

В. Г. Майданник¹, Є. А. Бурлака^{1, 2}, І. І. Ганусевич³
НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ ІМЕНІ О. О. БОГОМОЛЬЦЯ¹, КИЇВ
KAROLINSKA INSTITUTET², STOCKHOLM, SWEDEN
ІНСТИТУТ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЇ ПАТОЛОГІЇ, ОНКОЛОГІЇ І РАДІОБІОЛОГІЇ
ІМЕНІ Р. Є. КАВЕЦЬКОГО НАН УКРАЇНИ³, КИЇВ

МЕХАНІЗМИ ПРОГРЕСУВАННЯ ПОШКОДЖЕННЯ НИРОК ПРИ ХРОНІЧНОМУ ГЛОМЕРУЛОНЕФРИТІ У ДІТЕЙ

Досліджено механізми прогресування пошкодження нирок у 38 дітей з нефротичною формою хронічного гломерулонефриту (ХГН). Встановлено, що прогресування ХГН у дітей характеризується високим рівнем ремодельюючих процесів у структурах нирки, які реалізуються за рахунок активації матриксних металопротеїназ (ММП-2 та ММП-9). Показано, що рівні ММП-2 та ММП-9 залежать від ступеня порушення функції нирок. Виявлено високі рівні експресії про-апоптозного фактора Вах у тканинах нирок пацієнтів з фокально-сегментарним гломерулосклерозом. Ремодельювання та апоптоз при ХГН у дітей є скадовими компонентами фіброзу, розвиток якого також супроводжується зниженням активності субодиниці транскрипційного фактора NF-κB (p65). Подальше вивчення показників, що характеризують рівень пошкодження нирок при ХГН у дітей, є перспективним напрямком для розробки додаткових патогенетично обґрунтованих терапевтичних підходів.

КЛЮЧОВІ СЛОВА: хронічний гломерулонефрит, прогресування, склерозування, апоптоз, ММП, NF-κB.

ВСТУП. Нирки є прикладом органа, що має здатність до розвитку процесів ремодельювання судин, фіброзу та склерозу навіть на ранніх стадіях розвитку захворювань, які перебігають хронічно. Судини нирок, у тому числі капіляри клубочків, висхідна і низхідна артеріоли, які зазнали змін за типом атеросклеротичних, згодом зазнають стенозу з наступним розвитком ішемії, що провокує та посилює фіброзування [20]. Паралельно з активацією аутоімунних пошкоджень нирок з участю імунних комплексів при хронічному гломерулонефриті (ХГН), одним із механізмів при розвитку фіброзування є активація клітинної ланки імунітету. При цьому відбуваються пошкодження тканин, інфільтрація стінки судин імунокомпетентними клітинами та активація фібробластів. Дані клітини продукують велику кількість гуморальних месенджерів, що беруть участь у розвитку запалення та запуску профібротичних сигнальних каскадів. Основними фіброзостимулювальними сигнальними факторами є радикальні форми кисню (РФК), ростові фактори, ангіотензин II [7, 19].

Особливості гістологічної будови нирок (значний розвиток мезангіального й інтерстиційного матриксу) та їх пошкодження є при-

© В. Г. Майданник, Є. А. Бурлака, І. І. Ганусевич, 2012.

чиною швидкого прогресування захворювань нирок, що хронічно перебігають, при яких мають місце гломерулосклероз та інтерстиційний фіброз.

Протеїнурія є причиною прогресування гломерулярних пошкоджень, виникнення та посилення тубулоінтерстиційних порушень, ініціатором ряду вторинних розладів, які викликають втрату функції нирок. Хронічне запалення, що лежить в основі патогенезу хронічних гломерулярних захворювань нирок, супроводжується процесами фіброзу та ремодельювання міжклітинного матриксу [6].

Матриксні металопротеїнази (ММП) складають велику родину цинкозалежних ендопептидаз, спільною властивістю яких є здатність протеолізувати компоненти позаклітинного матриксу [11, 16]. Широкий спектр субстратів ММП дозволяє їм відігравати важливу роль не тільки при ремодельюванні зовнішньоклітинного матриксу, а й у контролі багатьох функцій клітин, таких, як проліферація, міграція, диференціація, ангіогенез і апоптоз при захворюваннях нирок [9]. Вивчення молекулярних процесів, що лежать в основі порушення функції нирок, розвитку фіброзу та склерозу при ХГН, вимагає додаткового дослідження з метою розробки нових підходів до лікування.

МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ. Дизайн дослідження – одномоментне (cross-sectional study), об'єкт – 47 пацієнтів (віком від 5 до 18 років) з активною стадією нефротичної форми ХГН, які перебували на стаціонарному лікуванні в клініці дитячої нефрології ДУ “Інститут нефрології АМН України” (клінічна база – ДКЛ № 7 м. Києва) в 2008–2011 рр. Стан КФ було оцінено з використанням стандартної формули Шварца в мл/хв/1,73 м².

Залежно від стану функції нирок хворих поділили на групи: ХЗН I (швидкість КФ ≥ 90 мл/хв/1,73 м²) – n=25, ХЗН II–III (швидкість КФ 30–89 мл/хв/1,73 м²) – n=13. Пацієнтів зі швидкістю КФ < 30 мл/хв/1,73 м² було виключено з дослідження. Групу контролю склали 19 умовно здорових дітей.

Комплекс обстеження, крім загальноприйнятих методик (огляд, моніторинг артеріального тиску, загальний та біохімічний аналізи крові, визначення добової протеїнурії, вивчення сечового осаду та концентраційної спроможності нирок, УЗД органів черевної порожнини тощо), включав визначення показників у крові хворих, які є маркерами ремодельюючих процесів, хронічного запалення, апоптозу.

Концентрації латентних та активних форм ММП-2 і ММП-9 в сироватці крові пацієнтів визначали методом зимографії у 12 % поліакриламідному гелі з додецилсульфатом натрію і 0,1 % желатину в ролі субстрату. Після відмивання гелю протеолітична активність ММП візуалізувалась у вигляді знебарвлених смужок на синьому тлі, а їх локалізація відповідала молекулярній масі кожного з ферментів, які визначались за стандартами молекулярної маси [5]. Протеолітичну активність оцінювали шляхом вимірювання площі зони лізису, використовуючи для порівняння стандартний набір ММП-2 і ММП-9. Результати аналізували за допомогою стандартної програми.

Рівні транскрипційного фактора NF- κ B визначали з використанням методу Western Blotting. Для підготовки зразків плазму та суспензію нейтрофілів хворих розводили в буфері (50 мМ Tris/HCl (pH 7,4), 50 мМ NaCl, 1 мМ EDTA, 0,5 мМ дитіотреїтол, 0,5 % деокси-хлорат натрію, 1,5 % NP-40, 1 мМ фенілметилсульфонілу флюорит) у співвідношенні 1:100. До зразка додавали інгібітори протеаз (Protease cocktail inhibitor, Roche Diagnostics, USA) у співвідношенні 1:1000 до кінцевого об'єму. Розрахунок об'єму зразків при внесенні в гель для електрофорезу виконано з урахуванням концентрації загального білка плазми обстежених та суспензії клітин за методом Бредфорда (Bio-Rad protein assay, США).

Електрофорез зразків проводили в 12,5 % поліакриламідному гелі з наступним трансфером на полівінілден-дифлюоридні мембрани та блокуванням мембран у 5 % знежиреному молоці на TBS-T (136 мМ NaCl, 10 мМ Tris, 0,05 % Tween 20). Інкубацію з первинними антитілами (Rabbit anti-NF- κ B, Santa Cruz, USA) у співвідношенні 1:1000 проводили протягом 12 год при температурі 4 °C. Як вторинні антитіла використовували Anti-rabbit horsredish peroxidase Ab (GE Healthcare) в концентрації 1:3000 з інкубуванням протягом 1 год при кімнатній температурі. Після відмивання мембран за допомогою TBS-T проведено візуалізацію білків із застосуванням хемілюмінісцентного субстрату ECL (GE Healthcare). Для контролю об'єму зразків, внесених у гель при електрофорезі, використано β -актин.

Імуногістохімічне визначення експресії факторів системи контролю апоптозу (Bax) проводили на біотичному матеріалі дітей з морфологічною формою хронічного гломерулонефриту – фокальним сегментарним гломерулосклерозом. Зрізи тканини нирок були відмиті від парафіну, дегідратовані. Як первинні антитіла використовували поліклональні анти-Bax (розведення 1:100) (Cell Signaling, USA) антитіла. У ролі вторинних флуоресцеїновмісних антитіл застосовували Alexa 488 (Invitrogen, USA, розведення 1:500). Ядра клітин візуалізувались за допомогою 4,6-діаміно-2-феніліндолу (DAPI, 1,5 мг/мл), який додавали з фосфатним буфером при останньому відмиванні зрізів. Перед мікроскопією скельця зі зрізами покривали Immu-Mount (Thermo Shandon, Midland, Canada). Знімки зроблено за допомогою скануючого лазерного конфокального мікроскопа з використанням $\times 20/1.4$ Н.А. об'єктива.

Матеріал опрацьовано із застосуванням методів варіаційної статистики (STATISTICA 6.0) та непараметричних статистичних підходів (Mann-Whitney U test). Результати представлено як Mean \pm SEM, статистично достовірним вважали рівень $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТИ Й ОБГОВОРЕННЯ. Дослідження рівня ремодельюючих процесів у структурах нирок дітей з ХГН виявило значне підвищення рівнів активних форм ММП-2 та ММП-9 у сироватці крові всіх дітей порівняно з групою контролю. При цьому рівень активності ММП залежав від наявності порушення функції нирок. Так, при зниженні функції нирок (ХЗН II–III ст.) рівень активної ММП-2 значно перевищував цей показник у групі дітей зі збереженою функцією нирок (ХЗН I ст.) ($p < 0,001$) (рис. 1, А). Аналогічну тенденцію виявлено при

аналізі рівнів активної ММП-9 (рис. 1, Б). При цьому як у групі пацієнтів без порушення функції нирок, так і у хворих з порушенням функції нирок рівень активності ММП-9 був вищим за рівень ММП-2 ($p < 0,01$) (рис. 1, А, Б).

Дослідження рівня активності транскрипційного фактора NF- κ B (його субодиниці p65), що має антиапоптозний вплив, при ХГН у дітей виявило значне зниження його експресії у всіх обстежених пацієнтів. При цьому ступінь інгібування залежав від наявності порушення функції нирок. Так, при збереженій функції (ХЗН I ст.) експресія NF- κ B була знижена на $(15,2 \pm 5,9)$ % порівняно з контролем. При зниженні КФ (ХЗН II–III ст.) спостерігалось зменшення активності NF- κ B на $(20,6 \pm 6,4)$ % ($p < 0,01$ та $p < 0,001$ відповідно порівняно з групою контролю). При цьому під час порівняння активності NF- κ B між двома групами пацієнтів з ХГН достовірної різниці не виявлено (рис. 2).

Аналіз рівня експресії про-апоптозного фактора Вах апоптозу в зрізах біопсійного матеріалу нирок дітей з морфологічною формою хронічного гломерулонефриту – фокально-сегментарним гломерулосклерозом з ознаками запалення виявив наявність високого рівня експресії Вах як у клубочку, так і в

тубулоінтерстиційному сегменті. При цьому вищий рівень імуносигналу було зафіксовано в клубочках з рівнем склерозу II–III ст. (рис. 3, А). При повному склерозуванні клубочка високий рівень експресії Вах локалізувався в тубулоінтерстиційному сегменті (рис. 3, Б).

Особливості гістологічної будови нирок (значний розвиток мезангіального й інтерстиційного матриксу) та їх пошкодження є причиною швидкого прогресування захворювань нирок, що хронічно перебігають, при яких мають місце гломерулосклероз та інтерстиційний фіброз. Мезангіальні клітини – основні продуценти гломерулярного зовнішньоклітинного матриксу, таким чином, вони беруть безпосередню участь у підтримці структурно-функціонального стану клубочка [3]. Основну роль при гломерулосклерозі відіграє як зростання синтезу колагену, в тому числі I, III та IV типів, так і його ремоделювання. При фіброзуванні нирки відмічають неадекватний синтез компонентів зовнішньоклітинного матриксу [2, 3]. При цьому знижується активність протеаз, що деградують матрикс, і зростає активність ферментів, які посилюють його акумулювання та ремоделювання, – матриксних металопротеїназ [2, 3, 10]. ММП беруть участь у деградації компонентів зовнішньоклітинного матриксу – колагену, ламініну, фібронектину, протеогліканів та нематриксних субстратів. ММП секретуються в неактивному латентному стані й активуються під впливом плазматичних протеїніназ. Хронічне запалення асоціюється з

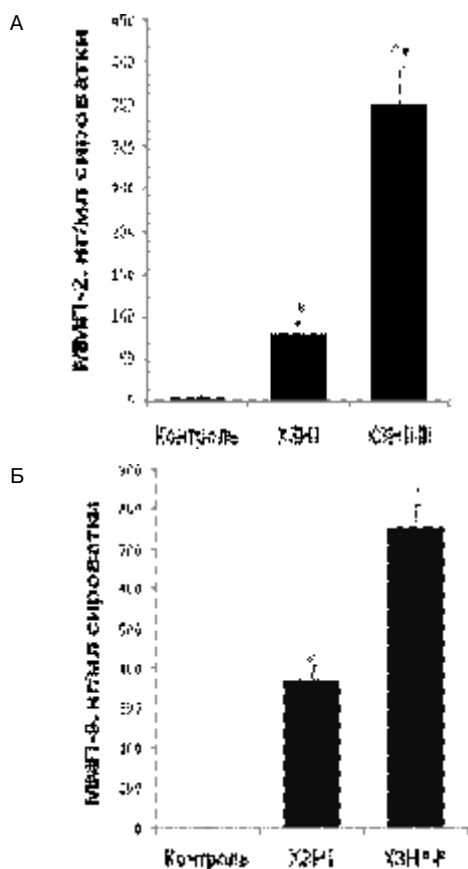


Рис. 1. Рівні ММП-2 та ММП-9 в сироватці крові дітей з ХГН.

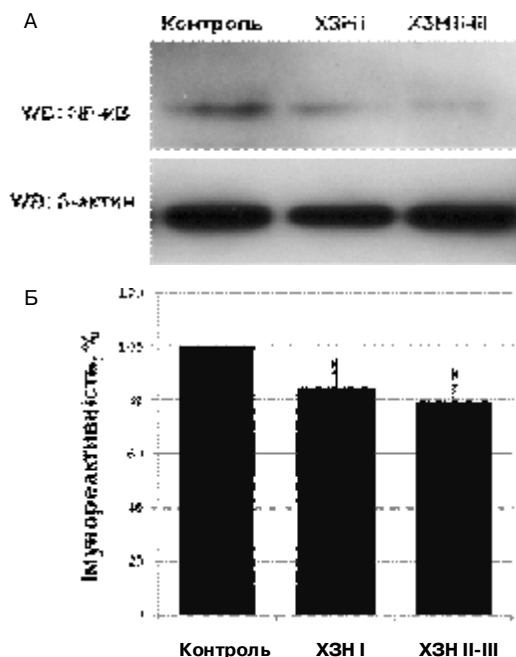


Рис. 2. Рівні активності NF- κ B у дітей з ХГН: А – рівні NF- κ B; Б – імунореактивність; * – $p < 0,05$.

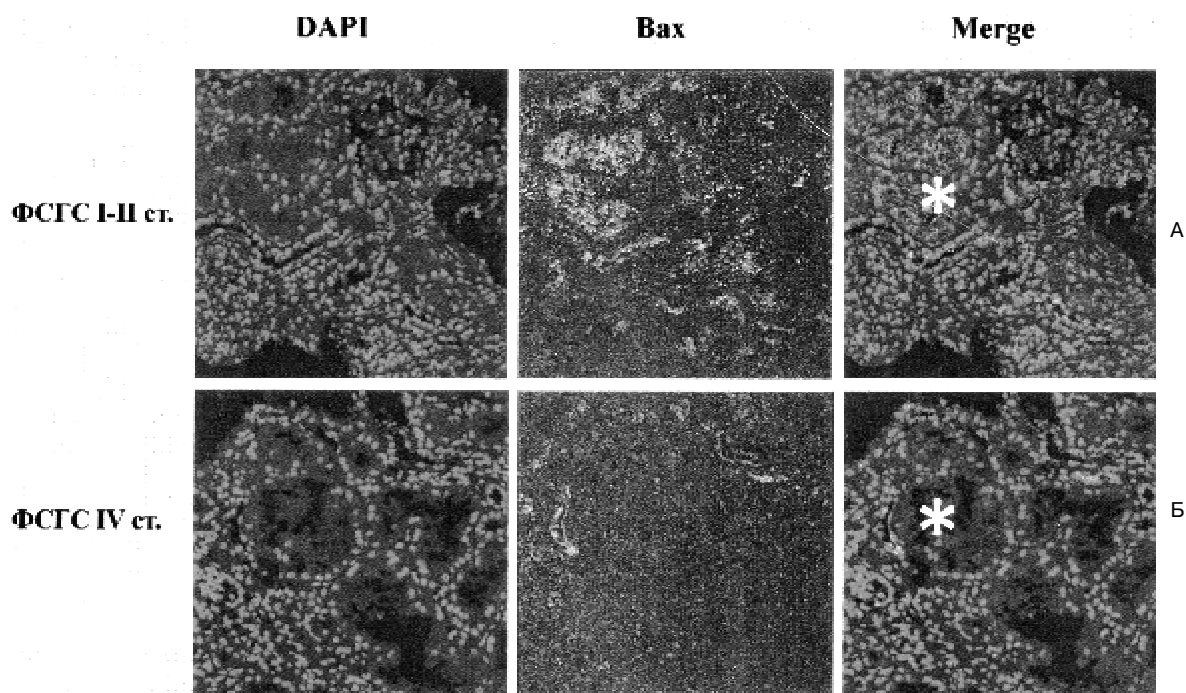


Рис. 3. Топічна локалізація експресії про-апоптозного фактора Вах при різних ступенях ФСТС: DAPI – візуалізація ядер; Вах – імуносигнал Вах у тканині нирки; Merge – сумісне зображення; * – клубочок.

активацією 9-ї ізоформи ММП – ММП-9, що є однією з найбільш експресованих у нирці та судинах. Підвищена секреція ММП-9 викликає розвиток процесів фіброзу в нирці та ремоделювання ниркових судин [8, 12, 13].

Крім ММП, важливу роль у ремоделюванні судин та позаклітинного матриксу відіграє апоптоз. Так, протеїнурія при гломерулярних захворюваннях нирок сприяє не лише прогресуванню гломерулярних порушень, а і виникненню тубулоінтерстиційних пошкоджень. Одним із механізмів пошкоджувального впливу протеїнурії є надмірна реабсорбція білків клітинами проксимальних каналців, що може призвести до їх пошкодження і загибелі [17, 19, 20]. У відповідь на надмірну лізосомальну деградацію білків, присутніх в ультрафільтраті, проксимальнотубулярні клітини виробляють різні прозапальні й профібротичні молекули [14, 17]. Такі фактори, як інтерлейкін-8 (IL-8) [22], фактор некрозу пухлини- α (ФНП- α), ендотелін, TGF- β і колаген [4, 21], сприяють розвитку проліферативних процесів, фіброзу.

Початок інтерстиційного фіброзу характеризується інфільтрацією інтерстицію запальними клітинами, в основному макрофагами і Т-клітинами, які викликають активацію фібробластів. При цьому також зростає активність матриксних металопротейназ, що сприяє ремоделюванню колагену I, III і IV, ламініну і фібронектину [15]. Отримані нами дані стосовно

високих рівнів ММП-2 та ММП-9 при ХГН у дітей з порушенням функції нирок вказують на те, що активація ММП при цьому має персистентний характер.

Високі концентрації білка в ультрафільтраті при ХГН викликають апоптоз проксимальнотубулярних клітин [4, 20]. Апоптоз при цьому є результатом запально-асоційованих процесів та активаційного впливу ММП [1, 18]. Отримані нами дані свідчать про те, що активація апоптозу при ХГН відбувається як з участю про-апоптозного фактора Вах, так і за рахунок зниження експресії субодиниці транскрипційного фактора NF- κ B (p65). Активований у проксимальнотубулярних клітинах апоптоз призводить до тубулярної атрофії, виникнення атубулярних клубочків. Наявність атубулярних клубочків визначає, з одного боку, стан зміни функції нирок, а з іншого – прогресування тубулоінтерстиційних пошкоджень.

Таким чином, фіброз нирок при ХГН пов'язаний зі збільшенням синтезу компонентів і ремоделюванням позаклітинного матриксу, апоптозом, що є результатом запально-потенційованої активації ММП, зниження активності антиапоптозної субодиниці транскрипційного фактора NF- κ B. Кінцеві результати описаних порушень – гломерулярний склероз, тубулоінтерстиційний фіброз, виникнення атубулярних клубочків, що призводить до втрати функції нирок.

ВИСНОВКИ. 1. Пошкодження нирок при ХГН у дітей пов'язане з активацією ремодельюючих процесів у структурах нирки під впливом ММП.

2. Ремодельовання тканин нирок при ХГН супроводжується активацією вторинних патофізіологічних процесів, зокрема апоптозу, про що свідчать високі рівні про-апоптозного фактора Вах.

3. Ремодельовання та апоптоз при ХГН у дітей є складовими компонентами фіброзу,

розвиток якого також супроводжується зниженням активності субодиниці транскрипційного фактора NF-κB (p65), що має антиапоптозний вплив.

4. Подальше вивчення досліджених показників може бути використане для оцінки активності процесів пошкодження нирок при ХГН (ремодельовання, апоптозу, антиапоптозного захисту) в структурах нирки, визначення додаткових патогенетично обґрунтованих терапевтичних засобів впливу на патологічний процес.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Albumin stimulates interleukin-8 expression in proximal tubular epithelial cells in vitro and in vivo / S. Tang, J. C. Leung, K. Abe [et al.] // *J. Clin. Invest.* – 2003. – **111**. – P. 515–527.
2. Altered apoptosis of inflammatory neutrophils in MMP-9-deficient mice is due to lower expression and activity of caspase-3 / E. Kolaczowska, A. Kozioł, B. Plytycz [et al.] // *Immunol. Lett.* – 2009. – **126**. – P. 73–82.
3. A self propagating matrix metalloproteinase-9 (MMP-9) dependent cycle of chronic neutrophilic inflammation / X. Xu, P. L. Jackson, S. Tanner [et al.] // *PLoS One.* – 2011. – **6**. – P. 1578.
4. Benigni A. How renal cytokines and growth factors contribute to renal disease progression / A. Benigni, G. Remuzzi // *Am. J. Kidney Dis.* – 2001. – **37**. – P. 21–24.
5. Borza C. M. The role of cell-extracellular matrix interactions in glomerular injury / C. M. Borza, A. Pozzi // *Exp. Cell Res.* – 2012. – **318**(9). – P. 1001–1010.
6. Catania J. M. Role of matrix metalloproteinases in renal pathophysiology / J. M. Catania, G. Chen, A. R. Parrish // *Am. J. Physiol. Renal Physiol.* – 2007. – **292**. – P. 905–911.
7. Eddy A. A. Renal expression of genes that promote interstitial inflammation and fibrosis in rats with protein-overload proteinuria / A. A. Eddy, C. M. Giachelli // *Kidney Int.* – 1995. – **47**. – P. 1546–1557.
8. Inhibition of apoptosis in rat mesangial cells by tissue inhibitor of metalloproteinase-1 / H. Lin, X. Chen, J. Wang [et al.] // *Kidney Int.* – 2002. – **62**. – P. 60–69.
9. Inhibition of Invasion and metastasis in cells transfected with an inhibitor of metalloproteinases / Y. A. De Clerck, N. Perez, H. Shimada [et al.] // *Cancer Research.* – 1992. – **52**. – P. 701–708.
10. Matrix metalloproteinase deficiency in mice exacerbates inflammatory arthritis through delayed neutrophil apoptosis and reduced caspase 11 expression / J. H. Cox, A. E. Starr, R. Kappelhoff [et al.] // *Arthritis Rheum.* – 2010. – **62**. – P. 3645–3655.
11. Matrix metalloproteinase proteomics: 651 substrates, targets, and therapy / C. J. Morrison, G. S. Butler, D. Rodriguez, C. M. Overall // *Curr. Opin. Cell Biol.* – 2009. – **21**. – P. 645–653.
12. Matrix metalloproteinase 2 and basement membrane integrity: a unifying mechanism for progressive renal injury / S. Cheng, A. S. Pollock, R. Mahimkar [et al.] // *FASEB J.* – 2006. – **20**. – P. 1898–480.
13. Matrix metalloproteinase-9 induces transforming growth factor-beta(1) production in airway epithelium via activation of epidermal growth factor receptors / D. W. Perng, K. T. Chang, K. C. Su [et al.] // *Life Sci.* – 2011. – **89**. – P. 204–212.
14. Oxidants in chronic kidney disease / S. V. Shah, R. Baliga, M. Rajapurkar, V. A. Fonseca // *J. Am. Soc. Nephrol.* – 2007. – **18**. – P. 16–28.
15. Pardo A. Matrix metalloproteinases in aberrant fibrotic tissue remodeling / A. Pardo, M. Selman // *Proc. Am. Thoracic. Soc.* – 2006. – **3**. – P. 383–388.
16. Parks W. C. Matrix metalloproteinases as modulators of inflammation and innate immunity / W. C. Parks, C. L. Wilson, Y. S. Lopez-Boado // *Nat. Rev. Immunol.* – 2004. – **4**. – P. 617–629.
17. Protein overload-induced NF-kappaB activation in proximal tubular cells requires H(2)O(2) through a PKC-dependent pathway / M. Morigi, D. Macconi, C. Zoja [et al.] // *J Am Soc Nephrol.* – 2002. – **13**. – P. 1179–1189.
18. Protein uptake disturbs collagen homeostasis in proximal tubule-derived cells / V. Wohlfarth, K. Drumm, S. Mildenberger [et al.] // *Kidney Int. Suppl.* – 2003. – P. 103–109.
19. Proteinuria and the risk of developing end-stage renal disease / K. Iseki, Y. Ikemiya, C. Iseki, S. Takishita // *Kidney Int.* – 2003. – **63**. – P. 1468–1474.
20. Remuzzi G. Pathophysiology of progressive nephropathies / G. Remuzzi, T. Bertani // *N. Engl. J. Med.* – 1998. – **339**. – P. 1448–1456.
21. Secretion of chemokines and cytokines by human tubular epithelial cells in response to proteins / C. J. Burton, C. Combe, J. Walls [et al.] // *Nephrol. Dial. Transplant.* – 1999. – **14**. – P. 2628–2633.
22. Transforming growth factor-beta1 is up-regulated by podocytes in response to excess intraglomerular passage of proteins: a central pathway in progressive glomerulosclerosis / M. Abbate, C. Zoja, M. Morigi [et al.] // *Am. J. Pathol.* – 2002. – **161**. – P. 2179–2193.

В. Г. Майданник¹, Е. А. Бурлака^{1,2}, И. И. Ганусевич³
НАЦИОНАЛЬНЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ ИМЕНИ А. А. БОГОМОЛЬЦА¹, КИЕВ
KAROLINSKA INSTITUTET², STOCKHOLM, SWEDEN
ИНСТИТУТ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЙ ПАТОЛОГИИ, ОНКОЛОГИИ И РАДИОБИОЛОГИИ
ИМЕНИ Р. Е. КАВЕЦКОГО НАН УКРАИНЫ³, КИЕВ

МЕХАНИЗМЫ ПРОГРЕССИРОВАНИЯ ПОВРЕЖДЕНИЯ ПОЧЕК ПРИ ХРОНИЧЕСКОМ ГЛОМЕРУЛОНЕФРИТЕ У ДЕТЕЙ

Резюме

Исследованы механизмы прогрессирования повреждения почек у 38 детей с нефротической формой хронического гломерулонефрита (ХГН). Установлено, что прогрессирование ХГН у детей характеризуется высоким уровнем ремоделирующих процессов в структурах почки, которые реализуются за счет активации матричных металлопротеиназ (ММП-2 и ММП-9). Показано, что уровни ММП-2 и ММП-9 зависят от степени нарушения функции почек. Выявлены высокие уровни экспрессии про-апоптотического фактора Bax в тканях почек пациентов с фокально-сегментарным гломерулосклерозом. Ремоделирование и апоптоз при ХГН у детей являются составляющими компонентами фиброза, развитие которого также сопровождается снижением активности субъединицы транскрипционного фактора NF-κB (p65). Дальнейшее изучение показателей, характеризующих повреждение почек при ХГН у детей, является перспективным направлением для разработки дополнительных патогенетически обоснованных терапевтических подходов.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: хронический гломерулонефрит, прогрессирование, склерозирование, апоптоз, ММП, NF-κB.

V. H. Maidannyk¹, Ye. A. Burlaka^{1,2}, I. I. Hanusevych³
O. O. BOHOMOLETS NATIONAL MEDICAL UNIVERSITY¹, KYIV
KAROLINSKA INSTITUTET², STOCKHOLM, SWEDEN
R. YE. KAVETSKYI INSTITUTE OF EXPERIMENTAL PATHOLOGY, ONCOLOGY AND RADIOBIOLOGY³, KYIV

MECHANISMS OF THE KIDNEY DAMAGES PROGRESSION IN CHRONIC GLOMERULONEPHRITIS IN CHILDREN

Summary

The mechanisms of progression of kidney damage in 38 children with nephrotic type of chronic glomerulonephritis (CG) were studied. We found that the progression of chronic glomerulonephritis in children characterized by high level of remodeling processes in the kidney structures, which are realized through activation of matrix metalloproteinases (MMP-2 and MMP-9). It was shown that levels of MMP-2 and MMP-9 depend on the degree of renal dysfunction. There were revealed high levels of pro-apoptotic factor Bax expression in renal tissues of patients with focal segmental glomerulosclerosis. Remodeling and apoptosis in chronic glomerulonephritis in children are the main components of the fibrosis development and are accompanied by decreased activity of p65 subunit of the transcription factor NF-κB. Further study of indicators of kidney damage in children with chronic glomerulonephritis is a promising direction for the development of pathogenesis-based therapeutic approaches.

KEY WORDS: chronic glomerulonephritis, progression, sclerosis, apoptosis, MMP, NF-κB.

Отримано 30.07.12

Адреса для листування: Е. А. Бурлака, Національний медичний університет імені О. О. Богомольця, бульвар Шевченка, 13, Київ, 01601, Україна, e-mail: evgenja.burlaka@rambler.ru.