

© П.В. Золотухин, А.А.Беланова, Ю.А.Лебедева, М.М.Батюшин, В.А.Чистяков, 2015
УДК 616.61-001-003:612.1

*П.В. Золотухин¹, А.А. Беланова¹, Ю.А. Лебедева¹, М.М. Батюшин²,
В.А. Чистяков¹*

КЛЕТОЧНАЯ ФИЗИОЛОГИЯ ПОВРЕЖДЕНИЯ И ВОССТАНОВЛЕНИЯ ПОЧЕК

¹Академия биологии и биотехнологии, ²кафедра внутренних болезней с основами общей физиотерапии № 2, Южного федерального университета, г. Ростов-на-Дону, Россия

*P.V. Zolotukhin¹, A.A. Belanova¹, U.A. Lebedeva¹, M.M. Batiushin²,
V.A. Chistyakov¹*

CELLULAR PHYSIOLOGY OF KIDNEY INJURY AND REPAIR

¹Academy of biology and biotechnology, Southern federal university, ²Rostov state medical university, Rostov-on-Don, Russia

РЕФЕРАТ

Потеря клеточности, а также гибель клеток с высвобождением их содержимого с последующим развитием патологических иммунных реакций – центральные элементы острого повреждения почек. В настоящем обзоре рассматриваются роли отдельных видов нарушения функционирования и гибели клеток почек, механизмы регенерации поврежденной ткани на уровне клетки, а также перспективы развития терапевтических технологий, основанных на блокировке гибели клеток и активации регенерации тканей почек.

Ключевые слова: апоптоз, некроз, аутолизис, регенерация, восстановление тканей, острое повреждение почек, NF-κB, эндосома, адаптерный белковый комплекс.

ABSTRACT

Loss of cellularity, massive cell death with its contents release and following pathologic immune response development. – acute kidney injury central elements. This review is focused on roles of systemic cell dysfunctions and cell death forms, cellular tissue repair mechanisms, as well as future development of therapeutic approaches based on cell death blocking and kidney tissue regeneration activation.

Keywords: apoptosis, necrosis, autolysis, regeneration, tissue repair, acute kidney injury, NF-κB, endosome, adaptor protein complex.

ВВЕДЕНИЕ

Две альтернативные стратегии борьбы с нефропатиями и, в первую очередь, – острым повреждением почек (ОПП) заключаются в блокировке каскадов, которые собственно и приводят к патологии или активации механизмов восстановления тканей и всего органа на клеточном уровне [1]. Первая стратегия имеет своей целью остановить процессы деструкции тканей органа (апоптотические, некротические и аутолизисные изменения) и предотвратить воспаление (являющееся следствием некротической и аутолизисной гибели клеток). Это возможно благодаря тому, что апоптоз и некроз – принципиально запрограммированные варианты гибели клеток, а аутолизис часто связан с энергетической катастрофой, кото-

рая также может быть предотвращена каскадным воздействием. Вторая стратегия предполагает устранение последствий обширной и разнообразной гибели клеток, и это касается не только восстановления клеточности, но и подавления иммунной реакции на деструкцию тканей.

Применение первой стратегии в клинической практике далеко не всегда может быть эффективным, так как пациент обращается к клиницистам тогда, когда патологические процессы уже запущены, а фенотипические изменения уже проявляются в полной мере. С другой стороны – вторая стратегия устраняет недостатки первой, но пока также имеет недостатки. Несмотря на то, что такая стратегия уже показала свою эффективность в реальных экспериментах на протяжении последних десяти лет [2], ее развитие затруднялось отсутствием молекулярно-клеточных данных, необходимых для разработки или выбора таргетных

Золотухин П.В. 344090, г. Ростов-на-Дону, пр-т Стачки, д. 194/1. Южный федеральный университет, Академия биологии и биотехнологии. Факс: (863) 299-56-61, тел.: (863) 297-50-70, e-mail: p.zolotukhin@icloud.com

препаратов. С течением времени интерес к молекулярной медицине восстановления почек возрастал и, помимо этого, значительный прогресс был достигнут в понимании физиологии клетки – от многоликости и сложности феномена клеточной гибели и до структуры и участников тонких молекулярных каскадов, управляющих различными функциями клеток.

Гибель клеток и повреждение почек

Термин «некроз» появился в 1665 году и в течение более чем трех столетий считался единственной формой гибели клеток, хотя отдельные исследователи и обращали внимание на ограниченность такого взгляда. В 1972 году был введен термин «апоптоз» при описании особенностей гибели клеток в опухолях. С этого момента количество терминологических вариантов клеточной гибели возрастало и сегодня достигает более чем 20 [3]. Как показывают ряд работ, большая часть из них описывают развитие одних и тех же процессов в разное время или «в среднем» в совокупности большого количества клеток [3]. Но даже не отсутствие единой терминологии сдерживало развитие стратегий нормализации регенерации тканей. Основная проблема заключалась и пока заключается в слишком большом внимании, уделяемом вопросам каскадного контроля гибели клеток при некотором игнорировании процессов и каскадов, устраняющих ее последствия. С точки зрения терапии, огромный массив проведенных исследований все же имеет смысл: сегодня стало понятно, что некротические изменения (вторичный некроз) – это нормальный фенотип позднего апоптоза, связанный с дисфункцией утилизации клеточного дебриса [4]; что первичный некроз – это тоже запрограммированная клеточная гибель, но управляемая неапоптотическими каскадами [5]; что неуправляемая деструкция клетки является отдельным видом ее гибели, названным аутолизисом [6]; что даже тяжелые для клетки нарушения работы (например, после их обработки ингибитором синтеза белка циклогексимидом) могут вообще не приводить к гибели клеток, если каскады апоптоза и некроза заблокировать [7]. А значит, по крайней мере – теоретически – прогрессирование ОПП можно ограничить. И хотя такая тактика пока может сопровождаться очевидными побочными эффектами в случаях, когда происходит массивная гибель клеток, этот риск может быть оправдан предотвращением гораздо более тяжелых последствий, связанных с быстрым и массивным разрушением клеток.

Одна из важнейших причин чрезвычайно быстрой и неконтролируемой гибели клеток почек – это окислительный взрыв [8–10], вызываемый замыканием мощных прооксидантных контуров из-за особенностей физиологии почек [11], локальной инфильтрацией иммунных клеток – генераторов активных форм кислорода [8] или аномального сигнального профиля организма (например, из-за нарушений в работе ангиотензиновой системы и систем противодействия замыканию контура NOX/XOR) [11, 12]. Независимо от причин и конкретного пути развития окислительного стресса и окислительного взрыва, последствия оказываются едиными: клетка погибает в результате аутолизиса, вызванного окислительным разрушением клеточных мембран, либо в результате массивных окислительных повреждений ДНК происходит гиперактивация PARP1-зависимого репаративного каскада, вызывающего истощение пула NAD⁺, последующее истощение пула АТФ, необратимое нарушение энергетического обмена и некроз [8, 13]. Происходящие при этом процессы можно условно разделить на несколько последовательных этапов.

Во-первых, в процессе работы PARP1 активирует NF-κappaB, экспрессирующий NOX и, тем самым, усугубляющий окислительный стресс [8], так как при активации PARP1-зависимой репарации значительно возрастает нагрузка на XOR, и в таком случае замыкается истинный контур NOX/XOR [11]. Повышение активности NF-κappaB также приводит к гиперпродукции провоспалительных цитокинов, индукции экспрессии NOS2, вызывающей митохондриальную дисфункцию [8, 11].

Во-вторых, сопровождающее активацию PARP1 и NF-κappaB повышение продукции цитокинов, адгезинов и монооксида азота приводит к инфильтрации ткани иммунными клетками, в том числе нейтрофилами, что пространственно расширяет область, находящуюся в состоянии окислительного стресса [8].

В-третьих, распространение окислительного стресса и даже само по себе прооксидантное смещение окислительного статуса клеток, окружающих первичный локус окислительного взрыва [14], приводит к активации в них аутофагии, обуславливающей деградацию белка CAV1. Последний является ингибитором NOS2 [15], что способствует центробежному распространению нарушения работы митохондрий от первичного очага, и эти энергетические последствия далее скажутся на восстановлении ткани, как будет описано ниже. Кроме того, сопровождающие деструкцию

CAV1-процессы приводят к постепенному распространению активации NF-κappaB [15], повышая интенсивность иммунной инфильтрации пораженной зоны.

В-четвертых, при ишемии и гипоксическореоксигенационном окислительном стрессе в почках обнаруживается повышенная активность киназы GSK3B. С одной стороны, эта киназа – проапоптотический и пронекротический фактор прямого действия (активатор проапоптотического белка BAX, дестабилизатор антиапоптотического белка MCL1), активация которого приводит к митохондриальной дисфункции (через BAX) [10]. Кроме того, GSK3B – супрессор антиоксидантных и защитных каскадов NFE2L2 и AP-1 [16] и активатор NF-κappaB [10]. Такие GSK3B-зависимые события чрезвычайно опасны уже для целого органа, они же представляют и одну из наиболее удобных терапевтических мишеней: GSK3B и BAX являются интеграторами, зависящими, помимо активации GSK3B, как минимум, от активности Akt: при сохранении функционирования Akt GSK3B блокируется. Отметим только, что такие отношения Akt и GSK3B транзистентны: при инициации стресса Akt сдерживает работу GSK3B, но затем блок снимается, возможно, благодаря контуру отрицательных обратных связей против Akt, но возможно и благодаря стабильной отдельно системе отсрочки ответа GSK3B [10, 14, 17].

В-пятых, ишемия/реперфузия вызывает деградацию антиапоптотического белка BCL2, ингибитора BAX, с образованием BAX-подобного фермента (эти белки гомологичны). В корковом слое почек это приводит к 20-кратному повышению соотношения BAX:BCL2, т.е. четкому апоптотическому сигналу. Таким образом, там, где в почках нарушения не приводят к некрозу, они могут приводить или приводят к повышению интенсивности апоптоза. Повышение частоты апоптоза ведет к нарушению микроциркуляции, усугублению ишемии, активации слушивания эпителиальных клеток в просвет канальцев. Этот фактор, как и массивированная митохондриальная дисфункция клеток почек, вносит существенный вклад в дальнейшие события, связанные с восстановлением тканей.

Происходящие процессы, их следствия оказались предсказуемыми благодаря развитию интерактомики [12], и приведенная выше патологическая прогрессия подтверждается экспериментальными и клиническими данными, например – при ОПП [13, 18].

ОПП – распространенная патология, ассоциированная с высокой смертностью пациентов.

J.A. Funk и R.G. Schnellmann (2013) продемонстрировали, что ишемически-реперфузионное повреждение почек сопровождается некрозом тканей, а в оставшихся живых клетках в течение нескольких дней после реперфузии сохраняется нарушение митохондриальной функции [18]. X. Liang и соавт. (2014) показано, что блокировка некроза – перспективная стратегия для лечения ишемического повреждения почек [13]. J.A. Funk и R.G. Schnellmann (2013) установили, что активация биогенеза митохондрий агонистом SIRT1 SRT1720 ускоряла восстановление тканей и функционирования органа [18], а немногим ранее H. Fan и соавт. (2013) показали, что индукция SIRT1 агонистом SRT1720 снижает частоту апоптоза после ишемически-реперфузионного повреждения почек [19].

Развивающиеся при ОПП нарушения могут приводить к изменению проницаемости сосудов, образованию микротромбов и развитию вторичных ишемических явлений, дальнейшему снижению энергетической емкости клеток и, соответственно, последующему вторичному (по возникновению) некрозу [8].

Практическая сложность и важность данной проблемы заключается в том, что прогрессирующий некроз и аутолизис ухудшают состояние органа и прогноз. Причина в том, что эти два варианта гибели клеток – это мощное провоспалительное явление, так как при них происходит выброс в интерстиций и кровотоки «сигналов опасности» – белков теплового шока, мочевой кислоты, АТФ, ДНК и ядерных белков, вместе активирующих иммунную систему, которая далее вызовет еще более тяжелые повреждения тканей [8]. Подтверждения этому получены при изучении иммунных нефропатий: описаны гломерулонефроз при волчаночном нефрите 3-го и 4-го классов; некроз при IgA-нефропатии 3–4-го классов; гломерулярный фибриноидный некроз при антигломерулярно-базально-мембранном нефрите; фибриноидный некроз при олигоиммунном гломерулонефрите; некроз при мембранозной гломерулопатии. При этих состояниях первичным триггером некроза могут быть, в дополнение к окислительному взрыву, секреция цитокинов и активация комплемента. Механизмом такого запуска некроза заключается в аутоиммунном повреждении тканей из-за отложения иммунных комплексов в почках или атаки клеток почек аутоантителами с последующей активацией системы комплемента [8].

Так как механизмов и путей, по которым развиваются апоптоз, некроз и аутолизис, много и их

мощность очень высока, то способы нормализации состояния почек, основанные на блокировке гибели клеток, будут лишь частично эффективны, и тогда компенсаторным методом лечения должна стать терапия регенерации тканей.

Восстановление почек на уровне клетки

Как было показано в исследованиях последних лет, в восстановлении тканей почек принимают участие прилежащие к очагу повреждения эпителиальные клетки, а также макрофаги. При этом последние участвуют не только как утилизаторы дебриса, но и как паракринные сигнализаторы, поддерживающие регенерацию тканей [1].

В. Li и соавт. (2010) выявили, что критическим фактором для восстановления тканей почек является белок GPNMB. GPNMB – трансмембранный белок, изначально обнаруженный в клетках меланомы и пигментных клетках сетчатки, затем в дендритных клетках, а потом и в перитонеальных макрофагах. В. Li и соавт. установили, что GPNMB регулирует деградацию фагосом с клеточным дебрисом посредством привлечения к ним макроаутофагической машинерии (эта работа стала первым свидетельством взаимодействия аутофагии, фагоцитоза и эндоцитоза) [1]. Причем эта активность GPNMB не ограничивается макрофагами, она характерна и для эпителиальных клеток участков повреждения, которые также повышают экспрессию фагоцитарных рецепторов и в итоге становятся «полупрофессиональными» фагоцитами. Немаловажно то, что эпителиоциты способны значительно активировать свою экспрессию GPNMB. В связи с этим авторы исследования подчеркивают важность не только «привычных» утилизаторов дебриса – макрофагов, но и эпителиоцитов, продолжающих функционировать в зоне повреждения ткани. В том числе именно эти клетки ответственны за очищение просвета канальцев [1].

Чрезвычайно важно то, что для фагоцитирующих макрофагов необходима достаточная активность аутофагических каскадов, приводимых к фагосомам GPNMB, так как в противном случае макрофаги могут преждевременно погибнуть, следствием чего являются аномальный выброс цитокинов и нарушенная презентация антигенов, т.е. иммуноопосредованные события [1].

Однако хотя GPNMB и является лимитирующим фактором нормального восстановления тканей поврежденных почек, который может стать новой терапевтической мишенью, для обеспечения его функции необходима адекватная скоорди-

нированная работа клеточных компонентов, ответственных за формирование эндосом.

Эндосомы являются производными транс-Гольджи-сети, направление которых к различным сторонам поляризованной клеточной мембраны, от нее или внутри клетки определяется активностью адаптерных белковых комплексов [20]. Адаптерные белковые комплексы – компоненты клатриновых везикул. Каждый из шести адаптерных белковых комплексов человека включает в свой состав одну специфическую субъединицу распознавания целевой мембраны; одну из пяти специфических субъединиц, привлекающих клатрин; одну из шести средних субъединиц, распознающих сортировочные сигналы; одну из четырех малых субъединиц, стабилизирующих тетрамерный комплекс [20]. GPNMB содержит эндосомальный сортировочный сигнальный мотив [1], и характер его передвижений указывает на участие в его сортировке адаптерного белкового комплекса AP-1A [20]. Один из центральных механизмов регуляции AP-1A обеспечивается через его фосфорилирование и дефосфорилирование. Фосфатаза PP2A, ингибиторный для GSK3B белок, дефосфорилирует AP-1A и тем самым позволяет ему начать сборку клатрина. Фосфорилирование по некоторым аминокислотным остаткам не препятствует сборке клатрина, а повышает аффинность к сортировочным сигналам. Аномалии в работе AP-1A приводят к четкому фенотипическому эффекту: невозможности нормального формирования эндосом [20]. С точки зрения молекулярной медицины это значит, что нарушения функции AP-1A приведут к невозможности сборки им GPNMB-содержащих эндосом и блокировке регенерации ткани. Следовательно, при планировании терапии необходимо учитывать сигнальные особенности работы AP-1A, а конкретно – его зависимость от PP2A и сопряженность последней с GSK3B, которая, как было показано выше, сама представляет угрозу не только для восстановления тканей, но и для выживших клеток в принципе. Как было показано ранее, активность GSK3B при повреждении почек повышается, из-за этого повышается частота апоптоза, а это снижает регенеративную емкость тканей. Развивающаяся митохондриальная дисфункция, в том числе из-за работы GSK3B, оказывается одним из решающих факторов отсрочки регенерации, так как она сопряжена не только с низкой энергоэффективностью клеток, но и повышенной генерацией активных форм кислорода. Активные формы кислорода при этом – очень мощные ингибиторы каталитической субъедини-

цы PP2A [21]. Следовательно, прооксидантные смещения окислительного статуса, сохраняющиеся в почках уже после произошедших нарушений, не только несут угрозу для выживших клеток, но и замедляют регенерацию из-за замедления работы эндосомального аппарата. В связи с этим остановка контуров окислительного стресса и нормализация работы PP2A выглядят перспективными способами повышения регенеративной емкости почек.

С другой стороны – PP2A является ингибитором GSK3B, а значит – ингибитором NF-κappaB. NF-κappaB контролирует экспрессию, как минимум, трех компонентов комплексов NOX, в том числе CYBA [11, 22]. CYBA-зависимые NOX – один из компонентов эндосомальной мембраны, и их ферментативная активность важна для привлечения аутофагического белка LC3 к фагосомам и для обеспечения нормального трафика эндосом (в том числе – внеклеточной секреции, а не только их внутриклеточных перемещений) [23]. Следовательно, корректировка статуса PP2A, GSK3B и NF-κappaB должна проводиться с осторожностью, промежуточными эффекторами или под строгим временным контролем поочередного снятия сигнальной нагрузки с контуров (что может быть достигнуто, например, аптамерами и антидотами к аптамерам). Также важно учитывать, что PP2A (активатор) и GSK3B (ингибитор) – противоположно действующие компоненты каскада Wnt, поддерживающего ниши стволовых клеток [21].

Таким образом, система регенерации тканей, утилизации дебриса выглядит действительно перспективной терапевтической мишенью при остром повреждении почек, сопровождающемся некрозом и аутолизом. На сегодняшний день накоплено большое количество данных, позволяющих разработать адекватные стратегии для нормализации и активации регенерации тканей почек, несмотря на очевидную сложность, взаимосвязанность и многофункциональность каскадов, способствующих и противодействующих регенерации тканей [24, 25]. Изучение молекулярных каскадов уже сегодня позволяет выбрать потенциальные мишени на разных уровнях процесса регенерации, а также предвидеть и минимизировать риски воздействия на эти мишени как локально, так и для всего органа в целом.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

ОПП, одна из опасных и часто встречающихся нефропатий, развивается за счет массивной гибели клеток путем апоптоза, некроза и аутоли-

зиса. Исследования последних лет показывают, что блокировка клеточной гибели – перспективная стратегия борьбы с ОПП. Ее значительным ограничением является естественная практическая невозможность начала терапии до того, как манифестация заболевания заставит пациента обратиться к клиницисту – а в этот момент массивная гибель клеток уже произошла. Решением этой проблемы может стать стратегия нормализации и ускорения регенерации тканей почек за счет воздействия на каскады, отвечающие за фагоцитоз, формирование эндосом, аутофагию. Технически эта задача сложна, но она становится решаемой благодаря современным достижениям системной биологии.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Li B, Castano AP, Hudson TE et al. The melanoma-associated transmembrane glycoprotein Gpnmb controls trafficking of cellular debris for degradation and is essential for tissue repair. *FASEB J* 2010; 24 (12): 4767-4781
2. Duffield JS, Hong S, Vaidya VS et al. Resolvin D series and protectin D1 mitigate acute kidney injury. *J Immunol* 2006; 177 (9): 5902-5911
3. Zhang J, Lou X, Jin L et al. Necrosis, and then stress induced necrosis-like cell death, but not apoptosis, should be the preferred cell death mode for chemotherapy: clearance of a few misconceptions. *Oncoscience* 2014; 1 (6): 407-422
4. Silva MT. Secondary necrosis: the natural outcome of the complete apoptotic program. *FEBS Lett* 2010; 584 (22): 4491-4499
5. Festjens N, Vanden Berghe T, Cornelis S, Vandenabeele P. RIP1, a kinase on the crossroads of a cell's decision to live or die. *Cell Death Differ* 2007; 14 (3): 400-410
6. Vanden Berghe T, Linkermann A, Jouan-Lanhouet S et al. Regulated necrosis: the expanding network of non-apoptotic cell death pathways. *Nat Rev Mol Cell Biol* 2014; 15 (2): 135-147
7. Sawai H, Domae N. Discrimination between primary necrosis and apoptosis by necrostatin-1 in Annexin V-positive/propidium iodide-negative cells. *Biochem Biophys Res Commun* 2011; 411 (3): 569-573
8. Jog NR, Caricchio R. The role of necrotic cell death in the pathogenesis of immune mediated nephropathies. *Clin Immunol* 2014; 153 (2): 243-253
9. Тугушева ФА, Зубина ИМ. Оксидативный стресс и его участие в неиммунных механизмах прогрессирования хронической болезни почек. *Нефрология* 2009; (3): 42-48 [Tugusheva FA, Zubina IM. Oksidativnyj stress i ego uchastie v neimunnyh mehanizmah progressirovaniya hronicheskoy bolezni почек. *Neфроlogija* 2003; (3): 42-48]
10. Wang Z, Havasi A, Gall J et al. GSK3beta promotes apoptosis after renal ischemic injury. *J Am Soc Nephrol* 2010; 21 (2): 284-294
11. Золотухин ПВ, Чмыхало ВК, Макаренко МС и др. Положительный контур мочево́й кислоты, гомоцистеина, NOX и XOR: нефрологические аспекты. *Нефрология* 2014; (5): 16-22 [Zolotukhin PV, Chmykhalo VK, Makarenko MS et al. Polozhitel'nyj kontur mochevoj kisloty, gomocisteina, NOX i XOR: nefrologicheskie aspekty. *Nefrologija* 2014; (5): 16-22]
12. Золотухин ПВ, Александрова АА, Довжик АД и др. Интерактомика – аналитический инструмент для изучения молекулярных основ нефропатий. *Нефрология* 2013; (5): 9-15 [Zolotukhin PV, Aleksandrova AA, Dovzhik AD et al. Interactomics analytical tool for studying the molecular basis of nephropathy. *Nefrologija* 2013; (5): 9-15]
13. Liang X, Chen Y, Zhang L et al. Necroptosis, a novel form

of caspase-independent cell death, contributes to renal epithelial cell damage in an ATP-depleted renal ischemia model. *Mol Med Rep* 2014; 10 (2): 719-724

14. Zolotukhin P, Kozlova Y, Dovzhik A et al. Oxidative status interactome map: towards novel approaches in experiment planning, data analysis, diagnostics and therapy. *Mol Biosyst* 2013; 9 (8): 2085-2096

15. Pavlides S, Vera I, Gandara R et al. Warburg meets autophagy: cancer-associated fibroblasts accelerate tumor growth and metastasis via oxidative stress, mitophagy, and aerobic glycolysis. *Antioxid Redox Signal* 2012; 16 (11): 1264-1284

16. Беланова АА, Лебедева ЮА, Кузьминова ОН и др. Активаторный белок 1: структура, функционирование и роль в окислительном статусе человека. *Валеология* 2014; (3): 11-20 [Belanova AA, Lebedeva UA, Kuz'minova ON et al. Activator protein 1: structure, functioning and role in the oxidative status of a person. *Valeologija* 2014; (3): 11-20]

17. Jain AK, Jaiswal AK. GSK-3 β acts upstream of Fyn kinase in regulation of nuclear export and degradation of NF-E2 related factor 2. *J Biol Chem* 2007; 282 (22): 16502-16510

18. Funk JA, Schnellmann RG. Accelerated recovery of renal mitochondrial and tubule homeostasis with SIRT1/PGC-1 α activation following ischemia-reperfusion injury. *Toxicol Appl Pharmacol* 2013; 273 (2): 345-354

19. Fan H, Yang HC, You L et al. The histone deacetylase, SIRT1, contributes to the resistance of young mice to ischemia/reperfusion-induced acute kidney injury. *Kidney Int* 2013; 83 (3): 404-413

20. Nakatsu F, Ohno H. Adaptor protein complexes as the key regulators of protein sorting in the post-Golgi network. *Cell Struct Funct* 2003; 28 (5): 419-429

21. Funato Y, Miki H. Redox regulation of Wnt signalling via nucleoredoxin. *Free Radic Res* 2010; 44 (4): 379-388

22. Manea A, Manea SA, Gafencu AV et al. AP-1-dependent transcriptional regulation of NADPH oxidase in human aortic smooth muscle cells: role of p22phox subunit. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2008; 28 (5): 878-885

23. Sanchez-Wandelmer J, Reggiori F. Amphisomes: out of the autophagosome shadow? *EMBO J* 2013; 32 (24): 3116-3118

24. Смирнов АВ, Каюков ИГ, Дегтерева ОА и др. Проблемы диагностики и стратификации тяжести острого повреждения почек. *Нефрология* 2009; 13 (3): 9-18 [Smirnov AV, Kaiukov IG, Degtereva OA, Dobronravov VA, Rumyantsev ASH, Raffrafi TN, Zver'kov RV. Problemy' diagnostiki i stratifikatsii tiazhesti ostrogo povrezhdeniia почек. *Nefrologiia* 2009; 13 (3): 9-18]

25. Смирнов АВ, Каюков ИГ, Добронравов ВА, Румянцев АШ. Острое повреждение почек: концептуальные проблемы. *Нефрология* 2014; 18 (2): 8-24 [Smirnov AV, Kaiukov IG, Dobronravov VA, Rumyantsev ASH. Ostroe povrezhdenie почек: kontseptual'ny'e problemy'. *Nefrologiia* 2014; 18 (2): 8-24]

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Поступила в редакцию: 03.02.2015 г.

Принята в печать: 26.06.2015 г.