

УДК 616-092.19

МОРОЗОВ Ю.А., МАРЧЕНКО Т.В.

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Российский научный центр хирургии имени академика Б.В. Петровского» РАМН, г. Москва, Россия

## ПАТОФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ОСТРОГО ПОЧЕЧНОГО ПОВРЕЖДЕНИЯ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

**Резюме.** В обзоре литературы приводятся современные сведения о патофизиологических аспектах острого почечного повреждения. Рассматриваются вопросы участия в нем цитокинов, клеток иммунной системы, системы комплемента, медиаторов воспаления. Приведены экспериментальные данные по нефропротекции различными агентами.

**Ключевые слова:** острое почечное повреждение, патофизиология, нефропротекция.

Острое повреждение почек (ОПП) ассоциируется с увеличением заболеваемости и смертности, а также с удлинением времени пребывания в стационаре, повышением внутрибольничной летальности в 4,1 раза [26]. По данным многоцентрового исследования, среди 30 000 пациентов, находящихся в критическом состоянии, частота ОПП составила 5,7 %, и основными ее причинами были шок (в том числе септический — 47,5 %), большие хирургические вмешательства и гиповолемиа. При этом уровень смертности составил 60,3 % по сравнению с прогнозируемым в 45,6 %.

С точки зрения морфологии термин «острый тубулярный некроз» не является правильным, так как некрозы клеток почечных канальцев в чистом виде встречаются редко [9]. Морфологическими особенностями ОПП служат стирание и потеря границы проксимальных канальцев, пятнистость тубулярных клеток, фокальное расширение проксимальных и дистальных отделов канальцев, области клеточной регенерации. Зоны тубулярного некроза практически не определяются или встречаются только во внешней области медулярного слоя почек. Некроз клубочков может регистрироваться, только если основное заболевание клубочкового аппарата вызвало ОПП. В перитубулярных капиллярах определяются застой, повреждение клеток эндотелия, лейкоцитарная инфильтрация [18].

Почки человека получают около 25 % величины сердечного выброса, что способствует высокой скорости клубочковой фильтрации (СКФ), необходимой для регуляции жидкостного и электролитного баланса организма. Механизмами общей и местной ауторегуляции СКФ поддерживается на постоянном уровне даже при значительных коле-

баниях артериального давления. При физиологических условиях корковый слой почек, в котором содержится основная масса почечных клубочков, получает большую часть ренального кровотока, тогда как на мозговой слой его приходится только 10 % [24]. Несмотря на это, поддержание функционирования канальцев, особенно в толстой части восходящего отдела и извитом сегменте проксимальных канальцев, требует высокого уровня потребления кислорода. При ишемии кислородный баланс в канальцах поддерживается за счет снижения СКФ и уменьшения канальцевого транспорта растворенных веществ. Это приводит к генерации активных форм кислорода и повреждению эндотелия. Воспалительная реакция приводит к сосудистому переполнению, усилению гипоксии и повышает отрицательное воздействие токсических радикалов. Также отмечается усиление лейкоцит-эндотелиальных взаимодействий с увеличением экспрессии молекул межклеточной адгезии, таких как ICAM-1, P- и E-селектины, V<sub>β</sub>-1, что сопровождается проникновением нейтрофилов и макрофагов в гликокаликс из эндотелия [35].

С другой стороны, воспалительная реакция усиливает синтез профибротических цитокинов, таких как TGF-1 (transforming growth factor-1), которые вызывают трансформацию ренальных эпителиальных и эндотелиальных клеток в миофибробласты (так называемая эпителиальная мезенхимальная трансформация) с последующим развитием тубулоинтерстициального фиброза и атрофии [29]. Поэтому степень фиброза является лучшим гистопатологическим предиктором прогрессии ОПП к терминальной стадии почечной недостаточности.

Гипоксия также подавляет матричную деградацию через снижение экспрессии и активности

матричных металлопротеиназ, например коллагеновой металлопротеиназы-1 [17]. Однако только фиброза недостаточно, чтобы нарушить функцию почек. В экспериментах на животных не установлено прямой связи между снижением количества перитубулярных капилляров и развитием клубочкового или тубулоинтерстициального фиброза. Также выявлено, что после выздоровления от ишемического ОПП плотность перитубулярных капилляров достоверно снижается, что предполагает наличие постоянного гипоксического состояния почечной ткани [4].

Состояние гипоксии увеличивает транскрипцию генов, и главную роль в этом, как полагают, играет гипоксия-индуцируемый фактор (ГИФ) [33]. ГИФ является одним из транскрипционных факторов с основным доменом типа «спираль — петля — спираль» и состоит из  $\alpha$ - и  $\beta$ -субъединиц. При нормоксии  $\alpha$ -субъединица подвергается протеосомальной деградации через гидроксилирование пролина ГИФ-специфической пролилгидроксилазой, что приводит к связыванию белка Гиппеля — Линдау и дальнейшему разрушению через убиквитинпротеосомный путь. В состоянии гипоксии  $\alpha$ -субъединица ГИФ-1 не разрушается, она транслируется к ядру, где образует гетеродимер с  $\beta$ -субъединицей, и это сопровождается активацией в 100–200 раз генов, участвующих в ангиогенезе, эритропоэзе и энергетическом метаболизме [44].

Однако существуют противоречивые данные о роли ГИФ в развитии фиброза и прогрессировании хронической болезни почек. D.F. Higgins и др. (2009) показали, что у ГИФ-1- $\alpha$ -нокаутных мышей активация ГИФ-1 приводит к усилению транскрипции гена фактора роста соединительной ткани Stgf (connective tissue growth factor) [21]. ГИФ-1 играет важную роль в опухолевой стабилизации. При неопластическом росте отмечается увеличение расстояния для диффузии кислорода из капилляров в почечную ткань и, следовательно, развитие гипоксического состояния. При этом ГИФ-1 опосредует клеточный ответ в виде усиления ангиогенеза и анаэробного дыхания. В клетках почечной карциномы имеются диаллельные участки инактивации E3-убиквитинлигазы, ответственной за защиту от деградации ГИФ-1- $\alpha$ -субъединицы. ГИФ-2- $\alpha$ -субъединица, по-видимому, играет большую роль в развитии и прогрессировании почечно-клеточной карциномы, в то время как ГИФ-1- $\alpha$ -субъединица — солидных опухолей [20].

Расстройства внутритубулярной динамики включают канальцевую обструкцию, обратный ток жидкости и активацию обратной тубулогломерулярной связи. В норме канальцевая мембрана непроницаема для белка, за исключением протеина Хорсфалля — Тамма, который секретируется в толстой части восходящего канальца в виде мономера. При ОПП наблюдается повышение концентрации ионов натрия в просвете канальца, что

способствует полимеризации белка Хорсфалля — Тамма в гелеподобную субстанцию. Это приводит к закупорке канальца. Однако маловероятно, что только обструкцией можно объяснить тубулярную дисфункцию, так как форсированный диурез с использованием фуросемида или маннитола не влиял на смертность и скорость восстановления функции почек [8].

Повышенная концентрация ионов натрия воздействует на клетки плотного пятна (macula densa) и приводит к артериолярной вазоконстрикции через активацию A1-аденозиновых рецепторов, что результируется снижением СКФ [37]. Однако Н.Т. Lee и др. (2004) установили, что нокаут A1-аденозиновых рецепторов приводит к парадоксальному ухудшению ОПП, а экзогенная активация этих рецепторов носила защитный характер [28].

Кислородное голодание приводит к быстрой деградации аденозинтрифосфата (АТФ) до аденозиндифосфата и аденозинмонофосфата (АМФ). При длительно существующей ишемии АМФ метаболизируется до адениннуклеотидов и гипоксантина. Накопление гипоксантина способствует генерации активных форм кислорода. Адениннуклеотиды свободно диффундируют из клетки, и их истощение препятствует повторному синтезу АТФ при восстановлении нормального кровотока. Однако использование экзогенных адениннуклеотидов или тироксина, который повышает синтез митохондриальной АТФ, не привело к положительным результатам у пациентов с ОПП [1].

Уменьшение концентрации АТФ приводит к уменьшению секвестрации кальция в эндоплазматической сети, а также снижению экстррузии цитозольного кальция в экстрацеллюлярное пространство, что результируется значительным увеличением внутриклеточного кальция после ОПП и приводит к активации протеиназ и фосфолипаз с разрушением цитоскелета. Также повышение цитозольного кальция в значительной мере увеличивает синтез кальцийзависимых белков, таких как аннексин А2 и S100A6, которые играют важную роль в клеточной пролиферации во время реперфузии, как было показано в экспериментах на животных [10]. Метаанализ, проведенный I.R. Shilliday и др. (2004), показал, что использование блокаторов кальциевых каналов обеспечивало некоторую защиту от повреждения при трансплантации почек [39], однако их эффективность при других состояниях, сопровождающихся ишемией почек, не доказана.

В настоящее время имеется большое количество данных о роли активных форм кислорода в патогенезе ОПП. При реперфузии переход гипоксантина в ксантин генерирует перекись водорода и супероксид-ион. В присутствии ионов железа пероксид водорода обладает высокой реакционной способностью. Одновременно ишемия стимулирует образование NO-синтетазы в клетках почечных

канальцев, и NO, взаимодействуя с супероксид-ионом, образует пероксинитрат, который приводит к клеточному повреждению через нитрозилирование цитоплазматических белков, перекисное окисление липидов, повреждение ДНК и индукцию апоптоза. J. Himmelfarb и др. (2004) установили резкое увеличение уровня окислительного стресса у больных с острой почечной недостаточностью, о чем свидетельствовало истощение белковых тиолов и повышение образования карбонильных соединений [22]. В эксперименте некоторые вещества, которые способны удалять активные формы кислорода (например, супероксиддисмутаза, каталаза), защищают от ишемического ОПП, но не получено убедительных данных об их эффективности у человека.

Существует как минимум два механизма, защищающих почки от токсического действия ионов железа. Первый — это наличие у человека апотрансферрина, железосвязывающего белка, который уменьшает образование почечного супероксид-иона [14]. Апотрансферрин успешно используется в клинике для снижения уровня редокс-активного железа у пациентов с трансплантацией стволовых клеток при гематологических заболеваниях [47]. Второй — нейтрофильный желатиназо-ассоциированный липокалин, или липокалин-2, который обладает протективным к ишемическому повреждению почек, а также бактериостатическим эффектами [32].

Истощение клеточной АТФ приводит к быстрому разрушению цитоскелета и перераспределению актина из апикальной области и микроворсинок в цитоплазму [30]. Последующие изменения в микроструктуре приводят к образованию свободной плавающей внеклеточных пузырьков. Белковые слепки и пузырьки, содержащие актин и актиндеполимеризующий фактор (АДФ/кофилин), были обнаружены в моче человека и животных при ОПП. АДФ/кофилин является цитозольным белком, который обычно содержится в виде неактивной фосфорилированной формы сигнального белка Rh0-ГТФазы. В культуре клеток почечного канальца истощение пула АТФ приводит к инактивации Rh0-ГТФазы и последующей активации и перемещению АДФ/кофилина к поверхности мембраны клетки и образованных мембраной пузырьков [3]. Истощение актистабилизирующих белков тропомиозина и эзрина также активирует АДФ/кофилин и, следовательно, сопровождается разрушением актина, что, в свою очередь, сопровождается нарушением структуры цитоскелета. Активация АДФ/кофилина также может индуцировать апоптоз, вызывая высвобождение цитохрома С, что усиливает внутриклеточное повреждение.

Ишемия приводит к разрушению по крайней мере двух групп белков базальной мембраны — Na,K-АТФазы и интегринов. В норме Na,K-АТФаза соединяется с белками спектриновой основы цитоскелета базолатерального домена

через адаптерный белок анкирин. В культуре клеток канальца почек человека и животных ишемия приводит к обратимым накоплениям внутриклеточных неспособных клеток Na,K-АТФазы, анкирина и спектринов. Гиперфосфорилирование анкирина с последующим отщеплением спектринового компонента от Na,K-АТФазы при почечной ишемии сопровождается активацией таких протеаз, как кальпаин [38]. Патологическими последствиями потери базолатеральной Na,K-АТФазы являются невозможность реабсорбции ионов натрия в проксимальных канальцах, увеличение фракциональной экскреции натрия, которая является одним из лабораторных диагностических критериев ОПП.

В норме  $\beta_1$ -интегрины располагаются в базальной части, где они служат для обеспечения межклеточной адгезии через основной интегриновый рецептор Arg-Gly-Asp-RGD. Ишемическое повреждение приводит к перераспределению интегринов в апикальную область и сближению клеток в просвет канальца. Введение синтетического RGD сопровождается уменьшением интратубулярной обструкции при ОПП [23]. Исследования показали, что активация  $\beta_1$ -интегринов также имеет решающее значение для поддержания целостности эпителия канальцев. Доишемическое внутривенное введение моноклональных антител против активированных  $\beta_1$ -интегринов (HUTS-21) сопровождается сохранением гистологической структуры и функционального состояния межклеточных взаимодействий и уменьшением воспалительной реакции.

Эксперименты на животных и исследования в клинике свидетельствуют, что повреждение при ишемии клеток почечных канальцев разрешается тремя путями. Большинство клеток остается жизнеспособными, причем при этом возможно или полное отсутствие их травмы, или повреждение не является летальным, и клетки проходят восстановление [11]. Гибель эндотелиоцитов также реализуется через два основных патофизиологических механизма. Первый механизм — некроз, который характеризуется хаотическим течением, потерей целостности мембран клеток, цитоплазматическим отеком и цитоплазматической фрагментацией. Другой механизм — апоптоз, протекает более длительно и для него свойственны фрагментация ДНК, уменьшение объема и вакуолизация цитоплазмы и ядра, постепенное разрушение клеточной мембраны до апоптотных телец, которые выводятся путем фагоцитоза [25]. При ОПП эти две формы клеточной гибели могут сочетаться.

Однако, несмотря на то, что апоптоз является основным механизмом гибели клеток почечных канальцев при ОПП, существует несколько спорных моментов относительно вклада апоптоза в ОПП [45]. Во-первых, при апоптозе происходит гибель лишь 3–5 % клеток, что явно недостаточно

для развития тяжелых ренальных нарушений. Вторых, апоптоз чаще встречается в дистальных, в то время как некроз — в проксимальных канальцах. В-третьих, апоптоз можно рассматривать как физиологический процесс, который удаляет поврежденные клетки и, следовательно, может быть полезным для органа и организма в целом [12]. Однако после ишемического ОПП апоптоз протекает в два этапа: первый начинается через 6–12 часов после повреждения и достигает пика в течение 3 дней. В эту фазу происходит нарушение функций в первую очередь здоровых клеток, что сопровождается развитием почечной дисфункции. Второй этап наступает примерно через 7 дней, и его роль заключается в удалении отмерших и поврежденных клеток и, следовательно, в восстановлении функции ренального канальца.

Ингибирование апоптоза является перспективным методом профилактики и лечения при ишемическом ОПП. В настоящее время применение этих препаратов исследовано в основном только на животных, и они проявили наибольшую эффективность при введении до ишемической травмы. В настоящее время проходит клинические испытания общий ингибитор каспаз IDN-6556 при трансплантации печени у человека, который показал хорошие результаты в предотвращении ишемической травмы при пересадке легких и печени у лабораторных животных [34].

Также предварительное введение эритропоэтина способствует структурной и функциональной защите клеток канальцев, торможению апоптоза и регуляции антиапоптотического ядерного фактора транскрипции NF- $\kappa$ B [42]. Однако ингибирование NF- $\kappa$ B для уменьшения ишемического ОПП возможно путем уменьшения транскрипции провоспалительных факторов.  $\alpha_1$ -кислый гликопротеин, миноциклин, агонисты A<sub>1</sub>-аденозиновых рецепторов,  $\beta$ -лиганд рецептора активатора пролиферации пероксисом, индукторы белков теплового шока, ингибитор поли(АДФ-рибоза)-полимеразы — все эти вещества в эксперименте показали эффективность функциональной защиты при ишемическом ОПП с угнетением процессов апоптоза и воспаления [27].

Неповрежденные клетки после ишемического ОПП начинают регенерировать. Маркером этого процесса являются дедифференциация эпителиоцитов и синтез ими виментина [5]. На следующем этапе синтезируются регуляторные гены, которые кодируют различные факторы роста: IGF-1, HGF и др. В дальнейшем клетки экспрессируют факторы дифференциации, такие как молекулы NCAM, остеопонтин, проходят фазу повторной дифференцировки до нормального, биполярного эндотелиоцита. В этих процессах важную роль играет липокалин-2, фактор ингибирования лейкозов, факторы транскрипции ETS-1 и Wnt-4.

Ишемия также приводит к увеличению эндотелиальной экспрессии различных молекул адге-

зии, которые повышают взаимодействие лейкоцитов с эндотелиоцитами, например ICAM-1, P- и E-селектинов. Несмотря на то, что предварительная обработка моноклональными антителами против ICAM-1 у мышей приводила к снижению ОПП, испытания на людях при пересадке трупной почки не выявили данного протективного эффекта [18]. Дальнейшие исследования показали, что ведущим компонентом в развитии ОПП является не эндотелиальный, а тромбоцитарный P-селектин. Возможные механизмы повреждения при этом включают в себя: 1) адгезию тромбоцитов к эндотелию с последующим прилипанием лейкоцитов; 2) адгезию тромбоцитов на нейтрофилах и закупорку этими агрегатами мелких перитубулярных капилляров [41]. Эти нарушения коагуляции в сочетании с изменениями в активности тканевого активатора плазминогена и ингибитора активатора плазминогена типа 1 в почках сопровождаются отложением фибриновых депозитов, которые обнаруживаются при гистологическом исследовании почечных сосудов после ишемического ОПП [36].

Воспалительная реакция играет важную роль в ишемическом ОПП. Эндотелиальная дисфункция значительно усиливается генерацией большого количества медиаторов воспалительного ответа — провоспалительных цитокинов (TNF- $\alpha$ , ИЛ-6, ИЛ-1 $\beta$ , TGF- $\beta$ ) и цитокинов хемотаксиса (MCP-1, ИЛ-8, RANTES). Установлено, что плазменные уровни ИЛ-6 и ИЛ-8 ассоциируются с уровнем смертности у пациентов с ОПП, а концентрация CXCR-3-связывающих хемокинов в моче — с развитием ОПП после трансплантации почки [40]. Главным компонентом провоспалительного ответа является толл-подобный рецептор-2 (TLR-2).

Нейтрофилы являются первыми из лейкоцитов, которые определяются в почках после ишемического ОПП. Нейтропения или использование антинейтрофильных антител приводят к частичной функциональной защите почек при ишемии, однако этот эффект не характерен для человека. Макрофаги также способны накапливаться в канальцах почек, как было показано на животных моделях, и этот процесс регулируется MCP-1 и индукцией рецептора CCR2 на макрофагах [43]. Также при ишемическом ОПП обнаруживаются Т-клетки. Нокаут по CD4/CD8 у мышей в эксперименте приводил к защите почек от ишемии, а введение «дикого» типа Т-клеток сопровождалось ОПП [4]. При этом установлено, что роль Т-клеток при ОПП неоднозначна из-за наличия защитных (Th2-фенотип) и повреждающих (Th1-фенотип) Т-клеток. Роль В-клеток в ОПП пока до конца не установлена. У мышей с дефицитом В-клеток отмечается повышенная устойчивость почек к ишемическому повреждению по сравнению с «диким» типом животных, несмотря на одинаковую ренальную инфильтрацию нейтрофилами и Т-клетками [7].

Активация системы комплемента при ишемическом ОПП влечет усиление воспалительной реакции. По сравнению с другими органами, в которых при ишемии-реперфузии система комплемента активируется по классическому пути, установлено, что в почках этот процесс протекает по альтернативному пути, а также по пути маннозосвязывающего лектина [31].

Ранее считалось, что конечным активным компонентом системы комплемента является C5b, однако сейчас установлена преобладающая роль C5a-компонента [2]. C5a является мощным хемотаксисом для нейтрофилов, моноцитов и Т-клеток. В почках рецептор к C5a-компоненту локализуется в проксимальных канальцах и на интерстициальных макрофагах [16]. Предварительное пероральное использование активных низкомолекулярных антагонистов C5a-рецепторов в эксперименте приводило к существенному уменьшению гистологических и функциональных нарушений в почках при ОПП [13].

Другим способом снижения повреждающего действия ишемического ОПП является использование веществ, которые модулируют воспалительные реакции и могут обеспечить ренальную защиту. Например, экспериментальное введение ИЛ-10, мощного противовоспалительного цитокина, обеспечивало нефропротекцию путем ингибирования синтеза цитокинов Th1-клетками [15]. Аналогичным действием обладают моноклональные антитела против провоспалительного ИЛ-6. Использование статинов сопровождается не только уменьшением уровня холестерина, но и противовоспалительным эффектом, снижением генерации активных форм кислорода, стимулированием образования NO эндотелием, что может быть полезным при защите почек от ишемии/реперфузии. Меланостимулирующий гормон также способен оказывать защитное действие при ишемическом ОПП путем ингибирования генов, которые вызывают воспалительные и цитотоксические повреждения почек, а также усиливает протективный эффект эритропоэтина даже при приеме внутрь после ишемии почек [19].

Таким образом, патофизиологические аспекты острого ренального повреждения достаточно многогранны, однако их необходимо иметь в виду при развитии нарушений функции почек у больных, перенесших кардиохирургическую операцию.

**Авторы уведомляют об отсутствии каких-либо конфликтов интересов.**

## Список литературы

1. Acker C.G., Singh A.R., Flick R.P. et al. A trial of thyroxine in acute renal failure // *Kidney Int.* — 2000. — Vol. 57. — P. 293-298.
2. Arumugam T.V., Shiels I.A., Woodruff T.M. et al. The role of the complement system in ischemia-reperfusion injury // *Shock.* — 2004. — Vol. 21. — P. 401-409.
3. Ashworth S.L., Southgate E.L., Sandoval R.M. et al. ADF/cofilin mediates actin cytoskeletal alterations in LLC-PK cells

during ATP depletion // *Am. J. Physiol. Renal Physiol.* — 2003. — Vol. 284. — P. F852-F862.

4. Basile D.P., Donohoe D., Roethe K., Osborn J.L. Renal ischemic injury results in permanent damage to peritubular capillaries and influences long-term function // *Am. J. Physiol. Renal Physiol.* — 2001. — Vol. 281. — P. F887-F899.

5. Bonventre J.V. Dedifferentiation and proliferation of surviving epithelial cells in acute renal failure // *J. Am. Soc. Nephrol.* — 2003. — Vol. 14. — P. 855-861.

6. Burne M.J., Daniels F., El Ghandour A. et al. Identification of the CD4(+) T cell as a major pathogenic factor in ischemic acute renal failure // *J. Clin. Invest.* — 2001. — Vol. 108. — P. 1283-1290.

7. Burne-Taney M.J., Ascon D.B., Daniels F. et al. B cell deficiency confers protection from renal ischemia reperfusion injury // *J. Immunol.* — 2003. — Vol. 171. — P. 3210-3215.

8. Cantarovich F., Rangoonwala B., Lorenz H. et al. High-dose furosemide in acute renal failure study group: High-dose furosemide for established ARF: A prospective, randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter trial // *Am. J. Kidney Dis.* — 2004. — Vol. 44. — P. 402-409.

9. Castaneda M.P., Swiatecka-Urban A., Mitsnefes M.M. et al. Activation of mitochondrial apoptotic pathways in human renal allografts following ischemia-reperfusion // *Transplantation.* — 2003. — Vol. 76. — P. 50-54.

10. Cheng C.W., Rifai A., Ka S.M. et al. Calcium-binding proteins annexin A2 and S100A6 are sensors of tubular injury and recovery in acute renal failure // *Kidney Int.* — 2005. — Vol. 68. — P. 2694-2703.

11. Dagher P.C. Apoptosis in ischemic renal injury: Roles of GTP depletion and p53 // *Kidney Int.* — 2004. — Vol. 66. — P. 506-509.

12. Damianovich M., Ziv I., Heyman S.N. et al. ApoSense: A novel technology for functional molecular imaging of cell death in models of acute renal tubular necrosis // *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging.* — 2006. — Vol. 33. — P. 281-291.

13. de Vries B., Kohl J., Leclercq W.K. et al. Complement factor C5a mediates renal ischemia-reperfusion injury independent from neutrophils // *J. Immunol.* — 2003. — Vol. 170. — P. 3883-3889.

14. de Vries B., Walter S.J., Bonsdorff L.V. et al. Reduction of circulating redox-active iron by apotransferrin protects against renal ischemia-reperfusion injury // *Transplantation.* — 2004. — Vol. 77. — P. 669-675.

15. Deng J., Kohda Y., Chiao H. et al. Interleukin-10 inhibits ischemic and cisplatin-induced acute renal injury // *Kidney Int.* — 2001. — Vol. 60. — P. 2118-2128.

16. Fayyazi A., Scheel O., Werfel T. et al. The C5a receptor is expressed in normal renal proximal tubular but not in normal pulmonary or hepatic epithelial cells // *Immunology.* — 2000. — Vol. 99. — P. 38-45.

17. Fine L.G., Norman J.T. Chronic hypoxia as a mechanism of progression of chronic kidney diseases: from hypothesis to novel therapeutics // *Kidney Int.* — 2008. — Vol. 74. — P. 867-872.

18. Friedewald J.J., Rabb H. Inflammatory cells in ischemic acute renal failure // *Kidney Int.* — 2004. — Vol. 66. — P. 486-490.

19. Gong H., Wang W., Kwon T.H. et al. EPO and alpha-MSH prevent ischemia/reperfusion-induced down-regulation of AQP5 and sodium transporters in rat kidney // *Kidney Int.* — 2004. — Vol. 66. — P. 683-695.

20. Heddleston J.M., Li Z., Lathia J.D. et al. Hypoxia inducible factors in cancer stem cells // *Br. J. Cancer.* — 2010. — Vol. 102. — P. 789-795.

21. Higgins D.F., Kimura K., Bernhardt W.M. et al. Hypoxia promotes fibrogenesis in vivo via HIF-1 stimulation of epithelial-to-mesenchymal transition // *J. Clin. Invest.* — 2007. — Vol. 117. — P. 3810-3820.

22. Himmelfarb J., McMonagle E., Freedman S. et al. The PICARD Group: Oxidative stress is increased in critically ill patients with acute renal failure // *J. Am. Soc. Nephrol.* — 2004. — Vol. 15. — P. 2449-2456.

23. Horton M.A. Arg-Gly-Asp (RGD) peptides and peptidomimetics as therapeutics: Relevance for renal diseases // *Exp. Nephrol.* — 1999. — Vol. 7. — P. 178-184.

24. Janssen W.M., Beekhuis H., de Bruin R. et al. Noninvasive measurement of intrarenal blood flow distribution: kinetic model of

renal <sup>125</sup>I-hippuran handling // *Am. J. Physiol.* — 1995. — Vol. 269. — P. F571-F580.

25. Kaushal G.P., Basnakian A.G., Shah S.V. Apoptotic pathways in ischemic acute renal failure // *Kidney Int.* — 2004. — Vol. 66. — P. 500-505.

26. Lanugos O., Wald R., O'Bell J.W. et al. Epidemiology and outcomes of acute renal failure in hospitalized patients: a national survey // *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* — 2006. — Vol. 1. — P. 43-51.

27. Lee H.T., Gallos G., Nasr S.H., Emala C.W. A1 adenosine receptor activation inhibits inflammation, necrosis, and apoptosis after renal ischemia-reperfusion injury in mice // *J. Am. Soc. Nephrol.* — 2004. — Vol. 15. — P. 102-111.

28. Lee H.T., Xu H., Nasr S.H. et al. A1 adenosine receptor knockout mice exhibit increased renal injury following ischemia and reperfusion // *Am. J. Physiol. Renal Physiol.* — 2004. — Vol. 286. — P. F298-F306.

29. Liu Y. New insights into epithelial-mesenchymal transition in kidney fibrosis // *J. Am. Soc. Nephrol.* — 2010. — Vol. 21. — P. 212-222.

30. Molitoris B.A. Actin cytoskeleton in ischemic acute renal failure // *Kidney Int.* — 2004. — Vol. 66. — P. 871-883.

31. Moller-Kristensen M., Wang W., Ruseva M. et al. Mannan-binding lectin recognizes structures on ischaemic perfused mouse kidneys and is implicated in tissue injury // *Scand. J. Immunol.* — 2005. — Vol. 61. — P. 426-434.

32. Mori K., Lee H.T., Rapoport D. et al. Endocytic delivery of lipocalin-siderophore-iron complex rescues the kidney from ischemia-reperfusion injury // *J. Clin. Invest.* — 2005. — Vol. 115. — P. 610-621.

33. Nangaku M. Chronic hypoxia and tubulointerstitial injury: a final common pathway to endstage renal failure // *J. Am. Soc. Nephrol.* — 2006. — Vol. 17. — P. 17-25.

34. Quadri S.M., Segall L., de Perrot M. et al. Caspase inhibition improves ischemia-reperfusion injury after lung transplantation // *Am. J. Transplant.* — 2005. — Vol. 5. — P. 292-299.

35. Rehm M., Bruegger D., Christ F. et al. Shedding of the endothelial glycocalyx in patients undergoing major vascular surgery

with global and regional ischemia // *Circulation.* — 2007. — Vol. 116. — P. 1896-1906.

36. Roelofs J.J., Rouschop K.M., Leemans J.C. et al. Tissue-type plasminogen activator modulates inflammatory responses and renal function in ischemia reperfusion injury // *J. Am. Soc. Nephrol.* — 2006. — Vol. 17. — P. 131-140.

37. Schnermann J., Homer W. Smith Award lecture. The juxtaglomerular apparatus: From anatomical peculiarity to physiological relevance // *J. Am. Soc. Nephrol.* — 2003. — Vol. 14. — P. 1681-1694.

38. Schrier R.W., Wang W., Poole B., Mitra A. Acute renal failure: Definitions, diagnosis, pathogenesis, and therapy // *J. Clin. Invest.* — 2004. — Vol. 114. — P. 5-14.

39. Shilliday I.R., Sherif M. Calcium channel blockers for preventing acute tubular necrosis in kidney transplant recipients // *Cochrane Database Syst. Rev.* — 2004. — Vol. 1. — P. CD003421.

40. Simmons E.M., Himmelfarb J., Sezer M.T. et al. PICARD Study Group: Plasma cytokine levels predict mortality in patients with acute renal failure // *Kidney Int.* — 2004. — Vol. 65. — P. 1357-1365.

41. Singbartl K., Ley K. Leukocyte recruitment and acute renal failure // *J. Mol. Med.* — 2004. — Vol. 82. — P. 91-101.

42. Spandou E., Tsouchnikas I., Karkavelas G. et al. Erythropoietin attenuates renal injury in experimental acute renal failure ischaemic/reperfusion model // *Nephrol. Dial. Transplant.* — 2006. — Vol. 21. — P. 330-336.

43. Sung F.L., Zhu T.Y., Au-Yeung K.K., Siow Y.L. Enhanced MCP-1 expression during ischemia/reperfusion injury is mediated by oxidative stress and NF-kappaB // *Kidney Int.* — 2002. — Vol. 62. — P. 1160-1170.

44. Tanaka T., Nangaku M. The role of hypoxia, increased oxygen consumption, and hypoxia-inducible factor-1 alpha in progression of chronic kidney disease // *Curr. Opin. Nephrol. Hypertens.* — 2010. — Vol. 19. — P. 43-50.

45. Villanueva S., Cespedes C., Vio C.P. Ischemic acute renal failure induces the expression of a wide range of nephrogenic proteins // *Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol.* — 2005. — Vol. 290. — P. R861-R870.

Получено □

Морозов Ю.О., Марченко Т.В.

Федеральна державна бюджетна установа «Російський науковий центр хірургії імені академіка Б.В. Петровського» РАМН, Москва, Росія

## ПАТОФІЗІОЛОГІЧНІ АСПЕКТИ ГОСТРОГО НИРКОВОГО ПОШКОДЖЕННЯ (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ)

**Резюме.** В огляді літератури наводяться сучасні відомості про патофізіологічні аспекти гострого ниркового пошкодження. Розглядаються питання участі в ньому цитокінів, клітин імунної системи, системи комплементу, медіаторів запалення. Наведено експериментальні дані з нефропротекції різними агентами.

**Ключові слова:** гостре ниркове пошкодження, патофізіологія, нефропротекція.

Morozov Yu.A., Marchenko T.V.

Federal State Budgetary Institution «Russian Scientific Center of Surgery named after academician B.V. Petrovsky» of Russian Academy of Medical Sciences, Moscow, Russia

## PATHOPHYSIOLOGICAL ASPECTS OF ACUTE RENAL INJURY (LITERATURE REVIEW)

**Summary.** The review of literature provides information on the current pathophysiological aspects of acute renal injury. The issues of participation of cytokines, immune system cells, the complement system, inflammatory mediators are considered. Experimental data on nephroprotection of different agents are presented.

**Key words:** acute kidney injury, pathophysiology, nephroprotection.