© Е.И.Слободян, Н.Н.Каладзе, А.Л.Говдалюк, 2018

УДК [616.61-002.8-053.2 : 577.156]-06 : 616.63-008.222

Для цитирования: Слободян ЕИ, Каладзе НН, Говдалюк АЛ. Содержание рецепторов коллагена DDR1 в сыворотке крови детей, больных хроническим пиелонефритом: связь с нарушением уродинамики и метаболическими расстройствами. Нефрология 2018; 22 (3): 43-50

DOI:10.24884/1561-6274-2018-22-3-43-50

For citation: Slobodyan EI, Kaladze NN, Govdalyuk AL. The content of DDR1 collagen receptors in the blood serum of children with chronic pyelonephritis: connection with the urodynamics disruption and metabolic disorders. Nephrology (Saint-Petersburg) 2018; 22 (3): 43-50 (In Russ.)

DOI:10.24884/1561-6274-2018-22-3-43-50

Е.И. Слободян, Н.Н. Каладзе, А.Л. Говдалюк*

СОДЕРЖАНИЕ РЕЦЕПТОРОВ КОЛЛАГЕНА DDR1 В СЫВОРОТКЕ КРОВИ ДЕТЕЙ, БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКИМ ПИЕЛОНЕФРИТОМ: СВЯЗЬ С НАРУШЕНИЕМ УРОДИНАМИКИ И МЕТАБОЛИЧЕСКИМИ РАССТРОЙСТВАМИ

Кафедра педиатрии, физиотерапии и курортологии Медицинской академии им. С.И. Георгиевского Крымского федерального университета им. В.И. Вернадского, г. Симферополь, Республика Крым, Россия

E.I. Slobodyan, N.N. Kaladze, A.L. Govdalyuk

THE CONTENT OF DDR1 COLLAGEN RECEPTORS IN THE BLOOD SERUM OF CHILDREN WITH CHRONIC PYELONEPHRITIS: CONNECTION WITH THE URODYNAMICS DISRUPTION AND METABOLIC DISORDERS

Department of pediatrics, neonatology, physiotherapy and balneologia Medical Academy named after S.I. Georgievskogo of V.I. Vernadsky Crimean Federal University Simferopol, Republic of Crimea, Russia

РЕФЕРАТ

ЦЕЛЬ. Определить уровень рецепторов коллагена DDR1 в сыворотке крови детей, больных хроническим пиелонефритом (ХП) в зависимости от его форм. **ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ.** Обследовано 306 больных с ХП в стадии клинико-лабораторной ремиссии. Возраст пациентов от 6 до 16 лет. В структуре ХП преобладали ($p < 0,01$) больные с вторичным ХП (ВХП) – 246 (80,39%) человек. Детей с вторичным обструктивным ХП (ВОХП) было 183 (74,39 %), вторичным дисметаболическим ХП (ВДХП) – 63 (25,61 %) человека. Первичным ХП (ПХП) страдали 60 (19,61%) детей. Определяли в сыворотке крови концентрацию Human Discoidin Domain Receptors (DDR1) с помощью стандартного набора («TSZ Eliza», USA). **РЕЗУЛЬТАТЫ.** У пациентов с ВХП выявлено достоверное повышение ($p < 0,01$) уровня DDR1 в сыворотке крови. У больных с ПХП уровень рецепторов коллагена находился в пределах референсных значений. Выявлено статистически значимое различие показателей DDR1 в сыворотке крови у больных с обструктивным ВХП (ВОХП) и дисметаболическим ВХП (ВДХП) ($p < 0,01$). При ВОХП он был значимо выше контрольных показателей, а при ВДХП находился в их пределах. Самые высокие концентрации DDR1 были выявлены у детей, имеющих в анамнезе ПМР, что значительно превышало не только референсные значения, но и уровень DDR1 у больных с ВОХП на фоне других обструктивных уропатий ($p < 0,001$). **ВЫВОДЫ.** Изучение DDR1 является перспективным направлением, нацеленным на доклиническую диагностику структурных изменений тубулоинтерстиция у больных с ВОХП, связанных с латентным воспалительным процессом и склерозированием.

Ключевые слова: хронический пиелонефрит, дети, обструктивная уропатия, дисметаболическая нефропатия, рецепторы коллагена

ABSTRACT

THE AIM to determine the level of DDR1 collagen receptors in the blood serum of children with chronic pyelonephritis (CP), depending on its forms. **PATIENTS AND METHODS.** 306 patients with CP in the stage of clinical and laboratory remission were examined. Age of patients is 6 to 16 years. In the structure of CP ($p < 0,01$) 246 (80,39%) patients predominated with secondary CP (SCP). There were 183 (74,39%) children with secondary obstructive CP (SOCP) and 63 (25,61%) children with secondary dysmetabolic CP (SDCP). 60 (19,61%) children suffered from primary CP (PCP). Human Discoidin Domain Receptors (DDR1) was determined in the blood serum by using a standard kit (TSZ Eliza, USA). **RESULTS.** DDR1 level increase ($p < 0,01$) was determined in the blood serum of patients with SCP. Patients with PCP showed the collagen receptors level within reference values. Statistically significant difference of DDR1 blood serum values between patients with SOCP and SDCP ($p < 0,01$) was determined. It was significantly higher than normal values by patients with SOCP, and within the conditional norm by patients with SDCP. The high-

*Слободян Е.И. 295600, РФ, Республика Крым, г. Симферополь, б-р Ленина, д. 5/7. Медицинская академия им. С.И. Георгиевского Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «КФУ им. В.И. Вернадского». Тел.: (36569) 33571, e-mail: elenaslobod@gmail.com

est DDR1 concentrations was detected by children with vesicoureteral reflux (VUR) in the anamnesis. These values significantly exceeded not only the reference values, but also the level of DDR1 by patients with SOCP with a background of other obstructive uropathies ($p < 0,001$). **CONCLUSION.** The study of DDR1 is a promising direction aimed at preclinical diagnostics of structural changes in tubulointerstitial, associated with latent inflammatory process and sclerosing, by patients with SOCP.

Keywords: chronic pyelonephritis, children, obstructive uropathy, dysmetabolic nephropathy, collagen receptors

ВВЕДЕНИЕ

Ранняя диагностика, профилактика формирования и целенаправленная регрессия гломеруло- и/или тубулоинтерстициального фиброза у больных с прогрессирующими хроническими нефропатиями вне зависимости от их этиологии являются лидирующим направлением современной фундаментальной и клинической нефрологии [1–3]. Прогрессирование заболеваний почек является результатом дисбаланса между про- и противовоспалительными, пролиферативными и фиброзирующими факторами [4].

В этой связи большой интерес представляет исследование рецепторов факторов роста с тирозинкиназной активностью (RTK) и их лигандов. RTK представляют собой трансмембранные рецепторы, способные опосредовать многие физиологические процессы, такие как пролиферация, миграция, дифференцировка и апоптоз клеток. Рецепторы тромбоцитарного (PDGFR), инсулиноподобного (IGFR), эпидермального факторов роста (EGFR), а также фактора роста фибробластов (FGFR) являются представителями этой группы. Обычно связывание лиганда сопровождается димеризацией рецептора, аутофосфорилированием, трансдукцией сигнала и активацией нескольких внутриклеточных путей, включая MAP-киназы (Erk1/2, Jnk, p38, Rrk5) и PI3k/AKT [5].

Одним из активно изучаемых RTK являются рецепторы коллагена – Discoidin domain receptors (DDR1). У людей ген DDR1 локализуется на коротком плече 6-й хромосомы в локусе 6p21.3 [6]. Эволюционно DDR-гены, кодирующие DDR, ответственны за клеточную адгезию, пролиферацию и ремоделирование внеклеточного матрикса. DDR1, действующие как рецепторы коллагена, находятся преимущественно в эпителиальных клетках молочной железы, головного мозга, легких, почек и желудочно-кишечного тракта [7, 8]. Известно пять изоформ DDR1 (DDR1a–e). Из них DDR1b и DDR1a представлены в почках. Они активируются I–VI и VIII типами коллагена [9].

Активация DDR1 может происходить локально без дополнительного стимула, когда связывание коллагена в экстрацеллюлярной части рецептора и индукция воспаления в интрацеллюлярной

являются самоподдерживающимся процессом, в силу чего образуется порочный круг, приводящий к развитию фиброза [10, 11]. Причем при связывании с коллагеном DDR1 начинают действовать как рецепторы факторов роста, которые димеризуются, фосфорилируются тирозинкиназой, что стимулирует реакции p38MAPK [12].

Исследования последних лет были сфокусированы на том, какова роль DDR1 в прогрессировании заболеваний почек и возможно ли при подавлении его экспрессии добиться снижения темпов прогрессирования основного заболевания. С этой целью изучали различные экспериментальные модели нефропатии. Экспрессию и активацию DDR1 при прогрессировании гломерулонефрита наблюдали в модели с введением нефротоксической сыворотки [13]. В модели нефропатии, вызванной односторонней обструкцией мочеточника, было показано, что трансгенные мыши, лишенные DDR1, защищены от гипертонии, связанной с фиброзом почек [14]. К подобному выводу также пришли на экспериментальной модели нефропатии, индуцированной введением ангиотензина II. Патологическое накопление коллагена I и IV типов имело место в почках у животных дикого типа и практически несущественно у DDR1-чистых мышей [15]. Роль DDR1 в росте клеток, апоптозе и миграции была рассмотрена на модели почек собак Madin–Darby [16]. Дополнительные исследования *in vitro* показали, что DDR1 может быть промежуточным звеном в воспалительном ответе, необходим для созревания и дифференцировки моноцитов и макрофагов и [17]. На основании экспериментальных исследований было сделано заключение, что аномальная экспрессия рецептора DDR1 является ключевым фактором прогрессирования заболеваний почек, способствуя воспалению и фиброзу.

Кроме того, были выполнены ряд экспериментальных работ, в которых экспрессия DDR1 была подавлена ингибиторами RTK с преимущественной селективностью для DDR1. При этом отмечалось замедление развития нефросклероза, что открывает новые перспективы для лечения заболеваний, связанных с воспалением и фиброзом [18–22].

Данные факты подтверждают гипотезу о том, что таргетинг DDR1 может быть перспективным направлением в лечении различных нефропатий вне зависимости от их этиологического фактора, однако определение его роли в патогенезе заболеваний почек у человека нуждается в дополнительных исследованиях.

В доступной литературе мы не нашли работ, устанавливающих участие DDR1 в патогенезе хронической патологии почек, тем более ХП у детей, взаимоотношение с другими факторами, влияющими на течение заболевания и его прогноз. Цель исследования: определить уровень рецепторов коллагена DDR1 в сыворотке крови детей, больных ХП в зависимости от его форм.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

Проведено обследование 306 больных с ХП в стадии клинко-лабораторной ремиссии в возрасте от 6 до 16 года. Средний возраст пациентов составил $11,3 \pm 3,2$ лет, большинство пациентов – девочки (249 человек). В структуре ХП выявлено преобладание детей с вторичным ХП (ВХП) – 246 человек (80,39%). Среди них вторичный обструктивный ХП (ВОХП) – у 183 (74,39%), вторичный дисметаболический ХП (ВДХП) – у 63 (25,61%). С первичным ХП обследовано 60 (19,61%) детей. Диагноз пиелонефрита устанавливали в соответствии с рекомендациями М.Я. Студеникина и соавт., (1980).

Из 183 у 47 (19,11%) пациентов с ВОХП в анамнезе имелись признаки ПМР. Гидронефротическая трансформация была выявлена у 51 ребенка (20,73%). Аномалии числа почек диагностированы у 33 (13,41%) больных, аномалии расположения почек – у 13 пациентов (5,28%). Нефроптоз выявлен у 18 (7,32%) детей, нейрогенная дисфункция мочевого пузыря (НДМП) – у 24 (9,75%).

В структуре ВДХП из 63 у 39 (61,90%) детей диагностирована оксалатно-кальциевая кристаллурия. Уратная нефропатия выявлена у 12 (19,05%) детей. Нефропатия с повышенной суточной экскрецией фосфатов встречалась у 7 (11,11%) обследованных, смешанная кристаллурия – у 5 (7,94%).

Среди 107 (34,96%) детей, имеющих отягощенную наследственность по заболеваниям мочевой системы, преобладал удельный вес больных с ВОХП, составивший 76,64% – 82 ребенка, ВДХП – 23,36% (25 детей).

Контрольную группу (КГ) составили 30 здоровых детей аналогичного возраста.

Исследования проведены в соответствии с этическими принципами, принятыми Хельсинкской Декларацией и Качественной Клинической Практикой (GCP). От родителей и детей старше 12 лет было получено письменное информированное согласие. Протокол исследования одобрен этическим комитетом Крымского государственного медицинского университета им. С.И. Георгиевского (протокол № 1 от 28.08.2012 г.).

Комплекс лабораторных исследований, помимо традиционно принятого в нефроурологической практике, включал определение в сыворотке крови Human Discoidin Domain Receptors (DDR1) с помощью стандартного набора («TSZ Eliza», USA). Исследования проводили методом твердофазного иммуноферментного анализа. В исследовании использовали полуавтоматический анализатор «Stat Fax 2100» производства USA. Функциональное состояние почек оценивали путем определения скорости клубочковой фильтрации (СКФ) по формуле Schwartz.

Констатацию обструктивной уropатии производили на основании стандартного рентгеноурологического обследования (экскреторной урографии, микционной цистоуретерографии) и ультразвукового исследования.

Статистический анализ результатов проведен с использованием стандартного пакета прикладных программ «Statistica v. 6.0» («StatSoft Inc.», USA). Нормальность распределения проверяли с помощью критерия Шапиро–Уилка. В случае распределения, отличающегося от нормального, центральные тенденции представлены в виде медианы (Me) и межквартильного интервала [25-й (Low quartile – Lq) и 75-й (Upper quartile – Uq)]. При сравнении двух независимых признаков использовался критерий Манна–Уитни. Оценку статистической связи (корреляции) между отдельными показателями проводили с помощью коэффициентов ранговой корреляции Спирмена. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Изучение содержания рецепторов DDR1 сыворотки крови в общей группе у 306 больных с ХП позволило выявить их статистически значимое превышение условной нормы ($p=0,020$), что составило 85,8 (71,8; 97,5) пг/мл (рис. 1).

Проведенный анализ DDR1 в зависимости от формы ХП показал, что значение DDR1 у пациентов с ВХП, составивших абсолютное большинство (80,39%), было идентично в общей группе

Рис. 1. Уровень DDR1 сыворотки крови у больных ХП.

Figure 1. Serum DDR1 level in patients with chronic pyelonephritis.

Рис. 2. Уровни DDR1 сыворотки крови у больных с ВХП и ПХП.

Figure 2. Serum DDR1 level in patients with secondary and primary chronic pyelonephritis.

Рис. 3. Уровни DDR1 сыворотки крови у больных с ВОХП и ВДХП.

Figure 3. Serum DDR1 level in patients with secondary obstructive and secondary dismetabolic chronic pyelonephritis.

Рис. 4. Уровни DDR1 сыворотки крови у больных с ВОХП на фоне ПМП.

Figure 4. Serum DDR1 level in patients with secondary obstructive chronic pyelonephritis due to vesicoureteral reflux.

и составило 87,70 (73,80; 99,11) пг/мл, $p=0,008$ в сравнении с КГ.

В отличие от значения DDR1 при ВХП у больных с ПХП уровень DDR1 сыворотки крови не

имел отличий от референсных значений [77,7 (66,1; 91,1) пг/мл, $p=0,464$] и был статистически достоверно ниже ($p=0,006$) соответствующего показателя при ВХП (рис. 2).

Проведенный анализ значения DDR1 в сыворотке крови больных ВХП в зависимости от наличия обструктивных уropатий или дисметаболических расстройств, лежащих в подоплеке развития и прогрессирования ВХП у детей с ВДХП, не выявил отклонений уровня DDR1 от показателей КГ ($p=0,549$), что составило 79,9 (61,5; 91,6) пг/мл. Напротив, больные с ВОХП показали значительно более высокую ($p=0,001$) концентрацию DDR1 сыворотки крови – 88,8 (76,7; 99,5) пг/мл со статистически значимым отличием между обеими формами ВХП ($p=0,002$) (рис. 3).

Детальный анализ значения DDR1 у пациентов, страдающих ВОХП, позволил констатировать наиболее высокие концентрации у больных, имеющих в анамнезе ПМР, – 100,4 (89,3; 109,9) пг/мл, что значительно превышало не только референсные значения, но и уровень DDR1 у больных с ВОХП на фоне других обструктивных уropатий (кроме ПМР), ($p<0,001$) (рис. 4).

Именно у пациентов, где развитие и прогрессирование ХП было связано с ПМР, получены значительно превышающие норму показатели и других маркеров, косвенно свидетельствующих об активности провоспалительных и профиброгенных процессов в тубулоинтерстиции, что показано в таблице.

Умеренной силы положительные корреляционные связи объединяли показатель DDR1 с уровнями $TGF-\beta_1$ – $R_s=0,52$; $p<0,038$; IL-17 – $R_s=0,4665$; $p<0,0184$ и IL-12 – $R_s=0,351$; $p<0,022$ в сыворотке крови, значения которых многократно превышали условную норму ($p<0,05$).

ОБСУЖДЕНИЕ

Все пациенты в соответствии с критериями включения детей в исследование находились в состоянии клинко-лабораторной ремиссии

ХП сроком не менее 3 мес, имели нормальные анализы мочи, отсутствие диагностически значимой бактериурии. СКФ по формуле Schwartz соответствовала I стадии ХБП. Однако, несмотря на отсутствие явных, в традиционном понимании, признаков активности микробно-воспалительного процесса, было выявлено значимое повышение уровней рецепторов коллагена DDR1 сыворотки крови у больных ВХП, косвенно свидетельствующее о торпидном течении латентного воспалительного процесса с активным фиброгенезом. Причиной которого, помимо бактериального воздействия, является травмирующее влияние на паренхиму почек уродинамического (механического, динамического), дисметаболического и других факторов. А у детей с врожденными аномалиями развития почек и мочевыводящих путей ХП изначально протекает на фоне уже имеющей место иммунологической перестройки в силу дезорганизации дифференцировки их тканей [23, 24].

Обструкция мочевыводящих путей – один из наиболее весомых факторов, приводящих к уростазу, нарушениям гемодинамики и ишемии почечной ткани, что является причиной повреждения клеток канальцев и интерстиция при обструктивном варианте ВХП [1, 25].

При дисметаболическом ВХП поражения почек вызывают различные продукты нарушенного обмена веществ вследствие их накопления в паренхиме почек, а нестабильность мембранных структур определяет нарушения функционирования тубулярных эпителиоцитов, расположенных в отделах наивысшей ионной концентрации интерстициальной ткани почек [26, 27].

Вероятно, различие неспецифических этиологических факторов при дисметаболическом и обструктивном вариантах ВХП приводит к не-

Таблица / Table

Содержание DDR1, цитокинов в сыворотке крови больных ВОХП на фоне ПМР (Me (Lq; Uq)) Serum DDR1 and cytokines' level in patients with secondary obstructive chronic pyelonephritis due to vesicoureteral reflux (Me (Lq; Uq))

Показатель	ВОХП, n=183		Контрольная группа, n=30
	ВОХП на фоне ПМР, n=47	ВОХП (кроме ПМР), n=136	
DDR1, пг/мл	100,4*# (89,3; 109,9)	85,9*# (73,1; 95,6)	71,0 (66,7; 87,6)
$TGF-\beta_1$, пг/мл	533,5*# (462,6; 620,2)	412,6# (333,6; 481,2)	376,5 (290,7; 459,6)
IL-17, пг/мл	1,99*# (1,4; 2,2)	1,17*# (0,8; 1,8)	0,94 (0,6; 1,0)
IL-12, пг/мл	12,25*# (9,1; 14,7)	10,00*# (8,2; 12,8)	8,50 (7,5; 9,5)

* Уровень значимости при сравнении исходного значения с контрольной группой, $p<0,05$; # уровень значимости при сравнении ВОХП при ПМР с ВХП на фоне других обструктивных уropатий, $p<0,05$.

равноценной экспрессии рецепторов DDR1, являющихся важным звеном в процессе синтеза коллагена – нормальной при ВДХП и значительно превышающей норму при ВОХП. Данный факт является свидетельством риска развития тубулоинтерстициального фиброза у больных с ВХП, протекающим на фоне обструктивных уropатий, с большей вероятностью, чем у пациентов с течением ВХП на фоне дисметаболических нефропатий.

Среди пациентов, страдающих ВОХП, 47 (19,11%) имели в анамнезе ПМР. Несмотря на то, что всем детям не позднее, чем за 1 год до проводимого обследования, было проведено его хирургическое лечение, данная категория детей имела значительно более глубокие иммунные сдвиги по сравнению с показателями больных ХП на фоне других обструктивных уropатий. Этиологически определяющими факторами при ВХП на фоне ПМР, помимо бактериального, являются повышение внутрилоханочного и внутриуретерального давления, отрицательная гидродинамика и, как следствие, развитие внутривисцеральных рефлюксов [28, 29]. В ответ на повреждение клетки экспрессируют рецепторы DDR1, что способствует интенсификации адгезии, миграции, дифференцировке и созреванию лейкоцитов, продукции ими цитокинов, приводит к индукции воспалительного ответа и профиброгенных эффектов. Подтверждением данного тезиса являются полученные при ВОХП на фоне ПМР прямые корреляционные связи между DDR1 и TGF- β_1 , IL-17, IL-12 – ключевыми провоспалительными, профиброгенными и проапоптоидными цитокинами сыворотки крови. Текущий воспалительный процесс индуцирует выработку коллагена с повторной активацией DDR1 и последующим прогрессированием воспаления по механизму обратной положительной связи, что дает основание предположить у пациентов с ПМР наличие самоподдерживающегося, возможно асептического, воспалительного процесса, связанного с накоплением экстрацеллюлярного матрикса. Это дает повод предусмотреть у пациентов с ХП, имеющих в анамнезе ПМР, сохраняющийся риск развития рефлюкс-нефропатии [30], однако данный тезис нуждается в дальнейшем исследовании.

У больных с ПХП в стадии клинко-лабораторной ремиссии констатируются допустимые значения DDR1 сыворотки крови, что свидетельствовало о низком риске фиброобразования тубулоинтерстиция при ХП без сопутствующих нарушений уродинамики.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, рецепторы с тирозиназной активностью DDR1, активированные коллагеном, являются одновременно медиаторами при пролиферации, фиброзе и воспалении. Их изучение является перспективным направлением, нацеленным на доклиническую диагностику структурных изменений тубулоинтерстиция, связанных с латентным воспалительным процессом и, как следствие, его склерозированием.

Исследование DDR1 в сыворотке крови больных ХП выявило их статистически значимое превышение условной нормы у пациентов с ВХП, протекающим на фоне обструктивных уropатий, несмотря на ранее диагностированное состояние клинко-лабораторной ремиссии. Это дает основание отнести данную категорию пациентов к группе высокого риска развития осложнений ХП, связанных с структурной перестройкой тубулоинтерстиция и снижением почечных функций, а у больных ХП, имеющих в анамнезе ПМР, формирования рефлюкс-нефропатии.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Папаян АВ, Савенкова НД (ред.). *Клиническая нефрология детского возраста. Руководство для врачей*. Левша, СПб., 2008; 600 [Papaian AV, Savenkova ND (red.). *Clinicheskaja nefrologija detskogo vozrasta. Rukovodstvo dlia vrachej*. Levsha, SPb., 2008; 600]
2. Игнатова МС. Проблемы нефрологии детского возраста на современном этапе развития медицины. *Нефрология и диализ* 2011; 13(2):66–75 [Ignatova MS. Modern problems of nephrology in childhood. *Nephrology and dialysis* 2011; 13(2):66–75]
3. Kiseleva T, Brenner D. Fibrogenesis of parenchymal organs. *Proc Am Thorac Soc* 2008; 5(3):342–349. doi: 10.1513/pats.200711-168DR
4. Chatziantoniou C Dussaule JC. Insights into the mechanisms of renal fibrosis: is it possible to achieve regression? *Am J Physiol Renal Physiol* 2005; 289: F227–F234. Doi: 10.1152/ajprenal.00453.2004
5. Hubbard SR, Mohammadi M, Schlessinger J. Autoregulatory mechanisms in protein-tyrosine kinases. *J Biol Chem* 1998; 273(20):11987–11990. PMID:9575136
6. Agarwal G Mihai C Iscru DF. Interaction of discoidin domain receptor 1 with collagen type 1. *J Mol Biol* 2007; 367(2): 443–455. DOI: 10.1016/j.jmb.2006.12.073
7. Meyer zum Gottesberge AM, Gross O, Becker-Lendzian U, et al. Inner ear defects and hearing loss in mice lacking the collagen receptor DDR1. *Lab invest* 2008; 88(1):27–37. Doi: 10.1038/labinvest.3700692
8. Vogel WF, Abdulhussein R, Ford CE. Sensing extracellular matrix: an update on discoidin domain receptor function. *Cell Signal* 2006; 18(8):1108–1116. Doi: 10.1016/j.cellsig.2006.02.012
9. Alves F, Saupe S, Ledwon M et al. Identification of two novel, kinase-deficient variants of discoidin domain receptor 1: differential expression in human colon cancer cell lines. *FASEB J* 2001; 15(7):1321–1323. PMID: 11344127
10. Chatziantoniou C, Dussaule JC. Is Kidney injury a reversible process? *Current Opinion in Nephrology and Hypertension* 2008 Jan; 17(1):76–81. DOI: 10.1097/MNH.0b013e3282f1bb69
11. Yeh YC, Wu CC, Wang YK, Tang MJ. DDR1 triggers epithelial

cell differentiation by promoting cell adhesion through stabilization of E-cadherin. *Mol Biol Cell* 2011; 22(7):940–953. Doi: 10.1091/mbc.E10-08-0678

12. Vogel W, Gish GD, Alves F, Pawson T. The discoidin domain receptor tyrosine kinases are activated by collagen. *Mol Cell* 1997; 1(1):13–23. PMID: 9659899

13. Alfieri C, Dorison A, Kerroch M et al. Silencing discoidin domain receptor 1 is a major mediator of inflammation and fibrosis in obstructive nephropathy. *Nephrol Dial Transplant Abstracts of the 49th ERA-EDTA (European Renal Association – European Dialysis and Transplant Association) Congress. (May 24–27, 2012. Paris, France).* 2012; 27(2):1144–1145

14. Guerrot D, Kerroch M, Placier S et al. Discoidin domain receptor 1 is a major mediator of inflammation and fibrosis in obstructive nephropathy. *Am J Pathol* 2011; 179(1):83–91. Doi: 10.1016/j.ajpath.2011.03.023

15. Flamant M, Placier S, Rodenas A et al. Discoidin domain receptor 1 null mice are protected against hypertension-induced renal disease. *J Am Soc Nephrol* 2006; 17(12):3374–3381. Doi: 10.1681/ASN.2006060677

16. Wang CZ, Hsu YM, Tang MJ. Function of discoidin domain receptor I in HGF-induced branching tubulogenesis of MDCK cells in collagen gel. *J Cell Physiol* 2005; 203(1):295–304. Doi: 10.1002/jcp.20227

17. Matsuyama W, Kamohara H, Galligan C et al. Interaction of discoidin domain receptor 1 isoform b (DDR1b) with collagen activates p38 mitogen-activated protein kinase and promotes differentiation of macrophages. *Faseb J* 2003; 17(10):1286–1288. Doi: 10.1096/fj.02-0320fje

18. Kerroch, M. Alfieri C, Dorison A et al. Protective effects of genetic inhibition of Discoidin Domain Receptor 1 in experimental renal disease. *Sci Rep* 6, 21262 (2016). doi: 10.1038/srep21262

19. Kerroch M, Guerrot D, Vandermeersch S et al Genetic inhibition of discoidin domain receptor 1 protects mice against crescentic glomerulonephritis. *FASEB J* 2012; 26(10):4079–4091. doi: 10.1096/fj.11-194902

20. Li Y, Lu X, Ren X, Ding K. Small molecule discoidin domain receptor kinase inhibitors and potential medical applications. *J Med Chem* 2015; 58(8):3287–3301. doi: 10.1021/jm5012319

21. Murray CW, Berdini V, Buck IM et al. Fragment-based discovery of potent and selective DDR1/2 inhibitors. *ACS Med Chem Lett* 2015; 6(7):798–803. doi: 10.1021/acsmedchemlett.5b00143

22. Chatziantoniou C, Dorison A, Dussaule JC. DDR1 in Renal Function and Disease. In: Fridman R., Huang P. (eds) *Discoidin Domain Receptors in Health and Disease*. Springer, New York, NY, 2016; 281–291

23. Леонова ЛВ. Патологическая анатомия врожденных обструктивных уropатий у детей: автореф. дис. ... д-ра мед. наук, М., 2009; 55 [Leonova LV. Patologicheskaya anatomiya vrozhdennykh obstruktyvnykh uropatii u detei: avtoref. dis. ... d-ra med. Nauk, M., 2009; 55]

24. Разин МП, Лавров ОВ, Разин АП. Стрессорные изменения иммунологической реактивности у детей с врожденными обструктивными уropатиями. *Фундаментальные исследования* 2007; 5:52–52 [Razin MP, Lavrov OV, Razin AP. Stressornye izmeneniya immunologicheskoi reaktivnosti u detei s vrozhdennymi obstruktyvnymi uropatiyami. *Fundamental'nye issledovaniya*. 2007;5:52–52] URL: <https://www.fundamental-research.ru/ru/article/view?id=3105> (дата обращения: 16.11.2017)

25. Возианов АФ, Майданник ВГ, Бидный ВГ, Багдасарова ИВ. *Основы нефрологии детского возраста*. Книга плюс, Киев, 2002; 348 [Vozianov AF, Majdannik VG, Bidnyy VG, Bagdasarova IV. *Osnovy nefrologii detskogo vozrasta*. Kniga plus, K., 2002; 348]

26. Длин ВВ, Османов ИМ. Дисметаболическая нефропатия с оксалатно-кальциевой кристаллурией. *Эффективная фармакотерапия* 2013; 4:8–16. [Dlin VV, Osmanov IM. Dysmetabolic nephropathy with calcium oxalate crystalluria.

Effektivnaya farmakoterapiya 2013;4:8–16] URL: http://umedp.ru/articles/dismetabolicheskaya_nefropatiya_s_oksalatnokaltsievoy_krystalluriei.html (дата обращения: 16.11.2017)

27. Зубаренко АВ, Стоева ТВ. Дисметаболическая нефропатия в педиатрической практике. Сообщение 2. Принципы лечения и профилактики. *Здоровье ребенка* 2011; 3(30):97–104 [Zubarenko AV, Stoeva TV. Dismetabolicheskaya nefropatiya v pediatricheskoi praktike. Soobshchenie 2. Printsipy lecheniya i profilaktiki. *Zdorov'e rebenka* 2011; 3(30):97–104] URL: <http://www.mif-ua.com/archive/article/21929> (дата обращения: 16.11.2017)

28. Паунова СС. Патогенетические основы формирования рефлюкс-нефропатии у детей: автореф. дис. ... д-ра мед наук, М., 2004; 44 [Paunova SS. Patogeneticheskie osnovy formirovaniya refljuks-nefropatii u detej: Avtoref. dis. ... d-ra med nauk, M., 2004; 44]

29. Зорин ИВ, Вялкова АА. Прогнозирование прогрессирования тубуло-интерстициального повреждения почек с рефлюкс-нефропатией. *Нефрология* 2015; 19(3):65–71 [Zorin IV, Vyalkova AA. Prediction of progression of tubulointerstitial damage in children with reflux nephropathy. *Nephrology (Saint-Petersburg)*. 2015;19(3):65–71. (In Russ.)) URL: <http://journal.nephrolog.ru/jour/article/view/99> (дата обращения: 16.11.2017)

30. Слободян ЕИ, Каладзе НН, Говдалюк АЛ, Боднарюк ИВ. Цитокиновый профиль и Discoidin Domain receptors 1 при хроническом пиелонефрите у детей. *Российский иммунологический журнал* 2015; 9 (18), 3 (1): 202–204. [Slobodian EI, Kaladze NN, Govdalyuk AL, Bodnaryuk IV. Cytokine profile and human discoidin domain receptors 1 in children with chronic pyelonephritis. *Russian Journal of Immunology* 2015; 9(18), 3(1): 202–204 (in Russ.)]

Сведения об авторах:

Доц. Слободян Елена Иркиновна, канд. мед. наук 295600, РФ Республика Крым, г. Симферополь, бул. Ленина, д. 5/7. Медицинская академия им. С.И. Георгиевского Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «КФУ им. В.И. Вернадского», кафедра педиатрии, физиотерапии и курортологии. Тел.: (36569) 33571 – рабочий; (978) 8201897; факс: (36569) 36700, e-mail: elenaslobod@gmail.com

Helen I. Slobodian, MD, PhD, Affiliations: 295600 Republic of Crimea, Simferopol, Lenin Blvd, 5/7. Medical Academy named after S.I. Georgievskogo Federal state autonomic educational establishment of higher education «V.I. Vernadsky Crimean Federal University» Department of pediatrics, physiotherapy and balneologia. Phone (36569) 33571 – office phone number; (978) 8201897; e-mail: elenaslobod@gmail.com

Проф. Каладзе Николай Николаевич, д-р мед. наук 295600, Республика Крым, г. Симферополь, бул. Ленина, д. 5/7. Медицинская академия им. С.И. Георгиевского Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «КФУ им. В.И. Вернадского», заведующий кафедрой педиатрии, физиотерапии и курортологии. Тел.: (36569) 33571 – рабочий; факс: +73-6569-36700

Prof. Nikolai N. Kaladze MD, PhD, DMedSci. Affiliations: 295600 Republic of Crimea, Simferopol, Lenin Blvd, 5/7. Medical Academy named after S.I. Georgievskogo Federal state autonomic educational establishment of higher education «V.I. Vernadsky Crimean Federal University» Department of pediatrics, physiotherapy and balneologia. Phone (36569) 33571.

Говдалюк Александр Леонидович, канд. мед. наук
295600, РФ Республика Крым, г. Симферополь, бул. Ленина,
д. 5/7. Медицинская академия им. С.И. Георгиевского Феде-
рального государственного автономного образовательного
учреждения высшего образования «КФУ им. В.И. Вернад-
ского», кафедра анестезиологии-реаниматологии и скорой
медицинской помощи. Тел.: (3652) 373581 – рабочий, e-mail:
gal.simfi@yandex.ua

Alexander L. Govdalyuk MD, PhD

Affiliations: 295600 Republic of Crimea, Simferopol, Lenin
Blvd, 5/7. Medical Academy named after S.I. Georgievskogo

Federal state autonomic educational establishment of higher edu-
cation «V.I. Vernadsky Crimean Federal University» Department
of Anesthesiology, Intensive Care and Emergency Medical Care.
Phone (3652) 373581. e-mail: gal.simfi@yandex.ua

*Авторы заявляют об отсутствии конфликта
интересов.*

Поступила в редакцию: 18.12.2017

Принята в печать: 22.03.2018

Article received: 18.12.2017

Accepted for publication: 22.03.2018