

УДК 616.61-002.2-053.2

# МОЛЕКУЛЯРНІ ТА КЛІТИННІ МЕХАНІЗМИ РОЗВИТКУ ГЛОМЕРУЛОСКЛЕРОЗУ ПРИ ХРОНІЧНИХ ГЛОМЕРУЛЯРНИХ ЗАХВОРЮВАННЯХ НИРОК У ДІТЕЙ

В.Г. Майданник<sup>1</sup>, Є.А. Бурлака<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, Київ, Україна;

<sup>2</sup>Каролінський інститут (Karolinska Institutet, Department of Women's and Children's Health), Стокгольм, Швеція

## Molecular and cellular mechanisms of the glomerulosclerosis development in chronic glomerular diseases of kidneys in children

<sup>1</sup>Maidannyk V.G., <sup>1,2</sup>Burlaka E.A.

<sup>1</sup>A.A. Bohomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine; <sup>2</sup>Karolinska Institutet, Stockholm, Sweden

**The objective.** To study the apoptosis-dependent mechanisms of the glomerulosclerosis development in chronic glomerular diseases of kidneys in children.

**Patients and methods.** 54 patients aged 5 - 18 years with active stage of nephrotic type of chronic glomerulonephritis, for which examination of pro-apoptotic factor Bax in plasma by Western Blotting was conducted, were included to study. On renal biopsy specimens of patients with nephrotic syndrome and IgA-nephropathy immunohistochemically levels of Bax and quantification of podocyte injury were done.

**Results.** Reduction of podocytes number in the progression of focal segmental glomerulosclerosis (FSGS), caused by chronic glomerular diseases - nephrotic syndrome and IgA nephropathy was evaluated. The average number of podocytes in FSGS I-II st. which is an outcome of nephrotic syndrome is  $9,4 \pm 0,8$  podocytes/glomerulus, in FSGS III-IV st. -  $3,8 \pm 0,4$  podocytes/glomerulus ( $p = 0,01$ ). In patients with FSGS I-II st. which is an outcome of IgA nephropathy -  $9,2 \pm 0,9$  podocytes/glomerulus, and FSGS III-IV st. -  $3,2 \pm 0,3$  podocytes/glomerulus ( $p = 0,01$ ) were found. We show that the progression of glomerulosclerosis in this case is accompanied by increased activity of pro-apoptotic factor Bax. The dependence of degree of Bax increase on renal function impairment was evaluated. In patients with normal kidney function - Chronic Kidney Disease (CKD) I st. - the level of Bax was increased by  $60,3 \pm 7,5\%$ , compared to control. In group with CKD II-III st. - the level of marker was increased by  $90,1 \pm 9,8\%$  ( $P < 0,01$ ,  $P < 0,001$ , compared to CKD I st. and control, respectively). The dependence of the distribution of Bax expression on level of FSGS indicates stage-dependent manner of the glomerular and tubulointerstitial damages development under the influence of proteinuria.

**Conclusion.** These data may have perspective in development of therapeutic interventions that can directly and indirectly affect apoptosis, in particular those targeting the correction of inflammation, fibrosis and reduction albuminuria.

**Keywords:** nephrotic syndrome, IgA nephropathy, glomerulosclerosis, apoptosis, Bax, podocytes.

## Молекулярные и клеточные механизмы развития гломерулосклероза при хронических гломерулярных заболеваниях почек у детей

<sup>1</sup>Майданник В.Г., <sup>1,2</sup>Бурлака Е.А.

<sup>1</sup>Национальный медицинский университет имени А.А. Богомольца, Киев, Украина; <sup>2</sup>Каролинский институт (Karolinska Institutet, Department of Women's and Children's Health), Стокгольм, Швеция

**Цель.** Изучить апоптозо-зависимые механизмы развития гломерулосклероза при хронических гломерулярных заболеваниях почек у детей.

**Пациенты и методы.** Обследовано 54 пациента в возрасте 5 - 18 лет с активной стадией нефротической формы хронического гломерулонефрита, у которых проводилось изучение уровня про-апоптозного фактора Bax в плазме крови методом Western Blotting. На материале биопсий почек пациентов с нефротическим синдромом и IgA-нефропатией иммуногистохимически проводилась оценка уровня Bax и количественная оценка повреждения подоцитов.

**Результаты.** Выявлено снижение количества подоцитов при прогрессировании фокально-сегментарного гломерулосклероза (ФСГС), вызванного хроническими гломерулярными заболеваниями, - нефротический синдром и

IgA нефропатия. Среднее количество подоцитов при ФСГС I-II ст., который является результатом нефротического синдрома составляет -  $9,4 \pm 0,8$  подоцитов/клубочек, при ФСГС III-IV ст. -  $3,8 \pm 0,4$  подоцитов/клубочек ( $p < 0,01$ ). При ФСГФ I-II ст., который является результатом IgA нефропатии, -  $9,2 \pm 0,9$  подоцитов/клубочек, при III-IV ст. -  $3,2 \pm 0,3$  подоцитов/клубочек ( $p < 0,01$ ). Показано, что прогрессирование гломерулосклероза при этом сопровождается ростом активности про-апоптозного фактора Вах. Выявлена зависимость уровня Вах от степени нарушения функции почек. При сохраненной функции почек – хроническое заболевание почек (ХЗП) I ст. – уровень Вах был повышен на  $60,3 \pm 7,5\%$ , в сравнении с контролем. При ХЗП II-III ст. – повышение уровня показателя составило  $90,1 \pm 9,8\%$  ( $P < 0,01$  и  $P < 0,001$ , соответственно, в сравнении с ХЗП I ст. и группой контроля). Выявлена зависимость атопической экспрессии Вах от уровня ФСГС, что свидетельствует об этапности развития гломерулярных и тубуло-интерстициальных повреждений под влиянием протеинурии.

**Заключение.** Полученные данные создают перспективу в создании терапевтических воздействий, которые могут непосредственно и опосредованно влиять на апоптоз, в частности мероприятий, направленных на коррекцию воспаления, снижение фиброза и альбуминурии.

**Ключевые слова:** нефротический синдром, IgA нефропатия, гломерулосклероз, апоптоз, Вах, подоциты.

**Адреса для кореспонденції:**

Бурлака Євгенія Анатоліївна – к.м.н., асистент кафедри педіатрії №4 Національного медичного університету імені О.О. Богомольця; E-mail: [evgenija.burlaka@rambler.ru](mailto:evgenija.burlaka@rambler.ru)

---

При хронічному захворюванні нирок (ХЗН) зниження їх функції обумовлене прогресивною втратою функціонуючих нефронів [1]. Початок незворотної втрати нефронів, зокрема при захворюваннях, що асоціюються з протеїнурією, як правило, починається з пошкодження клубочків, та поширюється на тубулоінтерстицій через сечовий полюс нефрона. Основними патологічними механізмами пошкодження клубочків при гломерулярних захворюваннях нирок є апоптоз, активація процесів фіброгенезу та ремоделювання міжклітинного матрикса, утворення спайок з капсулою Боумена [2-4].

Виникнення протеїнуричних патологій нирок, як і їх прогресування, залежить від стану фільтраційного бар'єра нирок, ключовою функціональною та структурною одиницею якого є подоцити. Подоцити є високо диференційованими клітинами, що у дорослих не здатні до регенерації [5]. Серед можливих механізмів пошкодження подоцитів при прогресуванні ХЗН, що спричинене гломерулярними патологіями, є персистентний вплив протеїнурії, результатом чого є лізосомальне поглинання білків, що проходять через пошкоджений фільтраційний бар'єр, та пошкодження їх лізосомальними ферментами. Крім того, протеїнурія є потужним активатором апоптозу [5,6].

Апоптоз є запрограмованою смертю клітини та механізмом їх делеції, що за фізіологічних умов бере участь в 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), - токсини, гормони, фактори росту, радикальні форми кисню [7]. Апоптоз супроводжує життєдіяльність усіх органів та систем організму. Його позитивний вплив реалізується, зокрема, при елімінації клітин в зонах гіперцелюлярності, що виникають при гострому запаленні, фізіологічному ремоделюванні тканин. При захворюваннях нирок, що супроводжуються хронічним запаленням, в тому числі при хронічному гломерулонефриті (ХГН), високі рівні апоптозу є причиною гіпоцелюлярного фіброзування, що призводить до порушення їх функції [8,9]. 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, запалення [9,10].

Втрата подоцитів є незворотною. Прогресуюче зниження їх кількості при прогресуванні гломерулярних патологій нирок в кінцевому результаті призводить до руйнування всього нефрона. Дослідження молекулярних та клітинних процесів, що лежать в основі розвитку гломерулосклерозу при гломерулярних патологіях

нирок, що супроводжуються протеїнурією, вимагають додаткового дослідження з метою створення нових підходів до лікування.

**Матеріал та методи дослідження.** Дизайн дослідження – одномоментне (cross-sectional study), об'єкт – 54 пацієнтів (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» (клінічна база – ДКЛ №7 м. Києва) в 2008-2012 роках. Стан клубочкової фільтрації (КФ) було оцінено з використанням стандартної формули Шварца в мл/хв/1.73 м<sup>2</sup>. Залежно від стану функції нирок хворі були розподілені на дві групи. До першої групи було включено 37 хворих з хронічним захворюванням нирок (ХЗН) I стадії (швидкість КФ  $\geq 90$  мл/хв/1.73 м<sup>2</sup>). До другої групи було включено 17 хворих з ХЗН II-III стадії (швидкість КФ 30-89 мл/хв/1.73 м<sup>2</sup>). Пацієнти з величиною КФ  $< 30$  мл/хв/1.73 м<sup>2</sup> були виключені з дослідження. Групу контролю склали 15 умовно здорових дітей, у яких за даними клініко-лабораторних обстежень були відсутні захворювання нирок.

Комплекс обстеження, окрім 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), включав визначення в крові хворих показників рівня апоптозу, імуногістохімічну оцінку апоптозо-залежних гломерулярних та тубулоінтерстиційних пошкоджень.

Визначення рівнів про-апоптозного фактора Bax проводили з використанням методу Western Blotting. Для підготовки зразків плазму та суспензію нейтрофілів хворих розводили в буфері (50 мМ Tris/HCl (pH 7.4), 50 мМ NaCl, 1 мМ EDTA, 0,5 мМ дитіотреїтол, 0,5% деоксихлорат натрію, 1,5% NP-40, 1 мМ фенілметилсульфоніла флюорит) у співвідношенні 1:100. До зразка додавали інгібітори протеаз (Protease cocktail inhibitor, Roche Diagnostics, USA) в співвідношенні 1:1000 до кінцевого об'єму. Розрахунок об'єму зразків при нанесенні в гель для електрофорезу виконано з урахуванням концентрації загального білка плазми обстежених та суспензії клітин за методом Бредфорда (Bio-Rad protein assay, США).

Електрофорез зразків проводили в 12,5% поліакриламідному гелі з наступним трансфером на полівінілден-дифлюоридні мембрани та блокуванням мембран в 5% знежиреному молоці на TBS-T (136 мМ NaCl, 10 мМ Tris, 0,05% Tween 20). Інкубацію з первинними антитілами (Rabbit anti-Bax-3Ab, Cell Signaling) у співвідношенні 1:500 проводили протягом 12 годин при температурі 4°C. В якості вторинних антитіл використовували Anti-rabbit

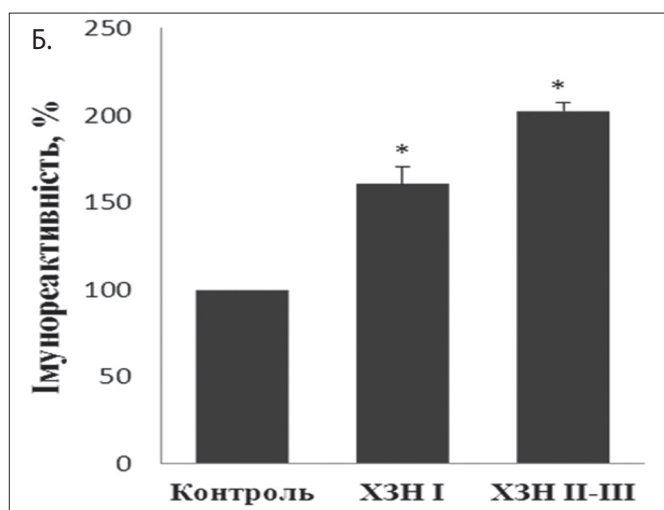
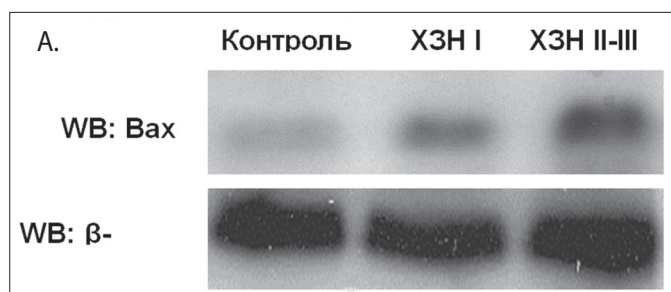
horsesredish peroxidase Ab (GE Healthcare) в концентрації 1:3000 з інкубуванням протягом 1 години при кімнатній температурі. Після відмивання мембран за допомогою TBS-T проведено візуалізацію білків з використанням хейлюмінесцентного субстрату ECL (GE Healthcare). Для контролю об'єму зразків, нанесених в гель при електрофорезі, використано β-актин.

Імуногістохімічне визначення експресії факторів системи контролю апоптозу визначали на біотичному матеріалі дітей з морфологічною формою хронічного гломерулонефриту фокальний сегментарний гломерулосклероз та IgA нефропатія. Зрізи тканини нирок були відмиті від парафіну, дегідратовані. В якості первинних антитіл використовували поліклональні анти-Vax (розведення 1:200), анти-WT1 (розведення 1:100). В якості вторинних флуоресцеїн вмісних вторинних антитіл використовували Alexa 488 Ab (Invitrogen, USA, розведення 1:500). Ядра клітин візуалізувались 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 Imm-mount (Thermo Shandon, Midland, Canada).

Отримання знімків проводилось з використанням Zeiss LSM 510 інвертованого скануючого лазерного конфокального мікроскопа з використанням x40/1.4 N.A. олійно-імерсійного об'єктива. Знімки були опрацьовані з використанням програмного забезпечення Zeiss. Оптична товщина зрізу становила 1-2 мкм.

Матеріал опрацьовано з використанням методів варіаційної статистики (STATISTICA 6.0) та непараметричних статистичних підходів (Mann-Whitney test). Результати представлено як Mean±SEM, статистично достовірним вважався рівень P<0,05.

**Результати дослідження та їх обговорення.** Дослідження рівня активації про-апоптозного фактора Vax при ХГН у дітей виявило його значне підвищення. При цьому ступінь активації залежить від наявності порушення функції нирок. Так, при збереженій функції (ХЗН I ст.) рівень Vax був підвищений до 60,3±7,5%, порівняно з контролем. При зниженні КФ (ХЗН II-III ст.) спостерігалось підвищення рівня показника на 90,1±9,8% (P<0,01 та P<0,001, відповідно, в порівнянні з ХЗН I ст. та групою контролю) (рис.1).

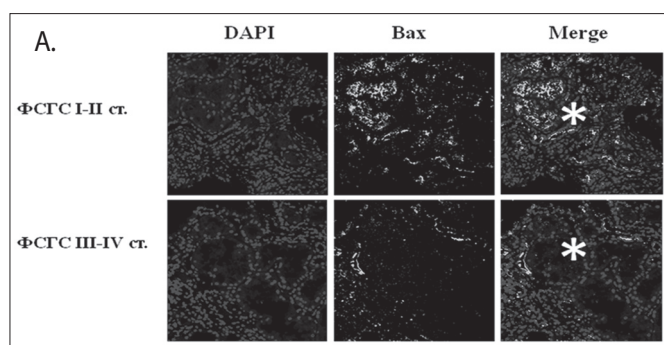


**Рис. 1. Рівні активності Vax у дітей з ХГН**

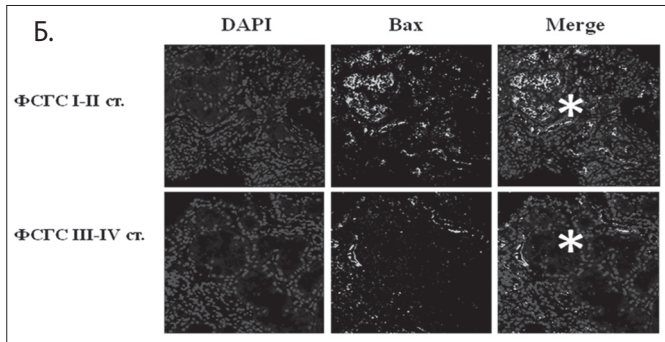
Примітка: А – рівні Vax; Б – імунореактивність Vax; \*P<0,05.

Було проаналізовано рівні експресії та топічну локалізацію Vax у пацієнтів з морфологічним варіантом хронічного гломерулонефриту фокальний сегментарний гломерулосклероз, асоційований з запаленням. Стадії ФСГС визначались за рівнем склерозованої площі клубочка. Так, рівень склерозу при I ст. ФСГС складав ≤25% клубочка, при II ст. ФСГС - 25-50%, при II ст. ФСГС – 50-75%, при IV ст. – 75-100%.

Результати проведеного аналізу рівня експресії про-апоптозного фактора Vax в зрізах біопсійного матеріалу нирок дітей з морфологічною формою хронічного гломерулонефриту фокально-сегментарний гломерулосклероз з ознаками запалення виявив наявність високого рівня експресії Vax як у клубочку, так і в тубуло-інтерстиційному сегменті. При цьому вищий рівень імуносигналу був зафіксований в клубочках з рівнем склерозу I-II ст. При повному склерозування клубочка високі рівні імуносигналу Vax локалізуються в оточуючому тубуло-інтерстиційному сегменті (рис. 2А). Досліджено характер розподілу рівня Vax при IgA-нефропатії. Вищий рівень імуносигналу був зафіксований в клубочках з рівнем склерозу III-IV ст. Одночасно при високому рівні склерозування клубочка високий рівень імуносигналу Vax локалізується в оточуючому тубуло-інтерстиційному сегменті (рис. 2Б).



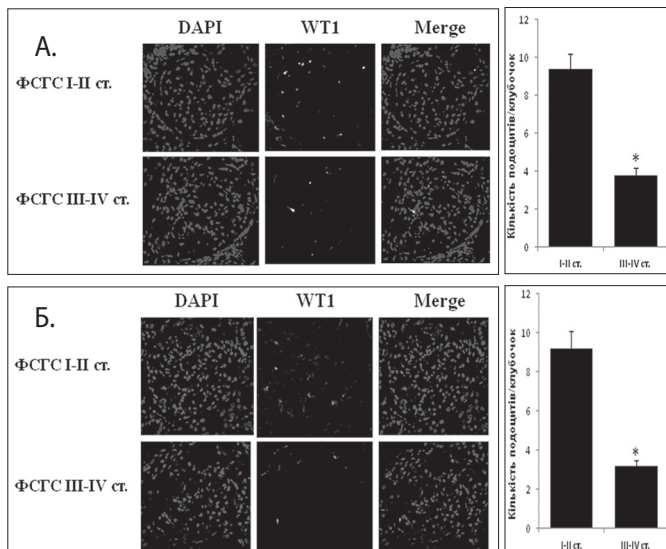




**Рис. 2. Топічна локалізація експресії про-апоптозного фактора Вах при різних ступенях ФСГС, що розвивався в результаті нефротичного синдрому (А) та ІgА нефропатії (Б)**

Примітка: DAPI – візуалізація ядер, Вах – імуносигнал Вах в тканині нирки, Merge - сумісне зображення, \* - клубочок.

Досліджено рівень пошкодження подоцитів як первинної ланки в пошкодженні гломерулярного фільтраційного бар'єра під впливом протеїнурії. В результаті проведеної кількісної оцінки виявлено, що середня кількість подоцитів на клубочок становить при ФСГС I-II ст., що є результатом нефротичного синдрому, -  $9,4 \pm 0,8$  подоцитів/клубочок, при III-IV ст. -  $3,8 \pm 0,4$  подоцитів/клубочок ( $p < 0,01$ ) (рис. 3А). При ФСГС I-II ст., що є результатом ІgА нефропатії, -  $9,2 \pm 0,9$  подоцитів/клубочок, при III-IV ст. -  $3,2 \pm 0,3$  подоцитів/клубочок ( $p < 0,01$ ) (рис.3Б).



**Рис. 3. Кількісна характеристика пошкодження подоцитів при різних ступенях ФСГС, що розвивався в результаті нефротичного синдрому (А) та ІgА нефропатії (Б)**

Примітка: DAPI – візуалізація ядер, WT1 – імуністохімічне маркування подоцитів в тканині нирки, Merge - сумісне зображення, \* - клубочок.

Подоцити є високочутливими клітинами до ряду стимулів. Пошкоджені подоцити не можуть бути замінені новими клітинами і компенсація їх функцій можлива

тільки при гіпертрофії подоцитів, що залишились. Гіпертрофія підвищує їх вразливість та прискорює подальшу втрату цих клітин [11]. Виникає зниження кількості подоцитів, результатом чого є їх нездатність підтримувати нормальний структурно-функціональний стан фільтраційного бар'єра, що сприяє утворенню спайок між компонентами фільтраційного бар'єра та парієтальними клітинами капсули Боумена. Утворені спайки викликають потрапляння фільтрату в інтерстицій, а не в простір Боумена. Ультрафільтрат, що потрапив в інтерстицій, активує процеси запалення, стимулює активацію фібробластів, синтез колагена і в кінцевому результаті інтерстиційний фіброз. Поширення гломерулосклерозу, розширення його через сечовий полюс нефрона в бік відповідних каналців може призвести до відділення каналця від клубочка та формування атубулярних клубочків [6,12].

Серед можливих механізмів пошкодження подоцитів при прогресуванні ХЗН, що спричинене гломерулярними патологіями, є персистентний вплив протеїнурії, результатом чого є лізосомальне поглинання білків, що проходять через пошкоджений фільтраційний бар'єр, та пошкодження їх лізосомальними ферментами. Крім того, протеїнурія є потужним активатором апоптозу. Експозиція подоцитів до високих концентрацій білка діє як прискорювач їх загибелі. Втрата подоцитів супроводжується запаленням та активацією вивільнення адгезивних молекул, формуванням адгезій з капсулою Боумена та згодом - сегментарного склерозу і, нарешті, втрати всього нефрону [6,14]. Далі процес відбувається за механізмом "замкнутого кола" - втрата нефронів збільшує навантаження на решту нефронів, що викликає зростання швидкості клубочкової фільтрації, що є додатковим пошкоджуючим фактором. Таким чином, цикл починається знову.

За рахунок постійного потрапляння білка через пошкодження клубочкового фільтраційного бар'єра відбувається його постійний контакт з проксимально тубулярними клітинами та реабсорбція [12]. Велика частина цих білків потрапляє в систему лізосом. Вивільнення лізосомальних ферментів у цитоплазмі проксимально тубулярних клітин призводить до їх пошкодження. Крім того, дегенерація проксимально тубулярних клітин сприяє поширенню патологічного процесу і на інтерстицій [12,13].

Отримані нами результати свідчать про наявність залежного від ступеня ФСГС зниження кількості подоцитів у пацієнтів з нефротичним синдромом та ІgА нефропатією. При цьому дане порушення супроводжувалось зростанням експресії про-апоптозного фактора Вах в гломерулярному сегменті нефрона на ранніх стадіях прогресування ФСГС зі зміною тенденції в бік тубуло-інтерстиційного сегмента при III-IV ст. гломерулосклерозу.

Хронічні гломерулярні захворювання нирок прогресують в результаті запалення, рівень якого визначається стадією захворювання. Моноцити і/або макрофаги, що є клітинними ефекторами хронічного запалення, беруть участь в синтезі цитокінів. У відповідь на первинне пошкодження гіперекспресія макрофагами колоніестимулюючого фактора сприяє їх поширенню в пошкоджених тканинах [13]. Ці клітини посилюють синтез цитокінів в ділянках їх інфільтрації, що сприяє фіброзоутворенню при хронічному процесі. Останній є індуктором апоптозу [12,13]. Так, колаген I, фібронектин, що є компонентами фіброзного матеріалу клубочка, виступають в ролі індукторів сигнальних шляхів апоптозу. Крім того, окисні модифікації компонентів фіброзного матрикса, що виникають в результаті асоційованих з хронічним запаленням окисних пошкоджень, виступають в ролі індукторів апоптозу. Апоптоз клітин клубочка (мезангіальних, подоцитів, ендотеліальних клітин) при гломерулонефриті є взаємопов'язаним. Наприклад, апоптоз мезангіальних клітин може бути результатом порушення балансу активності про- та антиапоптозних факторів інших клітин клубочка.

Відомо, що протеїнурія при гломерулярних захворюваннях нирок сприяє розвитку тубулоінтерстиційних пошкоджень. Одним з механізмів пошкоджуючого впливу протеїнурії є надмірна реабсорбція білків клітинами проксимальних каналців, що може призвести до їх пошкодження і загибелі [12]. У відповідь на надмірну лізосомальну деградацію білків або інших токсичних сполук, присутніх в ультрафільтраті, проксимально-тубулярні клітини виробляють різні прозапальні і профібротичні молекули.

Високі концентрації білка в ультрафільтраті безпосередньо викликають апоптоз проксимально тубулярних клітин [8,12], що відіграє окрему роль в патогенезі прогресування втрати функції нирок при ХГН. У відповідь на надмірну лізосомальну деградацію білків або інших токсичних сполук, присутніх в ультрафільтраті, проксимально-тубулярні клітини виробляють різні прозапальні і профібротичні молекули. Інтерлейкін-8 (IL-8), фактор некрозу пухлини- $\alpha$  (ФНП- $\alpha$ ), ендотелін, TGF- $\beta$  і колаген [12, 13] сприяють розвитку проліферативних процесів, фіброзу. Початок інтерстиційного фіброзу характеризується інфільтрацією інтерстиція запальними клітинами, в основному макрофагами і Т-клітинами, які викликають активацію фіброblastів. Збільшення синтезу компонентів і ремоделювання позаклітинного матриксу призводить до його накопичення і фіброзу, що виступає в ролі активатора апоптозу [12].

Активованій в проксимально тубулярних клітинах апоптоз призводить до тубулярної атрофії, виникнення атубулярних клубочків. Наявність атубулярних клубоч-

ків визначає стан зміни функції нирок з одного боку та прогресування тубулоінтерстиційних пошкоджень, з іншого - до втрати функції нирок [15].

Отримані дані дають перспективу створення терапевтичних впливів, що можуть безпосередньо та опосередковано впливати на апоптоз. В першу чергу, це заходи, спрямовані на корекцію запалення, та терапевтичні впливи, що спрямовані на зниження альбумінурії АПФ.

## Висновки

1. Вперше виявлено кількісне зниження подоцитів при прогресуванні ФСГС, спричиненого нефротичним синдромом та IgA нефропатією.
2. Показано, що прогресування гломерулосклерозу при досліджених патологіях супроводжується зростанням активності про-антиапоптозного фактора Вах.
3. Виявлено залежність топічної експресії Вах від ступеня ФСГС, що свідчить про етапність розвитку гломерулярних та тубуло-інтерстиційних пошкоджень під впливом протеїнурії.
4. Дослідження молекулярних та клітинних механізмів розвитку гломерулосклерозу гломерулярних патологічних нирок є основою для створення нових терапевтичних підходів, спрямованих на зниження протеїнурії з метою прогресування гломерулярних та попередження виникнення тубуло-інтерстиційних пошкоджень, модуляторів молекулярних процесів, пов'язаних з запаленням.

## Література

1. Chevalier R., Forbes M. Generation and Evolution of Atubular Glomeruli in the Progression of Renal Disorders. *J Am Soc Nephrol* 2008; 19: 197-206.
2. Ruggenenti P., Perna A., Remuzzi G. Retarding progression of chronic renal disease: The neglected issue of residual proteinuria. *Kidney Int* 2003; 63: 2254-2261.
3. Eddy A.A. Molecular basis of renal fibrosis. *Pediatr Nephrol* 2000; 15: 290-301.
4. Hughes J., Savill J.S. Apoptosis in glomerulonephritis. *Current Opinion in Nephrology and Hypertension* 2005; 14: 389-395.
5. Le Hir M., Keller C., Eschmann V., Hnel B., Hosser H., Kriz W. Podocyte bridges between the tuft and Bowman's capsule: An early event in experimental crescentic glomerulonephritis. *J Am Soc Nephrol* 2001; 12: 2060-2071.
6. Shankland S.J. The podocyte's response to injury: role in proteinuria and glomerulosclerosis. *Kidney Int* 2006; 69(12): 2131-2147.
7. Susan Elmore. Apoptosis: A Review of Programmed Cell Death. *Toxicol Pathol* 2007; 35(4): 495-516.

8. Hughesa J., Savillb J.S. Apoptosis in glomerulonephritis. *Current Opinion in Nephrology and Hypertension* 2005; 14: 389–395.
9. Makino H., Sugiyama H., Kashihara N. Apoptosis and extracellular matrix–cell interactions in kidney disease. *Kidney Int* 2000; 58 (Suppl 77): 67–75.
10. Taylor R.C., Cullen S.P., Martin S.J. Apoptosis: controlled demolition at the cellular level. *Nat. Rev. Mol. Cell Biol* 2003; 9(3): 231–41.
11. Greka A., Mundel P. Cell Biology and Pathology of Podocytes. *Annual Review of Physiology* 2012. Published online.
12. Theilig F. Spread of glomerular to tubulointerstitial disease with a focus on proteinuria. *Annals of Anatomy* 2010; 192: 125–132.
13. Zoja C., Morigi M., Remuzzi G. Proteinuria and Phenotypic Change of Proximal Tubular Cells. *J Am Soc Nephrol* 2003; 14: 36–41.
14. Ortmann J., Amann K., Brandes R.P. Role of Podocytes for Reversal of Glomerulosclerosis and Proteinuria in the Aging Kidney After Endothelin Inhibition. *Hypertension* 2004; 44: 974-981.
15. Chevalier R.L., Forbes M.S. Generation and Evolution of Atubular Glomeruli in the Progression of Renal Disorders. *JASN* 2008; 19(2): 197-206.

**Відомості про авторів:**

Майданник В.Г. – академік НАМН України, д.м.н., проф., зав. кафедри педіатрії №4 Національного медичного університету імені О.О.

Богомольця; E-mail: maidannyk@gmail.com

Бурлака Є.А. – к.м.н., асистент кафедри педіатрії №4 Національного медичного університету імені О.О. Богомольця; Каролінський інститут, Стокгольм, Швеція; E-mail: evgenija.burlaka@rambler.ru

© В.Г. Майданник, Є.А. Бурлака, 2013