес розвитку апоптозу перебуває під контролем активаторних сигналів, які можуть діяти як позаклітинно (зовнішні індуктори) або внутрішньоклітинно (внутрішні індуктори). Позаклітинні сигнали містять у

собі токсини, гормони, фактори росту, радикальні форми кисню [6]. Апоптоз супроводжує життєдіяльність усіх органів та систем організму. Його позитивний вплив реалізується, зокрема, при елімінації клітин у зонах гіперцелюлярності, що виникають при гострому запаленні, фізіологічному ремоделюванні тканин. При захворюваннях нирок, що супроводжуються хронічним запаленням, у тому числі при хронічному гломерулонефриті (ХГН), високі рівні апоптозу є причиною гіпоцелюлярного фіброзування, що призводить до порушення їх функції [9,10]. Контроль апоптозу визначається рівнем активності факторів про- та антиапоптозного впливу. Зміщення балансу в бік зростання активності проапоптозних факторів відбувається під впливом таких ініціальних чинників, як клітинна гіпоксія, окисний стрес та запалення [3,6].

Протеїнурія при гломерулярних захворюваннях нирок є результатом пошкодження фільтра-

Національний медичний університет ім. О. О. Богомольця
Кафедра педіатрії № 4

В. Г. Майданник – зав. кафедри, акад. НАМН України (maidannyk@gmail.com)

Є. А. Бурлака – асистент, к.м.н.

Каролінський інститут

Є. А. Бурлака — асистент відділу охорони здоров'я матері та дитини

© В. Г. Майданник, Є. А. Бурлака, , 2012.

ційного бар'єра. Крім того, вона є чинником, що безпосередньо сприяє прогресуванню пошкодження нирок, а не лише пасивним маркером гломерулярних пошкоджень [10]. Протеїнурія може сприяти прогресивному пошкодженню нирок, викликаючи крім гломерулярних тубулоінтерстиційні пошкодження за рахунок ініціації ряду клітинних пошкоджень та змін їх оточення, зокрема апоптозу [2,7]. Визначення молекулярних процесів, що лежать в основі порушення функції нирок під впливом протеїнурії, та морфологічних субстратів пошкодження потребують додаткових досліджень з метою створення нових підходів до лікування.

Мета роботи — дослідити сигнальний шлях розвитку апоптозу при ХГН у дітей.

Обстежувані та методи. Обстежено 46 дітей віком від 5 до 18 років з активною стадією нефротичної форми ХГН, які перебували на стаціонарному лікуванні в клініці дитячої нефрології ДУ “Інститут нефрології НАМН України” у 2009-2012 рр. Залежно від стану функції нирок, яку оцінювали за рівнем клубочкової фільтрації (КФ), розрахованої за стандартною формулою Шварца, хворі були розподілені на дві групи: 1 — 29 хворих з хронічним захворюванням нирок (ХЗН) I стадії, в яких швидкість КФ була ≥ 90 мл/(хв · 1,73 м²); 2 — 17 хворих з ХЗН II-III стадії, в яких швидкість КФ була у межах 30-89 мл/(хв · 1,73 м²). Пацієнтів з КФ < 30 мл/(хв · 1,73 м²) у дослідження не включали. Групу контролю склали 15 практично здорових дітей.

Комплекс обстеження крім загальноприйнятих методик (огляд, моніторинг артеріального тиску, загальний та біохімічний аналізи крові, визначення добової протеїнурії, вивчення сечового осаду та концентраційної спроможності нирок, УЗД органів черевної порожнини, тощо) містив у собі визначення рівнів факторів антиапоптозного захисту *Bcl-xL*, проапоптозного фактора *Bax* та транскрипційного фактора *NF-κB*, яке проводили з використанням методу *Western Blotting*. Для підготовки зразків плазму крові та суспензію нейтрофілів хворих розводили у співвідношенні 1:100 буфером такого складу: 50 мМ *Tris/HCl* (рН 7,4), 50 мМ *NaCl*, 1 мМ *EDTA*, 0,5 мМ дитіотреїтол, 0,5 % деоксихлорат натрію, 1,5 % *NP-40*, 1 мМ фенілметилсульфоніла флюорит. До зразка додавали інгібітори протеаз (*Protease cocktail inhibitor, Roche Diagnostics, США*) у співвідношенні 1:1000 до кінцевого об'єму. Розрахунок об'єму зразків при нанесенні в гель для електрофорезу виконано з урахуванням концентрації загального білка плазми та суспензії клітин за методом Бредфорда (*Bio-Rad protein assay, США*).

Електрофорез зразків проводили у 12,5 % поліакриламідному гелі з наступним переносом на полі-

вінілден-дифлюоридні мембрани та блокуванням мембран у 5 % знежиреному молоці на *TBS-T* (136 мМ *NaCl*, 10 мМ *Tris*, 0,05 % *Tween 20*). Інкубацію з первинними антитілами (*Rabbit anti-Bax-3Ab, BD Transduction Laboratories, Rabbit anti-Bcl-xL Ab, Cell Signaling, Rabbit polyclonal anti-NF-κB, Santa Cruz Biotechnology, Inc., США*) у співвідношенні 1:500 проводили протягом 12 год при температурі 4 °С. В якості вторинних антитіл використовували *Anti-mouse, Anti-rabbit horsredish peroxidase Ab (GE Healthcare, США)* у співвідношенні 1:3000 з інкубуванням протягом 1 год при кімнатній температурі. Після відмивання мембран за допомогою *TBS-T* проведено візуалізацію білків із використанням хемілюмінесцентного субстрату *ECL (GE Healthcare)*. Для контролю використовували β-актин.

Експресію факторів системи контролю апоптозу визначали імуногістохімічно на біотичному матеріалі дітей з фокальним сегментарним гломерулосклерозом (ФСГС) — морфологічною формою ХГН. Зрізи тканини нирок відмивали від парафіну та дегідрували. В якості первинних антитіл використовували поліклональні анти-*Bcl-xL* (розведення 1: 200) та анти-*Bax* (розведення 1:200). В якості вторинних флуоресцеїн вмісних вторинних антитіл використовували *Alexa 488 Ab (Invitrogen, США, розведення 1:500)*. Ядра клітин візуалізували за допомогою 4,6-діаміно-2-феніліндолу (*DAPI, 1,5 мкг/мл*), що додавався з фосфатним буфером при останньому відмиванні зрізів. Перед мікроскопією скельця з клітинами покривались *Immu-Mount (Thermo Shandon Ltd, Канада)*.

Знімки отримували за допомогою інвертованого скануючого лазерного конфокального мікроскопа *Leica TCS SP* з використанням олійно-імерсійного об'єктива *x40/1,4 N.A.* Знімки аналізували з використанням програмного забезпечення *Leica*. Оптична товщина зрізу становила 1-2 мкм.

Матеріал опрацьовано з використанням методів варіаційної статистики та непараметричних статистичних підходів (*Mann—Whitney test*). Результати представлено як $M \pm m$.

Результати та їх обговорення. Дослідження стану антиапоптозного захисту при ХГН у дітей виявило значне зниження рівня експресії фактора *Bcl-xL*. При цьому ступінь інгібування антиапоптозного захисту при ХГН залежить від ступеня порушення функції нирок. Так, при збереженій функції (ХЗН I ст.) експресія *Bcl-xL* була знижена до $(75,1 \pm 2,2)$ % порівняно з контролем, а при зменшенні КФ (ХЗН II-III ст.) спостерігалось зниження рівня показника до $(60,1 \pm 1,8)$ % ($P < 0,01$ та $P < 0,001$, відповідно, у порівнянні з групою контролю) (рис. 1).

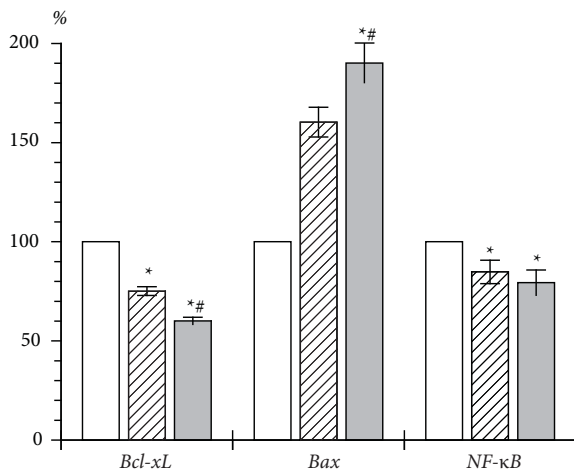


Рис. 1. Зміни імунореактивності *Bcl-xL*, *Bax* та *NF-κB* у дітей з ХГН I (заштриховані стовпчики) та II-III (темні стовпчики) стадії у відсотках до контрольної групи (світлі стовпчики). * — $P < 0,05$ порівняно з контролем, # — $P < 0,05$ порівняно з ХГН I стадії.

Дослідження рівня активації проапоптозного фактора *Bax* при ХГН у дітей виявило значне підвищення його експресії. При цьому ступінь активації залежить від наявності порушення функції нирок. Так, при збереженій функції (ХЗН I ст.) експресія *Bax* була підвищена на $(60,3 \pm 7,5) \%$, порівняно з контролем. При зниженні КФ (ХЗН II-III ст.) спостерігалось підвищення рівня показника на $(90,1 \pm 9,8) \%$ ($P < 0,01$ та $P < 0,001$, відповідно, у порівнянні з групою контролю, див. рис. 1).

Дослідження рівня активності транскрипційного фактора *NF-κB* (його субодиниці *p65*), що має антиапоптозний вплив, при ХГН у дітей виявило значне зниження його експресії в усіх пацієнтів. При цьому ступінь інгібування залежить від наявності порушення функції нирок. Так, при збереженій функції (ХЗН I ст.) експресія *NF-κB* була знижена на $(15,2 \pm 5,9) \%$ порівняно з контролем. При зниженні КФ (ХЗН II-III ст.) спостерігалось зниження активності *NF-κB* на $(20,6 \pm 6,4) \%$ ($P < 0,01$ та $P < 0,001$, відповідно, порівняно з групою контролю). При цьому достовірної різниці активності *NF-κB* між двома групами пацієнтів з ХГН, не виявлено (див. рис. 1).

Було проаналізовано рівні експресії та топічну локалізацію *Bax* та *Bcl-xL* у пацієнтів з асоційованим із запаленням ФГС (морфологічним варіантом ХГН).

Стадії ФГС визначались за рівнем склерозованої площі клубочка. Так, рівень склерозу при I ст. ФГС складав $\leq 25 \%$ клубочка, при II ст. ФГС — $25-50 \%$, при III ст. ФГС — $50-75 \%$, при IV ст. —

$75-100 \%$. Виявлено, що експресія фактора антиапоптозного захисту *Bcl-xL* була практично відсутня в клубочках з низьким рівнем експресії у каналцях. При цьому вищий рівень імуносигналу був зафіксований в клубочках з рівнем склерозу I-II ст. При повному склерозуванні клубочка експресія *Bcl-xL* локалізується, головним чином, в оточуючому тубуло-інтерстиційному сегменті (рис. 2).

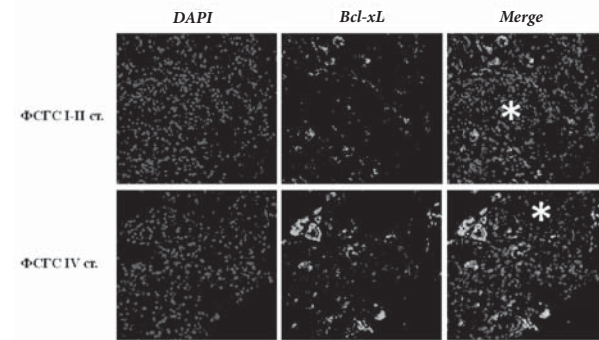


Рис. 2. Топічна локалізація експресії антиапоптозного фактора *Bcl-xL* при різних ступенях ФГС. *DAPI* — візуалізація ядер, *Bcl-xL* — імуносигнал *Bcl-xL* у тканині нирки, *Merge* — поєднане зображення, * — клубочок.

Проведений аналіз рівня експресії проапоптозного фактора *Bax* у зрізах біопсійного матеріалу нирок дітей з ФГС та ознаками запалення виявив наявність високого рівня експресії *Bax* як у клубочку, так і в тубуло-інтерстиційному сегменті. При цьому вищий рівень імуносигналу був зафіксований в клубочках з рівнем склерозу II-III ст. При повному склерозуванні клубочка високий рівень експресії *Bax* локалізується в оточуючому тубуло-інтерстиційному сегменті (рас. 3).

Апоптоз є регульованим механізмом смерті клітин. Каспази, що належать до родини цистеїнових протеаз, є центральними регуляторами апоп-

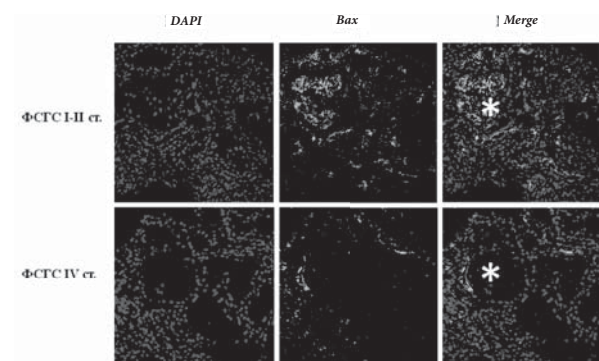


Рис. 3. Топічна локалізація експресії проапоптозного фактора *Bax* при різних ступенях ФГС. *DAPI* — візуалізація ядер, *Bax* — імуносигнал *Bax* у тканині нирки, *Merge* — поєднане зображення, * — клубочок.

тозу. Існує два сигнальних шляхи активації апоптозу. Внутрішній сигнальний шлях активується під впливом різноманітних стимулів, вплив яких не потребує взаємодії з рецепторами. При цьому активуються внутрішньоклітинні сигнали, які діють безпосередньо на мітохондрії. При цьому активатори апоптозу викликають зміни у внутрішній мембрані мітохондрій, що призводить до відкриття мітохондріальних транзитних пор, втрати трансмембранного потенціалу мітохондрій і вивільнення проапоптотичних білків із міжмембранного простору мітохондрій в цитозоль. Такими білками є цитохром *c*, *Smac/DIABLO* і серинові протеази *HtrA2/Omi*. Ці білки викликають активацію каспаз-залежного мітохондріального шляху апоптозу.

Друга група проапоптотичних білків, які беруть участь в активації внутрішнього сигнального шляху (*AIF*, ендонуклеаза *G* та *CAD*), реалізуються з мітохондрій. *CAD* транслокується в ядро, де після розщеплення каспази-3 призводить до фрагментації ДНК [6].

Контроль і регулювання внутрішнього сигнального шляху апоптозу відбуваються за участю білків родини *Bcl-2*, які беруть участь у регуляції проникності мембран мітохондрій та представлені як проапоптотичними, так і антиапоптотичними білками. До антиапоптотичних належать *Bcl-2*, *Bcl-x*, *Bcl-xL*, *Bcl-XS*, *Bcl-W*, *BAG*, а до проапоптотичних — *Bcl-10*, *Bax*, *Bak*, *Bid*, *Bad*, *Bik*, *Blk* [6,14].

Отримані нами результати свідчать про те, що при ХГН у дітей молекулярним механізмом розвитку апоптозу є активація його внутрішнього сигнального шляху, про що свідчить дисбаланс експресії ефекторів системи *Bcl-2* — антиапоптотичного білка *Bcl-xL* та проапоптотичного білка *Bax*. Імуногістохімічно виявлено різницю рівнів експресії *Bcl-xL* та *Bax* при рівних стадіях ФГС. Останнє є доказом того, що дисбаланс активності *Bcl-xL* та *Bax* відіграє певну роль у розвитку гломерулярного апоптозу на ранніх етапах ФГС, та тубулоінтерстиційного апоптозу при більш виражених стадіях ФГС.

Окрема роль у регуляції апоптозу належить нуклеарному транскрипційному фактору *NF-κB*. Спектр функцій *NF-κB* є різноманітним, зокрема — участь в імунних та запальних реакціях, контроль розвитку кровотворних клітин, кератиноцитів і лімфоїдних структур. Крім того, *NF-κB* (його субодиниця *p65*) бере участь у регуляції виживання клітини [1]. Отримані нами дані свідчать про зниження у дітей з ХГН активності субодиниці *p65*, що має антиапоптотичний ефект.

Особливості гістологічної будови нирок (значний розвиток мезангіального та інтерстиційного матрикса) та їх пошкодження є причиною швидко-

го прогресування їх захворювань, що мають хронічний перебіг, при яких має місце гломерулосклероз та інтерстиційний фіброз.

ХГН супроводжується запаленням, рівень якого визначається стадією захворювання. Моноцити і/або макрофаги, що є клітинними ефекторами хронічного запалення, беруть участь у синтезі цитокінів. У відповідь на первинне пошкодження гіперекспресія макрофагами колоніестимулюючого фактора сприяє їх поширенню в пошкоджених тканинах [11]. Ці клітини посилюють синтез цитокінів у ділянках їх інфільтрації, що при хронічному процесі сприяє фіброзоутворенню, яке є індуктором апоптозу [11-13].

Особливе місце у виникненні апоптозу клітин клубочка займає мікрооточення клітин. Такі фактори, як колаген I, фібронектин, що є компонентами фіброзного матеріалу клубочка, виступають у ролі індукторів сигнальних шляхів апоптозу. Крім того, окисні модифікації компонентів фіброзного матрикса, що виникають в результаті асоційованих із хронічним запаленням окисних пошкоджень, виступають у ролі індукторів апоптозу [12,13]. Апоптоз клітин клубочка (мезангіальних, подоцитів, ендотеліальних) при гломерулонефриті є взаємопов'язаним. Наприклад, апоптоз мезангіальних клітин може бути результатом порушення балансу активності про- та антиапоптотичних факторів інших клітин клубочка.

Відомо, що протеїнурія при гломерулярних захворюваннях нирок сприяє розвитку тубулоінтерстиційних пошкоджень. Одним із механізмів пошкоджуючого впливу протеїнурії є надмірна реабсорбція білків клітинами проксимальних каналців, що може призвести до їх пошкодження і загибелі [13,16]. У відповідь на надмірну лізосомальну деградацію білків або інших токсичних сполук, присутніх в ультрафільтраті, проксимально-тубулярні клітини виробляють різні прозапальні і профібротичні молекули [15].

Зокрема, інтерлейкін-8, фактор некрозу пухлини-α, ендотелін, *TGF-β* і колаген (XVIII, XIX) сприяють розвитку проліферативних процесів та фіброзу. Початок інтерстиційного фіброзу характеризується інфільтрацією інтерстиція запальними клітинами, в основному макрофагами і T-клітинами, які викликають активацію фібробластів. При цьому також зростає активність матриксних металопротеїназ, що сприяє ремоделюванню колагена I, III і IV, ламініна і фібронектина [12,13]. Збільшення синтезу компонентів і ремоделювання позаклітинного матриксу призводить до його накопичення і фіброзу, що виступає в ролі активатора апоптозу [12].

Високі концентрації білка в ультрафільтраті безпосередньо викликають апоптоз проксимально

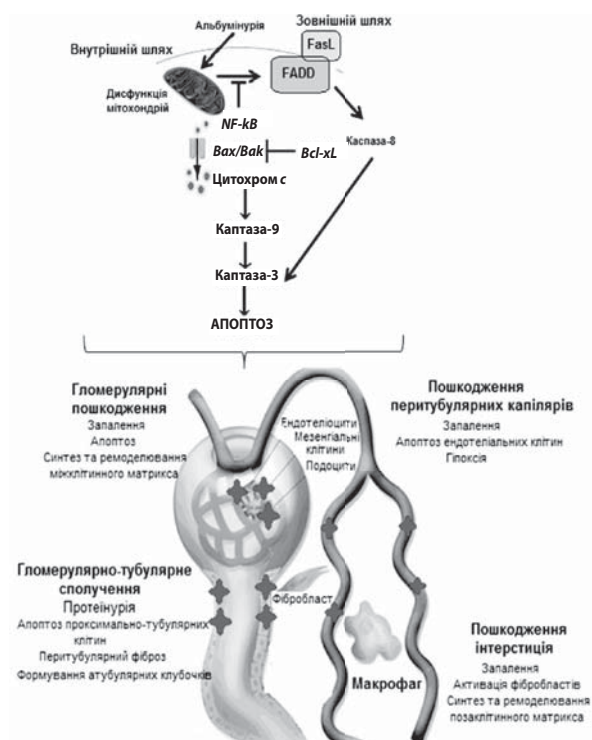


Рис. 4. Схема сигнального шляху розвитку апоптозу при прогресуванні ХГН у дітей та його участі в пошкодженні нефрона. ♦ — апоптоз.

тубулярних клітин [15,17], що відіграє окрему роль у патогенезі прогресування втрати функції нирок при ХГН. Активованій в проксимально тубулярних клітинах апоптоз призводить до тубулярної атрофії та виникненню атубулярних клубочків. З одного боку, наявність атубулярних клубочків визначає стан зміни функції нирок, а з іншого — прогресування тубулоінтерстиційних пошкоджень аж до втрати функції нирок [17].

Отже, фізіологічна загибель клітин, що є есенціальною в тканинному гомеостазі і має важливе значення для видалення непотрібних або пошкодже-

них клітин, при хронічних патологіях нирок набуває пошкоджуючого характеру. Причиною розвитку апоптозу при ХГН у дітей є порушення балансу активності проапоптозного фактора *Bax* та антиапоптозного фактора *Bcl-xL*, які є ланками внутрішнього мітохондріального шляху контролю апоптозу. На рис. 4 представлено узагальнену схему сигнального шляху розвитку апоптозу при ХГН у дітей та його участі в патогенезі пошкодження нефрона.

Отримані дані можуть стати підставою для розробки терапевтичних впливів, що можуть безпосередньо та опосередковано впливати на апоптоз. Зокрема, терапевтичні заходи, які спрямовані на корекцію запалення (кортикостероїди, імуносупресори, антиоксиданти), забезпечать інгібування процесів запалення та його активуючий вплив на проапоптозні фактори, прозапальні цитокіни. Фіброзне мікрооточення клітин, у першу чергу клубочків, виступає в якості проапоптозного стимулу та може бути лімітоване з використанням засобів, що будуть сприяти зниженню фіброзу, альбумінурії. До таких засобів належать інгібітори АПФ.

Висновки

1. Показано, що апоптоз при ХГН у дітей розвивається при активації внутрішнього мітохондріального сигнального шляху, яка залежить від балансу активності про- та антиапоптозних факторів.
2. Виявлено залежність дисбалансу експресії факторів родини *Bcl-2* та топічної локалізації експресії від ступеня патоморфологічних порушень при фокально-сенментарному гломерулосклерозі.
3. Дослідження молекулярних механізмів та патоморфологічних субстратів апоптозозалежних шляхів порушення функції нирок при ХГН є основою для створення нових терапевтичних підходів, що спрямовані на зниження протеїнурії, а також пов'язаних із запаленням модуляторів молекулярних процесів.

Список використаної літератури

1. Brasier A. R. The NF-κB regulatory network // *Cardiovasc. Toxicol.* — 2006. — 6, № 2. — P. 111-130.
2. Chevalier R., Forbes M. Generation and evolution of atubular glomeruli in the progression of renal disorders // *J Am. Soc. Nephrol.* — 2008. — 19. — P. 197-206.
3. Cory S., Adams J. M. The Bcl2 family: regulators of the cellular life-or-death switch // *Nature Revs. Cancer.* — 2002. — 2. — P. 647-656.
4. Eddy A. A. Molecular basis of renal fibrosis // *Pediatr. Nephrol.* — 2000. — 15. — P. 290-301.
5. Eddy A. A., Giachelli C. M. Renal expression of genes that promote interstitial inflammation and fibrosis in rats with protein-overload proteinuria // *Kidney Int.* — 1995. — 47. — P. 1546-1557.
6. Elmore S. Apoptosis: A review of programmed cell death // *Toxicol. Pathol.* — 2007. — 35, № 4. — P. 495-516.
7. Erkan E., De Leon M., Devarajan P. Albumin overload induces apoptosis in LLC-PK(1) cells // *Am. J. Physiol. Renal Physiol.* — 2001. — 280. — P. 1107-1114.
8. Fine L. G., Norman J. T. Chronic hypoxia as a mechanism of progression of chronic kidney disease: from hypothesis to novel therapeutics // *Kidney Int.* — 2008. — 74. — P. 867-872.
9. Hughes J., Savill J. S. Apoptosis in glomerulonephritis // *Curr. Opin. Nephrol. Hypertens.* — 2005. — 14. — P. 389-395.
10. Iseki K., Ikemiya Y., Iseki C. et al. Proteinuria and the risk of developing end-stage renal disease // *Kidney Int.* — 2003. — 63. — P. 1468-1474.

11. Kluth D. C., Erwig L-P., Rees A. J. Multiple facets of macrophages in renal injury // *Kidney Int.* — 2004. — **66**. — P. 542-557.
12. Makino H., Sugiyama H., Kashihara N. Apoptosis and extracellular matrix-cell interactions in kidney disease // *Kidney Int.* — 2000. — **58**, Suppl. 77. — P. S67-75.
13. Praga M. Therapeutic measures in proteinuric nephropathy // *Kidney Int.* — 2005. — **68**, Suppl. 99. — P. S137-141.
14. Taylor R. C., Cullen S. P., Martin S. J. Apoptosis: controlled demolition at the cellular level // *Nat. Rev. Mol. Cell Biol.* — 2003. — **9**, № 3. — P. 231-241.
15. Theilig F. Spread of glomerular to tubulointerstitial disease with a focus on proteinuria // *Ann. Anat.* — 2010. — **192**, № 3. — P. 125-132.
16. Wornle M., Schmid H., Merkle M. et al. Effects of chemokines on proliferation and apoptosis of human mesangial cells // *BMC Nephrol.* — 2004. — **5**. — P. 8.
17. Zoja C., Morigi M., Remuzzi G. Proteinuria and phenotypic change of proximal tubular cells // *J. Am. Soc. Nephrol.* — 2003. — **14**. — P. 36-41.

Одержано 20.06.2012

РОЛЬ СИГНАЛЬНОГО ПУТИ РАЗВИТИЯ АПОПТОЗА В ПРОГРЕССИРОВАНИИ ХРОНИЧЕСКОГО ГЛОМЕРУЛОНЕФРИТА У ДЕТЕЙ

В. Г. Майданник¹, Е. А. Бурлака^{1,2}

¹Национальный медицинский университет им. А. А. Богомольца МЗ Украины, 01601 Киев

²Каролинский институт, SE-171 77 Стокгольм, Швеция

На основании данных обследования 46 детей с активной стадией нефротической формы хронического гломерулонефрита (ХГН) было показано, что развитие апоптоза при ХГН у детей зависит от баланса влияния про- и антиапоптозных факторов и активации внутреннего митохондриального сигнального пути. Установлена зависимость дисбаланса экспрессии факторов семейства *Bcl-2* и топической локализации экспрессии от степени патоморфологических нарушений при фокально-сегментарном гломерулосклерозе. Выявлено снижение уровня экспрессии *p65*-субъединицы нуклеарного транскрипционного фактора *NF-κB* у детей с ХГН. Полученные данные могут быть использованы для разработки терапевтических воздействий, которые непосредственно или опосредованно влияют на апоптоз, в частности путем коррекции воспаления (кортикостероиды, иммуносупрессоры, антиоксиданты), снижения фиброза и альбуминурии (ингибиторы АПФ).

PROGRESSION OF CHRONIC GLOMERULONEPHRITIS IN CHILDREN: ROLE OF SIGNAL PATHWAY OF DEVELOPMENT OF APOPTOSIS

V. G. Maidannyk¹, E. A. Burlaka^{1,2}

¹A. A. Bohomolets National Medical University Ministry of Health Ukraine, 01601 Kyiv

²Karolinska Institutet, SE-171 77 Stockholm, Sweden

The results of examination of 46 children with an active stage of nephrotic form of chronic glomerulonephritis (CGN) showed the development of apoptosis in CGH to depend on a balance of effects of pro- and anti-apoptotic factors and activation of the intrinsic mitochondrial signaling pathway. Dependence of imbalance in the expression of *Bcl-2* family factors and topical localization of expression on the pathomorphological disorders degree in focal segmental glomerulosclerosis was revealed. A decrease in the level of expression of *p65* subunit of *NF-κB* nuclear transcription factor was demonstrated. The data obtained suggest a prospect in developing therapeutic means capable of directly and indirectly influencing apoptosis, particularly, correction of inflammation (corticosteroids, immunosuppressive agents, antioxidants), as well as reduction of fibrosis and albuminuria (ACE inhibitors).