

Семин С.Г., Кольбе О.Б., Моисеев А.Б., Турчинская А.И., Вартапетова Е.Е.

ВИТАМИН Д В НЕФРОПРОТЕКТИВНОЙ СТРАТЕГИИ У ДЕТЕЙ С ХРОНИЧЕСКИМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ ПОЧЕК

ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова»
Минздрава России, 117997, г. Москва

♦ По современным представлениям процесс формирования нефросклероза независимо от причины его возникновения, определяется действием одних и тех же клеточных и молекулярных механизмов. Так первичные пусковые механизмы вызывают повышенную продукцию ряда медиаторов клеточного ответа, цитокинов и факторов роста, таких, как трансформирующий фактор роста (TGF- α), тромбоцитарный фактор роста (PDGF), фактор роста фибробластов (TSP), IL-6, интерферон-гамма (INF-гамма), ядерный фактор κ B (NF- κ B) и др., которые путем последовательных процессов приводят к замещению почечной ткани соединительной. Одним из самых изученных звеньев процесса нефросклероза в настоящее время является влияние ангиотензина II (Ang II). Исходя из единого, не зависящего от пускового фактора, механизма развития и прогрессирования нефросклероза, всем детям с хроническими заболеваниями почек из группы риска по развитию хронической почечной недостаточности необходимо назначение нефропротективной терапии, т.е. препаратов, воздействующих на те или иные звенья нефросклероза, замедляя его прогрессирование. В настоящее время с нефропротективной целью в детском возрасте используются ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ) и антагонисты (блокаторы) ангиотензиновых рецепторов (АРА). В последнее время активные поиски эффективных и безопасных препаратов с нефропротективным действием с одной стороны и большой интерес к неизвестным ранее эффектам и свойствам витамина D, привели к появлению большого количества работ, подтверждающих нефропротективное действие витамина D. Назначение витамина D животным с уреимией сопровождалось уменьшением апоптоза подоцитов и потери нефрина — протеина в составе щелевой диафрагмы, что привело к снижению протеинурии. Витамин D подавляет профибротический TGF- β 1, в тубулярных эпителиальных клетках. Торможение тубулоинтерстициального фиброза под действием витамина D было подтверждено на модели животных с односторонней обструкцией мочеточника. Наряду с применением препаратов групп ИАПФ и АРА, чья эффективность доказана экспериментально и клинически, нам представляется целесообразным углубленное исследование применения препаратов витамина D на этапах профилактики и замедления прогрессирования нефросклероза у детей с хроническими заболеваниями почек. Необходимо выяснить дозы препарата, длительность применения, методы контроля эффективных концентраций.

Ключевые слова: витамин D; нефросклероз у детей; нефросклероз и витамин D; роль витамина D при нефросклерозе; нефропротективная защита у детей; нефропротективная стратегия у детей.

Для цитирования: Семин С.Г., Кольбе О.Б., Моисеев А.Б., Турчинская А.И., Вартапетова Е.Е. Витамин D в нефропротективной стратегии у детей с хроническими заболеваниями почек. *Российский медицинский журнал*. 2019; 25(1): 59-64. DOI <http://dx.doi.org/10.18821/0869-2106-2019-25-1-59-64>

Для корреспонденции: Семин Сергей Геннадьевич, кандидат медицинских наук, доцент кафедры пропедевтики детских болезней «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, 117997, г. Москва, E-mail: s_semin@rambler.ru

Semin S.G., Kolbe O.B., Moiseev A.B., Turchinskaya A.I., Vartapetova E.E.

VITAMIN D NEPHROPROTECTIVE STRATEGY OF CHILDREN WITH CHRONIC RENAL DISEASE

N.I. Pirogov Russian National Research Medical University (RNRMU), 117997, Moscow, Russian Federation

♦ According to current conception, the process of forming of nephrosclerosis despite the origins is detected by the force of the same cellular and molecular mechanisms. Hence primary triggers cause elevated production of range of cellular response mediators, cytokines and growth factors such as transforming plateled-derived growth factor, fibroblast growth factor, interferon gamma, nuclear factor and others, by means of sequential processes, is followed by the replacement of kidney tissue. One of the most studied aspects of the process of nephrosclerosis is the influence of angiotensin II. Therefore, despite the triggering factors, development and progression of nephrosclerosis all children with chronic renal disease are in a risk group with predisposition for renal insufficiency and it is required to prescribe nephroprotective therapy, i.e. the drugs that will influence one of the links of the nephrosclerosis, in order to slow down its progression. Currently, with nephroprotective goal in early age are used the following elements — angiotensin converting enzyme inhibitors and angiotensin receptors, antagonists (blockers). Lately, the active search for effective and safe drugs with nephroprotective effect on one side and great interest towards undiscovered before qualities of Vitamin D caused a huge amount of works that support the effect of Vitamin D. Prescription of Vitamin D to animals with uremia was followed by the drop of apoptosis of podocytes and loss of the protein that is contained in the split diaphragm that caused decrease in proteinuria. Vitamin D suppresses protophibrotic TGF- β 1 in tubular epithelial cells. The regression of tubulointerstitial phibrosis under the influence of Vitamin D was confirmed based on the cases of animals with obstruction of urethra. Along with the use of the mentioned above groups of drugs, which effectiveness was proved experimentally and clinically, we strongly believe the more thorough study of the Vitamin D drug use is needed, especially to study the prevention and slowing down of the progression of nephrosclerosis in the cases of children with chronic renal disease. It is crucial to detect the exact dosage of the drug, the prescription period and the methods for the control of the effective concentration of the drug.

Keywords: vitamin D; in children nephrosclerosis; nephrosclerosis and vitamin D; the role of vitamin D in the nephrosclerosis; renal protection the protection of children; renal protection strategy in children.

For citation: Semin S.G., Kolbe O.B., Moiseev A.B., Turchinskaya A.I., Vartapetova E.E. Vitamin D nephroprotective strategy of children with chronic renal disease. *Rossiiskii meditsinskii zhurnal (Medical Journal of the Russian Federation, Russian journal)*. 2019; 25(1): 59-64. (in Russ.) DOI <http://dx.doi.org/10.18821/0869-2106-2019-25-1-59-64>

For correspondence: Sergey G. Semin, candidate of medical sciences, associate professor Pediatrician, N.I. Pirogov Russian National Research Medical University (RNRMU), 117997, Moscow, Russian Federation, E-mail: s_semin@rambler.ru

Information about authors:Semin S.G. <https://orcid.org/0000-0002-5063-6336>Kolbe O.B. <https://orcid.org/0000-0003-4024-6964>Turchinskaya A.I. <https://orcid.org/0000-0003-4944-2881>**Conflict of interest.** The authors declare no conflict of interest.**Acknowledgments.** The study had no sponsorship.Moiseev A.B <https://orcid.org/0000-0002-1704-2456>Vartapetova E.E. <https://orcid.org/0000-0002-9999-7634>

Received 12.09.18

Accepted 26.11.18

Развитие хронической почечной недостаточности (ХПН) у детей является исходом большинства врожденных аномалий развития и наследственных заболеваний органов мочевыводящей системы, поэтому профилактику возникновения и замедление темпов ее развития можно отнести к важнейшим задачам детской нефрологии [1–5].

По современным представлениям процесс формирования нефросклероза независимо от причины его возникновения, определяется действием одних и тех же клеточных и молекулярных механизмов [6–13]. Так первичные пусковые механизмы вызывают повышенную продукцию ряда медиаторов клеточного ответа, цитокинов и факторов роста, таких, как трансформирующий фактор роста (TGF- β), тромбоцитарный фактор роста (PDGF), фактор роста фибробластов (TGF- β), IL-6, интерферон-гамма (INF-гамма), ядерный фактор κ B (NF- κ B) и др. [14–23], которые путем последовательных процессов приводят к замещению почечной соединительной. Одним из самых изученных звеньев процесса нефросклероза в настоящее время является влияние ангиотензина II (Ang II) [24].

Ангиотензин II — основной эффектор ренин-ангиотензиновой системы (РАС) — продуцируется системно и локально в различных тканях, включая почки, сердце и стенки кровеносных сосудов. При этом в почках представлены все компоненты РАС, включая ангиотензиноген (субстрат Ang II) и ферменты, вовлеченные в синтез и распад ангиотензина, также, как и рецепторы к ангиотензину. Внутрпочечная концентрация Ang II в тысячи раз больше, чем уровень циркулирующего Ang II. Свое действие Ang II оказывает через рецепторы AT₁ и AT₂. Активация AT₁-рецепторов приводит к вазоконстрикции, стимуляции роста и активации фибробластов и миоцитов. Через AT₂-рецепторы Ang II вызывает вазодилатацию и антипролиферативный ответ, а также увеличение активности апоптоза.

Известно, что при заболеваниях почек и ХПН усиливается внутрпочечная продукция Ang II. К настоящему времени установлено также, что наряду с давно известным действием Ang II на почечную гемодинамику он индуцирует и другие эффекты, непосредственно связанные с формированием нефросклероза [25].

Гемодинамический эффект Ang II через действие на сосудистый тонус и, в частности, модуляцию тонуса приносящей и выносящей артериол способствует поддержанию клубочковой фильтрации в нефроне, а при уменьшении массы действующих нефронов — развитию внутрпочечной гипертензии и гиперфильтрации. С другой стороны, негемодинамические эффекты обеспечивают действие Ang II как мощного индуктора факторов роста. Так в последние годы было показано, что он играет важную роль в пролиферации гладкомышечных клеток сосудов и мезангиальных клеток почечных клубочков [21], индуцирует синтез гладкомышечными клетками сосудов профиброзирующих факторов роста. Ang II способствует также развитию тубулоин-

терстициального фиброза, пролиферации мезангия и фиброзированию клубочков.

Другой эффект Ang II проявляется стимуляцией оксидативного стресса, потенцирующего вазоконстрикторную роль пептидов, в связи с увеличением катаболизма оксида азота (NO). Поколение реактивных видов Ang II может развивать атерогенез различными механизмами, включая окисление липопротеинов низкой плотности. Кроме того, оксидативный стресс, частично запущенный Ang II, усиливает экспрессию молекул адгезии, хемоаттрактантных соединений и цитокинов [26].

Центральную роль в усиленной внутрпочечной продукции Ang II и в его фиброзирующих эффектах играет ядерный фактор транскрипции κ B (NF- κ B), регулирующий транскрипцию многочисленных генов во многих тканях, в том числе в почках. NF- κ B локализуется в клеточной цитоплазме, где содержится в неактивной форме (I κ B). Предполагается, что активация NF- κ B является причинным фактором в экспрессии актина альфа-гладкомышечными клетками при развитии фиброза почки. Показано, что активация NF- κ B стимулирует ген ангиотензиногена, обеспечивая тем самым продукцию субстрата Ang II. С другой стороны, образованный в печени и почках Ang II сам активирует NF- κ B, который, в свою очередь, в соответствии с тем, что указанным механизмом поддерживает дальнейшую продукцию Ang II. Таким образом, существует аутосекреторный замкнутый круг, обеспечивающий усиленную продукцию Ang II. Помимо Ang II, NF- κ B активируется также фактором некроза опухоли- α (TNF- α), продукция которого, с другой стороны, также индуцируется NF- κ B. Это означает существование второго замкнутого круга: NF- κ B индуцирует продукцию TNF- α , который, в свою очередь, активирует NF- κ B.

NF- κ B, с одной стороны, приводит к фиброзу через стимуляцию пролиферации фибробластов (непосредственную или опосредованную через факторы роста) и их дифференциации в миофибробласты. С другой стороны, активация NF- κ B стимулирует продукцию хемоаттрактантов и белков адгезии клетками канальцев, что вызывает воспалительный ответ с моноцитарной и макрофагальной инфильтрацией интерстиция. Клетки канальцев продуцируют также профибротические цитокины, что ведет к усилению продукции внеклеточного матрикса всеми типами клеток. Конечным результатом перечисленных процессов является фиброз тубулоинтерстиция и прогрессирование заболевания почек.

Наряду с Ang II в далеко зашедшей стадии хронического заболевания почек активируются и другие вазоактивные соединения (эндотелин-1, тромбоксан A₂, простагландины). В последние годы внимание исследователей привлечено к эндотелину-1 и оксиду азота (NO). Показано, что эндотелин-1 приводит к выраженной вазоконстрикции почечных сосудов, способствуя снижению почечного кровотока и скорости клубочковой фильтрации и приводя к ишемическому повреждению почек. Кроме

того, в настоящее время он рассматривается как фактор роста, который способствует усилению продукции матрикса клетками мезангия, эпителием и фибробластами, что ведет к развитию гломерулосклероза [27–29].

Исходя из единого, не зависящего от пускового фактора, механизма развития и прогрессирования нефросклероза (описанного выше), всем детям с хроническими заболеваниями почек из группы риска по развитию хронической почечной недостаточности необходимо назначение нефропротективной терапии, т.е. препаратов, воздействующих на те или иные звенья нефросклероза, замедляя его прогрессирование.

На современном этапе у детей с хроническими заболеваниями почек профилактика развития ХПН осуществляется следующим образом:

- ♦ лечение основного заболевания (в т.ч. хирургическая коррекция);
- ♦ борьба с присоединением инфекции;
- ♦ использование нефропротективных средств.

В настоящее время с нефропротективной целью в детском возрасте используются ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ) и антагонисты (блокаторы) ангиотензиновых рецепторов (АРА) [30–32]. Механизм действия всех ИАПФ сводится к блокаде образования ангиотензинпревращающего фермента, который катализирует превращение неактивного Ang I в вазоактивный пептид Ang II. Соответственно, фармакологическая блокада АПФ приводит к снижению синтеза Ang II. Механизмом действия АРА является блокада рецепторов к Ang II типа 1, вследствие чего циркулирующий или локально синтезированный пептид не может связаться со своими рецепторами и оказать патологическое воздействие на ткани.

Принципы «доказательной медицины», признающей наиболее убедительными только те данные, которые получены в ходе двойных слепых рандомизированных клинических испытаний различных лекарственных средств, позволили неопровержимо доказать непревзойденный нефропротективный эффект препаратов из группы ИАПФ при лечении хронической патологии почек. К наиболее выдающимся исследованиям этого ряда относятся AIPRI (Angiotensin-Converting Enzyme Inhibition in Progressive Renal Insufficiency) и REIN (The Ramipril Efficacy in Nephropathy). AIPRI — применение беназеприла у больных с исходной умеренной хронической почечной недостаточностью — ХПН (скорость клубочковой фильтрации в среднем 43 мл/мин) позволило продлить диализный период почти на 4 года в отличие от больных, получавших плацебо. REIN — у больных с исходной умеренной ХПН, получавших лечение рамиприлом в течение 4,5 лет, «почечная выживаемость» (т.е. время до удвоения креатинина и развития терминальной ХПН) была в 3 раза выше, чем у больных, получавших плацебо. Причем нефропротективный эффект был более выражен у тех больных, у которых исходно уровень протеинурии был выше.

Но применение ИАПФ ограничено на 3–5 стадии ХБП, поскольку эти препараты способны увеличивать креатинин сыворотки крови и повышать гиперкалиемию. Поэтому при выраженном нефросклерозе назначение ИАПФ противопоказано, в связи с риском резкого ухудшения фильтрационной функции почек.

Вторая группа препаратов используемых с нефропротективной целью — АРА — как и ИАПФ, устраняет воздействие наиболее опасного «нефротоксического» агента

— ангиотензина-II. В настоящее время завершены 2 многоцентровых контролируемых исследования по применению этой группы препаратов у больных сахарным диабетом типа 2 с начальной ХПН: исследование RENAAL (Reduction of Endpoints in NIDDM with the Angiotensin II Antagonist Losartan) и исследование IDNT (Irbesartan Diabetic Nephropathy Trial). Оба исследования убедительно продемонстрировали выраженный нефропротективный эффект блокаторов AT₁-рецепторов лозартана и ирбесартана у больных с диабетической нефропатией. Так же в последнее время появились данные эффективности использования препаратов группы АРА у детей с [33, 34].

В тоже время, не прекращается разработка и совершенствование новых методов нефропротекции, изучение и внедрение новых нефропротективных препаратов. Так, продолжается изучение эффективности и безопасности дополнительного блокирования РАС (ингибиторы ренина, блокаторы альдостероновых рецепторов), разработка оптимальных алгоритмов комбинированного лечения. Ведется поиск путей воздействия на другие механизмы регуляции почечной гемодинамики и сосудистый эндотелий (доноры NO, блокаторы эндотелиновых рецепторов, антиагреганты). Исследуются возможности защиты от оксидативного повреждения (витамин E, ацетилцистеин, ретиноиды, витамин C, препараты селена). Имеются данные, что селективные ингибиторы циклооксигеназы-2 могут не только оказывать мощное антипротеинурическое действие, но и подавлять продукцию профиброгенных факторов в почках. Развитие молекулярной медицины позволяет создавать блокаторы рецепторов, растворимые рецепторы или антитела к хемокинам, факторам клеточной пролиферации и фиброгенеза (ингибиторы моноцитарного хемотаксического протеина 1 типа MCP-1, антитела к трансформирующему фактору роста бета TGF-β и др. Вместе с тем, для того чтобы включить новое средство в арсенал нефропротективной терапии, требуются широкомасштабные проспективные исследования, доказывающие стойкость его эффекта, положительное влияние на долговременный прогноз и высокую безопасность. Кроме того, использование многих препаратов ограничено в детском возрасте.

Витамин D в аспекте прогрессирования нефросклероза играет двойную роль.

Во-первых, витамин D, являясь по современным представлениям гормоном, поступая из вне преобразуется в активную форму в почечной ткани под действием фермента 1-альфа-гидроксилазы. Соответственно, снижение массы почечной ткани приводит к снижению концентрации активной формы витамина D.

Во-вторых, активная форма витамина D, по данным современной литературы воздействует на звенья нефросклероза, а также играет важную роль в гормональных и метаболических нарушениях, сопровождающих ХПН [35].

Так, например, выявлено, что витамин D снижает уровень NF-κB в лимфоцитах человека. Воздействие на дендритные клетки комбинации стероидов и витамина D дает значительный суммарный эффект ингибирования продукции провоспалительных цитокинов, хемокинов и NF-κB. В экспериментальных работах выявлено, что витамин D вызывает дозозависимое ингибирование продукции ФНО у здоровых волонтеров и больных, находящихся на гемодиализе. По предварительным данным, витамин D способен ингибировать образование альфа-конвертирующего энзима ФНО (TACE), трансмембран-

ного гликопротеина, участвующего в протеолитическом освобождении ФНО- α , и других связанных с мембраной цитокинов, молекул адгезии, рецепторов, лигандов и энзимов [36]. Назначение животным с уреимией препарата витамина D подавляло экспрессию воспалительных цитокинов ФНО- α , ИЛ1 β , ИНФ- γ [37]. Применение витамина D при экспериментальной люпус-нефропатии привело к снижению протеинурии, сопоставимому с эффектом циклоспорина. По данным Rapichi V., Migliori M., Tascolla D. et al. [38] у 186 пациентов обнаружена обратная связь между уровнем витамина D и выраженностью локального воспаления по данным биопсии почек. Выявлена обратная корреляция уровня витамина D плазмы с матричной РНК белка - хемоаттрактанта моноцитов (MCP1) почечной ткани, MCP1 мочи с количеством инфильтрирующих ткань макрофагов. Лечение витамином D почти полностью ликвидировало гломерулярную инфильтрацию нейтрофилами у животных с гломеруло-нефритом. Назначение витамина D животным с уреимией сопровождалось уменьшением апоптоза подоцитов и потери нефрина - протеина в составе щелевой диафрагмы, что приводило к снижению протеинурии [39].

Выявлено взаимодействие витамина D с TGF- β 1, при добавлении витамина D подавлялась экспрессия альфа-SMA, образование коллагена I типа и экспрессия тромбоспадина-I. Витамин D подавляет профибротический TGF- β 1, в тубулярных эпителиальных клетках [40,41].

Остается неясным, как витамин D блокирует действие TGF β 1 в тубулярном эпителии. Одна из версий состоит в том, что рецепторы витамина D могут прямо взаимодействовать с Smads — внутриклеточным медиаторами, которые преобразуют сигнал TGF β 1. Активация рецепторов витамина D может тормозить экспрессию TGF β 1, так как при назначении крысам КТ снижается биоактивный почечный TGF β 1[42].

Другой потенциальный механизм антагонизма витамина D и TGF β 1 состоит в том, что витамин D защищает канальцевые эпителиальные клетки, ингибируя сигналы β -катенина, критического сигнального пути к TGF β 1/интегринсвязанной киназе, передающей сигналы ЭМТ. Торможение тубулоинтерстициального фиброза под действием витамина D было подтверждено на модели животных с односторонней обструкцией мочеточника. При инъекциях мышам парикальцитола в течение 7 дней выраженность тубулоинтерстициального фиброза (ТИФ) оказалась меньше, чем в контроле, существенно уменьшалась экспрессия α -SMA, фибронектина, коллагена, в значительной мере восстанавливалась экспрессия E-кадгерина и рецепторов D [40].

При использовании этой же экспериментальной модели сравнивали ренопротективные эффекты парикальцитола и ингибитора ангиотензинпревращающего фермента трандоприла. Монотерапия этими препаратами подавляла экспрессию и аккумуляцию фибронектина, коллагена I и III типов, экспрессию актлина, виментина (маркера мезодермальных тканей) и Snail 1 (индикатора ЭМТ). Комбинированная терапия этими препаратами давала суммарный эффект. Применение парикальцитола у животных с повреждением почек, вызванным гентамицином, сопровождалось снижением концентрации провоспалительных цитокинов (ФНО α , ИЛ1 β , ИНФ γ), молекул адгезии (хемоаттрактанта моноцитов протеина-2, ICAM-1, VCAM-1). Кроме того, парикальцитол эффективно тормозил процесс ЭМТ, вызванный TGF β 1, экстрацеллюлярное накопление матрикса. Клинические и

эпидемиологические исследования выявили обратную связь между концентрацией витамина D (1,25(OH) $_2$ D) в сыворотке крови и активностью ренина плазмы за счет снижения активности TGF β 1, TNF α , NF- κ B [43].

В результате создания биопатологической модели нефросклероза у животных были обнаружены механизмы склеротических изменений в почках. Использование витамина D у таких животных оказывало нефропротективное действие благодаря противовоспалительному эффекту, торможению пролиферации мезангиальных клеток и подоцитов, снижению активности PAC, предотвращению гипертрофии клубочков, снижению протеинурии, продукции фиброгенных цитокинов, торможению ЭМТ. Вследствие такого действия витамина D замедляется прогрессирование гломерулярного и тубулоинтерстициального фиброза и тормозится прогрессирование хронической почечной недостаточности.

Таким образом, наряду с применением препаратов групп ИАПФ и АРА, чья эффективность доказана экспериментально и клинически, нам представляется целесообразным углубленное исследование применения препаратов витамина D на этапах профилактики и замедления прогрессирования нефросклероза у детей с хроническими заболеваниями почек. Необходимо выяснить дозы препарата, длительность применения, методы контроля эффективных концентраций.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Вялкова А.А. Хроническая болезнь почек в педиатрической нефрологии. *Материалы Международной школы и научно-практической конференции по детской нефрологии «Актуальные проблемы детской нефрологии»*. Оренбург. 2010; 63-75.
2. Warady B.A., Chadha V. Chronic kidney disease in children: the global perspective. *Pediatr. Nephrol.* 2007; 22(12): 1999-2009.
3. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD Work Group. KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. *Kidney International.* 2013; Suppl. 3: 1-150.
4. Zaritsky J.J., Warady B.A. Chronic kidney disease in the neonate. *Clin. Perinatol.* 2014; 41(3): 503-15.
5. Антонов О.В., Китаева Ю.Ю., Комарова А.А. Концепция «Хронической болезни почек». Хроническая болезнь почек у детей: актуальность проблемы, определение понятия, классификация, современные подходы к формулировке диагноза. *Медицина.* 2013; 1: 24-28.
6. Паунова С. С. Патогенетические основы нефросклероза. *Нефрология и диализ.* 2005; 2: 130-5.
7. Смирнов И.Е., Кучеренко А.Г., Комарова О.В. Биомаркеры формирования нефросклероза при хронической болезни почек у детей. *Российский педиатрический журнал.* 2014; 17(6): 10-4.
8. Schlondorff D.O. Overview of factors contributing to the pathophysiology of progressive renal disease. *Kidney. Int.* 2008; 74(7): 860-6.
9. Jefferson J.A., Shankland S.J. The pathogenesis of focal segmental glomerulosclerosis. *Adv chron. Kidney. dis.* 2014; 21(5): 408-16.
10. Yang H.C., Fogo A.B. Mechanisms of disease reversal in focal and segmental glomerulosclerosis. *Adv. chron. Kidney. dis.* 2014; 21(5): 442-7.
11. Khan Z., Pandey M. Role of kidney biomarkers of chronic kidney disease: An update. *saudi. J. Biol. Sci.* 2014; 21(4): 294-9.
12. Седашкина О.А., Куликова Н.И., Маковецкая Г.А., Печуров Д.В. Молекулярно-генетические аспекты прогрессирования хронической болезни почек у детей (обзор литературы). *Успехи современного естествознания.* 2015; 9-1: 81-3.
13. Зайкова Н.М., Длин В.В., Сеницына Л.А., Корсунский А.А., Гацкан Ш.Г. Маркеры определения степени фиброгенеза у де-

- тей с пузырно-мочеточниковым рефлюксом. *Педиатрия*. 2015; 93(3): 46-53.
14. Вялкова А.А., Зорин И.В., Гордиенко Л.М., Мещерякова А.И., Егорочкина М.С., Савельева Е.В. Вопросы диагностики хронической болезни почек у детей. *Практическая медицина*. 2013; 6: 72-7.
15. Морозов Д.А., Морозова О.Л., Захарова Н.Б., Лакомова Д.Ю., Чухрова Н.С., Стародубова А.В., Максимова А.В. Новые возможности ранней диагностики нефросклероза у детей с пузырно-мочеточниковым рефлюксом. *Цитокины и воспаление*. 2011; 10(2): 87-92.
16. Lv L.L., Cao Y.H., Ni H.F., Xu M., Liu D., Liu H. et al. MicroRNA-29c in urinary exosome/microvesicle as a biomarker of renal fibrosis. *Am. J. Physiol. Renal. Physiol.* 2013; 305(8): 1220-7.
17. Chaykovska L., Tsuprykov O., Hocher B. Biomarkers for the prediction of mortality and morbidity in patients with renal replacement therapy. *Clin. Lab.* 2011; 57(7-8): 455-67.
18. Hussein A., Askar E., Elsaedi M., Schaefer F. Functional polymorphisms in transforming growth factor-beta-1 (TGFbeta-1) and vascular endothelial growth factor (VEGF) genes modify risk of renal parenchymal scarring following childhood urinary tract infection. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2010; 25: 779-85.
19. Lee R.S. Biomarkers for paediatric urological disease. *Curr. Opin. Urol.* 2009; 19(4): 397-401.
20. Liang X.L., Shi W., Hong Kong J. Beyond Early Diagnosis: Prognostic Biomarkers for Monitoring Acute Kidney Injury. *Nephrol.* 2010; 12(2): 45-9.
21. Margetts P.J., Hoff C., Liu L. Transforming growth factor beta-induced peritoneal fibrosis is mouse strain dependent. *Oxford Journals Medicine Nephrology Dialysis Transplantation*. 2012; 28(8): 2015-27.
22. Смирнов И.Е., Кучеренко А.Г., Комарова О.В. Биомаркеры формирования нефросклероза при хронической болезни почек у детей. *Российский педиатрический журнал*. 2014; 17(6): 10-5.
23. Комарова О.В., Кучеренко А.Г., Смирнов И.Е., Цыгин А.Н. Динамика содержания сывороточных маркеров апоптоза для оценки прогноза хронической болезни почек у детей. *Вопросы современной педиатрии*. 2013; 12(5): 104-7.
24. Morales MG, Vazquez Y, Acuna MJ, et al. Angiotensin II-induced pro-fibrotic effects require p38MAPK activity and transforming growth factor beta 1 expression in skeletal muscle cells. *Int. J. Biochem. Cell Biol.* 2012; 44(11): 1993-2002.
25. Зорин И.В., Вялкова А.А., Ванюшина Л.В. Значение нарушений внутривисцеральной гемодинамики в формировании и прогрессировании тубулоинтерстициального поражения почек у детей. *Лечащий врач*. 2016; 1: 37-43.
26. Плешкова Е.М. Окислительный стресс и его участие в развитии и течении болезней мочевой системы у детей. *Российский вестник перинатологии и педиатрии*. 2014; 59(5): 9-14.
27. Kohan D.E., Barton M. Endothelin and endothelin antagonists in chronic kidney disease. *Kidney. int.* 2014. doi: 10.1038/ki.2014.143
28. Kuruppu S., Rajapakse N.W., Smith A.I. Endothelin-converting enzyme-1 inhibition and renoprotection in end-stage renal disease. *Pflugers. Arch.* 2013; 465(7): 929-4.
29. Malyszko J. Mechanism of endothelial dysfunction in chronic kidney disease. *Clin. chim. Acta.* 2010; 411(19-20): 1412-20.
30. Shiraishi N., Tomita K. Progressive renal diseases: recent advances in diagnosis and treatments. Topics III. Recent topics 3. *Nephrosclerosis. nihon naika Gakkai Zasshi*. 2013; 102(5): 1180-9.
31. Козыро И.А., Сукало А.В. Хроническая болезнь почек у детей. *Педиатрия. Восточная Европа*. 2013; 2: 112-9.
32. Wuhl E., Mehls F., Schaefer F. Antihypertensive and antiproteinuric efficacy of ramipril in children with chronic renal failure. *Kidney Int.* 2004; 66: 768-76.
33. Ellis D. et al. Antihypertensive and renoprotective efficacy and safety of losartan. A long-term study in children with renal disorders. *Am. J. Hypertens.* 2004; 17:928-35.
34. Wuhl E., Schaefer F. Therapeutic strategies to slow chronic kidney disease progression. *Pediatr. Nephrol.* 2008; 23: 705-16.
35. Malluche HH1, Mawad H, Koszewski NJ. Update on vitamin D and its newer analogues: actions and rationale for treatment in chronic renal failure. *Kidney Int.* 2002; 62(2): 367-74.
36. Panichi V., De Pietro S., Andreini B., Bianchi A.M., Migliori M., Taccola D., Giovannini L., Tetta C., Palla R. Calcitriol modulates *in vivo* and *in vitro* cytokine production: a role for intracellular calcium. *Kidney Int.* 1998 54:1463-1469.
37. Xing N., Maldonado M.L., Bachmana L.A., McKeanb D.J., Kumara R., Griffin M.D. Distinctive dendritic cell modulation by vitamin D(3) and glucocorticoid pathways. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 2002; 297(3): 645-52.
38. Panichi V., Migliori M., Taccola D., Filippi C., De Nisco L., Giovannini L., Palla R., Tetta C., Camussi G. Effects of 1,25(OH)2D3 in experimental mesangial proliferative nephritis in rats. *Kidney Int.* 2001 Jul;60(1): 87-95.
39. Agarwal R., Acharya M., Tian J., Hippensteel R.L., Melnick J.Z., Qiu P., Williams L., Battle D. Antiproteinuric effect of oral paricalcitol in chronic kidney disease. *Kidney Int.* 2005 Dec; 68(6): 2823-8.
40. American Society of Nephrology Renal Research Report. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2005 Jul; 16(7): 1886-903. Epub 2005 May 11.
41. Subramaniam N., Leong G.M., Cock T.A. Cross-Talk between 1,25-dihydroxyvitamin D3 and transforming growth factor-beta signaling requires binding of VDR and Smad3 proteins to their cognate DNA recognition elements. *J Biol Chem.* 2001; 276: 15741-6.
42. Yanagisawa J., Yanagi Y., Masuhiro Y., Suzawa M., Watanabe M., Kashiwagi K., Toriyabe T., Kawabata M., Miyazono K., Kato S. Convergence of transforming growth factor-beta and vitamin D signaling pathways on SMAD transcriptional coactivators. *Science.* 1999; 283: 1317-21.
43. Tian J, Liu Y, Williams LA, de Zeeuw D. Potential role of active vitamin D in retarding the progression of chronic kidney disease. *Nephrol Dial Transplant.* 2007 Feb; 22(2): 321-8. Epub 2006 Nov 22.

REFERENCES

16. Lv L.L., Cao Y.H., Ni H.F., Xu M., Liu D., Liu H. et al. MicroRNA-29c in urinary exosome/microvesicle as a biomarker of renal fibrosis. *Am. J. Physiol. Renal. Physiol.* 2013; 305(8): 1220-7.
17. Chaykovska L., Tsuprykov O., Hocher B. Biomarkers for the prediction of mortality and morbidity in patients with renal replacement therapy. *Clin. Lab.* 2011; 57(7-8): 455-67.
18. Hussein A., Askar E., Elsaied M., Schaefer F. Functional polymorphisms in transforming growth factor-beta-1 (TGFbeta-1) and vascular endothelial growth factor (VEGF) genes modify risk of renal parenchymal scarring following childhood urinary tract infection. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2010; 25: 779-85.
19. Lee R.S. Biomarkers for paediatric urological disease. *Curr. Opin. Urol.* 2009; 19 (4): 397-401.
20. Liang X.L., Shi W., Hong Kong J. Beyond Early Diagnosis: Prognostic Biomarkers for Monitoring Acute Kidney Injury. *Nephrol.* 2010; 12 (2): 45-9.
21. Margetts P.J., Hoff C., Liu L. Transforming growth factor β -induced peritoneal fibrosis is mouse strain dependent. *Oxford Journals Medicine Nephrology Dialysis Transplantation.* 2012; 28 (8): 2015-27.
22. Smirnov I.E., Kucherenko A.G., Komarova O.V. Biomarkers of the formation of nephrosclerosis in chronic kidney disease in children. *Rossiyskiy pediatricheskiy zhurnal.* 2014; 17(b): 10-5. (in Russian)
23. Komarova O.V., Kucherenko A.G., Smirnov I.E., Tsygin A.N. Dynamics of concentration of apoptosis serum markers in assessment of prognosis of chronic kidney disease in children. *Voprosy sovremennoy pediatrii.* 2013; 12(5): 104-7. (in Russian)
24. Morales M.G., Vazquez Y., Acuna M.J. et al. Angiotensin II-induced pro-fibrotic effects require p38MAPK activity and transforming growth factor beta 1 expression in skeletal muscle cells. *Int. J. Biochem. Cell Biol.* 2012; 44 (11): 1993-2002.
25. Zorin I.V., Vyalkova A.A., Vanyushina L.V. Role of disorders of intrarenal hemodynamics in formation and progressing of tubulointerstitial affection of kidneys in children. *Lechaschiy vrach.* 2016; 1: 37-43. (in Russian)
26. Pleshkova E.M. Oxidative stress and its involvement in the development and course of urinary system diseases in children. *Rossiyskiy vestnik perinatologii i pediatrii.* 2014; 59(5): 9-14. (in Russian)
27. Kohan D.E., Barton M. Endothelin and endothelin antagonists in chronic kidney disease. *Kidney. int.* 2014. doi: 10.1038/ki.2014.143
28. Kuruppu S., Rajapakse N.W., Smith A.I. Endothelin-converting enzyme-1 inhibition and renoprotection in end-stage renal disease. *Pflugers. Arch.* 2013; 465(7): 929-4.
29. Malyszko J. Mechanism of endothelial dysfunction in chronic kidney disease. *Clin. chim. Acta.* 2010; 411(19-20): 1412-20.
30. Shiraishi N., Tomita K. Progressive renal diseases: recent advances in diagnosis and treatments. Topics III. Recent topics 3. *Nephrosclerosis. nihon naika Gakkai Zasshi.* 2013; 102(5): 1180-9.
31. Kozyro I.A., Sukalo A.V. Chronic kidney disease in children. *Pediatriya. Vostochnaya Evropa.* 2013; 2: 112-9. (in Russian)
32. Wuhl E., Mehls, F. Schaefer F. Antihypertensive and antiproteinuric efficacy of ramipril in children with chronic renal failure. *Kidney Int.* 2004; 66: 768-76.
33. Ellis D. et al. Antihypertensive and renoprotective efficacy and safety of losartan. A long-term study in children with renal disorders. *Am. J. Hypertens.* 2004; 17: 928-35.
34. Wuhl E., Schaefer F. Therapeutic strategies to slow chronic kidney disease progression. *Pediatr. Nephrol.* 2008; 23: 705-16.
35. Malluche H.H., Mawad H., Koszewski N.J. Update on vitamin D and its newer analogues: actions and rationale for treatment in chronic renal failure. *Kidney Int.* 2002; 62(2): 367-74.
36. Panichi V., De Pietro S., Andreini B., Bianchi A.M., Migliori M., Taccola D., Giovannini L., Tetta C., Palla R. Calcitriol modulates *in vivo* and *in vitro* cytokine production: a role for intracellular calcium. *Kidney Int.* 1998 54:1463-1469.
37. Xing N., Maldonado M.L., Bachmana L.A., McKeanb D.J., Kumara R., Griffin M.D. Distinctive dendritic cell modulation by vitamin D(3) and glucocorticoid pathways. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 2002; 297(3): 645-52.
38. Panichi V., Migliori M., Taccola D. et al. Effects of 1,25(OH)2D3 in experimental mesangial proliferative nephritis in rats. *Kidney Int.* 2001 Jul;60(1): 87-95.
39. Agarwal R., Acharya M., Tian J. et al. Antiproteinuric effect of oral paricalcitol in chronic kidney disease. *Kidney Int.* 2005 Dec; 68(6): 2823-8.
40. American Society of Nephrology Renal Research Report. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2005 Jul; 16(7): 1886-903. Epub 2005 May 11.
41. Subramaniam N., Leong G.M., Cock T.A. Cross-Talk between 1,25-dihydroxyvitamin D3 and transforming growth factor-beta signaling requires binding of VDR and Smad3 proteins to their cognate DNA recognition elements. *J Biol Chem.* 2001; 276: 15741-6.
42. Yanagisawa J., Yanagi Y., Masuhiro Y. et al. Convergence of transforming growth factor- β and vitamin D signaling pathways on SMAD transcriptional coactivators. *Science.* 1999; 283: 1317-21.
43. Tian J, Liu Y, Williams LA, de Zeeuw D. Potential role of active vitamin D in retarding the progression of chronic kidney disease. *Nephrol Dial Transplant.* 2007 Feb; 22(2): 321-8. Epub 2006 Nov 22.

Поступила 12.09.18
Принята к печати 26.11.18