

© А.В.Смирнов, 2011
УДК 616.12+616.61]:168

А.В. Смирнов^{1,2}

СИСТЕМНЫЙ ПОДХОД К АНАЛИЗУ КАРДИО-РЕНАЛЬНЫХ ВЗАИМООТНОШЕНИЙ КАК ПЕРВЫЙ ШАГ НА ПУТИ К НЕФРОЛОГИИ ФОРМАТА П4

A. V. Smirnov

SYSTEMATIC APPROACH TO THE ANALYSIS OF CARDIO-RENAL RELATIONS AS A FIRST STEP TOWARDS NEPHROLOGY P4 FORMAT

¹Кафедра пропедевтики внутренних болезней, ²Научно-исследовательский институт нефрологии Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. акад. И.П.Павлова, Россия

РЕФЕРАТ

С позиций системного подхода рассмотрена проблема кардиоренальных взаимоотношений. Предполагается, что в течение ближайших 5–20 лет успехи компьютерных технологий и приближение их к анализу сложных биологических систем в медицине достигнут такого уровня, который позволит существенным образом изменить традиционные подходы. Медицина в целом, и надо думать нефрология как ее часть, станет: персонализированной (personalized), предсказательной (predictive), превентивной (preventive) и партнерской (participatory), т.е. приобретет формат П4.

Ключевые слова: нефрология, кардио-ренальные взаимоотношения, системный подход.

ABSTRACT

From the view of system approach a problem of cardio-renal relations is considered. It is assumed that within the next 5 - 20 years the progress of computer technologies and its advance toward the analysis of complex biological systems in medicine will reach a level that will significantly change the traditional approaches. Medicine in general, and probable to think nephrology as part of it, will become: personalized, predictive, preventive and participatory, and so will acquire the P4 format.

Key words: nephrology, cardio-renal relations, system approach.

Научное познание любого объекта исторически всегда происходило путем его деления, поскольку *a priori* полагали, что часть какого-то явления (процесса или объекта) легче поддается изучению и познанию. Подобным путем успешно развивались практически все науки и медицина в частности. В медицине уровень деления (редукции) в разные исторические периоды зависел от состояния базисных научных дисциплин того времени. Органный принцип редукции в раскрытии патогенеза болезней в XVIII в. (Моргани) сменил клеточный (Вирхов), а затем современный – молекулярный (биохимический, генетический). Последний уровень деления завершился раскрытием последовательности и функции генов в геноме человека [1]. Генетики первыми пришли к пониманию того, что невозможно познать целое явление, изучая отдельные его части исключительно на клеточном или субклеточном уровнях. Даже моногенные болезни, имеющие причиной дефект одного гена, могут

обладать различным фенотипом, не говоря о мультифакториальных (полигенных), к которым относится большинство хронических болезней человека. Изучение одной лишь информации, закодированной в генах, недостаточно для суждения о болезни в целом. Например, процесс считывания информации с гена зависит от взаимодействия многих транскрипционных факторов, которые, в свою очередь, являются продуктами, но уже других генов, она также зависит от синтеза матричной и деятельности транспортной РНК. Все это привело к созданию новой области в генетике – транскриптомики. Однако изменениям подвержены не только гены и процессы их транскрипции, но и их продукты. Так, возникло новое научное направление – протеомика, заключающееся в оценке функции генома по его белковому продукту, с учетом возможных изменений последнего на посттрансляционном уровне. Протеомный анализ включает три этапа: выделение отдельных белков, количественную оценку каждого из них, идентификацию индивидуальных протеинов с оценкой их посттрансляционных модификаций [2]. При метаболичес-

Смирнов А.В. 197022, Санкт-Петербург, ул. Л. Толстого 17, СПбГМУ им. акад. И.П. Павлова. Тел.: 812-234-01-65; факс: 812-234-65-30; E-mail: smirnov@nephrolog.ru

ких болезнях известный генотип та же не всегда приводит к формированию ожидаемого фенотипа, что зависит от многочисленных межмолекулярных взаимодействий, способных в известной мере компенсировать (или, наоборот, усиливать) дефектную функцию какого-либо энзима. Так, оформилась научная дисциплина – метаболомика (или метаболом). Она включает в себя не только изучение отдельных продуктов биохимических реакций в клетке, но и установление характера и динамичности связи между метаболитами в зависимости от мутаций или полиморфизма генов и процессов их транскрипции (транскриптомика), а также эпигенетических (например, изменение структуры ДНК вследствие метилирования продуктами биохимических реакций) изменений (эпигеномика) [2]. За последние несколько лет стало очевидным, что любые биологические системы должны рассматриваться как интегративное целое, функционирующее в системе взаимосвязанных компонентов. Невозможно оценить симфоническое произведение на основании изучения только партий отдельных инструментов, не прослушав его оркестрового исполнения. Такой взгляд на устройство и функционирование биологических систем оказался идентичным основным положениям теории генеральной системы, применяющейся в системной инженерии, и на основании которой построен сетевой подход, иногда именуемый нейрональными сетями (neural network). Наиболее ярким примером является всемирная сеть интернета. Любое сложное биологическое явление, включающее многочисленные элементы, регулирующие друг друга (как это видно на примере генома, транскриптома, протеома, метаболома), математически (теория вероятностных событий Байеса) может быть представлено в виде безмасштабной графической сети (scale-free network), состоящей из взаимосвязанных гетерогенных узлов. Степень гетерогенности узлов определяется числом связей. Узлы сети (nodes), имеющие наибольшее число связей, именуют ядрами (nuclei), центрами сети (network centers) или центрами деятельности (hubs) [3]. Изучение биологических сетей составляет предмет *системной биологии*. Важно подчеркнуть, что сами связи между элементами (узлами) системной биологической сети содержат дополнительную (а подчас крайне важную и решающую) информацию. Математически сконструировав системную сеть из отдельных гетерогенных узлов, исследователь может обнаружить ранее неизвестные связи (явления), познать объект целиком. Изучение системных биологических сетей позволило понять высокую устойчивость (резистент-

ность) межмолекулярных внутриклеточных процессов к случайным внешним воздействиям. Объясняется это тем, что большая часть внешних аффектов приходится на малые узлы с незначительным количеством связей, что не нарушает интегративности всей сети (например, случайная мутация одного из генов). Конечно, это правило не распространяется на случаи внешних воздействий на ядра (hubs) сети. P. Sobradillo и соавт. [4] поясняют это на следующем примере. Известно, что многочисленные Европейские аэропорты (nodes, узлы) задействованы в той или иной степени (количество связей) в организации авиаперелетов (составляют сеть). Во время недавнего выброса пепла при извержении Исландского вулкана были закрыты многие из них. Однако коллапс воздушных перевозок наступил только тогда, когда перестал функционировать Лондонский аэропорт Хитроу (hub). В последние годы системный биологический подход стал применяться в медицине. K.I. Goh и соавт. [5], проанализировав онлайн базу данных наследственных болезней человека OMIM (Online Mendelian Inheritance in Man), установили, что из 1777 изученных генов 1377 взаимосвязаны. Оказалось, что многие болезни человека, имеющие различный клинический фенотип, могут разделять одинаковые гены. Авторами была создана сеть, названная ими «Deseasome», с помощью которой было установлено, что между раковыми и неврологическими болезнями имеется большое количество связей на геномном уровне. В то же время между метаболическими болезнями и заболеваниями скелета подобных связей на геномном уровне оказалось меньше. Результаты исследования также показали, что два заболевания оказываются связанными в сети, если разделяют, по крайней мере, один общий ген. В созданной авторами исследования сети ожирение оказалось связанным с семью нозологиями, среди которых фигурировали «неклассические варианты» астма, липодистрофия и глиобластома. Таким образом, одним из новых методов (способов) изучения взаимосвязи между различными болезнями является составление сетей их взаимодействия на основании общности в генетике (общие гены), физиологии или метаболизме. Создание и изучение метаболической сети патологических процессов позволило установить коморбидность между болезнями, которые ранее считали независимыми (рис. 1) [6]. Недавно системный биологический подход был применен к анализу взаимосвязей болезней с самым различным клиническим фенотипом.

C.A. Hidalgo и соавт. [7], на основании анализа электронной базы данных (Medicare), включавшей более чем 30 млн пациентов с самыми различны-

F

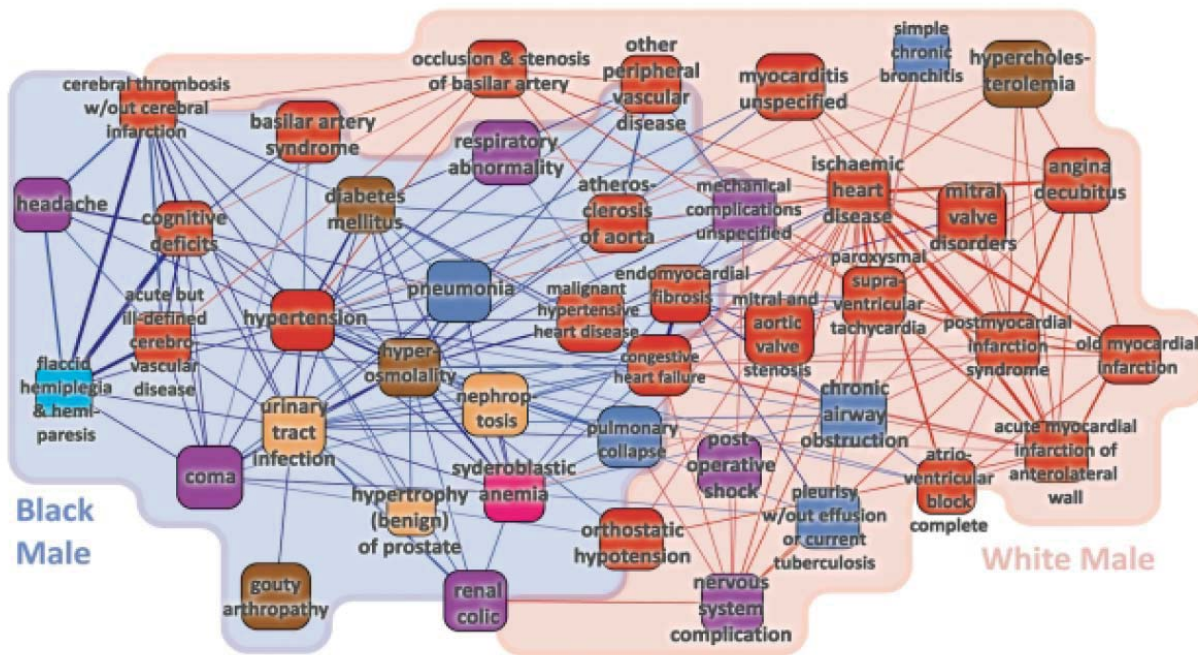


Рис. 2. Сеть фенотипа болезни (рис. из работы С.А. Hidalgo и соавт. [7]. Публикуется в соответствии с положением редакции журнала).

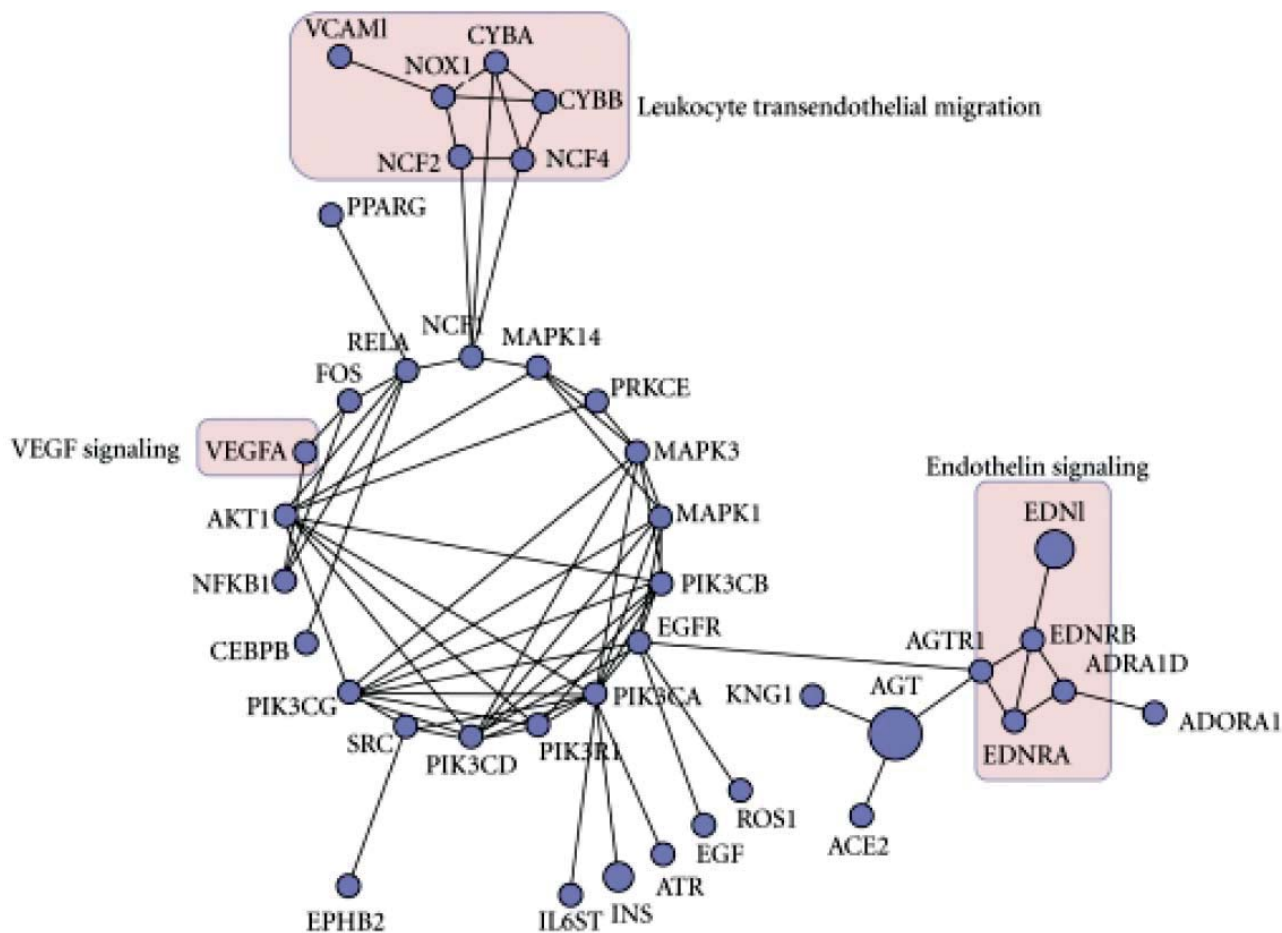


Рис. 3. Сеть взаимосвязи протеинов, ассоциированных с кардиоренальным синдромом. Узлы представлены генами (обозначены символами), а линии означают функциональные связи. Высветенные розовым цветом узлы характеризуют протеины, которые специфичны либо для сигнала VEGF (сосудистого эндотелиального фактора роста), либо для трансэндотелиальной миграции лейкоцитов (leukocyte transendothelial migration), либо для сигнала с участием эндотелина (Endothelin signaling) (рис. из работы I. Muhlberger и соавт. [40]. Публикуется в соответствии с положением редакции журнала).

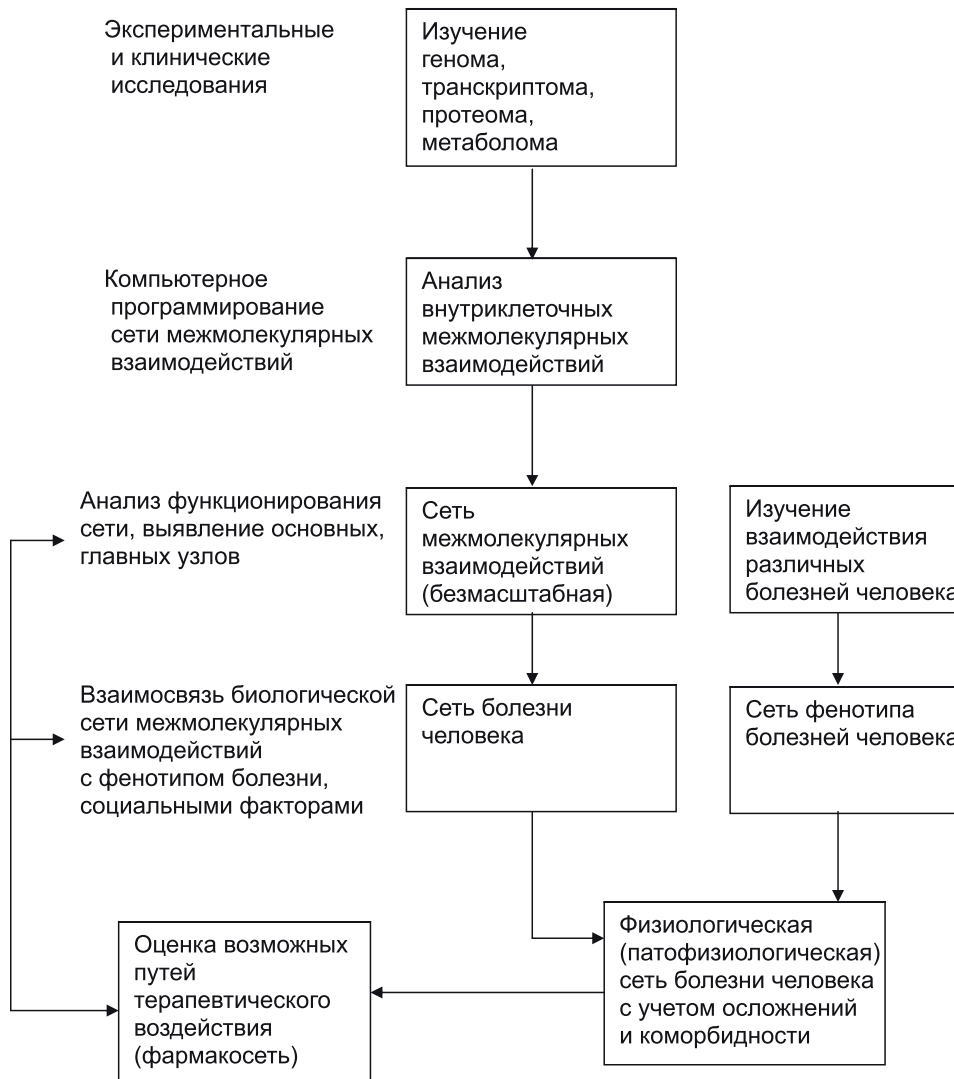


Рис. 4. Системный биологический подход к анализу болезней человека.

ми заболеваниями, разработали сеть, которой дали название сеть фенотипа болезни (PDN-Phnotypic Disease Network; рис. 2). Подобный научный подход позволил установить чрезвычайно важные (как с теоретической, так и с практической точек зрения) факты: во-первых, различные по этиологии и клинической презентации (фенотипу) заболевания могут быть тесно взаимосвязаны. Во-вторых, смертность пациентов, у которых болезни в сети имели множественные связи, была выше по сравнению с теми, у которых отмечались те же самые болезни, но их связи с другой патологией были малочисленнее. В-третьих, болезни, которым предшествовали другие заболевания, имели большее число связей и отличались высокой летальностью. В-четвертых, прогрессия различных болезней в значительной степени зависела от пола и этнической принадлежности. Сетевой подход в медицине может использоваться и для оценки влияния социальных факторов на происхождение болезни. N.A. Christakis и J.H. Fowler [8], воспользовавшись базой

данных Фрэммингэмского исследования, изучили влияние социальных факторов на ожирение. Было установлено, что риск ожирения возрастал на 40% при наличии генетической предрасположенности, но увеличивался на 171%, если включенный в исследование человек имел близких друзей с ожирением.

Применение сетевого подхода в данной работе позволило выявить влияние социального окружения на возникновение ожирения (как здесь не вспомнить пословицу: «с кем поведешься,.....»).

Таким образом, системный биологический подход к анализу болезни человека может реализовываться на различных уровнях: субклеточном, клеточном, органном, организменном, социальном (рис. 4).

На основании изучения функциональной активности генома, транскриптома, протеома, метаболома, в эксперименте, когда становятся ясными пути внутриклеточной регуляции, создается безмасштабная сеть (карта) межмолекулярных взаимодействий (рис. 3). Подобная сеть позволяет не только понять характер взаимодействий, но и выявить главные узлы (hubs) системы, на которые могут быть направлены фармакологические воздействия (фармакосеть). Если данные сети межмолекулярных взаимодействий соединяются с фенотипом болезни, возникает сеть болезни человека (human disease network). В отношении болезней человека возможен и другой путь, когда вначале изучаются фенотип болезни и характер коморбидности с оценкой влияния внешних факторов риска, а затем составляется фенотипическая сеть болезни [9].

Сетевой подход в медицине позволяет уже сейчас утверждать, что две болезни (с различным фенотипом) могут быть тесно связаны друг с другом, если разделяют, по крайней мере, один общий

ген или ассоциированы с одними и теми же метаболическими путями или коэкспрессируются у значительного числа пациентов в популяции [4, 10, 11].

В клинической нефрологии наиболее ярким примером коэкспрессии двух болезней является сочетание сердечно-сосудистой и почечной патологий, взаимосвязь между которыми разными исследователями рассматривалась (и рассматривается) на различном уровне. Наиболее традиционной, долгоживущей и «упрямой» точкой зрения является анализ взаимоотношения двух систем на уровне гемодинамических изменений, обусловленных сердечной или почечной недостаточностью. Во главу угла ставится снижение сердечного выброса при острой [12] или хронической [13, 14] сердечной недостаточности, что обуславливает уменьшение почечного кровотока и снижение скорости клубочковой фильтрации (СКФ). Очевидно, что подобный физиологический механизм присутствует в тяжелых случаях острой сердечной недостаточности и является причиной острого повреждения почек (преренальная почечная недостаточность). Однако при хронических состояниях нельзя не учитывать наличие мощного механизма миогенной ауторегуляции почечного кровотока на уровне приносящей артериолы [15], который в течение длительного времени способен компенсировать нарушения центральной гемодинамики (низкий сердечный выброс и/или снижение АД). Со временем, когда нарушаются процессы ауторегуляции (особенно это характерно для больных с сахарным диабетом), формируется гломерулярная гипертензия. Гидродинамическое повреждение подоцитов обуславливает их апоптоз и слипчивание в мочевое пространство. В оголенных местах гломерулярной базальной мембраны формируется склероз (фокально-сегментарный гломерулосклероз), который в дальнейшем является причиной местной («гломерулярной») гипоксии, повреждающей не только структуры клубочка, но и тубулоинтерстиция, который, как известно, получает питание из капилляров, берущих начало в клубочке [16]. При хронической, застойной сердечной недостаточности существует и более прозаическое объяснение снижения СКФ, связанное с уменьшением *транспочечного перфузионного давления* (АД минус центральное венозное), обусловленного застоем крови в большом круге кровообращения (как говорили раньше) или повышением центрального венозного давления (как говорят сегодня). Данный механизм почему-то редко рассматривается в серьезных научных обзорах, однако, именно благодаря ему при застойной сердечной недостаточности со снижением СКФ и наличием резистентности к действию петлевых диуретиков наиболее эффективными терапевтическими мерами оказы-

ваются средства, ведущие к снижению центрального венозного давления: вазодилататоры (нитраты), кислородотерапия, аппаратная ультрафильтрация. В давние времена к этим мерам можно было причислить кровопускание. Комплекс указанных лечебных мероприятий приводит к увеличению СКФ, восстановлению диуреза, «появлению» чувствительности к мочегонным, конечно, в тех случаях, когда не возникло необратимых деструктивных изменений почечной паренхимы. Очевидно, что венозная гипертензия и полнокровие почки ведут к появлению таких морфологических изменений, как «мезангиолизис», который раньше некоторые авторы предлагали рассматривать в качестве специфического морфологического критерия повреждения почки при тяжелой сердечной недостаточности [17]. В настоящее время, когда получила развитие концепция хронической болезни почек, нет никаких оснований возвращаться к вопросу о нозологической обособленности «сердечной нефропатии» [18]. Рассмотрение кардиоренальных взаимоотношений на уровне гемодинамических факторов позволило некоторым исследователям предложить теорию и классификацию кардиоренального синдрома, которая получила одобрение и признание международного консенсуса (табл. 1) [19]. Вполне понятно, что гемодинамические причины не могли объяснить все многообразие и сложность взаимосвязи сердечно-сосудистой и почечных систем. В связи с этим патогенез хронического кардиоренального синдрома (тип 2) был дополнен такими общими факторами риска в отношении поражения сердца и почек, как ожирение, сахарный диабет, дислиппротеидемия, артериальная гипертензия, окислительный стресс и эндотелиальная дисфункция (так называемые «Common soil») [20]. Представленная классификация (помимо патогенетических различий) имеет целый ряд внутренних логических противоречий. По сути дела мы должны рассматривать каждый из пяти типов кардиоренального синдрома в качестве самостоятельного патофизиологического состояния. Не случайно сами разработчики концепции в названии своих работ и в текстах статей указывают на кардио-ренальные синдромы (во множественном числе!). Трудно предвидеть насколько прогрессивным и удобным для практической работы окажется внедрение концепции кардиоренального синдрома в нефрологию. Однако, пока можно констатировать только трудность и неоднозначность в трактовке его типов. Так, некоторые авторы, разделяя концепцию кардио-ренального синдрома в целом, объединяют 2-й и 4-й его типы (см. табл. 1) на основании единого патогенеза (!) в

Классификация кардиоренального синдрома [19]

Тип	Название типа	Патогенез
1	Острый кардиоренальный синдром	Острое нарушение сердечной функции (острая сердечная недостаточность), ведущее к острому повреждению почек (острой почечной недостаточности)
2	Хронический кардиоренальный синдром	Хроническая сердечная недостаточность, ведущая к развитию ХБП
3	Острый ренокардиальный синдром	Острое нарушение функции почек (острое повреждение почек), ведущее к развитию острой сердечной недостаточности
4	Хронический ренокардиальный синдром	ХБП, ведущая к ухудшению функции сердца (гипертрофия левого желудочка, диастолическая дисфункция) и к развитию сердечно-сосудистых осложнений
5	Вторичный кардиоренальный синдром	Системное заболевание (например сепсис), ведущее к поражению сердца и почек

общее понятие «хронический кардиоренальный синдром», что противоречит оригинальной классификации синдромов [18].

Другим уровнем анализа кардиоренальных соотношений явилось их рассмотрение с точки зрения ремоделирования сердечно-сосудистой системы при хронической почечной патологии. Наиболее полно это представление о кардиоренальных взаимоотношениях нашло отражение в работах Н.А. Мухина и соавт. [21]. Впервые в качестве связующего звена между двумя патологиями было указано на ренин-ангиотензин-альдостероновую систему и генерализованную эндотелиальную дисфункцию, определяющих дезадаптивное ремоделирование сердечно-сосудистой системы, с одной стороны, и прогрессирование почечного повреждения (фиброза) – с другой стороны. В 2005 г. нами [22] была предложена концепция патогенетического континуума для объяснения коэксцессии и механизмов взаимосвязи между сердечно-сосудистой патологией и хроническим повреждением почек (в виде хронической болезни почек) у лиц без первичной почечной патологии. Концепция получила название кардиоренального континуума. Среди основных и принципиальных ее положений следует указать на следующие. Во-первых, размытое понятие сердечно-сосудистой патологии обрело конкретное определение в виде международно-признанного патофизиологического термина сердечно-сосудистая болезнь (в единственном числе!), под которым понимают атеросклеротическое повреждение сосудов различных анатомических областей (коронарные, сонные, мозговые артерии, аорта, периферические артерии нижних конечностей). Во-вторых, почечная патология получила также конкретное определение в виде хронической болезни почек, наднозологического понятия, под которым следует понимать хроническое повреждение почечной паренхимы (любой этиологии и патогенеза), ведущее к развитию почечного

фиброза и потери почкой всех присущих ей функций. В-третьих, исходя из принципиальной позиции Санкт-Петербургской школы физиологов-нефрологов, возглавляемой академиком РАН Ю.В. Наточным, мы представили почку не как орган-мишень (например как это было сделано в сердечно-сосудистом континууме Braunwald'ом), а как активно функционирующий орган, неэксcretорные функции которого *непосредственно задействованы* в атерогенезе, а следовательно, в патогенезе самой сердечно-сосудистой болезни. В-четвертых, разделив мнение большинства научных исследователей, мы подчеркнули то обстоятельство, что традиционные факторы риска атерогенеза (табл. 2) одновременно выступают в роли повреждающих факторов в отношении почечной паренхимы, вызывая в ней развитие фиброза. В-пятых, *впервые*, на основании данных собственных исследований и литературных источников, мы предложили *гипотезу* (в то время), согласно которой повреждение почечной паренхимы (клеток эпителия проксимальных канальцев в первую очередь) в результате воздействия традиционных факторов риска приводит к снижению неэксcretорных функций органа (в том числе метаболической, как наиболее ранимой). Это обуславливает развитие в организме метаболических сдвигов, которые в классической кардиологии ассоциируются с *нетрадиционными факторами риска атерогенеза* (см. табл. 2).

Прошедшие шесть лет не только не внесли каких-либо изменений в наши представления, но и принесли новые данные, подтверждающие нашу первичную гипотезу.

Результаты проспективного наблюдения за более чем 1,5 млн представителями общей популяции населения позволили окончательно утвердиться во мнении о том, что умеренное снижение СКФ (до 60 мл/мин) и микроальбуминурия (МАУ) (более 10 мг/сут) ассоциированы с высоким риском общей и сердечно-сосудистой смертности [23, 24].

Более того, снижение СКФ «напрямую» связано со степенью выраженности и распространенности коронарного атеросклероза [25, 26].

При этом важно понимать, что умеренное снижение СКФ и/или МАУ являются лишь маркерами почечного повреждения. Наиболее важную роль в атерогенезе играют проксимальные канальцы, дисфункция которых является причиной окислительного и воспалительного стрессов, гипергомоцистеинемии, увеличения концентрации асимметричного диметиларгинина (антагониста NO), повышения уровня индоксил-сульфата, снижения продукции $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ и т.д. [27–32]. Ускорение атерогенеза было отмечено при поликистозе почек у больных с полностью сохранной выделительной функцией [33]. Примечательно название цитируемой работы: «... аутосомно-доминантный поликистоз почек: от несостоятельных канальцев к плохим коронарным и каротидным артериям». Аутосомно-доминантный поликистоз почек некоторые авторы относят к прототипу кардиоренального синдрома 4-го типа [34]. Патогенез микроальбуминурии в настоящее время связывают не с генерализованной эндотелиальной дисфункцией, а с повреждением подоцитов [35] и/или эпителия проксимальных канальцев [31, 36]. Конечно, СКФ и МАУ нельзя причислить к высокочувствительным маркерам хронического повреждения паренхимы почек, но на сегодняшний день они являются пока единственными наиболее ранними свидетелями наличия ХБП. Следует сказать, что почка одновременно «виновник и жертва атеросклероза». Ранние стадии необструктивного атеросклероза почечных артерий сопровождаются увеличением плотности и извитости сосудистого ложа, что, по-видимому, является компенсаторной реакцией, направленной на поддержание адекватной перфузии органа [37]. Однако со временем такие изменения становятся причиной уменьшения размеров почек (почечный фиброз) и нарастания их дисфункции с возрастом [38]. Отсюда следует важный с практической точки зрения вывод, если у больного с атеросклерозом любой локализации отмечается МАУ и/или снижение СКФ, это свидетельствует о продвинутой (а не о начальной) стадии атерогенеза, требующей проведения активных лечебных мероприятий. Именно поэтому заслуживают внимания рекомендации, согласно которым все больные с сердечно-сосудистой патологией должны систематически скринироваться на наличие ХБП (контроль МАУ и СКФ) [39].

Не вызывает сомнения, что развиваемый в настоящее время системный подход к анализу патогенетических взаимоотношений в организме, о котором шла речь в начале статьи, высветит но-

Факторы риска атерогенеза

Традиционные факторы риска:

- возраст
- мужской пол
- сахарный диабет
- артериальная гипертензия
- курение
- ожирение
- дислиппротеидемия
- малоподвижный образ жизни

Нетрадиционные факторы риска:

- гипергоцистеинемия
- воспалительный стресс (hc-CRP)*
- окислительный стресс (ADMA**, КПГ***)
- эндотелиальная дисфункция
- белково-энергетическая недостаточность
- индоксил-сульфат
- анемия
- коагулопатия
- прочие

Примечание. * высокочувствительный С-реактивный белок; ** асимметричный диметиларгинин; *** конечные продукты гликирования.

вые грани проблемы, однако с полной уверенностью можно сказать, что решение ее будет найдено не в рамках одного из типов кардио-ренального синдрома.

Первые попытки к утверждению системного подхода к анализу кардиоренальных взаимоотношений появились в последние годы. I. Muhlberger и соавт. [40], на основании подробного поиска в литературе, установили наличие 280 генов, имеющих значение в формировании кардиоренальных связей, как и ожидалось, первое место заняли гены ренин-ангиотензиновой системы. Безмасштабная сеть взаимоотношений между генами и их продуктами приведена на рис. 4. Очевидно, что в недалеком будущем появятся и другие работы, в основе которых будет лежать системный биологический подход.

Давид Галас и Лерой Хууд (David Galas, Leroy Hood) из Института системной биологии в Сиэтле предсказывают, что в течение ближайших 5–20 лет успехи компьютерных технологий и приближение их к анализу сложных биологических систем в медицине достигнут такого уровня, который позволит существенным образом изменить традиционные подходы в медицине [41]. Медицина в целом, и надо думать нефрология как ее часть, станет: персонализированной (personalized), предсказательной (predictive), превентивной (preventive) и партнерской (participatory), т.е. приобретет формат П4.

До момента создания нефрологии формата П4 мы присоединяемся к мнению А.М.Шутова и В.А.Серова, которые справедливо указали на то, что «кардиоренальный синдром не заменяет полностью понятие “кардиоренальный континуум”, он

лишь уточняет ситуацию с кардиоренальными взаимоотношениями в рамках континуума на этапе развития сердечной недостаточности» [42].

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

- Venter JC, Adams MD, Myers EW et al. The sequence of the human genome. *Science* 2001; 291 (5507): 1304–1351
- Ng A, Bursteinas B, Gao Q et al. Resources for integrative systems biology: from data through data bases to networks and dynamic system models. *Briefings in Bioinformatics* 2006; 7 (4): 318–330
- Hood L, Rowen L, Galas DJ, Aitchison JD. Systems biology at the Institute for Systems Biology. *Brief Funct Genomic Proteomic* 2008; 7 (4): 239–248
- Sobradillo P, Pozo F, Agusti A. P4 Medicine: the future around the corner. *Arch Bronconeumol* 2011; 47 (1): 35–40
- Goh KI, Cusick ME, Valle D. et al. The human disease network. *PNAS* 2007; 104 (21): 8685–8690
- Lee DS, Park J, Kay KA et al. The implications of human metabolic network topology for disease comorbidity. *PNAS* 2008; 105 (29): 9880–9885
- Hidalgo CA, Blumm N, Barabasi AL, Christakis NA. A dynamic network approach for the study of human phenotypes. *PLoS Computational Biology* 2009; 5 (4): e1000353
- Christakis NA, Fowler JH. The spread of obesity in a large social network over 32 years. *N Engl J Med* 2007; 357 (4): 370–379
- Tegner J, Skogsberg J, Björkregren J. Multi-organ whole-genome measurements and reverse engineering to uncover gene networks underlying complex traits. *J Lipid Res* 2007; 48 (2): 267–277
- Barabasi AL Network medicine – from obesity to the «diseasome». *N Engl J Med* 2007; 357 (4): 404–407
- Loscalzo J, Kohane I, Barabasi AL. Human disease classification in postgenomic era; a complex systems approach to human pathobiology. *Molecular System Biology* 2007; 3: 124
- Sarraf M, Masoumi A, Schrier RW. Cardiorenal syndrome in acute decompensated heart failure. *Clin J Am Soc Nephrol* 2009; 4 (12): 2013–2026
- Damman K, Navis G, Voors AA et al. Worsening renal function and prognosis in heart failure: systematic review and meta-analysis. *J Card Fail* 2007; 13 (8): 599–608
- Damman K, Navis G, Smilde TD et al. Decreased cardiac output, venous congestion and the association with renal impairment in patients. *Eur J Heart Fail* 2007; 9 (9): 872–878
- Khavandi A, Greenstein AS, Sonoyama K et al. Myogenic tone and small artery remodeling: insight into diabetic nephropathy. *Nephrol Dial Transplant* 2009; 24 (2): 361–369
- D'Agati VD. Podocyte injury in focal segmental glomerulosclerosis: lessons from animal models (a play in five acts). *Kidney Int* 2008; 73 (4): 300–406
- Yoshida H, Yashiro M, Liang P et al. Mesangiolytic glomerulopathy in severe congestive heart failure. *Kidney Int* 1998; 53 (4): 880–891
- Кузьмин ОБ. Механизмы развития и прогрессирования нефропатии у больных сердечной недостаточностью с хроническим кардиоренальным синдромом. *Нефрология* 2011; 15(2): 20–37
- Ronco C, McCullough P, Anker SD et al. Acute dialysis Quality Initiative (ADQI) consensus group. Cardiorenal syndromes: report from the consensus conference of the acute dialysis quality initiative. *Eur Heart J* 2010; 31 (6): 703–711
- McCullough PA. Cardiorenal syndromes: pathophysiology to prevention. *Int J Nephrol* 2010; 2011: 7622590
- Мухин НА, Моисеев ВС, Кобалава ЖД и др. Кардиоренальные взаимодействия: клиническое значение и роль в патогенезе заболеваний сердечно-сосудистой системы и почек. *Тер арх* 2004; 6: 39–46
- Смирнов АВ, Добронравов ВА, Каюков ИГ. Кардиоренальный континуум: патогенетические основы превентивной нефрологии. *Нефрология* 2005; 9 (3): 7–15
- Levey AS, de Jong PE, Coresh J et al. The definition, classification and prognosis of chronic kidney disease: a KDIGO Controversies Conference report. *Kidney Int* 2010; (Epub ahead of print)
- Van der Velde M, Matsushita K, Coresh J. et al. Lower estimated glomerular filtration rate and higher albuminuria are associated with all-cause and cardiovascular mortality. A collaborative meta-analysis of high-risk populations cohorts. *Kidney Int* 2011; (Epub ahead of print)
- Смирнов АВ, Седов ВМ, Лхаахуу Од-Эрдэне и др. Снижение скорости клубочковой фильтрации как независимый фактор риска сердечно-сосудистой болезни. *Нефрология* 2006; 10 (4): 7–17
- Nakano T, Ninomiya T, Sumiyoshi S et al. Association of kidney function with coronary atherosclerosis and calcification in autopsy samples from Japanese elders: the Hisayama study. *Am J Kidney Dis* 2010; 55 (1): 21–30
- Смирнов АВ, Добронравов ВА, Голубев ПВ и др. Распространенность гипергомоцистеинемии в зависимости от стадии хронической болезни почек. *Нефрология* 2005; 9 (2): 48–52
- Schwedhelm E, Вцгер RH. The role of asymmetric and symmetric dimethylarginines in renal disease. *Nat Rev Nephrol* 2011; 7 (5): 275–285
- Barreto FC, Barreto DV, Liabeni S et al. Serum indoxyl-sulfate is associated with vascular disease and mortality in chronic kidney disease patients. *Clin J Am Soc Nephrol* 2009; 4 (10): 1551–1558
- de Borst MH, de Boer RA, Stolk RP et al. Vitamin D deficiency: universal risk factor for multifactorial disease? *Curr Drug Targets* 2011; 12 (1): 97–106
- Saito A, Kaseda R, Hosojima M, Sato H. Proximal tubule cell hypothesis for cardiorenal syndrome in diabetes. *Int J Nephrol* 2011; ID 957164
- Vallon V. The proximal tubule in the pathophysiology of the diabetic kidney. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2011; 12 (Epub ahead of print)
- Turkmen K, Oflaz H, Uslu B et al. Coronary flow velocity reserve and carotid intima media thickness in patients with autosomal dominant polycystic kidney disease: from impaired tubules to impaired carotid and coronary arteries. *Clin J Am Soc Nephrol* 2008; 3 (4): 986–991
- Virsi GM, Corradi V, Panagiotou A et al. ADPKD: Prototype of cardiorenal syndrome type 4. *Int J Nephrol* 2011; ID 490795
- Haraldsson B, Nyström J, Deen WM. Properties of the glomerular barrier and mechanisms of proteinuria. *Physiol Rev* 2008; 88 (2): 451–487
- Russo LM, Sandoval RM, Campos SB et al. Impaired tubular uptake explains albuminuria in early diabetic nephropathy. *J Am Soc Nephrol* 2009; 20 (3): 489–494
- Chade AR, Lerman A, Lerman LO. Kidney in early atherosclerosis. *Hypertension* 2005; 45 (6): 1042–1049
- Bax L, van der Graaf Y, Rabelink AJ et al. Influence of atherosclerosis on age-related changes in renal size and function. *Eur J Clin Invest* 2003; 33 (1): 34–40
- Vassalotti JA, Stevens LA, Levey AS. Testing for chronic kidney disease: a position statement from the National Kidney Foundation. *Am J Kidney Dis* 2007; 50 (2): 169–180
- Muhlberger I, Moens K, Bernthaler A. et al. Integrative bioinformatics analysis of proteins associated with the cardiorenal syndrome. *Int J Nephrol* 2011; ID809378
- Galas DJ, Hood L. Systems biology and emerging technologies will catalyze the transition from reactive medicine to Predictive, Personalized, Preventive and Participatory (P4) Medicine. *IBC* 2009; 1: 1–4
- Шутов АМ, Серов ВА. Кардиоренальный континуум или кардиоренальный синдром? *Клиническая нефрология* 2010; 1: 44–48

Поступила в редакцию 12.05.2011 г.

Принята в печать 18.05.2011 г.