

© Я.Ф.Зверев, В.М.Брюханов, 2013
УДК [611.018.24:616-092.19]:616.61

Я.Ф. Зверев¹, В.М. Брюханов¹

СТРЕСС ЭНДОПЛАЗМАТИЧЕСКОГО РЕТИКУЛУМА ГЛАЗАМИ НЕФРОЛОГА (СООБЩЕНИЕ II)

Ya.F. Zverev, V.M. Bryuhanov

ENDOPLASMTIC RETICULUM STRESS IN TERMS OF NEPHROLOGIST (MESSAGE II)

¹Кафедра фармакологии Алтайского государственного медицинского университета, Россия

РЕФЕРАТ

В обзоре приводятся сведения о роли стресса эндоплазматического ретикулума (ЭПР-стресса) в развитии ряда почечных заболеваний. Обсуждается участие ЭПР-стресса в патогенезе врожденных и наследственных заболеваний почек, различных форм гломерулопатий. Рассматривается вовлечение ЭПР-стресса в развитие повреждений почечных канальцев, в том числе – при воздействии ксенобиотиков, а также в патогенез диабетической нефропатии.

Ключевые слова: стресс эндоплазматического ретикулума, заболевания почек.

ABSTRACT

The review provides information on the role of endoplasmic reticulum stress (EPR-stress) in the development of a number of renal diseases. Participation of EPR-stress in pathogenesis of congenital and hereditary kidney diseases, various forms of glomerulopathies is discussed. Involvement of EPR-stress in development of renal tubules injury, including induced by xenobiotics, as well as in pathogenesis of diabetic nephropathy is considered.

Key words: endoplasmic reticulum stress, kidney diseases.

Стресс эндоплазматического ретикулума и патология почек

Вполне объясним резко возросший интерес к участию стресса эндоплазматического ретикулума в патогенезе ряда заболеваний почек. Хорошо известно, например, что скорость оборота мембранных протеинов, обеспечивающих, в первую очередь, канальцевый транспорт в нефроне, очень высока, существенно превосходя таковую во многих других органах [1]. Учитывая это, а также колоссальные энергетические и метаболические потребности почки, нарушение основных функций эндоплазматического ретикулума (ЭПР) не может не отразиться на физиологических и патологических процессах, протекающих в нефроне. На вовлечение стресса эндоплазматического ретикулума (ЭПР-стресса) в развитие почечной патологии указывает и высокая степень апоптоза, выявленная в этом органе. Апоптоз, возникающий в почке, затрагивает все отделы нефрона, включая гломерулярные подоциты, мезангиальные клетки и эпителий канальцев [2–4].

Сегодня предложено несколько предварительных и весьма условных классификаций почечных заболеваний и синдромов, в развитии которых важная роль принадлежит стрессу эндоплазматического ретикулума [5–8]. Мы решили воспользоваться наиболее удачной, на наш взгляд, попыткой классификации J. Dickhout и J. Krepinsky [9], которая в несколько адаптированном виде поможет в последовательности изложения.

Стресс эндоплазматического ретикулума и патология почек

1. Врожденные и наследственные заболевания
 - 1.1. Врожденный нефротический синдром
 - 1.1.1. Врожденный нефротический синдром финского типа (CNF)
 - 1.1.2. Аутосомно-рецессивный стероид-резистентный нефротический синдром
 - 1.2. Поликистоз почек (PKD)
2. Первичные гломерулопатии
 - 2.1. Непролиферативные гломерулопатии
 - 2.1.1. Болезнь минимальных изменений (MCD)
 - 2.1.2. Мембранозная нефропатия
 - 2.1.3. Фокально-сегментарный гломерулосклероз (FSGS)

Зверев Я.Ф. 656038, г. Барнаул, пр. Ленина, д. 40. Алтайский медицинский университет, кафедра фармакологии. Тел.: (3852)26-08-35; E-mail: zver@asmu.ru

2.2. Проллиферативные гломерулопатии

2.2.1. Мембранопротлиферативный гломеруло-нефрит (MPGN)

2.2.2. Быстро прогрессирующий пролифера-тивный гломерулонефрит с полулуниями (RPGN)

3. Тубулярные повреждения

3.1. Повреждение, вызванное ишемией/репер-фузией

3.2. Повреждение, индуцированное ксенобио-тиками

3.2.1. Нестероидные противовоспалительные средства (ацетаминофен)

3.2.2. Аминогликозидные антибиотики (гента-мицин)

3.2.3. Химиотерапевтические средства (циспла-тин)

3.2.4. Иммунодепрессанты (циклоспорин)

3.2.5. Рентгеноконтрастные средства

3.2.6. Тяжелые металлы (кадмий, ртуть, свинец)

3.3. Повреждение, индуцированное почечными трансплантатами

3.4. Повреждение, индуцированное кристалла-ми (кальция оксалат)

4. Диабетическая нефропатия

Попытаемся проанализировать участие ЭПР-стресса в большинстве из представленных здесь заболеваний и синдромов.

Врожденные и наследственные заболевания. Врожденный нефротический синдром

Наиболее частыми причинами врожденного нефротического синдрома являются мутации генов *nphs1* и *nphs2*, кодирующих образование нефрина и подоцина соответственно.

Оба протеина участвуют в формировании компонентов клубочкового фильтрационного барьера [10]. В основе врожденного нефротического синдрома финского типа лежат миссенные мутации гена *nphs1*, кодирующего нефрин, основной компонент диафрагмы щелевидных пространств клубочка. Развивающееся аутосомное рецессивное заболевание характеризуется тяжелым нефротическим синдромом с развитием почечной недостаточности уже к 8-летнему возрасту. Более 60 известных мутаций нефрина приводят к задержке дефектного протеина в эндоплазматическом ретикулуле с последующим нарушением его фолдинга [11]. Важно отметить, что применение химического шаперона 4-PBA облегчает транспорт молекул мутантного нефрина из ЭПР к цитоплазматическим мембранам и обеспечивает их функционирование подобно нормальному нефрину [12]. Добавим, что глюкокортикоиды, наиболее эффективные

средства при нефротическом синдроме, ослабляют протеинурию, в том числе и за счет облегчения внутриклеточного трафика нефрина в условиях ЭПР-стресса [13].

При мутации гена *nphs2* образуется дефектный подоцин, который также локализован у щелевидной диафрагмы. Эта мутация обуславливает развитие аутосомно-рецессивного типа стероид-резистентного нефротического синдрома. При этом мутантный подоцин не подвергается адекватному фолдингу и задерживается в эндоплазматическом ретикулуле вследствие нарушения его нормального трафика. Как и в предыдущем случае, обработка клеток химическими шаперонами восстанавливала трафик мутанта к плазматическим мембранам [14].

Приведенные данные указывают на значимость стресса эндоплазматического ретикулула в развитии отмеченных типов врожденного нефротического синдрома.

Поликистоз почек (поликистозная болезнь почек)

Это заболевание наиболее часто представлено аутосомно-доминантной формой, обусловлено мутациями генов *pkd1* (чаще) или *pkd2*, кодирующих белки полицистин-1 и полицистин-2 соответственно, и характеризуется образованием множественных заполненных жидкостью кист в почечных канальцах. Выяснено, что полицистин-1 (PC1) представляет собой интегральный мембранный гликопротеин, который функционирует как сцепленный с G-протеином рецептор, а полицистин-2 (PC2) является Ca^{2+} -каналом, локализованным в мембране эндоплазматического ретикулула [9]. Показано также, что последний подвергается иницированной ЭПР-стрессом деградации (ERAD) с помощью убиквитин-протеасомной системы после трафика несвернутого протеина PC2 из ЭПР в цитозоль [15]. Таким образом, стресс эндоплазматического ретикулула обеспечивает деградацию мутантного протеина полицистин-2 в условиях поликистозной болезни почек. По-видимому, участие ЭПР-стресса в патогенезе поликистоза почки связано с тем, что PC2 в норме подавляет пролиферацию клеток канальцев, усиливая медируемое PERK фосфорилирование eIF2 α , что, как уже упоминалось, приводит к ингибированию белкового синтеза и развития клеточного цикла. Это предположение подтверждается наблюдением, согласно которому нокаутные мыши, лишённые PC2, не могут фосфорилировать eIF2 α , а животные с мутантным PC2 теряют способность подавлять клеточную пролиферацию [16]. Заметим, что, как

было недавно показано, поликистозные почки развиваются также у нокаутных мышей с дефектом аквапорина-11, у которых была зафиксирована пролиферация клеток почечных канальцев с развитием вакуолизации эндоплазматического ретикулаума. При этом отмеченные изменения наблюдались параллельно с повышенной активностью маркеров ЭПР-стресса, апоптозом канальцевых клеток и последующим развитием почечной недостаточности [17].

Первичные гломерулопатии. Непролиферативные гломерулопатии

При нефротическом синдроме, характеризующем болезнь минимальных изменений (MCD), протеинурия носит селективный характер, поскольку базальная мембрана клубочка проницаема преимущественно для низкомолекулярных белков. Этот процесс обусловлен появлением дефектов в стенке гломерулярных капилляров за счет сплавления ножек подоцитов. У 10 пациентов с MCD с помощью Вестерн-блоттинга удалось выявить повышенную экспрессию шаперона GRP 78 и активацию проапоптозной ветви UPR, приводящей к увеличению содержания СНОР [18]. Сходные результаты были ранее зарегистрированы в ходе иммуногистохимического анализа подоцитов таких пациентов [19]. Полученные данные указывают на прямое участие стресса эндоплазматического ретикулаума в прогрессировании болезни минимальных изменений. Углубленное изучение этой патологии на модели пурамицин-аминонуклеозидного нефроза у грызунов, адекватно воспроизводящего вышеупомянутое заболевание человека, полностью подтвердило этот вывод и позволило расширить представление о патогенезе MCD [19]. Так, нефротическая протеинурия у животных сочеталась с повышенной экспрессией шаперона GRP 78 в подоцитах уже на 4–5-й дни течения заболевания, что совпадало с развитием тяжелой протеинурии. Описываемые эффекты фиксировались параллельно с нарушением процесса трафика нефрина, в результате которого изменялась внутриклеточная локализация последнего со сдвигом от плазматических мембран к цитоплазме. Это, в свою очередь, приводило к нарушению биогенеза диафрагмы щелевидного пространства [20]. Важно отметить, что применение мизорибина, ингибитора биосинтеза пуриновых нуклеотидов с иммунодепрессивными свойствами, который является известным корректором протеинурии на модели пурамицин-аминонуклеозидного нефроза, нормализовало аномальный процессинг и локализацию нефрина, индуцированных ЭПР-

стрессом *in vitro* [20]. Подобное действие было обнаружено и у глюкокортикоидов, часто используемых для лечения MCD, как и ряда других заболеваний, сопровождающихся протеинурией. При этом оказалось, что дексаметазон защищал от индуцированной ЭПР-стрессом ненадлежащей клеточной локализации нефрина, стимулируя продукцию АТФ [13].

Одним из первых доказательств вовлечения ЭПР-стресса в развитие гломерулярных повреждений явились сведения, полученные при исследовании пассивного нефрита Хейманна (PHN), экспериментальной модели мембранозной нефропатии [21–23]. Мембранозная нефропатия характеризуется отложением иммунных депозитов на базальной мембране почечного клубочка. Установлено, что эти иммунные депозиты активируют комплемент, что ведет к образованию комплекса C5b-9, который атакует базальную мембрану и медируют повреждение подоцитов [22, 24]. По-видимому, комплекс C5b-9 индуцирует активацию фосфолипаз и протеинкиназ, уменьшение содержания в клетке АТФ, инициирует образование активных форм кислорода, изменяет экспрессию и функциональную активность нефрина. Все это и обуславливает образование дефектов в стенке клубочковых капилляров и ведет к повышению проницаемости гломерулярного фильтра [25]. Показано также, что в культуре эпителиальных клубочковых клеток C5b-9 увеличивает экспрессию шаперонов GRP 78 и GRP 94, в то время как ее снижение усиливает медируемое этим комплексом повреждение. При этом вызываемое комплементом повреждение было более выраженным в клетках, в которых был произведен нокаун GRP 78 с помощью трансфекции соответствующей антисыворотки [22]. И в экспериментах *in vivo* этим же авторам удалось продемонстрировать, что экспрессия указанных шаперонов возрастала у крыс с пассивным нефритом Хейманна [22]. Кроме активации шаперонов, атака комплемента приводила к активации PERK-пути с усилением фосфорилирования eIF2a и ограничением общего синтеза белка. В то же время, фибробласты, полученные от PERK-нокаутных мышей, оказались более чувствительными к вызываемому комплементом повреждению [23]. А в подоцитах пациентов, страдающих мембранозной нефропатией, была выявлена повышенная экспрессия проапоптозного протеина СНОР [18, 19]. Приведенные данные однозначно указывают на то, что индукция протеинов ЭПР-стресса играет протективную роль в патогенезе мембранозной нефропатии. Этот вывод положил начало первым

попыткам использовать данную информацию в терапевтических целях. И эти попытки дали обнадеживающий результат. Предварительное введение крысам индукторов ЭПР-стресса туникамицина или адриамицина в субнефритических дозах (т.е. дозах, не индуцирующих протеинурию) за 4 дня до воспроизведения нефрита Хейманна, с одной стороны, приводило к увеличению экспрессии GRP 78 и GRP 94, но с другой – значительно снижало протеинурию в сравнении с животными, у которых такая прекодиция не проводилась [22].

Фокально-сегментарный гломерулосклероз характеризуется наличием склеротических зон в периферической части клубочка. При электронной микроскопии определяется увеличение мезангиального матрикса и спадение капилляров клубочка в зонах гломерулосклероза. Отростки эпителиальных клеток капсулы Боумена сливаются между собой и исчезают, вплоть до полной ликвидации эпителиального покрова в некоторых местах. Как и в случае с болезнью минимальных изменений, воспроизведение фокально-сегментарного гломерулосклероза (FSGS) достигается моделированием у крыс с помощью пуромицин-аминонуклеозидного нефроза [21] и характеризуется протеинурией и процессом исчезновения ножек подоцитов. При этом на 4–5-й дни после введения пуромицина в подоцитах животных была зафиксирована повышенная экспрессия шаперонов ЭПР-стресса [20, 23]. Активация маркеров ЭПР-стресса была выявлена и у пациентов с фокально-сегментарным гломерулосклерозом [18, 19]. А исследования, проведенные на экспериментальных животных, показали, что при этом заболевании происходит апоптоз подоцитов, что приводит к значительному уменьшению количества данных клеток и последующему гломерулосклерозу [26–28]. Наконец, следует упомянуть данные, согласно которым мутации в цитоскелетном протеине α -актинин-4 вели к семейной форме FSGS у мышей, а животные, у которых заболевание вызывали введением мутантного α -актинина-4, демонстрировали развитие в гломерулярных клетках стресса эндоплазматического ретикулума, включая появление таких признаков, как повышение экспрессии шаперонов, фосфорилирования eIF2 α и индукцию проапоптозного протеина CHOP [29].

Пролиферативные гломерулопатии

Пролиферативные гломерулопатии объединяют группу гломерулярных болезней различной этиологии и характеризуются пролиферацией мезангиальных клеток, подоцитов, париетальных эпителиальных клеток или их комбинаций. Ис-

следуя биоптаты пациентов с пролиферативным гломерулонефритом, удалось выявить признаки активации стресса эндоплазматического ретикулума с увеличением содержания протеинов GRP 78 и CHOP. Причем экспрессия маркеров ЭПР-стресса была более выражена, чем в клубочках больных с непролиферативным гломерулонефритом [18]. Возможно, это указывает на более значимую роль ЭПР-стресса при пролиферативной почечной патологии. Похожие изменения были обнаружены у животных на модели мезангиально-пролиферативного повреждения [30]. В условиях воссозданного анти-Thy 1.1-нефрита цитируемые исследователи показали повышенную экспрессию шаперонов GRP 78 и ORP 150, активацию PERK-пути с фосфорилированием eIF2 α в клубочках крыс на 7-й день после инициирования нефрита. Молекулярные механизмы, с помощью которых ЭПР-стресс вносит вклад в развитие анти-Thy-1.1-нефрита остаются не выясненными. Одно из предлагаемых объяснений состоит в том, что повреждение клеток мезангия индуцирует стресс эндоплазматического ретикулума через активацию комплемента, как это происходит в подоцитах [25]. Нельзя отрицать наличия и других возможных механизмов, с помощью которых ЭПР-стресс вовлекается в патогенез пролиферативных нефропатий. В частности, как уже отмечалось, инициирование ЭПР-стресса происходит с помощью активных форм кислорода, NO и цитокинов [31, 32]. Напомним, что при этом прослеживается четкая конвергенция между оксидативным стрессом и стрессом эндоплазматического ретикулума. Кроме того, по-видимому, существует взаимосвязь между ЭПР-стрессом и NF- κ B, ключевым транскрипционным фактором, чья активация координированно индуцирует экспрессию генов, кодирующих образование провоспалительных цитокинов [31, 32]. В цитируемых обзорах отмечено, что различные химические индукторы стресса эндоплазматического ретикулума могут активировать NF- κ B. В то же время показано, что прекодиция с помощью индукторов ЭПР-стресса туникамицина или тапсигаргина, даваемых крысам за 4 дня до воспроизведения анти-Thy 1.1-нефрита, значительно облегчала течение заболевания [30]. Предварительное введение этих индукторов в меньшей степени приводило к увеличению размеров клубочков, что сочеталось с меньшей выраженностью протеинурии. Отметим также, что когда туникамицин вводился после на фоне уже воспроизведенного анти-Thy 1.1 нефрита, смягчения течения патологии не наблюдалось.

Здесь уместно остановиться на предложенной сотрудниками лаборатории молекулярного сигнализации университета Yamanashi (Япония) концепции «гломерулярной самозащиты», как неотъемлемого фактора спонтанного затухания клубочкового воспаления [33]. Суть концепции состоит в том, что клубочки при встрече с активированными лейкоцитами или при воздействии патогенных факторов защищают себя сами через внутренние механизмы находящихся здесь гломерулярных клеток. Так, установлено, что в клубочках, изолированных во время регенеративной фазы анти-Thy 1.1-гломерулонефрита, индукция *in vitro* провоспалительных генов подавлялась. Аналогичным образом, когда активированные макрофаги транспортировались в нефритные клубочки, индукция хемокинов подавлялась в сравнении с нормальными почечными клубочками [34, 35]. В экспериментах *in vivo* показано, что на модели острого анти-Thy 1.1-гломерулонефрита накопление активных макрофагов начинается в пределах 24 ч с пиком через 1 нед. Когда же тот же нефрит реиндуцировали у тех же животных через 2 нед после первого введения сыворотки, накопление макрофагов подавлялось [36]. Эти результаты указывают на возможность того, что однажды активированные гломерулярные клетки приобретают толерантность к последующему воздействию провоспалительных стимулов [37]. Не исключено, что представленные данные перекликаются с вышеприведенными сведениями о благоприятном воздействии прекондии с помощью индукторов ЭПР-стресса при экспериментальном гломерулонефрите [30]. Так что проявление нечувствительности нефритных клубочков к повторным провоспалительным стимулам может быть обусловлено ЭПР-стрессом, дуализм которого был рассмотрен выше.

Тубулярные повреждения

Сегодня можно считать установленным, что ЭПР-стресс вовлечен в развитие хронического тубулоинтерстициального повреждения. Мыши с гетерозиготными мутациями шаперона GRP 78 приобретали к 80-недельному возрасту признаки хронической нефропатии в виде атрофии канальцев, интерстициального фиброза, гломерулосклероза. Животные же с гомозиготными мутациями GRP 78 проявляли характерные черты ЭПР-стресса и умирали вскоре после рождения [38]. Приведенные авторы показали также, что повреждению канальцевого аппарата почки способствует протеинурия, обусловленная хронической белковой сверхнагрузкой, активирующей каспазу-12 и

апоптоз канальцевых клеток. Близкие результаты были получены ранее у крыс с пуромициновой нефропатией [39].

Повреждение, вызванное ишемией/реперфузией

Хорошо известно, что хроническая гипоксия является важным фактором, ведущим к конечной стадии болезни почек, поскольку канальцевые клетки весьма чувствительны к недостатку кислорода. Мы уже отмечали, что ишемия индуцирует возникновение стресса эндоплазматического ретикулума во многих органах. В полной мере это относится и к эпителию почечных канальцев. По крайней мере, еще в 1996 г. на культуре клеток почечных канальцев, подвергнутых ишемии с последующей реперфузией, были выявлены нарушения созревания протеинов, что вело к иницированию ЭПР-стресса [40]. В экспериментах на крысах ишемия, обусловленная временной задержкой сердечной деятельности, которая сменялась реперфузией, вызывала усиленное фосфорилирование PERK и eIF2 α в почке, особенно в клетках канальцев [41]. В другом исследовании, в котором также были представлены доказательства ключевой роли ЭПР-стресса в развитии ишемического повреждения почки, авторы показали, что образцы почечной ткани пациентов с острой почечной недостаточностью проявляли повышенную экспрессию кислород-регулируемого шаперона ORP 150 [42]. Это же было показано цитируемыми авторами на мышинной и крысиной моделях ишемии/реперфузии. Причем наибольшая экспрессия шаперона ORP 150 была зафиксирована в клетках толстого восходящего отдела петли Генле и в дистальных канальцах. Трансфекция ORP 150 в канальцевые клетки значительно повысила резистентность последних к воздействию гипоксии, тогда как нокаутные клетки, лишённые этого шаперона, погибали от недостатка кислорода. И наконец, трансгенные мыши, экспрессирующие повышенное количество ORP 150, оказались резистентными к почечному повреждению, вызываемому ишемией/реперфузией [42]. Приведенные данные позволили авторам сделать справедливый вывод о ключевой роли ЭПР-стресса в ишемическом повреждении почечных канальцев. В проксимальных канальцах почек также выявлены признаки активации стресса эндоплазматического ретикулума с повышением экспрессии шаперона GRP 78 и последующим сплайсингом XBP1 [43]. Интересно, что прекондия с помощью небольших доз индукторов ЭПР-стресса тапсигаргина и туникамицина, произведенная авторами последней

из цитируемых работ, за 24 или 48 ч до ишемического воздействия хотя и вызывала повышение экспрессии GRP 78, значительно ослабляла нарушение почечной функции. Впоследствии сотрудниками той же лаборатории было показано, что применение нового селективного индуктора GRP 78 защищает почку от ишемического и реперфузионного повреждения [44]. Кроме того, в проксимальных канальцах почек воздействие ишемии/реперфузии активировало аутофагию, как одно из проявлений ЭПР-стресса [45].

Анализ рассмотренных результатов исследований указывает на благоприятный цитопротективный эффект активации адаптивной ветви UPR в условиях ишемического повреждения эпителия почечных канальцев. Одновременно появились доказательства необходимости подавления проапоптотной ветви UPR. Так, оказалось, что *bi-1*, ингибитор про-апоптотного гена *bax*, проявляет выраженный цитопротективный эффект на фоне острого ишемического/реперфузионного повреждения почки, а почечная дисфункция у *bi-1*-нокаутных мышей была выражена в большей степени, чем у нормальных животных, подвергнутых воздействию ишемии [46]. Важно отметить, что описываемые данные хорошо коррелировали с повышенной экспрессией СНОР, сплайсированного ХВР1 и ядерного фрагмента ATF6 у нокаутных мышей, показывая их более высокую чувствительность к ЭПР-стрессу и его проапоптотной ветви [46].

Повреждение, индуцированное ксенобиотиками – ацетаминофен

Хорошо известна нефротоксичность больших доз ацетаминофена (парацетамола), способная в тяжелых случаях привести к летальному исходу в результате развития острой почечной недостаточности [47, 48]. При этом передозировка ацетаминофена сопровождается развитием канальцевого некроза и иногда требует применения гемодиализа [49]. Однако и терапевтические дозы препарата при длительном применении способны вызвать хроническую болезнь почек [50, 51]. В экспериментах с использованием культуры клеток проксимальных канальцев почек мышей ацетаминофен индуцировал апоптотную гибель клеток в результате развившегося стресса эндоплазматического ретикулума [52]. При этом ЭПР-стресс характеризовался повышенной экспрессией СНОР с его последующей транслокацией к ядру и активацией каспазы-12. Это позволило авторам высказать предположение о том, что индукция апоптоза может лежать в основе нефротоксического потенциала

ацетаминофена и что следует идентифицировать ЭПР-стресс в качестве терапевтической мишени при изучении нефротоксичности лекарственных препаратов [52]. Кроме того, оказалось, что метаболит ацетаминофена парааминофенол также инициирует стресс эндоплазматического ретикулума как *in vitro* в клетках почечных канальцев, так и *in vivo*. На фоне нефротоксичности, индуцированной парааминофенолом в клетках почечных канальцев крыс, был зафиксирован ЭПР-стресс, проявившийся в виде повышенной экспрессии шаперонов GRP 78, GRP 94, сплайсированного ХВР1 и активированной каспазы-12 [53].

Аминогликозидные антибиотики

Давно и хорошо известны нефротоксические эффекты антибиотиков–аминогликозидов, наиболее выраженные у детей раннего возраста и пожилых людей и характеризующиеся повреждением эпителия проксимального отдела нефрона, вплоть до канальцевого некроза и острого повреждения почек (ОПП) [54]. Токсичность аминогликозидов связана, по-видимому, с их накоплением в клетках проксимальных канальцев почек и нарушением метаболизма анионных фосфолипидов, особенно фосфоинозитидов [55, 56]. В нормальных клетках почек крыс линии NRK добавление генетицина, сходного по структуре с гентамицином, индуцировало апоптоз как через высвобождение из митохондрий цитохрома C, так и посредством инициирования стресса эндоплазматического ретикулума. При этом признаками активированного ЭПР-стрессом апоптоза явились расщепление *m*-калпаина и прокаспазы-12 [57]. Затем вовлечение ЭПР-стресса в нефротоксический эффект аминогликозидов было продемонстрировано *in vivo*. В почечных канальцах крыс после введения гентамицина была зафиксирована повышенная экспрессия маркеров ЭПР-стресса GRP 78, GRP 94 и ХВР1, а также расщепление прокаспазы-12 [58]. В этой же лаборатории было показано, что прекодиция клеток с помощью индукторов ЭПР-стресса существенно ослабляет цитотоксичность гентамицина [59].

Цисплатин

Цисплатин – химиотерапевтическое средство, широко применяемое в лечении разнообразных злокачественных новообразований. Одним из серьезных ограничений более широкого клинического использования препарата является его нефротоксичность, характеризующаяся дисфункцией проксимальных канальцев почек в сочетании с клеточным апоптозом и некрозом [60]. Установ-

лено, что цисплатин обладает целым комплексом внутриклеточных эффектов, включая прямую цитотоксичность через генерирование активных форм кислорода, активацию MAP-киназ и стимуляцию образования цитокинов с развитием последующего воспаления и фиброза [61, 62]. Поэтому естественным выглядело предположение о том, что стресс эндоплазматического ретикулума играет роль в этом процессе. И это предположение нашло свое экспериментальное подтверждение [63]. В культуре канальцевых клеток линии LLC-PK1 добавление цисплатина стимулировало расщепление прокаспазы-12 с активацией каспазы-3 и каспазы-9 и инициацией апоптоза. А применение антисыворотки к каспазе-12 уменьшало количество погибших клеток [64]. В клетках проксимальных канальцев почек мышей цисплатин индуцировал аутофагию, процесс, рассматриваемый в качестве одного из цитопротективных механизмов ЭПР-стресса [65]. В то же время, предварительная обработка (прекондиция) клеток почечных канальцев линий LLC-PK1 (свиньи), НЕК-52Е (крысы), ПЕК 293 (человека) и MDCK (собаки) с помощью индукторов ЭПР-стресса туникамицина, тапсигаргина и окисленного дитиотрейтола (DTTox), индуцируя шапероны, эффективно ослабляла цитотоксичность цисплатина [59]. Полученные *in vitro* результаты получили подтверждение в экспериментах *in vivo*, в которых введение цисплатина крысам приводило к повышению почечной экспрессии шаперонов GRP 78 и GRP 94 с активацией ХВР1 и стимуляцией расщепления прокаспазы-12 [58].

В совокупности эти данные заставляют согласиться с мнением о том, что стресс эндоплазматического ретикулума играет стержневую роль в нефротоксичности, свойственной применению цисплатина.

Иммунодепрессанты

Такие ингибиторы кальциневрина, как циклоспорин, такролимус и другие, широко применяются при трансплантации почек. Однако их длительное использование чревато нефротоксическим эффектом и дисфункцией почечного трансплантата с развитием тубулоинтерстициального склероза и нодулярного гиалиноза артерий [66, 67]. В экспериментах *in vitro* было показано, что циклоспорин индуцирует стресс эндоплазматического ретикулума, активируя проапоптозную ветвь UPR [68–70]. Интересное сравнительное исследование биоптатов пересаженной и контралатеральной нормальной почек пациентов, получавших циклоспорин, показало, что в трансплантате, но не в контроле, наблюдалось повышение экспрессии шаперона

GRP 78, что указывает на участие ЭПР-стресса в иницируемой циклоспорином нефротоксичности почечного трансплантата. При этом повышенная экспрессия шаперона в канальцевых клетках определялась через 3 и 12 мес после трансплантации [70]. Важно отметить, что у пациентов, получавших не циклоспорин, а другие иммунодепрессанты (сиролимус или азатиоприн), экспрессия GRP 78 была повышена в меньшей степени. Эти результаты перекликаются с данными, согласно которым только циклоспорин (но не такролимус) индуцировал ЭПР-стресс в эндотелиальных клетках с экспрессией GRP 78, CHOP и апоптозной гибелью [71]. Это, по мнению приведенных авторов, говорит о том, что эти два ингибитора кальциневрина, обладающие сопоставимым нефротоксическим эффектом, по-видимому, иницируют цитотоксичность посредством различных механизмов. Как бы там ни было, вовлечение стресса эндоплазматического ретикулума в нефротоксичность ингибиторов кальциневрина подтвердилось в экспериментах на животных. Введение циклоспорина мышам и крысам вызывало быструю и существенную активацию маркеров ЭПР-стресса в клетках почечных канальцев [69, 70]. В недавнем исследовании корейских авторов изучали адаптивную и проапоптозную ветви UPR после 7 или 28 дней введения циклоспорина крысам [72]. Оказалось, что короткий курс циклоспорина активировал как адаптивный (рост экспрессии мРНК и протеина GRP 78), так и про-апоптозный (повышение экспрессии мРНК и протеина CHOP, активация каспазы-12) ответы UPR. Однако более длительное введение препарата снижало экспрессию GRP 78 на фоне продолжающегося роста экспрессии CHOP. При этом обнаруженный дисбаланс совпадал по времени с активацией процессов апоптозной гибели клеток и разрушением структуры эндоплазматического ретикулума. Авторами был сделан вывод, согласно которому пролонгированный ЭПР-стресс, индуцированный циклоспорином, вызывает апоптозную гибель клеток почечных канальцев в условиях истощения возможностей молекулярных шаперонов и продолжающейся активации проапоптозной ветви UPR [72]. В заключение отметим, что, как и в случаях с цисплатином и гентамицином, preconditionия ЭПР-стресса с помощью индукторов туникамицина и тапсигаргина эффективно снижала токсичность циклоспорина А в отношении канальцевых клеточных линий, подчеркивая роль стресса эндоплазматического ретикулума в нефротоксичности иммунодепрессантов, относящихся к ингибиторам кальциневрина [59].

Рентгеноконтрастные средства

Нефропатия, индуцируемая рентгеноконтрастными средствами, занимает 3-е место среди причин ОПП, составляя 10–12% от всех приобретенных в клинике случаев почечной недостаточности. Нарушение почечного кровотока, вызываемое этими средствами и ведущее к гипоксии почечной медуллы, а также их прямое токсическое воздействие на клетки канальцев вносят вклад в патогенез инициируемой рентгеноконтрастными средствами нефропатии с последующим развитием почечной недостаточности [73–77]. Хотя механизмы прямого токсического воздействия рентгеноконтрастных средств понятны не до конца, выявленные в различных исследованиях факты истощения внутриклеточной энергии, нарушения полярности канальцевых клеток, внутриклеточного кальциевого гомеостаза, индукция апоптоза и активация каспаз с большой степенью вероятности указывают на вовлечение стресса эндоплазматического ретикулума, что обусловило необходимость специального изучения этой проблемы [78–81]. В недавно проведенном исследовании на клеточной линии почечных канальцев крысы NRK-52E выясняли, участвует ли ЭПР-стресс в индуцированном ионным рентгеноконтрастным препаратом урографинном апоптозе [82]. Применение урографина значительно усиливало апоптоз и снижало жизнеспособность клеток, что зависело от дозы и времени воздействия. При этом возрастала экспрессия таких маркеров ЭПР-стресса, как GRP 78 и GRP 94, а также активировалось расщепление прокаспазы-12, фосфорилирование PERK и eIF2 α . Обработка клеток селективным ингибитором фосфорилирования eIF2 α салубрином эффективно ослабляла индуцированный урографинном апоптоз. Полученные результаты указывают, что активация связанного с ЭПР-стрессом UPR может играть важную роль в механизме вызванного урографинном почечного повреждения [82].

Тяжелые металлы

Такие тяжелые металлы, как кадмий, ртуть, свинец, хром, мышьяк, висмут и другие, могут накапливаться в эпителии почечных канальцев и вызывать его повреждение [83, 84]. Типичный пример – болезнь Itai-itai в Японии, при которой отравление кадмием обусловлено длительным употреблением промышленно загрязненной воды и риса. Характерной особенностью этой болезни является канальцевая дисфункция с последующим развитием недостаточности почек [85]. Предыдущие исследования показали, что токсические эф-

фекты кадмия в отношении почечных канальцев обеспечиваются несколькими механизмами, в том числе – нарушением межклеточных контактов и апоптозом, инициированным оксидативным стрессом [86, 87]. Возросший интерес к проблеме стресса эндоплазматического ретикулума заставил исследовать нефротоксичность тяжелых металлов в данном контексте. На клеточной линии проксимальных канальцев почек крыс NRK-52E кадмий, никель и кобальт инициировали ЭПР-стресс, характеризовавшийся повышением экспрессии маркеров как адаптивной (GRP 78), так и проапоптозной (CHOP) ветвей UPR [88]. На клетках линии LLC-PK1 ЭПР-стресс, индуцированный кадмием хлоридом, вел к апоптозу посредством активации ATF6- и IRE1- путей с индукцией CHOP и фосфорилированием киназы JNK [89, 90]. При этом развившийся под воздействием кадмия апоптоз клеток LLC-PK1 подавлялся в условиях повышенной экспрессии протеинов адаптивной ветви UPR (GRP 78 и ORP 150). Это в очередной раз указывает, во-первых, на уже отмечавшийся дуализм ЭПР-стресса с преобладанием той или иной ветви UPR и, во-вторых, на перспективность возможного манипулирования UPR в сторону повышения экспрессии генов адаптивной ветви в попытке ослабить нефротоксичность тяжелых металлов [90]. Попутно заметим, что в цитируемой работе была также показана способность свинца и ртути активировать экспрессию шаперона GRP 78. Это позволяет предположить сходные механизмы нефротоксичности, свойственные разным тяжелым металлам. Нельзя обойти вниманием уже отмечавшиеся тесные взаимоотношения между оксидативным стрессом и стрессом эндоплазматического ретикулума. В очередной раз это проявилось в контексте нефротоксического действия кадмия. С одной стороны, были приведены доказательства активации ЭПР-стресса в клетках почечных канальцев под влиянием этого металла. С другой стороны – воздействие кадмия на те же клетки линии LLC-PK1 генерировало образование активных форм кислорода со снижением уровня глутатиона и последующей гибелью клеток [91, 92]. При этом и апоптоз, индуцированный кадмием, и запускаемый кадмием ЭПР-стресс ингибировались антиоксидантами [90, 93]. В то же время, подавление ЭПР-стресса не ослабляло активируемый кадмием оксидативный стресс. Это позволило предположить, что нарушение редокс-баланса в этих клетках предшествовало стрессу эндоплазматического ретикулума [90]. Кроме того, авторы приведенной работы показали, что активные формы кислорода вовлекаются в запускаемый

кадмием и медируемый ЭПР-стрессом апоптоз через активацию проапоптозных ATF6-CHOP- и IRE1-JNK-путей.

Диабетическая нефропатия

Как известно, диабетическая нефропатия (ДН) представляет собой специфическое для сахарного диабета (СД) поражение почек, сопровождающееся формированием узелкового и диффузного гломерулосклероза, в итоге чего развивается терминальная почечная недостаточность [94–96]. Хроническая протеинурия, тубулоинтерстициальный фиброз, характерные для ДН, коррелируют со степенью почечной дисфункции и рассматриваются как прогностические признаки конечной стадии хронической болезни почек (ХБП) [97–99]. Несмотря на четко определенную роль стресса эндоплазматического ретикула в патогенезе СД, что было рассмотрено выше, лишь недавно было обращено внимание на потенциальную значимость ЭПР-стресса в развитии ДН. Между тем, учитывая такие важные факторы как гипергликемия, гиперальбуминурия, накопление активных кислородных продуктов в почечных клетках, индукция ЭПР-стресса в этом случае представляется весьма вероятной. Гипергликемия, например, может инициировать ЭПР-стресс в клетках почечных канальцев, приводя к неэнзиматическому гликозилированию протеинов и образованию реактивных кислородных соединений. Кроме того, при диабетической нефропатии может происходить усиление оборота почечных канальцевых протеинов и мембранных компонентов как следствие усиленной реабсорбции белков и липидов в условиях массивной протеинурии [100, 101].

При СД типа 1, воспроизведенном у грызунов с помощью стрептозотоцина, была обнаружена повышенная экспрессия шаперона GRP 78 и протеина CHOP в цельной почке через 3–4 мес после начала заболевания. Эти изменения сочетались с активацией каспазы-12, киназы JNK, что приводило к апоптозной гибели клеток, развитию диабетической нефропатии и почечного фиброза [102, 103]. Недавно проведенные эксперименты на клетках проксимальных канальцев нормальных, диабетических и трансгенных мышей с диабетом, экспрессирующих в этих клетках антиоксидантный фермент каталазу, показали, что лишь у животных второй группы выявлялись признаки активации ЭПР-стресса [104]. В экспериментах как *in vivo*, так и *in vitro*, было установлено, что ведущая роль в индукции каспаз и генов-маркеров ЭПР-стресса принадлежит накапливающемуся (или

добавляемому) альбумину, а скэвенджер свободных радикалов тирон ингибировал эти эффекты [104]. Полученные результаты позволили авторам сделать вывод, согласно которому индуцируемый альбуминурией апоптоз в клетках проксимальных канальцев почек может являться инициирующим моментом развития канальцевой атрофии и что активные формы кислорода могут индуцировать здесь ЭПР-стресс, запуская апоптозный каскад [104]. Изучение почечных биоптатов пациентов с установленной ДН также показало значительно повышенную экспрессию генов UPR в сравнении с почками здоровых людей или лиц с легкой степенью заболевания [105]. При этом, в отличие от предыдущей работы, была выявлена активация адаптивной (повышенная экспрессия шаперонов ЭПР-стресса, XBP1), но не проапоптозной ветви UPR. Эти результаты авторы последней работы подтвердили в опытах *in vitro*, в которых экспозиция клеток почечных канальцев как с альбумином, так и с высокой концентрацией глюкозы, повышала экспрессию генов, вовлеченных в стресс эндоплазматического ретикула и обеспечивающих в основном активацию адаптивных каскадов UPR [105]. По мнению M.Lindenmeyer и соавт., ЭПР-стресс носит при ДН скорее защитный характер, и то, что прогрессирование заболевания происходит относительно медленно в течение нескольких лет, является платой за эффективность адаптивной ветви UPR [105]. Хотя затем авторы все же делают оговорку относительно того, что стойкая гипергликемия и протеинурия, вероятно, в конце концов могут привести к апоптозу. Как бы там ни было, вопрос относительно роли стресса эндоплазматического ретикула при ДН остается дискуссионным, привлекая внимание различных групп исследователей [106]. Не подвергается сомнению одно: стресс эндоплазматического ретикула занимает важное место в патогенезе ДН [107].

В настоящее время проводятся активные исследования интимных механизмов, вовлекающих ЭПР-стресс в развитие диабетической нефропатии. Предположено участие в этом процессе эндоканнабиноидной системы, которая активируется при различных метаболических нарушениях, в том числе – при ДН. Показано, что в клетках линии НК-2 проксимальных почечных канальцев человека в условиях гиперлипидемии или гипергликемии, обеспечиваемых пальмитиновой кислотой и высокой концентрацией глюкозы соответственно, значительно повышались экспрессия мРНК и уровень протеина каннабиноидного рецептора 1 [CB(1)R]. Параллельно с этим было зафиксировано

снижение экспрессии шаперона GRP 78, но активация проапоптозных путей UPR, что и приводило к гибели канальцевых клеток [108, 109]. Важно отметить, что использование в этих экспериментах антагониста рецепторов CB(1)R ослабляло или предотвращало развитие апоптоза. Это позволило цитируемым авторам рассматривать блокаду CB(1)R-рецепторов эндоканнабиноидной системы в качестве потенциального фактора терапии ДН [109].

Не исключено, что поражение почечных клубочков, также возникающее при этом заболевании, связано с активацией киназно-подобной молекулы TRB3, которая модифицирует метаболизм и выживание клетки, воздействуя на пути сигнальной трансдукции, чья экспрессия активируется при сахарном диабете типов 1 и 2. В экспериментах на мышцах с СД и на культуре подоцитов оказалось, что оксидативный стресс и повышение уровня свободных жирных кислот, столь характерные для среды, окружающей почки в условиях СД, индуцируют экспрессию TRB3 посредством инициирования стресса эндоплазматического ретикулума. По крайней мере, повышенная экспрессия СНОР была выявлена приведенными авторами в почках мышей с СД, а также в подоцитах при воздействии активных форм кислорода и пальмитиновой кислоты. СНОР, в свою очередь, активировал экспрессию TRB3 [110]. Другим возможным механизмом повреждения клубочков при ДН является индуцированная ЭПР-стрессом активация эволюционно консервативной протеинкиназы mTOR. Эта протеинкиназа формирует ряд функциональных комплексов, один из которых (mTORC1) является рапамицин-чувствительным и регулирует широкий круг клеточных процессов, включая клеточный рост, пролиферацию и аутофагию, в ответ на питательные компоненты окружающей среды, такие как глюкоза, аминокислоты и факторы роста [111]. Недавно показано, что подоцит-специфическая активация mTORC1 повторяет многие признаки ДН, такие как повреждение подоцитов, утолщение базальной мембраны клубочков, мезангиальную экспансию и протеинурию [112]. Авторы последней работы сообщили также, что аномальная активация mTORC1 вызывала нарушение локализации протеинов щелевидной диафрагмы и индуцировала ЭПР-стресс в подоцитах. Напротив, снижение подоцит-специфической активности mTORC1 у мышей с сахарным диабетом подавляло развитие диабетической нефропатии. Примечательно, что аналогичный эффект имел место при ослаблении ЭПР-стресса с помощью химических шаперонов [112].

Кроме того, альбуминурия, как таковая, может спровоцировать стресс эндоплазматического ретикулума в почечных клубочках. По крайней мере, в экспериментах на культивированных подоцитах мышей добавление бычьего сывороточного альбумина приводило к тому, что накопившийся в клетках с помощью эндоцитоза альбумин зависимо от концентрации индуцировал в подоцитах ЭПР-стресс и последующий апоптоз, что было зафиксировано с помощью определения повышенной экспрессии GRP 78 и активации каспазы-12 [113].

Наконец, следует отметить наблюдения, согласно которым стимуляция стресса эндоплазматического ретикулума при ДН происходила параллельно с активизацией образования конечных продуктов гликирования, процесса неферментного гликозилирования внутриклеточных и внеклеточных белков, нарушающего их функцию и столь характерного для СД [114]. Модифицированные таким образом протеины и ДНК в виде конечных продуктов гликирования теряют свои основные функции и иницируют апоптоз. Интересно, что процесс гликирования запускается не только высоким уровнем окружающей глюкозы, но и оксидативным стрессом, а также гипоксией, т.е. теми факторами, которые являются основными индукторами стресса эндоплазматического ретикулума. Поэтому неудивительно, что появляется все больше голосов в поддержку мнения о связи гликирования и ЭПР-стресса [114, 115].

Возможности и перспективы терапевтического воздействия на ЭПР-стресс

В данный момент пока еще рано утверждать о сформированной стратегии воздействия на ЭПР-стресс с целью лечения или даже предотвращения почечных заболеваний. Пока нефрологи заняты в основном выдвиганием идей и их экспериментальной проверкой. Но все же такие идеи уже существуют, и некоторые из них представляются весьма перспективными. В основе одной из таких идей лежит постулат о том, что, поскольку адаптивная ветвь UPR может обеспечить защиту клетки, а повышенная экспрессия шаперонов ЭПР-стресса направлена именно на это, следует попытаться модулировать UPR. Это возможно, в том числе, за счет внедрения в клетки генов таких шаперонов, что должно гарантировать терапевтический эффект [42, 116, 117]. Данный подход, во-первых, позволит подавить общую трансляцию протеинов, в том числе неправильно свернутых, и, во-вторых, облегчит процесс фолдинга белков, что ослабит воздействие ЭПР-стресса на клетку. С другой стороны – при-

влекательной представляется идея подавления проапоптозной ветви UPR с помощью активации эндогенных блокаторов отдельных ее звеньев. Так, показана цитопротективная роль ингибитора проапоптозного гена *bax* в канальцевых клетках, подвергнутых острой ишемии. Причем, у нокаутных мышей, лишенных этого ингибитора, почечная дисфункция протекала более тяжело, чем у нормальных животных [46]. В других экспериментах повышение экспрессии в эндоплазматическом ретикулуме гена *bcl2* специфически защищало клетки почечных канальцев от индуцируемого ЭПР-стрессом апоптоза, а мыши, лишенные этого гена, оказались более чувствительными к вызываемой туникамицином апоптозной гибели клеток [118, 119]. Однако это – все же идеи будущего, а сегодня следует рассмотреть более доступные и конкретные терапевтические подходы. Суммируя мнения ряда исследователей, эти подходы выглядят следующим образом [5, 6, 9].

Прекондия стресса эндоплазматического ретикулума. Этот подход вытекает из известных наблюдений, согласно которым при ишемических заболеваниях краткое и дозированное воздействие ишемии обеспечивает резистентность клеток к последующим более мощным ишемическим ударам. Этот процесс обусловлен иницированием каскада внутриклеточных биохимических событий, в том числе – усилением экспрессии цитопротективных генов. Так, на модели мезангиопролиферативного нефрита предварительное использование субнефритогенных дозровок индукторов ЭПР-стресса туникамицина и тапсигаргина существенно облегчало течение заболевания [30]. Благоприятный эффект прекондии с помощью нефротоксических препаратов, заключающийся в стимулировании адаптивной ветви UPR, продемонстрирован также на культивируемых клетках почечных канальцев *in vitro*, а также в условиях канальцевого повреждения у мышей, подвергнутых воздействию ишемии и реперфузии [43, 59, 120].

Химические соединения, воздействующие на различные звенья стресса эндоплазматического ретикулума. Появление сведений о том, что ряд химических соединений, воздействующих на ЭПР-стресс, проявляют эффективность при некоторых видах патологии почек, внушает определенный оптимизм. Так, в одном из исследований было показано, что DT-Tox (транс-4,5-дигирокси-1,2-дигидроксиан) стимулирует повышение экспрессии шаперона GRP 78 и защищает эпителий проксимальных канальцев от нефротоксических соединений [120]. Недавно в ходе проведения скрининга соединений,

способных селективно индуцировать экспрессию шаперонов ЭПР-стресса, был идентифицирован низкомолекулярный индуктор GRP 78 ВІХ [1-(3,4-дигидроксифенил)2-тиоцианат-этанон] [121]. Это соединение вызывало существенную индукцию мРНК и протеина GRP 78 в клеточных культурах за счет преимущественного активирования адаптивного ATF6-пути UPR. Вначале было установлено, что ВІХ предупреждает развитие ишемического повреждения головного мозга у песчанок, а затем аналогичные результаты были получены в условиях ишемии почек мышей [44, 122]. Кроме того, в процессе скрининга соединений, ослабляющих гибель нейронов, было идентифицировано соединение, получившее название салубринал, которое, как выяснилось, способно подавлять активность протеиновых фосфатаз, ответственных за дефосфорилирование киназы eIF2 α . Это приводит к накоплению фосфорилированной формы указанной киназы, что, в конечном счете, обеспечивает защиту от апоптоза, инициируемого различными индукторами стресса эндоплазматического ретикулума [123]. Недавно было показано, что салубринал значительно уменьшает индуцированное ЭПР-стрессом канальцевое повреждение на модели циклоспориновой нефропатии у крыс [124]. Исследователями из Калифорнии (США) в ходе поиска соединений, способных защитить нейроны от индуцируемой тапсигаргином клеточной гибели, удалось показать, что бензодиазепиноны ингибируют обусловленную ЭПР-стрессом активацию киназы p38 MAPK и киназ, ответственных за фосфорилирование JNK. В результате оказалось, что эти соединения предотвращают гибель клеток на уровне сигнальной киназы ASK1, подавляя ее активность в пределах проапоптозного пути IRE I-ASK 1. По мнению авторов, это указывает на перспективность средств, модулирующих функцию ASK1, в качестве ингибиторов вызываемого ЭПР-стрессом апоптоза [125].

Химические шапероны. Определенный оптимизм внушает предварительное изучение таких соединений, как 4-РВА (4-фенилбутират). Эти вещества улучшают способность эндоплазматического ретикулума к фолдингу несвернутых или неправильно свернутых протеинов и облегчают их трафик, стабилизируя конформацию белковых молекул. Так, применение «терапевтических» дозровок 4-РВА уменьшало размеры инфаркта, набухание и апоптоз клеток, а также улучшало неврологический статус мышей на модели ишемии мозга. Как полагают, это было обусловлено снижением протеиновой нагрузки на эндоплазматиче-

ский ретикулум [126]. Подобные результаты были получены и другими исследователями [127]. А у мышей с ожирением и СД типа 2 4-РВА оказывал благоприятный эффект, приводя к снижению гипергликемии до нормы, восстанавливая системную чувствительность к инсулину и облегчая действие инсулина на печень, мышцы и жировую ткань [128]. В экспериментах на эмбриональных клетках человека линии НЕК-293, в которых генерировали мутацию нефрина, как это происходит при нефротическом синдроме финского типа, применение 4-РВА восстанавливало функцию мутантного протеина и облегчало его трафик из эндоплазматического ретикулума к плазматической мембране, где он проявлял нормальные функциональные свойства [12]. Наконец, в недавнем исследовании на крысах с диабетической нефропатией было показано, что введение 4-РВА на протяжении 12 нед в дозе 1 г/кг существенно подавляло проявления ЭПР-стресса. Это выразилось в снижении экспрессии GRP 78 и фосфорилирования PERK, а также в подавлении экспрессии провоспалительных цитокинов и факторов развития фиброза [103]. Сходные результаты в условиях ДН при применении химических шаперонов недавно были получены и другими исследователями [112].

Эндогенные дериваты желчных кислот, такие как TUDCA (тауроурсодеоксихолевая кислота), относящиеся к низкомолекулярным химическим шаперонам, как оказалось, также могут модулировать функцию эндоплазматического ретикулума. Например, у мышей они защищали клетки печени от индуцированного ЭПР-стрессом апоптоза [128, 129]. А в экспериментах на подоцитах мышей, подвергнутых ЭПР-стрессу с помощью бычьего сывороточного альбумина, усиливавшего процесс гликирования, вплоть до апоптоза, TUDCA предотвращал гибель клеток посредством блокирования проапоптозной ветви UPR [130].

Другие средства. В дополнение к средствам, усиливающим адаптивную и ингибирующим проапоптозную ветви UPR, способностью ослаблять стресс эндоплазматического ретикулума обладают вещества, подавляющие оксидативный стресс, воспаление и гипоксию в почках. В этом нет ничего удивительного, если учесть взаимопроникновение механизмов, обеспечивающих развитие этих процессов, на что уже неоднократно указывалось выше. Действительно, препарат TM2002, ингибитор конечных продуктов оксидативного гликирования протеинов, проявляет ренопротективный эффект, связанный с ослаблением ЭПР-стресса у крыс, подвергнутых воздействию ишемии/ре-

перфузии [131]. Использование исследователями Мичиганского университета (США) ВНА (butylated hydroxyanisole), растворимого в липидах антиоксиданта, подавляющего индуцируемую TNF α клеточную гибель, ослабляло инициируемый ЭПР-стрессом апоптоз и повышало способность протеинов к фолдингу за счет уменьшения внутриклеточного образования активных форм кислорода [132]. Эти результаты указывают на эффективность воздействий, цель которых – улучшение гомеостаза эндоплазматического ретикулума за счет подавления генерирования АФТ и снижения апоптоза.

Учитывая связь между гипоксией и стрессом эндоплазматического ретикулума, следует отметить сведения, согласно которым применение ингибитора пролилгидроксилазы, стабилизатора индуцируемого гипоксией фактора HIF, активировало маркеры адаптивной ветви UPR и подавляло экспрессию проапоптозного протеина CHOP в эндотелии сосудов и сердцах мышей в условиях ишемии и последующей реперфузии [133].

Нельзя не отметить опыт использования мизорибина, применяемого в клинике антидепрессанта, ингибирующего биосинтез пуриновых нуклеотидов. В экспериментах *in vitro* мизорибин ослаблял ЭПР-стресс и восстанавливал внутриклеточный энергетический баланс в подоцитах мышей с пуромициновым нефрозом [20]. Авторы связывают это с повышением уровня АТФ и восстановлением трафика нефрина из эндоплазматического ретикулума к цитоплазме и полагают, что ослабление протеинурии при применении мизорибина хотя бы отчасти обусловлено подавлением ЭПР-стресса [20].

Приведенные данные показывают целесообразность возможного комбинированного использования препаратов, воздействующих на ЭПР-стресс, с антиоксидантами, антигипоксическими и противовоспалительными средствами [6].

Интересные результаты были получены при применении синтетического аналога простагландина E₂, DDM-PGE₂, в качестве нефропротективного средства, воздействующего на ЭПР-стресс. Добавление этого препарата к культуре эпителиальных клеток проксимальных почечных канальцев линии LLC-PK1, подвергнутых воздействию оксидативного стресса и индукторов ЭПР-стресса, обеспечивало цитопротекцию, которая сочеталась с повышением экспрессии шаперона GRP 78 [134, 135].

Заключение

Стресс эндоплазматического ретикулума инициирует ответную реакцию в виде двух ветвей

UPR. Одна из них, адаптивная, направлена на восстановление гомеостаза ЭПР; вторая, проапоптотная – на уничтожение клетки, подвергнувшейся чрезмерному или продолжительному ЭПР-стрессу. От баланса этих двух ветвей во многом зависит судьба отдельной клетки и органа в целом. При многих заболеваниях почек ЭПР-стресс способствует прогрессированию клубочкового и канальцевого повреждения. Появление новых сведений о вовлечении ЭПР-стресса в развитие почечной патологии способствует разработке новых терапевтических подходов, учитывающих этот важный патофизиологический фактор. Данные о взаимосвязи ЭПР-стресса с оксидативным стрессом, воспалением и гипоксией делают эти подходы комплексными и расширяют возможности защиты почки от различных патологических воздействий.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

- Tessari P, Garibotto G, Inchiostro S et al. Kidney, splanchnic, and leg protein turnover in humans: insight from leucine and phenylalanine kinetics. *J Clin Invest* 1996; 98 (6): 1481-1492
- Roos A, Sato T, Maier H et al. Induction of renal cell apoptosis by antibodies and complement. *Exp Nephrol* 2001; 9: 65-70
- Hauser P, Oberbauer R. Tubular apoptosis in the pathophysiology of renal disease. *Wien Klin Wochenschr* 2002; 114: 671-677
- Watson S, Cailhier JF, Hughes J, Savill J. Apoptosis and glomerulonephritis. *Curr Dir Autoimmun* 2006; 9: 188-204
- Inagi R. Endoplasmic reticulum stress in the kidney as a novel mediator of kidney injury. *Nephron Exp Nephrol* 2009; 112 (1): e1-e9
- Inagi R. Endoplasmic reticulum stress as a progression factor for kidney injury. *Curr Opin Pharmacol* 2010; 10 (2): 156-165
- Kitamura M. Endoplasmic reticulum stress and unfolded protein response in renal pathophysiology: Janus faces. *Am J Physiol Renal Physiol* 2008; 295 (2): F323-F334
- Kitamura M. Endoplasmic reticulum stress in the kidney. *Clin Exp Nephrol* 2008; 12: 317-325
- Dickhout JG, Krepinsky JC. Endoplasmic reticulum stress and renal disease. *Antioxid Redox Signal* 2009; 11 (9): 2341-2352
- Hinkes BG, Mucha B, Vlangos CN et al. Nephrotic syndrome in the first year of life: two thirds of cases are caused by mutations in 4 genes (NPHS1, NPHS2, WT1, and LAMB2). *Pediatrics* 2007; 119: e907-e919
- Liu L, Done SC, Khoshnoodi J et al. Defective nephrin trafficking caused by missense mutations in the NPHS1 gene: insight into the mechanism of congenital nephritic syndrome. *Hum Mol Genet* 2001; 10 (23): 2637-2644
- Liu XL, Done SC, Yan K et al. Defective trafficking of nephrin missense mutants rescued by a chemical chaperone. *J Am Soc Nephrol* 2004; 15(7): 1731-1738
- Fuji Y, Khoshnoodi J, Takenaka H et al. The effect of dexamethasone on defective nephrin transport caused by ER stress: a potential mechanism for the therapeutic action of glucocorticoids in the acquired glomerular diseases. *Kidney Int* 2006; 69: 1350-1359
- Ohashi T, Uchida K, Uchida S et al. Intracellular mislocalization of mutant podocin and correction by chemical chaperones. *Histochem Cell Biol* 2003; 119: 257-264
- Liang G, Li Q, Tang Y et al. Polycystin-2 is regulated by endoplasmic reticulum associated degradation. *Hum Mol Genet* 2008; 17: 1109-1119
- Liang G, Yang J, Wang Z et al. Polycystin-2 down-regulates cell proliferation via promoting PERK-dependent phosphorylation of eIF2alpha. *Hum Mol Genet* 2008; 17: 3254-3262
- Okada S, Misaka T, Tanaka Y et al. Aquaporin-11 knockout mice and polycystic kidney disease animals share a common mechanism of cyst formation. *FASEB J* 2008; 22: 3672-3684
- Markan S, Kohli HS, Joshi K et al. Up regulation of the GRP-78 and GADD-153 and down regulation of Bcl-2 proteins in primary glomerular diseases: a possible involvement of the ER stress pathway in glomerulonephritis. *Mol Cell Biochem* 2009; 324 (1-2): 131-138
- Bek MF, Bayer M, Miiller B et al. Expression and function of C/EBP homology protein (GADD 153)mpodocytQS. *Am J Pathol* 2006; 168:20-32
- Nakajo A, Khoshnoodi J, Takenaka H et al. Mizoribine corrects defective nephrin biogenesis by restoring intracellular energy balance. *J Am Soc Nephrol* 2007; 18 (9): 2554-2564
- Пальдева ЕМ. Экспериментальные модели хронических заболеваний почек. *Клин нефрол* 2009; (2): 37-42
- Cybulsky AV, Takano T, Papillon J et al. Complement C5b-9 membrane attack complex increases expression of endoplasmic reticulum stress proteins in glomerular epithelial cell injury. *J Biol Chem* 2002; 277: 41342-41351
- Cybulsky AV, Takano T, Papillon J, Bijian K. Role of the endoplasmic reticulum unfolded protein response in glomerular epithelial cell injury. *J Biol Chem* 2005; 280: 24396-24403
- Nangaku M, Shankland SJ, Couser WG. Cellular response to injury in membranous nephropathy. *J Am Soc Nephrol* 2005; 16: 1195-1204
- Cybulsky AV. Endoplasmic reticulum stress in proteinuric kidney disease. *Kidney Int* 2010; 77(3): 187-193
- Kim YH, Goyal M, Kurnit D et al. Podocyte depletion and glomerulosclerosis have a direct relationship in the PAN-treated rat. *Kidney Int* 2001; 60: 957-968
- Matsusaka T, Xin J, Niwa S et al. Genetic engineering of glomerular sclerosis in the mouse via control of onset and severity of podocyte-specific injury. *J Am Soc Nephrol* 2005; 16:1013-1023
- Wharram BL, Goyal M, Wiggins JE et al. Podocyte depletion causes glomerulosclerosis: diphtheria toxin-induced podocyte depletion in rats expressing human diphtheria toxin receptor transgene. *J Am Soc Nephrol* 2005; 16: 2941-2952
- Cybulsky AV, Takano T, Papillon J et al. Glomerular epithelial cell injury associated with mutant alpha-actinin-4. *Am J Physiol Renal Physiol* 2009; 297 (4): F987-F995
- Inagi R, Kumagai T, Nishi H et al. Preconditioning with endoplasmic reticulum stress ameliorates mesangioproliferative glomerulonephritis. *J Am Soc Nephrol* 2008; 19: 915-922
- Zhang K, Kaufman DJ. Identification and characterization of endoplasmic reticulum stress-induced apoptosis in vivo. *Methods Enzymol* 2008; 442: 395-419
- Kitamura M. Endoplasmic reticulum stress in glomerulonephritis: the bad guy turns good? *J Am Soc Nephrol* 2009; 20(9): 1871-1873
- Kitamura M, Fine LG. The concept of glomerular self-defense. *Kidney Int* 1999; 55: 1639-1671
- Siitu TS, Fine LG, Shimizu F, Kitamura M. In vivo transfer of engineered macrophages into the glomerulus: Endogenous TGFp-mediated defense against macrophage-induced glomerular cell activation. *J Immunol* 1997; 159: 2476-2483
- Kitamura M. TGF-pI as an endogenous defender against macrophage-triggered stromelysin gene expression in the glomerulus. *J Immunol* 1998; 160: 5163-5168
- Kawachi H, Iwanaga T, Toyabe S et al. Mesangial sclerotic change with persistent proteinuria in rats after two consecutive injections of monoclonal antibody 1-22-3. *Clin Exp Immunol* 1992; 90: 129-134
- Kitamura M. Biphasic, bidirectional regulation of NF-kB by endoplasmic reticulum stress. *Antioxid Redox Signal* 2009; 11: 2353-2364
- Kimura K, Jin H, Ogawa M, Aoe T. Dysfunction of the ER chaperone BiP accelerates the renal tubular injury. *Biochem*

Biophys Res Commun 2008; 366: 1048-1053

39. Ohse T, Inagi R, Tanaka T et al. Albumin induces endoplasmic reticulum stress and apoptosis in renal proximal tubular cells. *Kidney Int* 2006; 70: 1447-1456

40. Kuznetsov G, Bush KT, Zhang PL, Nigam SK. Perturbations in maturation of secretory proteins and their association with endoplasmic reticulum chaperones in a cell culture model for epithelial ischemia. *Proc Natl AcadSci USA* 1996; 93 (16): 8584-8589

41. Montie HL, Kayali F, Haezebrouck AJ et al. Renal ischemia and reperfusion activates the eIF2a kinase PERK. *Biochim Biophys Acta* 2005; 1741: 314-324

42. Bando Y, Tsukamoto Y, Katayama T et al. ORP150/HSP12A protects renal tubular epithelium from ischemia-induced cell death. *FASEBJ* 2004; 18 (2): 1401-1403

43. Prachasilchai W, Sonoda H, Yokota-Ikeda N et al. A protective role of unfolded protein response in mouse ischemic acute kidney injury. *Eur J Pharmacol* 2008; 592: 138-145

44. Prachasilchai W, Sonoda H, Yokota-Ikeda N et al. The protective effect of a newly developed molecular chaperone-inducer against mouse ischemic acute kidney injury. *J Pharmacol Sci* 2009; 108 (2): 311-314

45. Suzuki C, Isaka Y, Takabatake Y et al. Participation of autophagy in renal ischemia/reperfusion injury. *Biochem Biophys Res Commun* 2009; 368: 100-106

46. Bailly-Maitre B, Fondevila C, Kaldas F et al. Cytoprotective gene bi-1 is required for intrinsic protection from endoplasmic reticulum stress and ischemia-reperfusion injury. *Proc Natl Acad Sci USA* 2006; 103: 2809-2814

47. von Mach MA, Hermanns-Clausen M, Koch I et al. Experiences of a poison center network with renal insufficiency in acetaminophen overdose: an analysis of 17 cases. *Clin Toxicol (Phila)* 2005; 43 (1): 31-37

48. Mazer M, Perrone J. Acetaminophen-induced nephrotoxicity: pathophysiology, clinical manifestations, and management. *J Med Toxicol* 2008; 4(1): 2-6

49. Hengy B, Hayi-Slayman D, Page M et al. Acute renal failure after acetaminophen poisoning: report of three cases. *Can J Anaesth* 2009; 56 (10): 770-774

50. Perneger TV, Whelton PK, Klag MJ. Risk of kidney failure associated with the use of acetaminophen, aspirin, and nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *N Engl J Med* 1994; 331: 1675-1679

51. Forel CM, Ejerblad E, Linblad P et al. Acetaminophen, aspirin, and chronic renal failure. *N Engl J Med* 2001-345: 1801-1808

52. Lorz C, Justo P, Sanz A et al. Paracetamol-induced renal tubular injury: a role for ER stress. *J Am Soc Nephrol* 2004; 15: 380-389

53. Peyrou M, Hanna PE, Cribb AE. Calpain inhibitor but not reticulum endoplasmic stress preconditioning protects rat kidneys from p-aminophenol toxicity. *Toxicol Sci* 2007; 99: 338-345

54. Постников СС. Токсические эффекты антибиотиков. *Педиатрия* 2008; 87 (2): 112-133

55. Kaloyanides GJ. Antibiotic-related nephrotoxicity. *Nephrol Dial Transplant* 1994; 9 (Suppl): 130-134

56. Fanos V, Cataldi L. Renal transport of antibiotics and nephrotoxicity: a review. *J Chemther* 2000; 13:461-472

57. Jin QH, Zhao B, Zhang XJ. Cytochrome c release and endoplasmic reticulum stress are involved in caspase-dependent apoptosis induced by G418. *Cell Mol Life Sci* 2004; 61: 1816-1825

58. Peyrou M, Hanna PE, Cribb AE. Cisplatin, gentamicin, and p-aminophenol induce markers of endoplasmic reticulum stress in the rat kidneys. *Toxicol Sci* 2007; 99: 346-353

59. Peyrou M, Cribb AE. Effect of endoplasmic reticulum stress preconditioning on cytotoxicity of clinically relevant nephrotoxins in renal cell lines. *Toxicol In Vitro* 2007; 21: 878-886

60. Гоженко АИ, Москаленко АМ, Стебловский ВВ, Жуков ВВ. О нефротоксичности цисплатина у онкобольных. *Актуальные пробл трансплантац мед* 2010; 19(1): 81-86

61. Yao X, Panichpisal K, Kurtzman N, Nugent K. Cisplatin

nephrotoxicity: a review. *Am J MedSci* 2007; 334 (2): 115-124

62. Barabas K, Milner R, Lurie D, Adin C. Cisplatin: a review of toxicities and therapeutic applications. *Vet Comp Oncol* 2008; 6 (1): 1-18

63. Cribb AE, Peyrou M, Muruganandan S, Schneider L. The endoplasmic reticulum in xenobiotic toxicity. *Drug Metab Rev* 2005; 37: 405-442

64. Liu H, Baliga R. Endoplasmic reticulum stress-associated caspase 12 mediates cisplatin-induced LLC-PK1 cell apoptosis. *J Am Soc Nephrol* 2005; 16: 1985-1992

65. Periyasamy-Thandavan S, Jiang M, Wei Q et al. Autophagy is cytoprotective during cisplatin injury of renal proximal tubular cells. *Kidney Int* 2008; 74 (5): 631-640

66. Суханов АВ, Столяревич ЕС, Котенко ОН и др. Хроническая нефротоксичность циклоsporина А: функционально-морфологическая характеристика и клинические проявления в поздние сроки после трансплантации почки. *Нефрология и диализ* 2004; 6 (2): 170-177

67. Williams D, Haragsim L. Calcineurin nephrotoxicity. *Adv Chronic Kidney Dis* 2006; 13: 47-55

68. Justo P, Zorz C, Sanz A et al. Intracellular mechanisms of cyclosporine A-induced tubular cell apoptosis. *J Am Soc Nephrol* 2003; 14: 3072-3080

69. Du S, Hiramatsu N, Hayakawa K et al. Novel, anti-inflammatory potential of cyclosporine A and tacrolimus (FK506) via induction of unfolded protein response (abstract). *J Am Soc Nephrol* 2007; 18: F-PO 587

70. Pallet N, Rabant M, Xu-Dubois YC et al. Response to human renal tubular cells to cyclosporine and sirolimus: a toxicogenomic study. *Toxicol Appl Pharmacol* 2008; 229: 184-196

71. Bouvier N, Flinois JP, Gilleron J et al. Cyclosporine triggers endoplasmic reticulum stress in endothelial cells: a role for endothelial phenotypic changes and death. *Am J Physiol Renal Physiol* 2009; 296: F160-F169

72. Han SW, Li C, Ahn KO et al. Prolonged endoplasmic reticulum stress induces apoptotic cell death in an experimental model of chronic cyclosporine nephropathy. *Am J Nephrol* 2008; 28 (5): 707-714

73. Волгина ГВ. Контраст-индуцированная нефропатия: патогенез, факторы риска, стратегия профилактики (Часть I). *Нефрология и диализ* 2006; 8 (1): 69-77

74. Бабунашвили АМ, Кавтеладзе ЗА, Дундуа ДП и др. Сравнение рентгеноконтрастных препаратов по нефротоксичности: результаты рандомизированного исследования. *Международ журн интервенц кардиоангиол* 2010; (20): 26-33

75. Goldenberg I, Matetzky S. Nephropathy induced by contrast media: pathogenesis, risk factors and preventive strategies. *CMAJ* 2005; 172: 1461-1471

76. Itoh Y, Yano T, Sendo T, Oishi R. Clinical and experimental evidence for prevention of acute renal failure induced by radiographic contrast media. *J Pharmacol Sci* 2005; 97: 473-488

77. Ledneva E, Karie S, Launay-Vacher V et al. Renal safety of gadolinium-based contrast media in patients with chronic renal insufficiency. *Radiology* 2009; 250: 618-628

78. Yano T, Itoh Y, Sendo T et al. Cyclic AMP reverses radiocontrast media-induced apoptosis in LLC-PK1 cells by activating A kinase/PI3 kinase. *Kidney Int* 2003; 64: 2052-2063

79. Yano T, Itoh Y, Kubota T et al. A prostacyclin analog prevents radiocontrast nephropathy via phosphorylation cyclic AMP response element binding protein. *Am J Pathol* 2005; 166: 1333-1342

80. Itoh Y, Yano T, Sendo T et al. Involvement of de novo ceramide synthesis in radiocontrast-induced renal tubular cell injury. *Kidney Int* 2006; 69: 288-297

81. Romano G, Briguori C, Quintavalle C et al. Contrast agents and renal cell apoptosis. *Eur Heart J* 2008; 29: 2569-2576

82. Wu CT, Sheu ML, Tsai KS et al. The role of endoplasmic reticulum stress-related unfolded protein response in the radiocontrast medium-induced renal tubular cell injury. *Toxicol Sci* 2011; 114 (2): 295-301

83. Аксенова МЕ. Тяжелые металлы: механизмы нефротоксичности. *Нефрология и диализ* 2000; 2 (1-2). dialysis.ru/

magazine/20001-2/metal.php

84. Barbier O, Jacquillet G, Tauc M et al. Effect of heavy metals on, and handling by, the kidney. *Nephron Physiol* 2005; 99: 105-110

85. Nogawa K. Itai-itai disease and follow-up studies. In: Nriagu JO, ed. *Cadmium in the Environment*, John Wiley and Son, New York, 1981; 1-37

86. Jeong SH, Habeebu SS, Klaassen CD. Cadmium decreases gap junctional intercellular communication in mouse liver. *Toxicol Sci* 2000; 57: 156-166

87. Thevenod F. Nephrotoxicity and the proximal tubule. Insights from cadmium. *Nephron Physiol* 2003; 83: 87-93

88. Hiramatsu N, Kasai A, Du S et al. Rapid, transient induction of ER stress in the liver and kidney after acute exposure to heavy metal: evidence from transgenic sensor mice. *FASEB Lett* 2007; 581:2055-2059

89. Liu F, Inageda K, Nishitai G, Matsuoka M. Cadmium induces the expression of GRP 78, an endoplasmic reticulum molecular chaperone, in LLC-PK1 renal epithelial cells. *Environ Health Perspect* 2006; 114: 859-864

90. Yokouchi M, Hiramatsu N, Hayakawa K et al. Atypical, bidirectional regulation of cadmium-induced apoptosis via distinct signaling of unfolded protein response. *Cell Death Differ* 2007; 14: 1467-1474

91. Gennari A, Cortese E, Boveri M et al. Sensitive endpoints for evaluating cadmium-induced acute toxicity in LLC-PK1 cells. *Toxicology* 2003; 183: 211-220

92. Prozialeck WC, Lamar PC. Effects of glutathione depletion on the cytotoxic actions of cadmium in LLC-PK1 cells. *Toxicol Appl Pharmacol* 2005; 134: 285-295

93. Thevenod F, Friedman JM, Katsen AD, Mauser IA. Up-regulation of multidrug resistance P-glycoprotein via NF- κ B activation protects kidney proximal tubule cells from cadmium and reactive oxygen species-induced apoptosis. *JBiol Chem* 2000; 275: 1887-1896

94. Шестакова МВ, Сунцов ЮИ, Дедов ИИ. Диабетическая нефропатия: состояние проблемы в мире и России. *Сахарный диабет* 2001; (3): 2-4

95. Шестакова МВ, Шамхалова МШ. *Диабетическая нефропатия: клиника, диагностика, лечение*. Дедов ИИ, ред. Издано при поддержке Фармацевтической группы Сервье, М., 2009; 1-27

96. O'Connor AS, Schelling JR. Diabetes and the kidney. *Am J Kidney Dis* 2005; 46: 766-773

97. D'Amico G. Tubulointerstitium as predictor of progression of glomerular diseases. *Nephron* 1999; 83: 289-295

98. Gilbert RE, Cooper ME. The tubulointerstitium in progressive diabetic kidney disease: More than an aftermath of glomerular injury? *Kidney Int* 1999; 56: 1627-1637

99. Abbate M, Zoja C, Remuzzi G. How does proteinuria cause progressive renal damage? *J Am Soc Nephrol* 2006; 17:2974-2984

100. Buemi M, Nostro L, Crasci E et al. Statins in nephritic syndrome: a new weapon against tissue injury. *Med Res Rev* 2005; 25: 587-609

101. Malhotra JD, Kaufman RJ. Endoplasmic reticulum stress: a vicious cycle or a double-edged sword? *Antioxid Redox Signal* 2007; 9: 2277-2293

102. Liu G, Sun Y, Li Z et al. Apoptosis induced by endoplasmic reticulum stress involved in diabetic kidney disease. *Biochem Biophys Res Commun* 2008; 370: 651-656

103. Qi W, Mu J, Luo ZF et al. Attenuation of diabetic nephropathy in diabetes rats induced by streptozotocin by regulating the endoplasmic reticulum stress inflammatory response. *Metabolism* 2011; 60 (5): 594-603

104. Brezniceanu ML, Lau CL, Godin N et al. Reactive oxygen species promote caspase-12 expression and tubular apoptosis in diabetic nephropathy. *J Am Soc Nephrol* 2010; 21 (6): 943-954

105. Lindenmeyer MT, Rastaldi MP, Ikehata M et al. Proteinuria and hyperglycemia induce endoplasmic reticulum stress. *J Am Soc Nephrol* 2008; 19: 2225-2236

106. Sanchez-Nino MD, Sanz AB, Ortiz A. Caspase-12 and

diabetic nephropathy: from mice to men. *J Am Soc Nephrol* 2011; 21: 886-888

107. Cunard R, Sharma K. The endoplasmic reticulum stress response and diabetic kidney disease. *Am J Physiol Renal Physiol* 2011; 300: F1054-F1061

108. Lim JC, Lim SK, Han HJ, Park SH. Cannabinoid receptor 1 mediates palmitic acid-induced apoptosis via endoplasmic reticulum stress in human renal proximal tubular cells. *J Cell Physiol* 2010; 225 (3): 654-663

109. Lim JC, Lim SK, Park MJ et al. Cannabinoid receptor 1 mediates high glucose-induced apoptosis via endoplasmic reticulum stress in primary cultured rat mesangial cells. *Am J Physiol Renal Physiol* 2011; 301 (1): F179-F188

110. Morse E, Schroth J, You YH et al. TRB3 is stimulated in diabetic kidneys, regulated by the ER stress marker CHOP and is a suppressor of podocyte MCP-1. *Am J Physiol Renal Physiol* 2010; 299 (5): F965-F972

111. Hay N, Sonenberg N. Upstream and downstream of mTOR. *Genes Dev* 2004; 18 (16): 1926-1945

112. Inoki K, Mori H, Wang J et al. mTORC1 activation in podocytes is a critical step in the development of diabetic nephropathy in mice. *J Clin Invest* 2011; 121 (6): 2181-2196

113. He F, Chen S, Wang H et al. Regulation of CD2-associated protein influences podocyte endoplasmic reticulum stress-mediated apoptosis induced by albumin overload. *Gene* 2011; 484 (1-2): 18-25

114. Fukami K, Yamagishi S, Ueda S, Okuda S. Role of AGEs in diabetic nephropathy. *Curr Pharm Des* 2008; 14: 946-952

115. Inagi R. Inhibitors of advanced glycation and endoplasmic reticulum stress. *Meth Ods Enzymol* 2008; 491: 361-380

116. Kim I, Xu W, Reed JC. Cell death and endoplasmic reticulum stress: disease relevance and therapeutic opportunities. *Nat Rev Drug Discov* 2008; 7: 1013-1030

117. Gupta S, Deepti A, Deegan S et al. HSP 72 protects cells from ER stress-induced apoptosis via enhancement of IRE1 α -XBPI signaling through a physical interaction. *PLoS* 2010; 5(7): e1000410

118. Xu Q, Reed JC. Bax inhibitor-1, a mammalian apoptosis suppressor, identified by functional screening in yeast. *Mol Cell* 1998; 1: 337-346

119. Bhatt K., Feng L., Pabla N et al. Effects of targeted Bcl-2 expression in mitochondria or endoplasmic reticulum on renal tubular cell apoptosis. *Am J Physiol Renal Physiol* 2008; 94: F499-F507

120. Asmellash S, Stevens JL, Ichimura T. Modulating the endoplasmic reticulum stress response with trans-4,5-dihydroxy-1,2-dithiane prevents chemically induced renal injury in vivo. *Toxicol Sci* 2005; 88: 576-584

121. Kudo T, Kanemoto S, Hara H et al. A molecular chaperone inducer protects neurons from ER stress. *Cell Death Differ* 2008; 15: 364-375

122. Oida Y, Izuta H, Oyagi A et al. Induction of BiP, an ER-resident protein, prevents the neuronal death induced by transient forebrain ischemia in gerbil. *Brain Res* 2008; 1208:217-224

123. Boyce M, Bryant KF, Jousse C et al. A selective inhibitor of eIF2 α dephosphorylation protects cells from ER stress. *Science* 2005; 307: 935-939

124. Pallet N, Bouvier N, Bendjallah A et al. Cyclosporine-induced endoplasmic reticulum stress triggers tubular phenotypic changes and death. *Am J Transplant* 2008; 8: 2283-2296

125. Kim I, Shu CW, Xu W et al. Chemical biology investigation of cell death pathways activated by endoplasmic reticulum stress reveals cytoprotective modulators of ASK 1. *J Biol Chem* 2009; 284 (3): 1593-1603

126. Qi X, Hosoi T, Okuma Y et al. Sodium 4-phenylbutyrate protects against cerebral ischemic injury. *Mol Pharmacol* 2004; 66: 899-908

127. Kubota K, Niinuma Y, Kaneko M et al. Suppressive effects of 4-phenylbutyrate on the aggregation of Pael receptors and endoplasmic reticulum stress. *J Neurochem* 2006; 97: 1259-1268

128. Ozcan U, Yilmaz E, Ozcan L et al. Chemical chaperones

reduce ER stress and restore glucose homeostasis in a mouse model of type 2 diabetes. *Science* 2006; 313: 1137-1140

129. Xie Q, Khaoustov VI, Chung CC et al. Effect of tauroursodeoxycholic acid on endoplasmic reticulum stress-induced caspase-12 activation. *Hepatology* 2002; 36 (3): 592-601

130. Chen Y, Liu CP, Xu KE et al. Effect of taurine-conjugated ursodeoxycholic acid on endoplasmic reticulum stress and apoptosis induced by advanced glycation end products in cultured mouse podocytes. *Am J Nephrol* 2008; 28: 1014-1022

131. Izuwara Y, Nangaku M, Takizawa S et al. A novel class of advanced glycation inhibitors ameliorates renal and cardiovascular damage in experimental rat models. *Nephrol Dial Transplant* 2008; 23: 497-509

132. Malhotra JD, Miao H, Zhang K et al. Antioxidants reduce endoplasmic reticulum stress and improve protein secretion. *Proc Natl Acad Sci USA* 2008; 105 (47): 18525-18530

133. Natarajan R, Salloum FN, Fisher BJ et al. Prolyl hydroxylase inhibition attenuates post-ischemic cardiac injury via induction of endoplasmic reticulum stress genes. *Vascul Pharmacol* 2009; 51 (2-3): 110-118

134. Towndrow KM, Jia Z, Lo HH et al. 1 l-Deoxy, 16, 16-dimethyl prostaglandin ϵ_2 induces specific proteins in association with its ability to protect against oxidative stress. *Chem Res Toxicol* 2003; 16: 312-319

135. Jia Z, Person MD, Dong J et al. Grp 78 is essential for 1 l-deoxy-16, 16-dimethyl PGE₂-mediated cytoprotection in renal epithelial cells. *Am J Physiol Renal Physiol* 2004; 287(6):F1113-F1122

Поступила в редакцию 05.12.2012 г.

Принята в печать 21.01.2013 г.