

© О.Б.Кузьмин, 2015
УДК [611/611-002-036/12-004+616.61-002.17]-02

О.Б. Кузьмин¹

ХРОНИЧЕСКАЯ БОЛЕЗНЬ ПОЧЕК: МЕХАНИЗМЫ РАЗВИТИЯ И ПРОГРЕССИРОВАНИЯ ГИПОКСИЧЕСКОГО ГЛОМЕРУЛОСКЛЕРОЗА И ТУБУЛОИНТЕРСТИЦИАЛЬНОГО ФИБРОЗА

¹Кафедра фармакологии Оренбургского государственного медицинского университета, Россия

O.B. Kuzmin¹

CHRONIC KIDNEY DISEASE: MECHANISMS OF HYPOXIC GLOMERULOSCLEROSIS AND TUBULOINTERSTITIAL FIBROSIS DEVELOPMENT AND PROGRESSION

¹ Department of pharmacology Orenburg State Medical University, Russia

РЕФЕРАТ

В обзоре обобщаются современные данные о причинах хронической тканевой гипоксии, возникающей в почках при хронической болезни почек (ХБП), и механизмах развития и прогрессирования гипоксического гломерулосклероза и тубулоинтерстициального фиброза. Причины хронической почечной гипоксии связаны с нарушением доставки, потребления и артериовенозного шунтирования кислорода в корковом слое почки. Ведущее значение среди них имеют гипоперфузия постгломерулярной капиллярной сети, обусловленная склеротическим повреждением клубочков и потерей постгломерулярных капилляров, и развитие локального оксидативного/нитрозативного стресса, увеличивающего потребление кислорода клетками почечной ткани. Дополнительными факторами риска являются анемия и гипоксемия, которые включаются в механизм формирования нефропатии у больных с ХБП с выраженной ХСН. Под влиянием хронической тканевой гипоксии в подоцитах и эпителиальных клетках проксимальных канальцев экспрессируется ядерный транскрипционный фактор HIF-1 α , который запускает внутриклеточные сигнальные пути, ведущие к эпителиально-мезенхимальной трансформации этих клеток в клетки профибротического фенотипа и ускоряющие процессы склеротического повреждения клубочков и тубулоинтерстициальной ткани. Выяснение причин возникновения хронической почечной гипоксии и механизмов, лежащих в основе развития и прогрессирования гипоксического гломерулосклероза и тубулоинтерстициального фиброза, позволит подойти к разработке новых подходов к нефропротективной терапии ХБП.

Ключевые слова: хроническая болезнь почек, почечная тканевая гипоксия, гломерулосклероз, тубулоинтерстициальный фиброз.

ABSTRACT

The review summarized recent data on the causes of chronic tissue hypoxia that occurs in kidneys in CKD and the mechanisms of development and progression of hypoxic glomerulosclerosis and tubulointerstitial fibrosis. Causes of chronic renal hypoxia are associated with the failure of the oxygen delivery, consumption, and arteriovenous shunting in renal cortical layer. The leading role among them have hypoperfusion of postglomerular capillary network due to the sclerotic glomerular injury and postglomerular capillaries loss, and local oxidative/nitrozative stress development, which increases oxygen consumption by kidney tissue cells. Additional risk factors which contribute to chronic renal hypoxia are anemia and hypoxemia, which are included in the mechanism of nephropathy formation in CKD patients with severe CHF. Nuclear transcription factor HIF-1 α is expressed in podocytes and epithelial cells of proximal tubules influenced by chronic tissue hypoxia. This factor initiates intracellular signal pathways leading to epithelial-mesenchymal transformation of these cells into profibrotic phenotype cells and accelerating the processes of glomeruli and tubulointerstitial tissue sclerotic injury. Elucidation of the causes of chronic renal hypoxia and the mechanisms underlying the development and progression of hypoxic glomerulosclerosis and tubulointerstitial fibrosis will go to development new approaches to CKD renoprotective therapy.

Key words: chronic kidney disease, renal tissue hypoxia, glomerulosclerosis, tubulointerstitial fibrosis.

Хроническая гипоксия почечной ткани, обусловленная потерей околоканальцевых капилляров, является одним из основных факторов тубулоин-

терстициального повреждения и рассматривается сейчас как общий конечный патогенетический путь, который, ускоряя процессы канальцевой атрофии и интерстициального фиброза, ведет к переходу хронической болезни почек (ХБП) в ее терминальную стадию [1, 2]. В последнее время

Кузьмин О.Б. 460000, г. Оренбург, пр. Парковый, д. 7. ГБОУ ВПО ОрГМУ Минздрава России, кафедра фармакологии. Тел.: (3532) 77-49-66, E-mail: kuzmin.orma@mail.ru

становится очевидным, что причины, вызывающие хроническую почечную гипоксию, более разнообразны и не ограничиваются нарушением постгломерулярной микроциркуляции. Появились также данные о том, что хроническая гипоксия почек участвует не только в процессах прогрессирования почечного фиброза, но и в его иницировании, включая формирование и последующее развитие склеротического повреждения клубочков. Выяснение механизмов, лежащих в основе гипоксического повреждения клубочков и тубулоинтерстициальной ткани, имеет существенное значение как для углубления современных представлений о роли хронической тканевой гипоксии в патогенезе различных типов нефропатий, так и для разработки новых подходов к нефропротективной лекарственной терапии ХБП.

В обзоре рассматриваются данные о причинах развития хронической почечной гипоксии у больных с ХБП и современные представления о патогенетических механизмах, участвующих в формировании и прогрессировании гипоксического гломерулосклероза и тубулоинтерстициального фиброза.

Причины хронической гипоксии почек

Локальное напряжение кислорода (pO_2) в коре почки определяется взаимодействием трех основных процессов, контролирующих уровень оксигенации почечной ткани: доставкой кислорода по артериальной капиллярной сети к клеткам-мишеням, его потреблением, связанным, главным образом, с расходами на энергетическое обеспечение реабсорбции натрия в нефроне, и прегломерулярным артериовенозным шунтированием [3, 4], которое удаляет избыточное количество кислорода из артериальной в венозную циркуляцию в условиях превышения доставки кислорода метаболическим потребностям почки. Благодаря этому величина pO_2 в корковом слое в пределах физиологических колебаний почечного кровотока поддерживается на относительно постоянном уровне [5, 6]. Повреждение и/или нарушение у больных с ХБП механизмов, лежащих в основе этих регуляторных процессов, сопровождается развитием локальной гипоксии почечной ткани [4].

Снижение доставки кислорода

Главными причинами тканевой гипоксии, возникающей в почке при ХБП, являются нарастающее по мере развития гломерулосклероза снижение объема крови, поступающей в постгломерулярную капиллярную сеть, и дисфункция эндотелия постгломерулярных капилляров, которые нарушают оксигенацию почечной ткани и ускоряют процессы ее фибротического перерождения [1, 7].

Предполагается, что ведущую роль в этих патологических процессах играют гипоперфузия, потеря и последующее разрежение постгломерулярной капиллярной сети, возникающие вследствие фибропластических изменений клубочков. Потере интерстициальных капилляров способствуют эндотелиальная дисфункция сосудов и связанное с ней нарушение процессов компенсаторного ангиогенеза, которое развивается в ответ на снижение продукции VEGF (сосудистого эндотелиального фактора роста) и гиперэкспрессию в ткани почек антиангиогенного фактора TSP-1 (тромбоспондин-1) [8, 9].

Результаты, полученные в клинических исследованиях у больных с диабетической нефропатией, хроническим интерстициальным нефритом и другими заболеваниями почек, подтверждают, что между площадью околоканальцевых капилляров, оцениваемой по данным биопсии коркового вещества, уровнем креатинина в сыворотке крови и клиническими исходами существует отрицательная корреляционная связь [10]. Наличие гипоперфузии и морфологически выраженных изменений постгломерулярных капилляров, сопровождающихся гипоксическим повреждением тубулоинтерстициальной ткани, показано в многочисленных модельных экспериментах, включая стеноз почечной артерии [11], экспериментальный гломерулонефрит [12] и терминальную почечную недостаточность, возникающую у животных с субтотальной нефрэктомией [13, 14].

Ряд данных свидетельствуют о том, что гипоксия почечной ткани может развиваться и без предшествующей потери постгломерулярных капилляров. В этом случае ее главной причиной является, по-видимому, избыточная активность ренин-ангиотензиновой системы (РАС), которая не только ограничивает доставку кислорода в ткань почки благодаря своему выраженному сосудосуживающему действию, но и способствует развитию в канальцевых клетках оксидативного стресса [15], повышающего потребление кислорода клеточными митохондриями. Назначение в этих условиях ингибиторов АПФ или антагонистов AT_1 -ангиотензиновых рецепторов улучшает оксигенацию ткани почек и увеличивает в ней уровень pO_2 [16]. В комплекс факторов, вызывающих гипоксическое повреждение клеток проксимальных канальцев (ПК), включаются также их гипертрофия, избыточная продукция и увеличение объема внеклеточного матрикса, которые ограничивают поступление кислорода к канальцевым клеткам, нарушая процесс его диффузии из постгломерулярных капилляров [5].

Неблагоприятное влияние на доставку кислорода в почечную ткань оказывает анемический синдром, который встречается у 47,7% лиц в общей популяции пациентов с ХБП и в 65% случаев среди додиализных больных с ХБП С5 стадией [17]. Особенно часто анемия наблюдается у больных с хронической сердечной недостаточностью (ХСН) с ХБП С3-5 стадией, среди которых распространенность достигает 53,6% [18]. Анемичные пациенты с ХБП характеризуются не только повышенным риском сердечно-сосудистых осложнений, обусловленным склонностью к системной гипотонии и рефлекторной активацией симпатико-адреналовой и ренин-ангиотензин-альдостероновой систем, но и ускорением процессов фибротического повреждения почек, способствующим более быстрому переходу заболевания в его терминальную стадию.

Существенную роль в гипоксическом повреждении почек может играть гипоксемия, которая обычно развивается у больных с выраженной ХСН или хроническими бронхообструктивными заболеваниями легких. У таких лиц почки, в отличие от поперечно-полосатой мускулатуры, реагируют на гипоксемию не компенсаторной гиперемией, направленной на улучшение доставки кислорода и их функционального состояния, а сужением сосудов, снижением почечного кровотока и быстро нарастающей гипоксией почечной ткани, которая усугубляется низким содержанием кислорода в артериальной крови [19].

Повышение потребления кислорода

Избыточное увеличение потребления кислорода на фоне нарушения его доставки к клеткам-мишеням рассматривается сейчас как фактор, который повышает чувствительность почек к гипоксическому повреждению. В отличие от повышения потребности в кислороде миокарда, возникающего при ишемической болезни сердца, причины, вызывающие включение этого фактора в механизм формирования хронической гипоксии почечной ткани, достаточно ограничены.

Одна из них обусловлена тем, что большая часть поступающего в почки кислорода используется для энергетического обеспечения работы Na^+ -, K^+ -АТФазы, которая осуществляет активный транспорт натрия и сопряженный с ним перенос других ионов, глюкозы и аминокислот клетками почечных канальцев. Благодаря этому потребление кислорода почками находится в прямой зависимости от скорости клубочковой фильтрации (СКФ), которая определяет величину фильтрационной загрузки нефронов. В связи с этим в качестве одной из возможных причин, вызывающих при ХБП гипоксию

клеток ПК и окружающей их ткани, рассматривается феномен гиперфильтрации, который развивается в неповрежденных склеротическим процессом клубочках и представляет собой компенсаторную реакцию, направленную на поддержание адекватного функционального состояния почек [5].

Другой, более существенной причиной, способствующей при ХБП гипоксическому повреждению клеток ПК, клубочков и других почечных структур, является локальный тканевой оксидативный/нитрозативный стресс, который сопровождается избыточной продукцией супероксида O_2^- , NO^- , других кислородных и азотистых радикалов, снижающих биодоступность оксида азота и контролируемый им процесс утилизации кислорода клеточными митохондриями [20, 21]. В условиях оксидативного стресса в механизме снижения pO_2 в ткани коркового слоя почек участвует также гиперэкспрессия в клетках почечной ткани митохондриального белка UCP-2, который увеличивает потребление кислорода клетками, специфически нарушая в митохондриях процессы сопряжения потребления кислорода и биосинтеза АТФ [22].

Нарушение артериовенозного шунтирования кислорода

Прегломерулярное артериовенозное шунтирование – динамический процесс, который ограничивает избыточную доставку кислорода в ткань коркового слоя и поддерживает в ней уровень оксигенации, соответствующий метаболическим потребностям почки. Благодаря этому специфическому микроциркуляторному механизму в корковом веществе почек сохраняется такой уровень pO_2 , который препятствует появлению тканевой гипероксии, чрезмерному увеличению продукции O_2^- , H_2O_2 , других кислородных радикалов и развитию оксидативного стресса [23]. Главной движущей силой артериовенозного шунтирования кислорода является градиент pO_2 между почечными артериями и венами, однако факторы, участвующие в его регуляции, пока недостаточно изучены. Предполагается, что одной из причин дисфункции этого механизма при ХБП может быть избыточное увеличение потребления кислорода в условиях оксидативного/нитрозативного стресса, которое на фоне сниженной доставки кислорода ведет к локальному повышению артериовенозного градиента, ускорению процессов шунтирования кислорода и снижению уровня pO_2 в почечной ткани [5].

Таким образом, причины появления и прогрессирования хронической гипоксии почек при ХБП весьма разнообразны и связаны не только со снижением доставки кислорода, увеличением его

потребления, но и нарушением артериовенозного шунтирования в корковом слое почки. Ведущее значение среди них имеют гипоперфузия пост-гломерулярной капиллярной сети, обусловленная, прежде всего, склеротическим повреждением клубочков, и развитие локального оксидативного/нитрозативного стресса, вызывающего избыточное повышение потребления кислорода клетками почечной ткани. Дополнительными факторами риска, способствующими хронической почечной гипоксии, могут быть анемия и гипоксемия, которые имеют существенное значение в механизме формирования нефропатии у больных с ХБП с выраженной ХСН [24, 25].

Хроническое гипоксическое повреждение почек

Почки обладают мощными гемодинамическими механизмами, которые поддерживают pO_2 в клетках почечной ткани на уровне, соответствующем их метаболическим потребностям, и защищают их от гипоксического повреждения. Адаптация самих клеток к тканевой гипоксии осуществляется с помощью специфических внутриклеточных механизмов, которые способствуют выживанию клеток и сохранению их функционального состояния в условиях низкокислородной среды.

Главную роль в этих механизмах играет индуцируемый гипоксией ядерный транскрипционный фактор (HIF), который экспрессирован практически во всех клетках почечной ткани. По химической структуре HIF представляет собой белок, состоящий из конститутивной β -субъединицы и одной из трех чувствительных к кислороду альтернативных изоформ α -субъединицы (HIF-1 α , HIF-2 α и наименее изученной HIF-3 α). Транскрипционный фактор HIF-2 α участвует в регуляции продукции эритропоэтина почечными фибробластами и защите клеток от оксидативного стресса. В условиях нормоксии все изоформы HIF- α быстро метаболизируются с участием белка von Hippel-Lindau (pVHL) тремя специфическими пролил-гидроксилазами, активность которых зависит от величины pO_2 в ткани почек. Основным ферментом, осуществляющим деградацию этого транскрипционного фактора, является пролил-гидроксилаза-2. Снижение pO_2 при тканевой гипоксии ведет к подавлению активности этих ферментов, которое сопровождается стабилизацией HIF- α и его включением в процессы адаптации клеток к окружающей низкокислородной среде [26].

Сейчас стало очевидным, что HIF- α не только участвует в адаптации клеток почечной ткани к гипоксии, но может прямо вовлекаться в патоло-

гические процессы, лежащие в основе развития и прогрессирования гипоксического гломерулосклероза и тубулоинтерстициального фиброза. Первоначально под его влиянием в клетках почек возрастает активность более 100 адаптивных генов и увеличивается продукция эритропоэтина, гемооксигеназы-1, VEGF, PDGF (фактор роста, продуцируемый тромбоцитами), GLUT-1 (транспортер глюкозы-1), стимулирующих процессы эритропоэза, ангиогенеза, анаэробного гликолиза и защищающих клетки от повреждающего действия гипоксии [27]. Однако цитопротекторные возможности HIF- α достаточно ограничены и, как показывают результаты модельных экспериментов, в наибольшей степени проявляются при острых ишемических, гипоксических повреждениях почек или на начальных этапах формирования ХПН у животных с субтотальной нефрэктомией [28, 29]. В условиях длительной тканевой гипоксии в клетках почек с участием этого транскрипционного фактора начинают экспрессироваться ген CXCR4 (хемокиновый рецептор CXCR4) [30, 31], гены профибротических цитокинов PAI-1 (ингибитор активатора плазминогена-1), TIMP-1 (тканевый ингибитор металлопротеиназы-1) и CTGF (фактор роста соединительной ткани) [32–34], которые включаются в механизмы воспалительного и склеротического повреждения клубочков, клеток ПК и околоканальцевого интерстиция. Следует подчеркнуть, что в их число не входит ген одного из основных профибротических цитокинов TGF- β_1 (трансформирующий фактор роста- β_1), хотя HIF-1 α способен на посттранскрипционном уровне синергетически усиливать избыточную продукцию коллагенов внеклеточного матрикса, возникающую в результате стимуляции внутриклеточного TGF- β_1 /Smad3-сигнального пути [35]. Сейчас установлено, что этот эффект связан со способностью TGF- β_1 подавлять экспрессию белков, содержащих домен пролиловой гидроксилазы-2, и индуцировать избыточное накопление HIF-1 α , который затем включается в процессы эпителиально-мезенхимальной трансформации (ЭМТ) клеток почечных канальцев и превращения их в клетки профибротического фенотипа [36].

Гипоксический гломерулосклероз

Длительная системная гипоксия вызывает у мышей повреждение клубочков, которое проявляется в виде гломеруломегалии, гломерулосклероза и увеличения размеров сосудистого пучка, отражающего повышение давления в гломерулярных капиллярах и их вторичную пролиферацию, связанную с повышенной продукцией VEGF (сосудистый

эндотелиальный фактор роста) эндотелиальными клетками [37, 38].

В формировании и прогрессировании гипоксической гломерулопатии участвуют подоциты и мезангиальные клетки, которые оказались весьма чувствительными к прямому повреждающему действию хронической гипоксии.

Подоциты представляют собой высокодифференцированные, специализированные эпителиальные клетки, которые являются одним из звеньев гломерулярного фильтрационного барьера. Поскольку пролиферативные возможности этих клеток ограничены, подоциты реагируют на повреждение структурной и функциональной перестройкой, характер и выраженность которой зависят от степени и длительности повреждающего воздействия. Одним из таких повреждающих стимулов является хроническая тканевая гипоксия, которая вызывает в подоцитах экспрессию HIF- α с увеличением продукции некоторых провоспалительных и профибротических факторов, включающихся в патологическую структурно-функциональную перестройку самих подоцитов и мезангиальных клеток клубочков.

Для изучения клеточных механизмов гипоксического гломерулосклероза в последнее время широко используются мыши с делецией в подоцитах гена белка VHL, который совместно с чувствительными к кислороду пролил-гидроксилазами участвует в метаболизме HIF- α . Потеря pVHL ведет к стабилизации в подоцитах этого транскрипционного фактора и быстрому развитию гломерулосклероза, который сопровождается протеинурией, гломеруломегалией и другими признаками гипоксического повреждения клубочков в виде фокальной субэндотелиальной деляминации, ограничения ножек отростков подоцитов и утолщения ГБМ с избыточным накоплением в ней коллагена IV типа. Сами подоциты в этих условиях подвергаются структурно-функциональной перестройке, отражающей ускорение процессов их дедифференцировки и апоптоза, одной из причин которого является увеличение продукции проапоптотического белка Wt-1 (белок, супрессирующий опухоль Вильмса-1) и перемещение в клеточные ядра транскрипционного фактора AIF (фактор, индуцирующий апоптоз) [38, 39]. Одновременно в гломерулярных эпителиальных клетках гиперэкспрессируется ген CXCR4 и увеличивается продукция VEGF, которые непосредственно вовлекаются в механизмы аутокринного и паракринного повреждения самих подоцитов и мезангиальных клеток клубочков [30, 40, 41].

Мезангиальные клетки клубочков и внеклеточный мезангиальный матрикс также подвергаются прямому воздействию хронической тканевой гипоксии, однако клеточные механизмы, опосредующие ее повреждающее влияние на эти структуры, изучены недостаточно. Данные, полученные на мышцах, свидетельствуют о том, что потеря подоцитами pVHL сопровождается не только их патологической структурно-функциональной перестройкой, но и выраженной пролиферацией мезангиальных клеток, указывающей на профибротические сдвиги в гломерулярном мезангии [39]. Не исключено, что эта клеточная реакция может быть следствием прямого гипоксического повреждения мезангия, так как установлено, что локальная хроническая гипоксия вызывает пролиферацию культивируемых мезангиальных клеток и гиперэкспрессию в них генов, увеличивающих продукцию ламинина, фибронектина и коллагена IV типа, основных белков мезангиального матрикса [42]. Предполагается, что вызываемая гипоксией пролиферация мезангиальных клеток непосредственно связана с активацией протеинкиназы C и сопряженного с ней внутриклеточного p38 MAP-киназного пути [43].

Результаты этих исследований подтверждают прямое участие гипоксического повреждения подоцитов и мезангиальных клеток клубочков в механизмах развития и прогрессирования гломерулосклероза при ХБП.

Гипоксический тубулоинтерстициальный фиброз

Хроническая тубулоинтерстициальная гипоксия, наряду с выраженной протеинурией и воспалительной реакцией, рассматривается сейчас в качестве одной из главных причин развития тубулоинтерстициального фиброза, прогрессирование которого ведет к быстрой потере почечной функции и переходу ХБП в конечную стадию заболевания. В последнее время получены данные о том, что гипоксия тубулоинтерстициальной ткани может возникать уже на ранних стадиях ХБП и по времени предшествует профибротическому перерождению эпителиальных клеток ПК в интерстициальные миофибробласты, которые непосредственно участвуют в фибротическом повреждении почечной ткани [12, 13].

Ключевым процессом тубулоинтерстициального фиброза является ЭМТ клеток ПК в клетки фибротического фенотипа, которые по своим свойствам напоминают активированные интерстициальные миофибробласты, продуцирующие избыточное количество коллагена I типа и других белков внеклеточного матрикса. Причиной ЭМТ канальцевых клеток

могут быть различные стимулы, однако в ее основе лежат три главных внутриклеточных сигнальных пути, которые запускают программу их патологической структурно-функциональной перестройки.

Ведущую роль среди них играет TGF- β_1 -сигнальный путь, который включает возбуждение специфических рецепторов, локализованных в клеточных мембранах, а также Smad-зависимые и Smad-независимые сигнальные пути, контролирующие активность генов некоторых ядерных транскрипционных факторов (Snail), факторов роста (CTGF), белков (ILK, Wnt, β_1 -интегрин), β -катенина и других эффекторных киназ, участвующих в ЭМТ эпителиальных клеток. В эти процессы может включаться также интегрин/ILK-сигнальный путь, который начинается с возбуждения мембранных α - и β -интегриновых рецепторов клеток-мишеней и сопровождается активацией ILK-киназы (внутриклеточная киназа серина/треонина) и β -катенина — одной из основных эффекторных киназ, необходимых для запуска в ядре клетки программы ЭМТ. Еще одним патологическим сигнальным путем, ведущим к ЭМТ клеток ПК, является Wnt/ β -катенин-сигнальный путь, включающий семейство сигнальных Wnt-белков, которые возбуждают специфические рецепторы клеточных мембран и запускают внутриклеточный каскад реакций, заканчивающийся активацией β -катенина и экспрессией генов, индуцирующих синтез некоторых ядерных транскрипционных факторов (Twist и др.), включающихся в патологическую структурно-функциональную перестройку эпителиальных канальцевых клеток. Все три сигнальных пути взаимодействуют между собой на разных уровнях и совместно контролируют активность генов различных ядерных транскрипционных факторов, эффекторных киназ, белков и сигнальных медиаторов, участвующих в процессах ЭМТ клеток [44, 45].

Уже ранние исследования показали, что длительная гипоксия вызывает не связанную с TGF- β_1 -сигнальным путем ЭМТ культивируемых клеток ПК, которая проявляется в экспрессии генов α -актина гладкой мускулатуры, коллагена I типа, TIMP-1 (ингибитор металлопротеиназы-1) и подавлении активности MMP-2, одной из основных металлопротеиназ, участвующих в деградации внеклеточного матрикса [46, 47]. Затем было установлено, что в формирование гипоксического тубулоинтерстициального фиброза непосредственно включается HIF-1 α , повреждение гена которого в канальцевых клетках препятствует увеличению содержания коллагена в интерстициальной ткани, стимуляции процессов воспаления и экспрессии

FSP-1 (специфичный для фибробластов белок-1), одного из специфических маркеров ЭМТ эпителиальных клеток [48]. У больных с хроническим гломерулонефритом с выраженной протеинурией выявлено также существование тесной корреляции между экспрессией HIF-1 α в клубочках и клетках ПК соответственно с уровнем потери белка с мочой и длительностью заболевания [49].

В последнее время выполнены исследования, которые выявили участие ядерного транскрипционного фактора Twist в механизме ЭМТ, возникающей под влиянием HIF-1 α в клетках почечных канальцев. Этот ядерный транскрипционный фактор, один из ключевых медиаторов Wnt/ β -катенин-сигнального пути, гиперэкспрессируется одновременно с HIF-1 α в гипоксических клетках ПК животных с субтотальной нефрэктомией и вызывает их ЭМТ, которая проявляется в увеличении продукции клетками α -актина гладкой мускулатуры и других мезенхимальных маркеров. Аналогичные результаты получены и в экспериментах на изолированных клетках ПК у людей, подвергающихся длительной нормобарической гипоксии [50]. Патологическая трансформация клеток ПК в клетки профибротического фенотипа, возникающая под влиянием Twist, связана преимущественно с репрессированием гена и подавлением активности ядерного белка Е-кадгерина, который участвует в регуляции генной программы, поддерживающей нормальный фенотип эпителиальных клеток почечных канальцев [51]. Предполагается, что в механизм гипоксического профибротического перерождения клеток ПК, возникающего в ответ на активацию HIF-1 α /Twist-сигнального пути, дополнительно включается также внутриклеточный PI3K/Akt-сигнальный путь, реализующий свой профиброгенный эффект через индукцию ядерного транскрипционного фактора Snail [52].

Недавно установлено, что в механизм гипоксической ЭМТ клеток ПК вовлекается также семейство микроРибонуклеиновых кислот (miRNA), которые представляют собой небольшие некодируемые молекулы РНК, состоящие из 19–25 нуклеотидов. Некоторые из них выполняют защитную функцию и препятствуют развитию почечного фиброза, специфически подавляя экспрессию целевых профибротических генов за счет связывания с их матричными РНК и угнетения синтеза эффекторных белков на трансляционном уровне [53]. Согласно данным, полученным на изолированных канальцевых клетках, в их гипоксическом профибротическом перерождении участвует miRNA-34a, подавление экспрессии которой в условиях длительной гипоксии ведет к

возбуждению трансмембранного рецептора Notch1, связанного с ним лиганда Jagged1 и последующей патологической активации Notch-сигнального пути с включением в него ядерного транскрипционного фактора Snail и репрессии гена регуляторного белка E-кадгерина [54].

Представленные данные позволяют считать, что хроническая тканевая гипоксия, возникающая при ХБП в корковом слое почек, ускоряет процессы ЭМТ эпителиальных клеток ПК в клетки мезенхимального фенотипа и прямо вовлекается в механизмы развития и прогрессирования фибротического повреждения тубулоинтерстициальной ткани. В формировании гипоксического тубулоинтерстициального фиброза участвует гиперэкспрессия HIF-1 α , который вызывает ЭМТ канальцевых клеток за счет активации внутриклеточного сигнального пути, основным медиатором которого является ядерный транскрипционный фактор Twist [44, 45]. Предполагается, что в механизме гипоксической ЭМТ клеток ПК участвует также индуцируемое длительной гипоксией угнетение экспрессии miRNA-34a, которое сопровождается активацией Notch1/Jagged1-сигнального пути, способствующего фибротическому перерождению эпителиальных клеток канальцев [54]. Запускается ли этот патологический внутриклеточный процесс HIF-1 α или другими факторами, индуцируемыми хронической гипоксией, остается неясным. Выяснение этих вопросов позволит уточнить роль хронической тканевой гипоксии в механизмах формирования ЭМТ эпителиальных клеток, которая рассматривается сейчас как возможный диагностический и прогностический биомаркер фибротического повреждения почек [55].

Заключение

Хроническая тканевая гипоксия является одним из патологических факторов, которые участвуют в повреждении и нарушении функции почек при ХБП. Причины ее появления разнообразны и связаны с нарушением доставки, потребления и артериовенозного шунтирования кислорода в корковом слое почки. Ведущее значение среди них имеют гипоперфузия постгломерулярной капиллярной сети, обусловленная склеротическим повреждением клубочков и потерей постгломерулярных капилляров, и развитие локального оксидативного/нитрозативного стресса, повышающего потребление кислорода клетками почечной ткани. Дополнительными факторами риска, усугубляющими почечную гипоксию, являются анемия и гипоксемия, которые включаются в механизм формирования нефропатии у больных с ХБП с выраженной ХСН. Под влиянием хронической тканевой гипоксии в

подоцитах и эпителиальных клетках ПК гиперэкспрессируется ядерный транскрипционный фактор HIF-1 α , который запускает внутриклеточные сигнальные пути, ведущие к ЭМТ этих клеток в клетки профибротического фенотипа и ускоряющие процессы склеротического повреждения клубочков и тубулоинтерстициальной ткани. Выяснение причин возникновения хронической почечной гипоксии и клеточных механизмов, лежащих в основе развития и прогрессирования гипоксического гломерулосклероза и тубулоинтерстициального фиброза, позволит подойти к разработке новых подходов к нефропротективной терапии ХБП.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Nangaki M. Chronic hypoxia and tubulointerstitial injury: a final common pathway to end-stage renal failure. *J Am Soc Nephrol* 2006; 17 (1): 17-25
2. Fine LG, Norman JT. Chronic hypoxia as a mechanism of progression of chronic kidney diseases: from hypothesis to novel therapeutics. *Kidney Int* 2008; 74 (7): 867-872
3. Leong C-L, Anderson WP, O'Connor PM, Evans RG. Evidence that renal arterial-venous oxygen shunting contributes to dynamic regulation of renal oxygenation. *Am J Physiol Renal Physiol* 2007; 292 (8): F1726-F1733
4. Evans RG, Ince C, Joles JA et al. Haemodynamic influences on kidney oxygenation: Clinical implications of integrative physiology. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 2013; 40 (2): 106-122
5. Evans RG, Gardiner BS, Smith DW, O'Connor PM. Intrarenal oxygenation: unique challenges and the biophysical basis of homeostasis. *Am J Physiol Renal Physiol* 2008; 295 (5): F1259-1270
6. Evans RG, Goddard D, Eppel GA, O'Connor PM. Stability of tissue pO₂ in the face of altered perfusion: a phenomenon specific to the renal cortex and independent of resting renal oxygen consumption. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 2011; 38 (4): 247-254
7. Kang DH, Kanellis J, Hogg C et al. Role of the microvascular endothelium in progressive renal disease. *J Am Soc Nephrol* 2002; 13 (3): 806-816
8. Kang D-H, Joly AH, Oh S-W et al. Impaired angiogenesis in the remnant kidney model: I. Potential role of vascular endothelial growth factor and thrombospondin-1. *J Am Soc Nephrol* 2001; 12 (7): 1434-1447
9. Kang D-H, Hughes J, Mazzalli M et al. Impaired angiogenesis in the remnant kidney model: II. Vascular endothelial growth factor administration reduces renal fibrosis and stabilizes renal function. *J Am Soc Nephrol* 2001; 12 (7): 1448-1457
10. Bohle A, Mackensen-Haen S, Wehrmann M. Significance of postglomerular capillaries in the pathogenesis of chronic renal failure. *Kidney Blood Press Res* 1996; 19 (3-4): 191-195
11. Zhu XY, Chade AR, Rodriguez-Porcel M et al. Cortical microvascular remodelling in the stenotic kidney: role of increased oxidative stress. *Arterioscl Thromb Vasc Biol* 2004; 24 (8): 1854-1859
12. Matsumoto M, Tanaka T, Yamamoto T et al. Hypoperfusion of peritubular capillaries induces chronic hypoxia before progression of tubulointerstitial injury in a progressive model of rat glomerulonephritis. *J Am Soc Nephrol* 2004; 15 (6): 1574-1571
13. Manotham K, Tanaka T, Matsumoto M et al. Evidence of tubular hypoxia in the early phase in the remnant kidney model. *J Am Soc Nephrol* 2004; 15 (5): 1277-1288
14. Zhang B, Chen N, Shi W et al. Peritubular capillary loss is ameliorated by ramipril or valsartan treatment. *Microcirculation* 2008; 15 (4): 337-348
15. Li N, Yi F-X, Spurrier JC et al. Production of superoxide through NADH oxidase in thick ascending limb of Henle's loop in rat kidney. *Am J Physiol Renal Physiol* 2002; 282 (6): F1111-F1119

16. Norman ST, Stidwile R, Singer M et al. Angiotensin II blockade augments renal arterial microvascular pO₂, indicating a novel potentially renoprotective action. *Nephron Physiol* 2003; 94 (2): 39-46
17. McClellan W, Aronoff SL, Bolton WK et al. The prevalence of anemia in patients with chronic kidney disease. *Curr Med Res Opin* 2004; 20 (9): 1501-1510
18. Go AS, Yang J, Ackerson LM et al. Hemoglobin level, chronic kidney disease and risk of death and hospitalization in adults with chronic heart failure: Anemia in Chronic Heart Failure: Outcomes and Recourse Utilization (ANCHOR) Study. *Circulation* 2006; 113 (23): 2713- 2723
19. Evans RG, Goddard D, Eppel GA, O'Connor PM. Factors that render the kidney susceptible to tissue hypoxia in hypoxemia. *Am J Physiol Regul* 2011; 300 (4): R931-R940
20. Brown GC. Nitric oxide and mitochondria. *Front Biosci* 2007; 12 (6): 1024-1033
21. Palm F, Nangaku M, Fasching A et al. Uremia induces abnormal oxygen consumption in tubules and aggravates chronic hypoxia in the kidney via oxidative stress. *Am J Physiol Renal Physiol* 2010; 299 (2): F380-F386
22. Lai EY, Luo Z, Onozato ML et al. Effect of antioxidant drug tempol on renal oxygenation in mice with reduced renal mass. *Am J Physiol Renal Physiol* 2012; 303 (1): F64-F74
23. O'Connor PM, Anderson WP, Kett MM, Evans RG. Renal preglomerular arterial-venous O₂ shunting is a structural antioxidant defense mechanism of the renal cortex. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 2006; 33 (3): 637-641
24. Yoshida H, Yashiro M, Ping Liang et al. Mesangiolytic glomerulopathy in severe congestive heart failure. *Kidney Int* 1998; 53 (4): 880-891
25. Кузьмин ОБ. Механизмы развития и прогрессирования нефропатии у больных сердечной недостаточностью с хроническим кардиоренальным синдромом. *Нефрология* 2011; 15 (2): 20-29 [Kuzmin OB. Mechanizmyi rasvitiya i progressirovaniya nefropatii u bolnyih serdechnou nedostatochnostyu s hronicheskim kardiorenalnym sindromom. *Nefrologia* 2011; 15 (2): 20-29]
26. Nangaku M, Inagi R, Miyata T, Fujita T. Hypoxia and hypoxia-inducible factor in renal disease. *Nephron Exp Nephrol* 2008; 110 (1): e1-7
27. Maxwell PH. Hypoxia-inducible factor as a physiological regulator. *Exp Physiol* 2005; 90 (6): 791-797
28. Weidemann A, Bernhart WM, Klanke B et al. HIF activation protects from acute kidney injury. *J Am Soc Nephrol* 2008; 19 (2): 486-494
29. Song YR, You SJ, Lee YM et al. Activation of hypoxia-inducible factor attenuates renal injury in rat remnant kidney. *Nephrol Dial Transplant* 2010; 25 (1): 77-85
30. Ding M, Cui S, Li C et al. Loss of the tumor suppressor Vhlh leads to upregulation of Cxcr4 and rapidly progressive glomerulonephritis in mice. *Nat Med* 2006; 12 (9): 1081-1087
31. Shodel J, Bohr D, Klanke B et al. Factor inhibiting HIF limits the expression of hypoxia-inducible genes in podocytes and distal tubular cells. *Kidney Int* 2010; 78 (9): 857-867
32. Li X, Kimura H, Hirota K et al. Synergistic effect of hypoxia and TNF-alpha on production of PAI-1 in human proximal renal tubular cells. *Kidney Int* 2005; 88 (2): 569-583
33. Higgins DF, Biyu MP, Akai J et al. Hypoxic induction of CTGF is directly mediated by HIF-1. *Am J Physiol Renal Physiol* 2004; 287 (6): F1223-F1232
34. Higgins DF, Kimura K, Bernhardt WM et al. Hypoxia promotes fibrogenesis in vivo via HIF-1 stimulation of epithelial-to-mesenchymal transition. *J Clin Invest* 2007; 117 (12): 3810-3820
35. Basu RK, Hubchak S, Hayashida T et al. Interdependence of HIF-1α and TGF-β/Smad3 signaling in normoxic and hypoxic renal epithelial cell collagen expression. *Am J Physiol Renal Physiol* 2011; 300 (4): F898-F905
36. Han WO, Zhu Q, Hu J et al. Hypoxia-inducible factor prolyl-hydroxylase-2 mediates TGF-β₁-induced epithelial-mesenchymal transition renal tubular cells. *Biochim Biophys Acta* 2013; 1833 (6): 1454-1462
37. Subtirelu M, Gershin I, Teichman J, Tufro A. A novel model of chronic hypoxia-induced glomerulomegaly (Abstract). *J Am Soc Nephrol* 2005; 16: 668A
38. Bruckamp K, Jin B, Moeller M, Haase VH. Hypoxia and podocyte-specific Vhlh deletion confer risk of glomerular disease. *Am J Physiol Renal Physiol* 2007; 293 (4): F1397-F1407
39. Steenhard BM, Isom K, Stroganova L et al. Deletion of von Hippel-Lindau in glomerular podocytes results in glomerular basement membrane thickening, ectopic subepithelial deposition of collagen IV, expression of neuroglobin and proteinuria. *Am J Pathol* 2010; 177 (1): 84-96
40. Neusser MA, Liendmeyer MT, Moll AG et al. Human nephrosclerosis triggers: hypoxia-related glomerulopathy. *Am J Pathol* 2010; 176 (2): 594-607
41. Veron D, Reidy KJ, Bertuccio C et al. Overexpression of VEGF-A in podocytes of adult mice causes glomerular disease. *Kidney Int* 2010; 77 (11): 989-999
42. Sahai A, Mei C, Schrier RW, Tannen RL. Mechanism of chronic hypoxia-induced renal cell growth. *Kidney Int* 1999; 56 (4): 1277-1281
43. Sodhi CP, Batlle D, Sahai A. Osteopontin mediates hypoxia-induced proliferation of cultured mesangial cells: role of PKC and p38 MAPK. *Kidney Int* 2000; 58 (2): 691-700
44. Liu Y. New insights into epithelial-mesenchymal transition in kidney fibrosis. *J Am Soc Nephrol* 2010; 21 (2): 21-222
45. Burns WC, Thomas MC. The molecular mediators of type 2 epithelial to mesenchymal transition (EMT) and their role in renal pathophysiology. *Expert Rev Med* 2010; 12: e17.
46. Orphanides C, Fine LG, Norman JT. Hypoxia stimulates proximal tubular cell matrix production via TGF-β₁-independent mechanism. *Kidney Int* 1997; 52 (3): 637-647
47. Manotham K, Tanaka T, Matsumoto M et al. Transdifferentiation of cultured tubular cells induced by hypoxia. *Kidney Int* 2004; 65 (3): 871-880
48. Higgins DF, Kimura K, Bernhardt WM et al. Hypoxia promotes fibrogenesis in vivo via HIF-1 stimulation of epithelial-to-mesenchymal transition. *J Clin Invest* 2007; 117 (2): 3810-3820
49. Швецов МЮ, Иванов АА, Попова ОП и др. Renal expression of hypoxia-induced factor-1, anemia and nephrosclerosis severity in chronic glomerulonephritis. *Клин нефрол* 2009; (2): 66-70 [Shvetsov MYu, Ivanov AA, Popova OP i dr. Klinicheskaya nefrologiya 2009; (2): 66-70]
50. Sun S, Ning X, Zhang Y et al. Hypoxia-inducible factor-α induces Twist expression in tubular epithelial cells subjected hypoxia, leading to epithelial-mesenchymal transition. *Kidney Int* 2009; 75 (12): 1278-1287
51. Burns WC, Thomas MC. The molecular mediators of type 2 epithelial to mesenchymal transition (EMT) and their role in renal pathophysiology. *Expert Rev Med* 2010; 12: e17
52. Du R, Xia L, Liu L et al. Hypoxia-induced Bmi1 promotes renal tubular epithelial cell-mesenchymal transition and renal fibrosis via PI3K/Akt signal. *Mol Biol Cell* 2014; 25 (17): 2650-2659
53. Chung AC, Yu X, Lan NY. MicroRNA and nephropathy: emerging concepts. *Int J Nephrol Renovascular Dis* 2013; 6 (1): 169-179
54. Du R, Sun W, Xia L et al. Hypoxia-induced down-regulation of microRNA-34a promotes EMT by targeting the Notch signaling pathway in tubular epithelial cells. *PLoS One* 2012; 7 (2): e30771
55. Галишон П, Гертг А. Эпителиально-мезенхимальная трансформация как биомаркер почечного фиброза: готовы ли мы применить теоретические знания на практике. *Нефрология* 2013; 17 (4): 9-16 [Galishon P, Gertig A. Jepitelialno-mezenchimalnaya transformaciya kak biomarker pochechnogo fibroza: gotovy li my primenit teoreticheskie znaniya na praktike. *Nefrologia* 2013; 17 (4): 9-16]

Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Поступила в редакцию: 10.01.2015 г.

Принята в печать: 14.05.2015 г.