

© М.М.Батюшин, Д.Г.Пасечник, 2014
УДК [616.611-002-036.12]:611.018.7

М.М. Батюшин¹, Д.Г. Пасечник²

ВЫЯВЛЕНИЕ ВИМЕНТИНА, ПАНЦИТОКЕРАТИНА, ГЛАДКОМЫШЕЧНОГО АКТИНА, Е-КАТТЕРИНА И АНТИТЕЛ К CD-10 – МАРКЕРОВ ЭПИТЕЛИАЛЬНО-МЕЗЕНХИМАЛЬНОЙ ТРАНСФОРМАЦИИ ПРИ ХРОНИЧЕСКОМ ГЛОМЕРУЛОНЕФРИТЕ

M.M. Batyushin, D.G. Pasechnik

IDENTIFICATION OF VIMENTIN, PANCYTOKERATIN, SMOOTH MUSCLE ACTIN, E-KATHERIN AND ANTIBODIES TO CD-10 – MARKERS OF EPITHELIAL AND MESENCHYMAL TRANSFORMATION IN CHRONIC GLOMERULONEPHRITIS

¹Кафедра внутренних болезней с основами физиотерапии №2, ²Центральная научно-исследовательская лаборатория Ростовского государственного медицинского университета, г. Ростов-на-Дону, Россия

РЕФЕРАТ

ЦЕЛЬ: изучить показатели эпителиально-мезенхимальной трансформации при гломерулонефрите. **ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ.** В исследование были включено 8 пациентов с различными формами хронического гломерулонефрита. Средний возраст больных составил 36,8 (от 22 до 60) лет. Для оценки эпителиального фенотипа клеток использовались моноклональные антитела (фирма DAKO, ready-to-use (RTU) к панцитокератину (клон AE1/AE3), Е-кадгерину (клон NCH-38), CD10 (клон 56С6), в качестве маркеров мезенхимальной дифференцировки использовались моноклональные антитела к виментину (клон V9) и альфа-гладкомышечному актину (клон 1А4). Оценка пролиферативной активности тубулярного эпителия проводилась с помощью антител к Ki67 (клон MIB-1). **РЕЗУЛЬТАТЫ.** Анализ маркеров ЭМТ показал следующее. В зонах, где отсутствовали признаки фиброза интерстиция экспрессия панцитокератина AE1/AE3 определялась вдоль мембраны и цитоплазме эпителия собирательных протоков коркового и мозгового вещества. В эпителии извитых канальцев реакция была менее выражена. Позитивная реакция с антителами к CD-10 отмечалась в эпителии и мезангиальных клетках клубочка, преимущественно по апикальной поверхности эпителия извитых и прямых канальцев, но отсутствовала в эпителии собирательных протоков. Экспрессия Е-кадгерина выявлялась только в эпителии кортикальных и медуллярных собирательных протоков. Маркер мезенхимальной дифференцировки виментин был позитивным в цитоплазме единичных клеток в извитых канальцах. **ЗАКЛЮЧЕНИЕ.** Исследование подтвердило возможность изменения эпителиального фенотипа на мезенхимальный клеток канальцев и протоков нефрона при различных формах гломерулонефритов. Данные изменения ассоциированы с развитием интерстициального фиброза. Увеличение количества пролиферирующих клеток в зонах ЭМТ возможно, связано с активацией репаративных процессов.

Ключевые слова: виментин, Е-кадгерин, гладкомышечный актин, CD-10, хронический гломерулонефрит.

ABSTRACT

AIM: to study factors of epithelial and mesenchymal transformation in glomerulonephritis. **PATIENTS AND METHODS.** The study included 8 patients with various forms of chronic glomerulonephritis. Mean age of patients was 36.8 (22 to 60) years. To estimate epithelial cell phenotype we used monoclonal antibodies (company DAKO, ready-to-use (RTU) to pancytkeratin (clone AE1/AE3), E-cadherin (clone NCH-38), CD-10 (clone 56C6), as markers of mesenchymal differentiation we used monoclonal antibodies to vimentin (clone V9) and alpha-smooth muscle actin (clone 1A4). Evaluation of proliferative activity of tubular epithelium was performed with antibodies to Ki67 (clone MIB-1). **RESULTS.** EMT markers analysis showed the following. In areas where there were no signs of interstitial fibrosis pancytkeratin AE1/AE3 expression was determined along the membrane and cytoplasm of epithelial collecting ducts of cortex and medulla. In the epithelium of convoluted tubules reaction was less pronounced. Positive reaction with antibodies to CD-10 was observed in the epithelium and glomerular mesangial cells, mainly on the apical surface of convoluted and direct tubules epithelium, but was absent in the epithelium of collecting ducts. Expression of E-cadherin was revealed only in the epithelium of cortical and medullary collecting ducts. Differentiation mesenchymal marker vimentin was positive in the cytoplasm of single cells in convoluted tubules. **CONCLUSION.** The study confirmed possibility of changing of the epithelial phenotype to mesenchymal cells of the nephron tubules and ducts in various forms of glomerulonephritis. These changes are associated with the development of interstitial fibrosis. Increasing of number of proliferating cells in the areas of EMT possibly due to activation of reparative processes.

Key words: vimentin, E-cadherin, smooth muscle actin, CD-10, chronic glomerulonephritis.

Батюшин М.М. 344022, г. Ростов-на-Дону, пер. Нахичеванский, д. 29.
Тел.: +7 918-501-88-01, E-mail: batjushin-m@rambler.ru

ВВЕДЕНИЕ

Внедрение методов молекулярно-биологического исследования позволило по-новому взглянуть на пато- и морфогенез заболеваний почек. В качестве одного из важных путей прогрессируемая хронических заболеваний почек в последние десятилетия рассматривается эпителиально-мезенхимальная трансформация (ЭМТ), как отражение пластичности дифференцировки эпителия [1]. В.С. Репиным и И.Н. Сабуриной [2] было высказано положение о том, что чередование эпителиальных и мезенхимальных признаков фенотипа является общей биологической закономерностью в онтогенезе, поэтому данный механизм является физиологическим, функционирующим в норме. Первично концепция ЭМТ связывалась с эмбриональным развитием тканей и прогрессией опухолей [3]. Известно, что трансформация фенотипа клеток между эпителиальным и мезенхимальным, связанная с изменением экспрессии генов, нередко встречается в процессе эмбриогенеза [4]. ЭМТ является одним из ключевых механизмов прогрессии опухолей, определяя их инвазивные и метастатические свойства. Однако новые данные говорят о том, что ЭМТ может лежать в основе перестройки зрелых дифференцированных тканей при их репарации и фиброзе. В почках данный процесс стал привлекать внимание в качестве возможной основы прогрессии фиброза интерстиция и развития хронической болезни почек (ХБП).

Несмотря на то, что за последние десять лет гипотеза ЭМТ и ее связь с прогрессией фиброза почки стала весьма популярной, споры вокруг нее не утихают. Основными доводами противников гипотезы ЭМТ являются:

- 1) неоднозначность выбора маркеров, подтверждающих мезенхимальный фенотип клеток;
- 2) повреждения клеток могут быть следствием изменения экспрессии молекул межклеточной адгезии и цитоскелета (например, E-кадгерина и виментина), а не ЭМТ;
- 3) основные доказательства связи между ЭМТ и фиброзом интерстиция базируются на исследованиях культур клеток либо экспериментальных моделях животных. Мало работ, демонстрирующих ЭМТ *in vivo* на биопсийном материале у человека, использующих рутинные методы гистологического исследования и электронную микроскопию [5].

В связи с этим целью нашего исследования было оценить возможности выявления изменений, характерных для ЭМТ, в биоптатах почек при различных формах гломерулопатий.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

В исследование было включено 8 пациентов с различными формами хронического гломеруло-нефрита. У 2 пациентов наблюдался фокально-сегментарный гломеруло-склероз (ФСГС), у 2 – IgA-нефропатия, у 1 – болезнь минимальных изменений, у 1 – мембранозная нефропатия, у 1 – волчаночный нефрит, у 1 – АНЦА-ассоциированный гломерулонефрит в рамках микроскопического полиангиита. Средний возраст больных составил 36,8 (от 22 до 60) года. Лиц мужского пола было 6, женского – 2. Средний уровень креатинина составил 151 (от 73 до 336) мкмоль/л, мочевины – 8,2 (от 4,2 до 18,1) ммоль/л. Хроническая почечная недостаточность (ХБП 3А, 4 стадий) наблюдалась у двух больных. Суточная протеинурия составила в среднем 2,36 (от 0 до 13,2) г/сут. Эритроцитурия наблюдалась у всех больных и составила в среднем 40 (от 6 до 100) клеток в поле зрения. Нефритический синдром отмечался у шести пациентов, а у двух он сочетался с нефротическим синдромом. Длительность нефрита составила в среднем 3,9 (от 0,5 до 10) года. Двое пациентов получали иммуносупрессивную терапию.

Тканевой материал почечных биоптатов для световой микроскопии и иммуногистохимического исследования фиксировался 4% забуференным нейтральным формалином и заключался в парафин по классической методике. Для оценки эпителиального фенотипа клеток использовались моноклональные антитела (фирма «ДАКО», ready-to-use (RTU) к панцитокератину (клон AE1/AE3), E-кадгерину (клон NCH-38), CD-10 (клон 56C6), в качестве маркеров мезенхимальной дифференцировки использовались моноклональные антитела к виментину (клон V9) и альфа-гладкомышечному актину (клон 1A4). Оценка пролиферативной активности тубулярного эпителия проводилась с помощью антител к Ki67 (клон MIB-1). Эндотелий выявлялся с помощью антител к CD34 класс II (клон QVEnd 10). Оценка морфологических изменений, которые являются признаками ремоделирования почечной ткани, проводилась полуколичественным методом следующим образом. Тотальный гломеруло-склероз (% пораженных клубочков): G0 – отсутствует, G1 – до 25%, G2 – 26–50%, G3 – свыше 50%. Тубулоинтерстициальное воспаление (% площади биоптата): T10 – до 10%, T11 – 10–25%, T12 – 26–50%, T13 – свыше 50%. Кортикальный фиброз интерстиция и атрофия канальцев и собирательных трубочек: TF0 – до 5%, TF1 – 5–25%, TF2 – 26–50%, TF3 – свыше 50%. Артерии с признаками гипертрофического

ремоделирования и сужением просвета (% пораженных сосудов к общему числу): А0 – отсутствующ, А1 – до 25%, А2 – 26–50%, А3 – свыше 50%.

РЕЗУЛЬТАТЫ

При проведении морфологической оценки ремоделирования почечной ткани было установлено, что только в двух случаях отсутствовали признаки фиброзирования канальцев и клубочков. В остальных случаях в той или степени наблюдались явления тубулоинтерстициального и гломерулярного фиброза (таблица).

Анализ маркеров ЭМТ показал следующее. В зонах, где отсутствовали признаки фиброза интерстиция, экспрессия панцитокератина АЕ1/АЕ3 определялась вдоль мембраны и в цитоплазме эпителия собирательных протоков коркового и мозгового вещества. В эпителии извитых канальцев реакция была менее выражена. Позитивная реакция с антителами к CD-10 отмечалась в эпителии и мезангиальных клетках клубочка, преимущественно по апикальной поверхности эпителия извитых и прямых канальцев, но отсутствовала в эпителии собирательных протоков (рис. 1, а).

Экспрессия Е-кадгерина выявлялась только в эпителии кортикальных и медуллярных собирательных протоков (рис. 1, б). Маркер мезенхимальной дифференцировки виментин был позитивным в цитоплазме единичных клеток в извитых канальцах (рис. 1, в).

В зонах фиброза интерстиция наблюдались различные фенотипические изменения канальцев и протоков. Часть канальцев были эктазирваны, выстланы резко уплощенным эпителием. Другая часть – были выстланы полиморфными клетками, местами отростчатыми и вытянутыми, с крупными гиперхромными ядрами.

Признаки дифференцировки, присущей различным сегментам нефрона, отсутствовали, просвет был сужен, базальные мембраны утолщены, местами граница между тубулами и интерстици-

ем была смазана, нечеткая (рис. 1, г). Экспрессия панцитокератина АЕ1/АЕ3 в этом измененном эпителии сохранялась, тогда, как экспрессия CD10 и Е-кадгерина была снижена или отсутствовала (рис. 2, а). Напротив число виментин-позитивных клеток резко возрастало (рис. 2, б). Кроме того, в этих участках возрастало количество клеток, входящих в фазу митоза и экспрессирующих Ki67 (рис. 2, в). В интерстиции в зонах фиброза преобладали клетки, экспрессирующие виментин и гладкомышечный актин. Перитубулярные капилляры редуцированы.

В итоге распределение маркеров ЭМТ в нефроне схематично представлено на рис. 3. Разница в экспрессии факторов ЭМТ в зонах фиброза и отсутствия фиброза представлена на рис. 4.

Характер экспрессии маркеров эпителиального и мезенхимального фенотипа не зависел от формы заболевания почек. Таким образом, выявлены маркеры ЭМТ во всех структурах нефрона и интерстиции, определены особенности распределения их по плотности экспрессии в зонах фиброза и зонах, свободных от фиброза.

ОБСУЖДЕНИЕ

Обобщенно гипотезу о роли ЭМТ в генезе почечного фиброза можно представить следующим образом. Повреждение эпителия приводит к дезинтеграции межклеточных связей и связей между клетками и базальной мембраной, активации программ адаптации, сводящихся либо к активации апоптоза и атрофии эпителия, либо к ЭМТ с миграцией фенотипически измененных клеток в интерстиций, где они окончательно приобретают свойства миофибробластов. Данная адаптационная пластичность эпителия отражает особенности его эмбрионального развития, возникающим благодаря приобретению свойств эпителия клетками метанефральной мезенхимы. Длительное воздействие повреждающего фактора, развитие ЭМТ и фиброза интерстиция могут приводить к форми-

Таблица

Морфологический диагноз, включенных в исследование биоптатов

Морфологическая картина	Количество наблюдений	Оценка морфологических признаков ремоделирования
Мембранозная нефропатия	1	G0 T10 TF0 A1
Болезнь минимальных изменений	1	G1 T11 TF2 A2
ФСГС	2	G1 T12 TF2 A2 G2 T11 TF2 A3
IgA-нефропатия	2	G1 T12 TF2 A2 G2 T12 TF3 A2
Волчаночный нефрит IV класса G (A/C)	1	G1 T12 TF2 A2
АНЦА-ассоциированный сегментарный некротический гломерулонефрит	1	G2 T12 TF2 A3

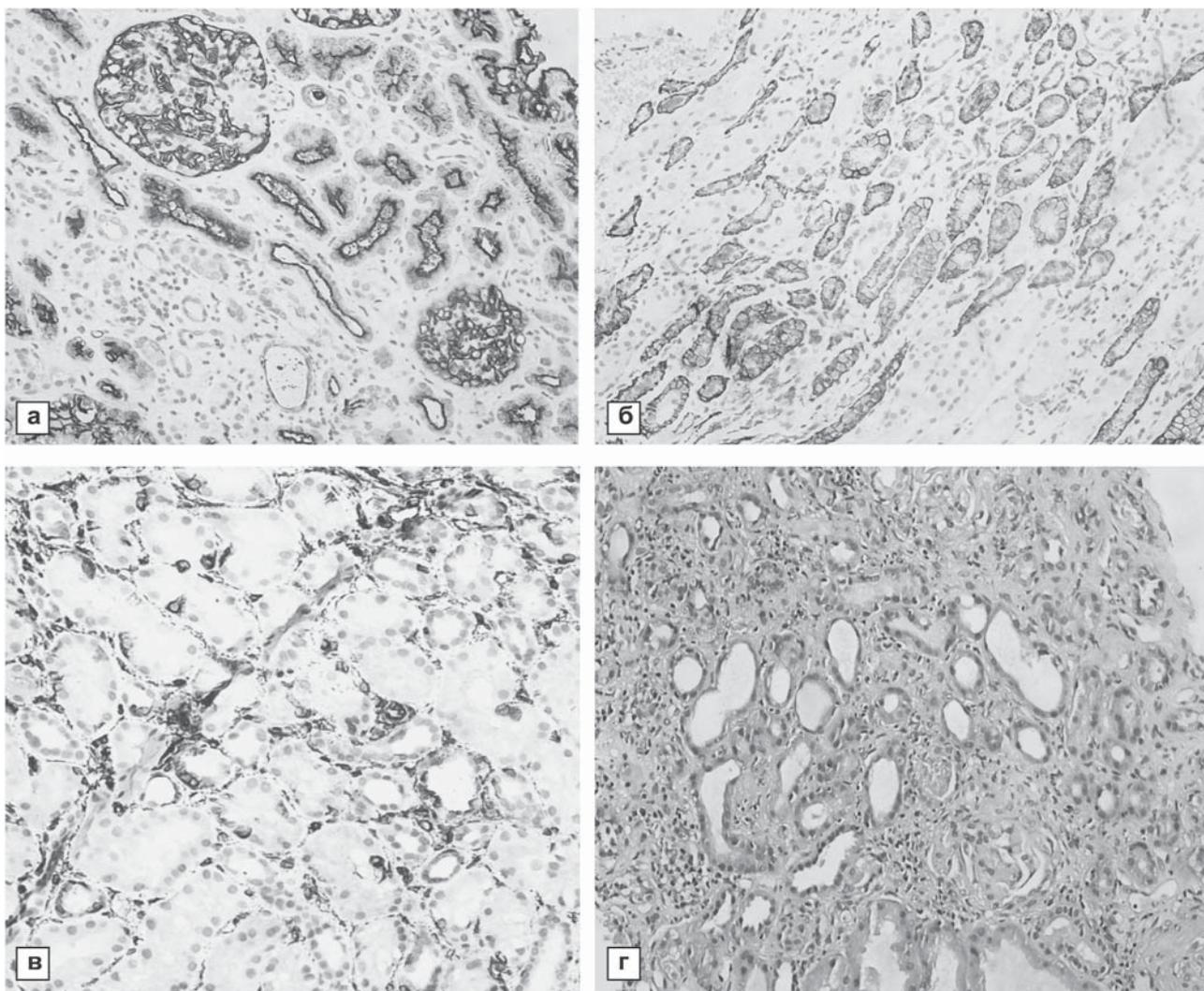


Рис. 1. Признаки ЭМТ в нефробиоптатах: а – экспрессия CD10 в эпителии извитых канальцев. Отрицательная реакция в фокусах атрофии канальцев. Ув. 200; б – экспрессия E-кадгерина в эпителии собирательных протоков. Ув. 100; в – позитивная реакция с антителами к виментину в отдельных клетках эпителия канальцев. Ув. х 200; г – перестройка эпителия канальцев и протоков в зоне фиброза. Окраска гематоксилином–эозином. Ув. 200.

рованию положительных обратных связей, что делает процессы непрерывно прогрессирующими.

Ключевыми маркерами эпителиального фенотипа являются молекулы межклеточных контактов: плотных (клаудины, окклюдины и др.), адгезивных (якорных) (кадгерины), щелевых (коннексины) и десмосом (десмоглеин, десмоколлин), обеспечивающих формирование стабильного непрерывного слоя клеток; молекулы, обеспечивающие апикально-базальную полярность (Crumbs, Par, Scribble) [6].

В отличие от эпителия, клетки мезенхимы не образуют четких тканевых структур, не имеют плотных контактов, апикально-базальной полярности и базальной мембраны, способны менять форму, подвижны, могут перемещаться во внеклеточном матриксе.

Молекулярные изменения при ЭМТ можно условно разделить на несколько групп:

1) подавление экспрессии генов и молекул, определяющих эпителиальный фенотип – белков межклеточной адгезии (E-кадгерина, десмоплакинов, окклюдинов, клаудинов); белков цитоскелета (цитокератинов); белков, определяющих апикально-базальную полярность; белков, связанных с базальной мембраной (коллаген-IV, нидоген/энтактин, ламинин-1, сульфатированные протеогликаны); микроРНК, поддерживающих эпителиальный фенотип (микроРНК 200).

2) появление молекул, определяющих мезенхимальный фенотип – белков межклеточных контактов (N-кадгерин, ОВ-кадгерин); белков цитоскелета (виментин, α -гладкомышечный актин); факторов сигнальной трансдукции и транскрипции

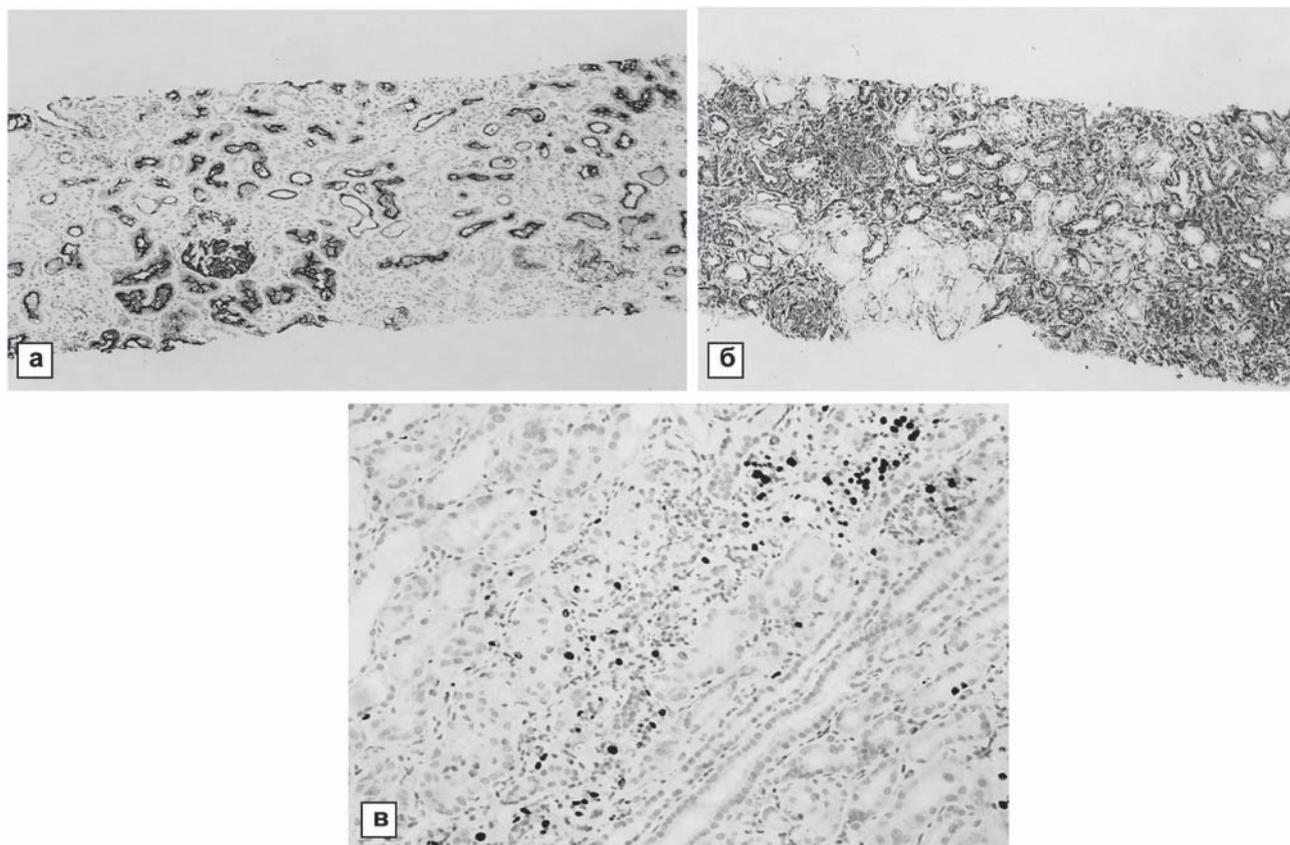


Рис. 2. Признаки ЭМТ в нефробиоптатах (продолжение): а – уменьшение экспрессии CD10 в эпителии канальцев в зонах фиброза и ЭМТ. Ув. 100; б – появление экспрессии виментина в эпителии канальцев и протоков в зонах фиброза интерстиция и ЭМТ. Ув. 100; в – увеличение количества клеток, экспрессирующих Ki67 в эпителии канальцев в зоне ЭМТ и фиброза интерстиция.

[Snail1, Snail2 (Slug), Twist, Goosecoid, FOXC2, E47, E2, Sox10, Ets, Rho]; белков, обеспечивающих связь клеток с внеклеточным матриксом и его ремоделирование (интегрины $\alpha\beta6$ и $\alpha5\beta1$, металлопротеазы-2,3,9, фибронектин); белков, связанных с синтезом коллагена [фибробласт-специфический белок 1 (Fsp1)]; белка теплового шока 47 (HSP47); микроРНК, подавляющих гены, связанные с эпителиальным фенотипом (микроРНК 10в,21) [7, 8].

Сложности в оценке ЭМТ связаны с тем, какие маркеры относить к эпителиальной и мезенхимальной дифференцировке, так как они могут иметь тканевую специфичность, отражающую особенности эмбрионального происхождения клеток. Например, экспрессия E-кадгерина наблюдается преимущественно в эпителии дистальных извитых канальцев и собирательных трубочек и мало выражена в эпителии проксимальных извитых канальцев, что не позволяет считать изменения его экспрессии адекватным маркером ЭМТ для данного сегмента нефрона.

Р. Galichon [9] считает, что правильнее искать экспрессию новых мезенхимальных маркеров, чем

оценивать утрату эпителиальных, так как определить это количественно не всегда легко. Оптимальным маркером ранних этапов ЭМТ является виментин, экспрессия которого отсутствует в нормальной нефротелии, а его появление указывает на перестройку цитоскелета, влекущую изменение функции. Другими возможными кандидатами разных этапов ЭМТ могут быть α -гладкомышечный актин и белок теплового шока HSP47, характерные для миофибробластов и ассоциированные с синтезом коллагена, β -катенин, высвобождающийся при нарушении кадгерин-ассоциированных адгезивных контактов в эпителии [9].

В нашем исследовании была показана повышенная экспрессия всех изученных маркеров ЭМТ. Вместе с тем, зоны повышенной экспрессии различались. В частности, ряд маркеров экспрессировались только в канальцевом аппарате (виментин), а некоторые – исключительно в собирательных трубочках (E-катгерин, панцитокератин), АТ к CD-10 – везде по ходу нефрона. Само существование в почке клеток, содержащих ряд нейроглиальных маркеров – нестина, виментина и глиального фибриллярного кислого белка, ста-

ло в свое время неожиданным фактом [10]. В исследовании Д.Э. Коржевского и соавт. [11] было установлено, что в почечном тельце выявляются виментин-иммуноположительные клетки (подциты). Также виментин был выявлен в клетках наружной стенки капсулы клубочка, единичных клетках проксимального и дистального канальцев нефрона, трубчатых структурах мозгового вещества, клетках стромы почки. В нашем исследовании экспрессия виментина наблюдалась на клетках извитых канальцев и не обнаруживалась в клубочке, несмотря на выбранную модель исследования (хронический гломерулонефрит). Возможно, это свидетельствует о включении виментин-опосредованного ЭМТ именно в тубулярных зонах. Вместе с тем, тотальная экспрессия CD-10, известного также под названием неприлизина, или мембранной металлоэндопептидазы, играющего роль фактора дифференциации лимфоидных клеток, в данном случае является маркером напряженности процесса клеточной дифференциации. Известно, что данный фактор в норме высоко экспрессируется в тканях почек и легких [12]. Нами было показано, что экспрессия его повышается в зонах воспаления, богатых стволовыми и эпителиоидными клетками, но затем существенно снижается в зонах фиброза, лишенных этих клеток. Тем самым, можно предположить, что обнаружение АТ к CD-10 маркирует зоны активного ЭМТ.

Появление в зонах фиброза гладкомышечного актина свидетельствует о повышении пула мезенхимальных клеток, маркируя те участки, где, казалось бы, процессы репарации существенно угнете-

ны в силу замещения специфического клеточного звена фибробластами. В исследовании Н.В. Чеботарёвой и соавт. [13] было показано, что экспрессия гладкомышечного актина в почке выше у лиц с пролиферативными формами гломерулонефрита, чем с непролиферативными, нарастает при развитии склеротических процессов в клубочках. Именно интерстициальная экспрессия гладкомышечного актина повышалась по мере прогрессирования тубулоинтерстициального фиброза, а также положительно коррелировала с уровнем протеинурии и выраженностью почечной дисфункции. В нашем исследовании экспрессия гладкомышечного актина была повышена в интерстиции и не отмечена в клубочках и канальцах и так же, как в исследовании Н.В. Чеботарёвой, нарастала в зонах фиброза [13]. В этой связи интересно сообщение В.Д. Humphreys и соавт. [14], показавших, что стволовые клетки проксимальных канальцев в норме могут экспрессировать виментин. Повышенная активность ЭМТ в этих зонах позволяет сделать вывод о стимуляции в них репаративных процессов. Пока неизвестно, каков биологический смысл этого процесса и что в дальнейшем будет происходить с преобразованным пулом клеток.

Важным является повышение экспрессии в зонах фиброза Ki67 – ядерного белка, участвующего в процессах клеточной пролиферации. Ki67 стимулирует рибосомальную транскрипцию РНК [15]. И его экспрессия наблюдалась в клетках с высокой митотической активностью, в частности, в стволовых клетках почечной ткани, также, как гладкомышечный актин, маркируя в почках зоны пролиферативной активности стволовых клеток.

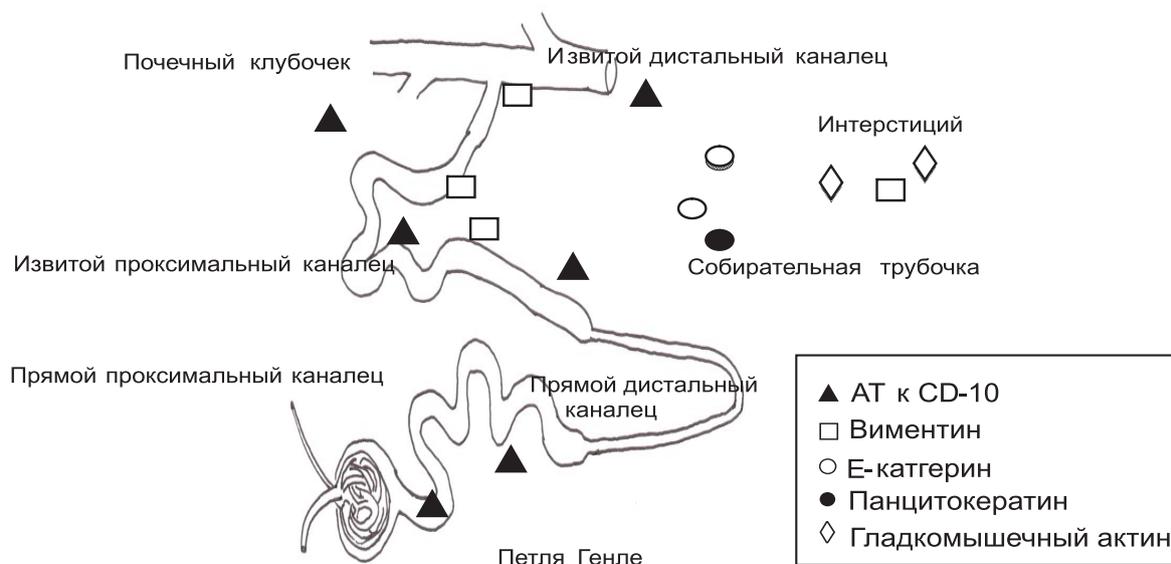


Рис. 3. Схема распределения маркеров ЭМТ.

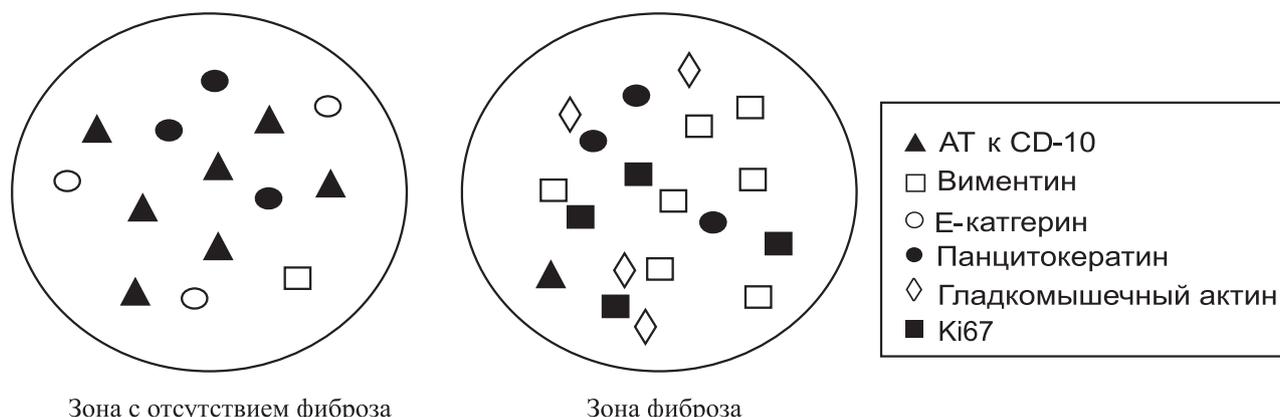


Рис. 4. Схема распределения маркеров ЭМТ в зонах фиброза и его отсутствия.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, исследование подтвердило возможность изменения эпителиального фенотипа на мезенхимальный клеток канальцев и собирательных трубочек нефрона при различных формах гломерулонефритов. Данные изменения ассоциированы с развитием интерстициального фиброза. Увеличение количества пролиферирующих клеток в зонах ЭМТ, возможно, связано с активацией репаративных процессов.

Изучение ЭМТ при хронических заболеваниях почек пока ставит много вопросов. Во многом нерешенными остаются особенности динамики и этапы развития ЭМТ и способности к нему различных сегментов нефрона. Также неясна судьба клеток, подвергшихся ЭМТ *in vivo*. Неизвестно, может ли этот процесс быть обратимым при устранении действия повреждающего фактора.

Перспективными будут исследования, направленные на поиск специфических маркеров ЭМТ, уточняющих особенности развития этого процесса и фиброобразования при различных заболеваниях почек. Изучение молекулярных механизмов ЭМТ открывает возможности развития таргетной терапии интерстициального фиброза, индивидуальной оценки риска его развития по данным нефробиопсии.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Галишон П, Гертиг А. Эпителиально-мезенхимальная трансформация как биомаркер почечного фиброза: готовы ли мы применить теоретические знания на практике? *Нефрология* 2013; 17 (4): 9-16
2. Репин ВС, Сабурова ИН. Обратимые эпителио-мезенхимальные трансформации клеток в эмбриогенезе и постнатальном обновлении тканей. *Клет транспл и тканевая*

инженерия 2006; 1 (3): 64-72

3. Biamonti G, Catillo M, Pignataro D et al. The alternative splicing side of cancer. *Semin Cell Dev Biol* 2014; (14): 44-49
4. Schindeler A, Kolind M, Little DG. Cellular transitions and tissue engineering. *Cell Reprogram* 2013; 15(2):101-107
5. Kriz W, Kaissling B, Le Hir M. Epithelial-mesenchymal transition (EMT) in kidney fibrosis: fact or fantasy? *J Clin Invest* 2011; 121(2):468-474
6. Pieczynski J, Margolis B. Protein complexes that control renal epithelial polarity. *Am J Physiol Renal Physiol* 2011; 300(3): 589-601
7. Lee JM, Dedhar S, Kalluri R, Thompson E. The epithelial-mesenchymal transition: new insights in signaling, development, and disease. *J of Cell Biology* 2006; 172(7): 973-981
8. Lee K, Nelson C. New Insights into the Regulation of Epithelial-Mesenchymal Transition and Tissue Fibrosis. *Int Review of Cell and Mol Biol* 2012; (294): 171-221
9. Galichon P, Hertig A. Epithelial to mesenchymal transition as a biomarker in renal fibrosis: are we ready for the bedside? *Fibrogenesis Tissue Repair* 2011; (6): 4-11
10. Коржевский ДЭ, Ленцман МВ, Гиляров АВ и др. Индукция синтеза нестина в клетках головного мозга крысы под влиянием ишемического повреждения. *Морфология* 2007; 131 (1): 23-26
11. Коржевский ДЭ, Кирик ОВ. Белки промежуточных филаментов нестин и виментин в клетках почки крысы. *Морфология* 2008; 134 (6): 50-55
12. Sahli S, Stump B, Welti T et al. A New Class of Inhibitors for the Metalloprotease Neprilysin Based on a Central Imidazole Scaffold. *Helvetica Chimica Acta* 2005; 88 (4): 707-730
13. Чеботарёва НВ, Бобкова ИН, Варшавский ВА и др. Роль гладкомышечного α-актина в развитии фиброза почек у больных хроническим гломерулонефритом. *Тер арх* 2006; 78 (5): 17-21
14. Humphreys BD, Czerniak S, DiRocco DP et al. Repair of injured proximal tubule does not involve specialized progenitors. *Proc of the Nat Acad of Sciences of the USA* 2011; (108): 9226-9231
15. Scholzen T, Gerdes J. The Ki-67 protein: from the known and the unknown. *J Cell Physiol* 2000; 182 (3): 311-322

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Поступила в редакцию: 20.04.2014 г.
Принята в печать: 26.06.2014 г.