

© М.А. Акименко, О.В. Воронова, Т.С. Колмакова, 2021

УДК 616.612:616.617-007.272

DOI 10.21886/2308-6424-2021-9-3-5-11

ISSN 2308-6424



## Изменения фенотипа канальцевого эпителия нефрона контрлатеральной почки при односторонней непроходимости мочеточника (экспериментальное исследование)

Марина А. Акименко, Ольга В. Воронова, Татьяна С. Колмакова

ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России  
344022, Россия, г. Ростов-на-Дону, пер. Нахичеванский, д. 29

**Введение.** Широкое распространение заболеваний почек, вызванных обструкцией мочевых путей, привело к необходимости экспериментальных исследований закономерностей развития компенсаторных и патологических процессов при их поражении. Актуальным является изучение ключевых механизмов, обеспечивающих выполнение компенсаторных функций контрлатеральной почкой, для ранней диагностики, лечения и прогноза обструктивных заболеваний почек.

**Цель исследования.** Изучить изменения фенотипа эпителиальных клеток нефрона контрлатеральной почки при односторонней непроходимости мочеточника на экспериментальной модели.

**Материалы и методы.** Модель односторонней непроходимости мочеточника воспроизведена на взрослых кроликах. Исследования проведены на 7-е, 14-е и 21-е сутки полной обструкции левого мочеточника. Выполнено иммунофенотипирование образцов ткани контрлатеральной почки на маркеры эпителиального фенотипа (*цитokerатин 7, Е-кадгерин*) и мезенхимального фенотипа (*виментин, гладкомышечный актин*).

**Результаты.** Контрлатеральная почка при дополнительной нагрузке способна длительно сохранять морфофункциональные характеристики нефрона. Первые признаки изменения фенотипа эпителия нефрона зарегистрированы на 21-е сутки в виде появления диффузной визуализации маркера мезенхимального фенотипа (виментина), на фоне абсолютного сохранения визуализации маркеров эпителиального фенотипа.

**Заключение.** Полученные результаты позволяют полагать, что при увеличении срока обструкции адаптационный резерв контрлатеральной почки постепенно снижается, что повышает риск развития событий по негативному сценарию.

**Ключевые слова:** экспериментальная модель; односторонняя непроходимость мочеточника; эпителиально-мезенхимальный переход; иммунофенотипирование

**Финансирование.** Исследование не имело спонсорской поддержки. **Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Соблюдение правил биоэтики.** Исследование выполнено в соответствии с этическими нормами обращения с животными, принятыми Европейской конвенцией по защите позвоночных животных, используемых для исследовательских и иных научных целей, Федерацией европейских ассоциаций по науке о лабораторных животных и Международным советом по науке о лабораторных животных.

**Этическое одобрение.** Исследование одобрено локальным независимым этическим комитетом ФГБОУ ВО РостГМУ (протокол № 21/15 от 10.12.2015 года).

**Вклад авторов:** М.А. Акименко – постановка эксперимента, забор и гистологическая обработка биологического материала, выполнение иммуногистохимической методики, обзор публикаций, написание текста; О.В. Воронова – интерпретация полученных данных; Т.С. Колмакова – научное редактирование.

**Поступила в редакцию:** 13.04.2021. **Принята к публикации:** 13.07.2021. **Опубликована:** 26.09.2021.

**Автор для связи:** Марина Анатольевна Акименко; тел.: +7 (928) 187-79-84; e-mail: akimenkoma@yandex.ru

**Для цитирования:** Акименко М.А., Воронова О.В., Колмакова Т.С. Изменения фенотипа канальцевого эпителия нефрона контрлатеральной почки при односторонней непроходимости мочеточника (экспериментальное исследование). Вестник урологии. 2021;9(3):5-11. DOI: 10.21886/2308-6424-2021-9-3-5-11

## The changes of the tubular epithelium phenotype in the contralateral kidney nephrons while developing unilateral ureteral obstruction: an experimental study

Marina A. Akimenko, Olga V. Voronova, Tatiana S. Kolmakova

Rostov State Medical University,  
344022. Russian Federation, Rostov-on-Don, 29 Nakhichevskiy In.

**Introduction.** The high prevalence of renal diseases caused by urinary tract obstruction led to the need for experimental research of compensatory and pathological processes with kidney injury. It is also of relevance to study key mechanisms providing a compensatory function of the contralateral kidney for early diagnosis, treatment, and prognosis of obstructive renal diseases.

**Purpose of the study.** To examine epithelial nephron cells phenotype dynamics changes in contralateral kidney using unilateral ureteral obstruction experimental model.

**Materials and methods.** Model of unilateral ureteral obstruction was established using adult rabbits. The studies were carried out on days 7, 14 and 21 of complete obstruction of the left ureter. Immunophenotyping was performed on contralateral kidney tissue samples using epithelial (*cytokeratin 7*, *E-cadherin*) and mesenchymal (*vimentin*,  *$\alpha$ -smooth muscle actin*) markers.

**Results.** The contralateral kidney under additional load can maintain the morphological and functional characteristics of the nephron for a long time. The first transmorphosis signs in the nephron epithelium phenotype were detected by day 21 as the diffuse appearance of mesenchymal marker vimentin with unaltered visualization of epithelial phenotype markers.

**Conclusion.** The results obtained allow us to assume that the compensatory reserve of the contralateral kidney is gradually decreasing when the duration of the obstruction increases. Thus, the likelihood of developing negative disorders increases.

**Keywords:** animal rabbit model; unilateral ureteral obstruction; epithelial-mesenchymal transition; immunophenotyping

**Financing.** The study did not have sponsorship. **Conflict of interest.** The authors declare no conflict of interest.

**Bioethics rules compliance.** The study was carried out following the ethical standards for the treatment of animals adopted by the European Convention for the Protection of Vertebrate Animals for Research and Other Scientific Purposes, the Federation of European Associations for the Laboratory Animal Science, and the International Council for the Laboratory Animal Science.

**Ethical approval.** The study was approved by the Ethics Committee of the Rostov State Medical University (Protocol No. 21/15 of December 10, 2015).

**Author's contribution:** Marina A. Akimenko – setting up an experiment, sampling, and histological processing of biological material, performing an immunohistochemical technique, review of publications on the research topic, writing the manuscript's text; Olga V. Voronova – analyzing the data obtained; Tatiana S. Kolmakova – writing the manuscript's text.

**Received:** 04/13/2021. **Accepted:** 07/13/2021. **Published:** 09/26/2021.

**For correspondence:** Marina A. Akimenko; tel.: +7 (928) 187-79-84; e-mail: [akimenkoma@yandex.ru](mailto:akimenkoma@yandex.ru)

**For citation:** Akimenko M.A., Voronova O.V., Kolmakova T.S. The changes of the tubular epithelium phenotype in the contralateral kidney nephrons while developing unilateral ureteral obstruction: an experimental study. *Vestn. Urol.* 2021;9(3):5-11. (In Russ.). DOI: 10.21886/2308-6424-2021-9-3-5-11

### Введение

Широкое распространение заболеваний почек, вызванных обструкцией мочевых путей, привело к необходимости экспериментальных и клинических исследований механизмов и закономерностей развития компенсаторных процессов при их поражении [1, 2, 3, 4, 5, 6, 7]. Почка является узкоспециализированным, сложным органом и обладает способностью восстанавливать свою функциональность после некоторой степени повреждения [8]. Существует понятие почечного противовеса, который представляет собой фено-

мен повышенной функциональной нагрузки на первоначально неповреждённую почку пропорционально снижению функции, повреждённой в результате односторонней непроходимости мочеточника (ОНМ) [9, 10]. Однако, морфологические и функциональные изменения в контрлатеральной почке изучены недостаточно. Между тем данные литературы позволяют полагать, что изменения в неповреждённой почке отражают адаптации органа не только к возросшей нагрузке, но и направлены на поддержание гомеостаза организма в целом на фоне развивающегося окислительного

стресса и митохондриальной дисфункции вследствие ОНМ [11, 12, 13].

Механизмы, лежащие в основе адаптационной способности почек, все ещё остаются предметом дискуссий и в качестве одного из таких механизмов рассматривается эпителиально-мезенхимальный переход (ЭМП). В процессе ЭМП происходит изменение формы, потеря полярности, повышение подвижности эпителиальных клеток, связанные с увеличением производства в них коллагена, и образуются высокоинвазивные, мигрирующие, веретенообразные, удлинённые мезенхимные клетки [14]. Изменения полярности и морфологии клеток сопровождаются снижением экспрессии маркеров эпителиального фенотипа и появлением мезенхимальных маркеров [15, 16]. Утрата признаков тканевой дифференцировки клеток, несомненно, отражается на функции органа в целом.

Следовательно, поиск ключевых процессов, приводящих к необратимому повреждению обструктивной почки, а также процессов, обеспечивающих выполнение компенсаторных функций контрлатеральной почкой, является важной задачей для более точной диагностики, лечения и прогноза обструктивных заболеваний почек. Использование экспериментальной модели даёт возможность проследить последовательность изменений как в поражённой, так и в контрлатеральной почке в динамике обструкции [17, 18].

**Цель исследования** – изучить изменения фенотипа эпителиальных клеток нефрона контрлатеральной почки при ОНМ на экспериментальной модели.

### Материалы и методы

Экспериментальная модель ОНМ воспроизводилась на взрослых кроликах самцах в возрасте 3,5 месяцев, весом 2,4 – 2,75 кг по методике E. Giamarellors-Bourbalis et al. [19]. Исследование выполнено в соответствии с этическими нормами обращения с животными, принятыми Европейской конвенцией по защите позвоночных животных, используемых для исследовательских и иных научных целей, Федерацией европейских ассоциаций по науке о лабораторных животных и Международным советом по науке о лабораторных животных. Исследования были разрешены локальным независимым этическим комитетом ФГБОУ ВО РостГМУ (протокол №21/15 от 10.12.2015 года). В зависимости от срока эксперимента кроликов разделили на 4 группы по 6 животных в каждой: первая группа – контрольная, вторая группа – 7 суток обструкции мочеточника, третья группа – 14 суток и четвёртая – 21 сутки

механической обструкции левого мочеточника.

Для морфологических исследований образцы ткани контрлатеральных почек фиксировали 10% забуференным нейтральным формалином с дальнейшей гистологической проводкой, заключением в парафиновые блоки и микротомией. Серийные срезы тканевых образцов окрашивали гематоксилином и эозином по классическому протоколу для дальнейшей микроскопии и анализа морфологических изменений. Для оценки морфометрических показателей контрлатеральных почек готовые гистологические препараты сканировали на сканере гистопрепаратов (Aperio CS2 Leica, Germany) с увеличением в 40 раз. На полученных изображениях в программе Aperio ImageScope (v. 12.4.0) при помощи встроенных инструментов и шкалы измеряли структуры нефрона.

Иммунофенотипирование образцов ткани контрлатеральной почки проводили на маркеры эпителиального и мезенхимального фенотипов с использованием первичных моноклональных мышиных антител. В качестве маркеров эпителиального фенотипа использовали Anti-Cytokeratin 7 (CK7) (Abcam 9021, USA, разведение 1:200) и Anti-E-cadherin (Abcam 233766, USA, разведение 1:150). Признаки мезенхимального фенотипа определяли с использованием Vimentin antibody (Vim) (Biorbyt 317381, UK, разведение 1:200) и Smooth Muscle Actin antibody ( $\alpha$ -SMA) (Biorbyt 334169, UK, разведение 1:250). Визуализацию образовавшихся комплексов антиген-антитело проводили на системе детекции EnVision FLEX (Dako, Дания).

Микроскопию и фотосъёмку образцов осуществляли на автоматической системе со светодиодной подсветкой Leica DM4000 B LED (Германия). Результаты ИГХ-реакций оценивали по интенсивности окрашивания каждого из маркеров.

### Результаты

К 7-м суткам эксперимента зарегистрировано незначительное уменьшение мочевого пространства в почечном тельце нефрона за счёт увеличения площади сосудистого клубочка. Через две недели развития ОНМ в компенсаторной почке определены дистрофические изменения канальцевого аппарата в виде гиалиново-капельной и гидropической дистрофии. В клубочках отмечено увеличение площади и диаметра почечного тельца в сравнении с контролем и незначительное уменьшение просвета проксимального канальца за счёт увеличения высоты эпителия. На 21-е сутки ОНМ выявлены изменения в строении почечной ткани в форме сетчатого фиброза, локализующегося между отдельными канальцевыми

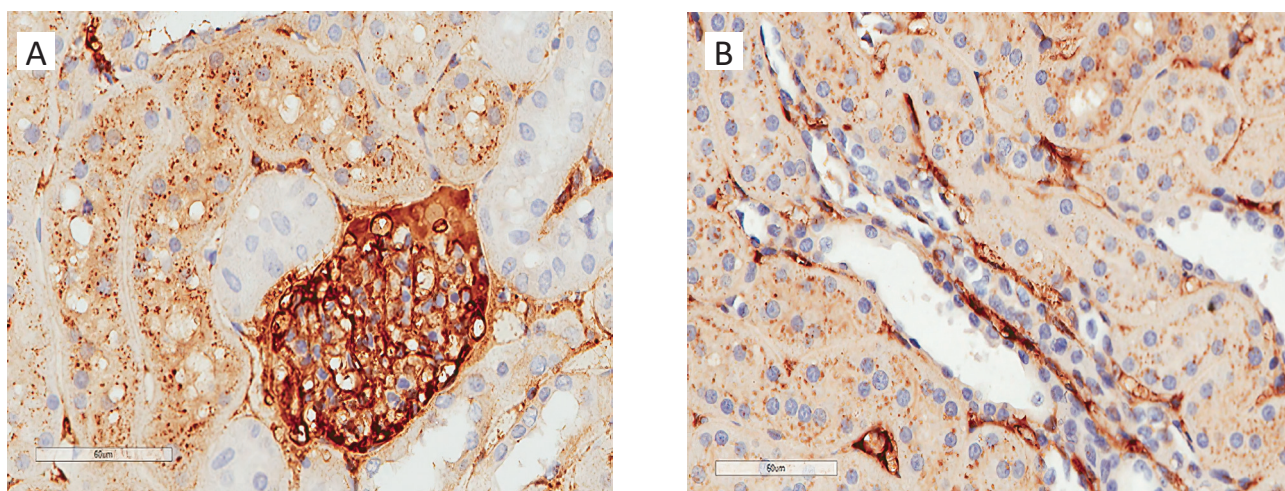


структурами мозгового вещества почки. Морфометрически показано, что на фоне изменений в клубочковой зоне и проксимальных канальцах появляются изменения в дистальных канальцах в виде увеличения высоты эпителия.

Иммунофенотипирование контрлатеральной почки показало, что экспрессия эпителиальных маркеров (Е-кадгерин и СК7) на протяжении всего эксперимента поддерживалась на уровне, сопоставимом со здоровой почкой. В динамике эксперимента Е-кадгерин определялся в канальцевых сегментах нефрона контрлатеральной почки как

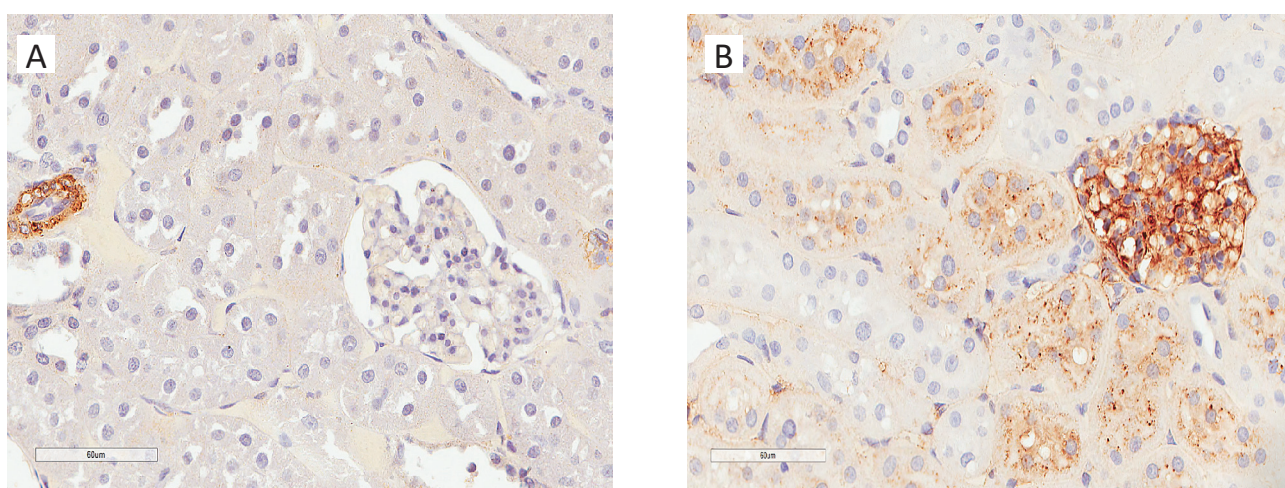
в проксимальных, так и дистальных канальцах (рис. 1 А). Визуализацию СК7-позитивных клеток регистрировали как в эпителии канальцевых сегментов нефрона, так и в эпителии собирательных трубочек на всех сроках эксперимента (рис. 1 В).

На всех сроках ОНМ количество  $\alpha$ -SMA позитивных клеток соответствовало контролю (рис. 2 А). Однако, к 21-м суткам эксперимента была зафиксирована визуализация виментина не только в почечном тельце, что является нормой, но и диффузно в проксимальных канальцах нефрона контрлатеральной почки (рис. 2 В). Таким



**Рисунок 1.** Фенотип эпителия нефрона контрлатеральной почки на 21-е сутки односторонней непроходимости мочеточника: А – экспрессия Е-кадгерина в эпителии дистальных извитых канальцев (ув.  $\times 400$ ); В – экспрессия СК7 в эпителии собирательных трубочек и канальцевых структурах нефрона (ув.  $\times 400$ )

**Figure 1.** The phenotype of the contralateral kidney nephron epithelium by day 21 of unilateral ureteral obstruction. A – expression of E-cadherin in the distal convoluted tubules epithelium (magn.  $\times 400$ ); B – CK7 expression in the collecting ducts epithelium and nephron tubular structures (magn.  $\times 400$ )



**Рисунок 2.** Фенотип эпителия нефрона контрлатеральной почки на 21-е сутки односторонней непроходимости мочеточника: А – отсутствие экспрессии маркера  $\alpha$ -SMA в ткани контрлатеральной почки (ув.  $\times 400$ ); В – диффузная экспрессия маркера Vim в канальцевых структурах нефрона (ув.  $\times 400$ )

**Figure 2.** The phenotype of the contralateral kidney nephron epithelium by day 21 of unilateral ureteral obstruction. A – absence of expression for the  $\alpha$ -SMA marker in the contralateral kidney tissue (magn.  $\times 400$ ); B – a diffuse expression of the Vim marker in the nephron tubular structures (magn.  $\times 400$ )

образом, к 21-м суткам ОНМ на фоне адекватной экспрессии эпителиальных маркеров регистрировалось появление маркера мезенхимального фенотипа, что свидетельствует о реакции эпителия нефрона на увеличение нагрузки.

Следовательно, диффузная визуализация мезенхимального маркера виментина в эпителии канальцевой части нефрона контралатеральной почки на 21-е сутки ОНМ синхронизируется с зарегистрированными морфометрическими и гистологическими изменениями в виде гидротической и гиалиново-капельной дистрофии в этих же структурах.

### Обсуждение

Увеличение функциональной нагрузки на контралатеральную почку вследствие ОНМ является фактором стресса для эпителиальных клеток почечных канальцев. Проведённое нами иммуногистохимическое исследование выявило молекулярно-биологические изменения в эпителии нефрона. Эти результаты взаимосвязаны с ранее полученными показателями морфологического исследования контралатеральной почки в динамике ОНМ [20]. В частности, в течение двух недель эксперимента не зарегистрировано изменений иммунофенотипа эпителия нефрона контралатеральной почки, в свою очередь морфологические изменения носят адаптивный характер, не выходя за рамки физиологической нормы с учётом увеличения нагрузки на компенсаторный орган. Данные иммуногистохимического исследования эпителиального фенотипа, а именно визуализация СК7 и чёткая экспрессия Е-кадгерина в эпителии канальцев нефрона на протяжении всех сроков эксперимента, подтверждают сохранение структурной целостности эпителиоцитов и межклеточной адгезии эпителиального пласта канальцевых структур, а следовательно, и поддержание эффективности, выполняемой ими функции. Основанием для этого вывода служат данные о важной роли мембранного белка Е-кадгерина в сохранении целостности и полярности почечного эпителия, а также в поддержании межклеточной адгезии во всех отделах

нефрона [21, 22]. В свою очередь эпителиальные кератины служат чувствительными индикаторами стресса, они обеспечивают структурную и механическую целостность эпителиоцитов, однако снижение их экспрессии увеличивает восприимчивость эпителия к повреждению, а их потеря считается характерным признаком ЭМП [23, 24]. Визуализация в компенсаторной почке двух высокоспецифичных эпителиальных маркеров позволяет говорить о сохранности эпителия нефрона в течение всего периода эксперимента и успешной физиологической адаптации органа к возросшей нагрузке.

Появление маркера мезенхимального фенотипа виментина к 21-м суткам ОНМ можно расценивать как начальный этап процесса перестройки цитоскелета эпителиальных клеток канальцев нефрона в ответ на увеличение нагрузки. Существует мнение, что даже незначительные изменения фенотипа эпителиальных клеток указывают на формирование процессов адаптации нефрона к сверхнагрузке, в том числе и через ЭМП. По утверждению Т. Seccia et al. экспрессия мезенхимальных белков в эпителии нефрона отражает стресс-устойчивость почки в условиях повышенной нагрузки и её способность продолжать поддерживать гомеостаз организма в целом [25]. Полученные нами результаты позволяют полагать, что при увеличении срока обструкции адаптационный резерв контралатеральной почки постепенно снижается и на фоне нарастания необратимых поражений обструктивной почки может значительно повыситься риск развития событий по негативному сценарию в контралатеральной почке [26].

### Заключение

Изучение фенотипа нефронов контралатеральной почки даёт более глубокое понимание молекулярных механизмов их адаптации к увеличившейся нагрузке в динамике ОНМ. Результаты экспериментальной работы показали необходимость дальнейших молекулярно-биологических исследований с целью улучшения диагностики и лечения обструктивных уропатий.

### ЛИТЕРАТУРА

1. Funahashi Y, Hattori R, Yamamoto T, Kamihira O, Moriya Y, Gotoh M. Change in contralateral renal parenchymal volume 1 week after unilateral nephrectomy. *Urology*. 2009;74(3):708-12. DOI: 10.1016/j.urology.2008.11.008
2. Funahashi Y, Hattori R, Yamamoto T, Aoki S, Majima T, Gotoh M. Renal parenchymal volume increases after contralateral nephrectomy: Assessment using three-dimensional ultrasonography. *International Journal of Urology*. 2011;18(12):857-60. DOI: 10.1111/j.1442-2042.2011.02864.x

### REFERENCES

1. Funahashi Y, Hattori R, Yamamoto T, Kamihira O, Moriya Y, Gotoh M. Change in contralateral renal parenchymal volume 1 week after unilateral nephrectomy. *Urology*. 2009;74(3):708-12. DOI: 10.1016/j.urology.2008.11.008
2. Funahashi Y, Hattori R, Yamamoto T, Aoki S, Majima T, Gotoh M. Renal parenchymal volume increases after contralateral nephrectomy: Assessment using three-dimensional ultrasonography. *International Journal of Urology*. 2011;18(12):857-60. DOI: 10.1111/j.1442-2042.2011.02864.x



3. Yang M, Gao F, Liu H, Pang H, Zuo YP, Yong T. Prospectively estimating the recoverability of renal function after relief of unilateral urinary obstruction by measurement of renal parenchymal volume. *Acad Radiol.* 2013;20(4):401-6. DOI: 10.1016/j.acra.2012.10.007
4. Евсеев С.В., Гусев А.А. Значение оценки почечной функции при почечно-клеточном раке. *Вестник урологии.* 2013;(3):39-53. DOI: 10.21886/2308-6424-2013-0-3-39-53
5. Li WQ, Dong ZQ, Zhou XB, Long B, Zhang LS, Yang J, Zhou XG, Zheng RP, Zhang J. Renovascular morphological changes in a rabbit model of hydronephrosis. *J Huazhong Univ Sci Technolog Med Sci.* 2014;34(4):575-81. DOI: 10.1007/s11596-014-1318-9
6. Li XD, Wu YP, Wei Y, Chen SH, Zheng QS, Cai H, Xue XY, Xu N. Predictors of Recoverability of Renal Function after Pyeloplasty in Adults with Ureteropelvic Junction Obstruction. *Urol Int.* 2018;100(2):209-215. DOI: 10.1159/000486425
7. Сиякова Л.А., Берников Е.В., Лоран О.Б. Функциональное состояние почек у больных, перенёсших гнойный пиелонефрит. *Вестник урологии.* 2018;6(4):49-59. DOI: 10.21886/2308-6424-2018-6-4-49-59
8. Kramann R, Kusaba T, Humphreys BD. Who regenerates the kidney tubule? *Nephrol. Dial. Transplant.* 2015; 30(6):903-910. DOI: 10.1093/ndt/gfu281
9. Chevalier RL. Counterbalance in functional adaptation to ureteral obstruction during development. *Pediatr Nephrol.* 1990;4(4):442-4. DOI: 10.1007/BF00862533
10. Springer A, Kratochwill K, Bergmeister H, Csaicsich D, Huber J, Mayer B, Mühlberger I, Stahlschmidt J, Subramaniam R, Aufricht C. A fetal sheep model for studying compensatory mechanisms in the healthy contralateral kidney after unilateral ureteral obstruction. *J Pediatr Urol.* 2015;11(6):352.e1-7. DOI: 10.1016/j.jpuro.2015.04.041
11. Chevalier RL, Forbes MS, Thornhill BA. Ureteral obstruction as a model of renal interstitial fibrosis and obstructive nephropathy. *Kidney Int.* 2009;75(11):1145-52. DOI: 10.1038/ki.2009.86
12. Choi SY, Yoo S, You D, Jeong IG, Song C, Hong B, Hong JH, Ahn H, Kim CS. Adaptive functional change of the contralateral kidney after partial nephrectomy. *Am J Physiol Renal Physiol.* 2017;313(2):192-8. DOI: 10.1152/ajprenal.00058.2017
13. Bianco M, Lopes JA, Beiral HV, Filho JD, Frankenfeld SP, Fortunato RS, Gattass CR, Vieyra A, Takiya CM. The contralateral kidney presents with impaired mitochondrial functions and disrupted redox homeostasis after 14 days of unilateral ureteral obstruction in mice. *PLoS One.* 2019;14(6). DOI: 10.1371/journal.pone.0218986
14. Cruz-Solbes A, Youker K. Epithelial to Mesenchymal Transition (EMT) and Endothelial to Mesenchymal Transition (EndMT): Role and Implications in Kidney Fibrosis. *Results Probl Cell Differ.* 2017;60:345-72. DOI: 10.1007/978-3-319-51436-9\_13
15. He J, Xu Y, Koya D, Kanasaki K. Role of the endothelial-to-mesenchymal transition in renal fibrosis of chronic kidney disease. *Clin Exp Nephrol.* 2013;17(4):488-97. DOI: 10.1007/s10157-013-0781-0
16. Jourde-Chiche N, Fakhouri F, Dou L, Bellien J, Burtsey S, Frimat M, Jarrot P-A, Kaplanski G, Quintrec M, Pernin V, Rigotherier C, Sallée M, Fremeaux-Bacchi V, Guerrot D, Roumenina L. Endothelium structure and function in kidney health and disease. *Nat Rev Nephrol.* 2019;15(2):87-108. DOI: 10.1038/s41581-018-0098-z
17. Utero AC, Benito-Martin A, Izquierdo MC, Sanchez-Niño MD, Sanz AB, Ramos AM, Berzal S, Ruiz-Ortega M, Egido J, Ortiz A. Unilateral ureteral obstruction: beyond obstruction. *Int Urol Nephrol.* 2014;46: 765-76. DOI: 10.1007/s11255-013-0520-1
3. Yang M, Gao F, Liu H, Pang H, Zuo YP, Yong T. Prospectively estimating the recoverability of renal function after relief of unilateral urinary obstruction by measurement of renal parenchymal volume. *Acad Radiol.* 2013;20(4):401-6. DOI: 10.1016/j.acra.2012.10.007
4. Evseev S.V., Gusev A.A. Value assessment of renal function in renal cell carcinoma. *Vestnik Urologii.* 2013;(3):39-53. (In Russ.). DOI: 10.21886/2308-6424-2013-0-3-39-53
5. Li WQ, Dong ZQ, Zhou XB, Long B, Zhang LS, Yang J, Zhou XG, Zheng RP, Zhang J. Renovascular morphological changes in a rabbit model of hydronephrosis. *J Huazhong Univ Sci Technolog Med Sci.* 2014;34(4):575-81. DOI: 10.1007/s11596-014-1318-9
6. Li XD, Wu YP, Wei Y, Chen SH, Zheng QS, Cai H, Xue XY, Xu N. Predictors of Recoverability of Renal Function after Pyeloplasty in Adults with Ureteropelvic Junction Obstruction. *Urol Int.* 2018;100(2):209-215. DOI: 10.1159/000486425
7. Sinyakova L.A., Bernikov E.V., Loran O.B. Kidneys functional state in patients suffered purulent pyelonephritis. *Vestnik Urologii.* 2018;6(4):49-59. (In Russ.). DOI: 10.21886/2308-6424-2018-6-4-49-59
8. Kramann R, Kusaba T, Humphreys BD. Who regenerates the kidney tubule? *Nephrol. Dial. Transplant.* 2015; 30(6):903-910. DOI: 10.1093/ndt/gfu281
9. Chevalier RL. Counterbalance in functional adaptation to ureteral obstruction during development. *Pediatr Nephrol.* 1990;4(4):442-4. DOI: 10.1007/BF00862533
10. Springer A, Kratochwill K, Bergmeister H, Csaicsich D, Huber J, Mayer B, Mühlberger I, Stahlschmidt J, Subramaniam R, Aufricht C. A fetal sheep model for studying compensatory mechanisms in the healthy contralateral kidney after unilateral ureteral obstruction. *J Pediatr Urol.* 2015;11(6):352.e1-7. DOI: 10.1016/j.jpuro.2015.04.041
11. Chevalier RL, Forbes MS, Thornhill BA. Ureteral obstruction as a model of renal interstitial fibrosis and obstructive nephropathy. *Kidney Int.* 2009;75(11):1145-52. DOI: 10.1038/ki.2009.86
12. Choi SY, Yoo S, You D, Jeong IG, Song C, Hong B, Hong JH, Ahn H, Kim CS. Adaptive functional change of the contralateral kidney after partial nephrectomy. *Am J Physiol Renal Physiol.* 2017;313(2):192-8. DOI: 10.1152/ajprenal.00058.2017
13. Bianco M, Lopes JA, Beiral HV, Filho JD, Frankenfeld SP, Fortunato RS, Gattass CR, Vieyra A, Takiya CM. The contralateral kidney presents with impaired mitochondrial functions and disrupted redox homeostasis after 14 days of unilateral ureteral obstruction in mice. *PLoS One.* 2019;14(6). DOI: 10.1371/journal.pone.0218986
14. Cruz-Solbes A, Youker K. Epithelial to Mesenchymal Transition (EMT) and Endothelial to Mesenchymal Transition (EndMT): Role and Implications in Kidney Fibrosis. *Results Probl Cell Differ.* 2017;60:345-72. DOI: 10.1007/978-3-319-51436-9\_13
15. He J, Xu Y, Koya D, Kanasaki K. Role of the endothelial-to-mesenchymal transition in renal fibrosis of chronic kidney disease. *Clin Exp Nephrol.* 2013;17(4):488-97. DOI: 10.1007/s10157-013-0781-0
16. Jourde-Chiche N, Fakhouri F, Dou L, Bellien J, Burtsey S, Frimat M, Jarrot P-A, Kaplanski G, Quintrec M, Pernin V, Rigotherier C, Sallée M, Fremeaux-Bacchi V, Guerrot D, Roumenina L. Endothelium structure and function in kidney health and disease. *Nat Rev Nephrol.* 2019;15(2):87-108. DOI: 10.1038/s41581-018-0098-z
17. Utero AC, Benito-Martin A, Izquierdo MC, Sanchez-Niño MD, Sanz AB, Ramos AM, Berzal S, Ruiz-Ortega M, Egido J, Ortiz A. Unilateral ureteral obstruction: beyond obstruction. *Int Urol Nephrol.* 2014;46: 765-76. DOI: 10.1007/s11255-013-0520-1

18. Martínez-Klimova E, Aparicio-Trejo O, Gómez-Sierra T, Jiménez-Urbe A, Bellido B, Pedraza-Chaverri J. Mitochondrial dysfunction and endoplasmic reticulum stress in the promotion of fibrosis in obstructive nephropathy induced by unilateral ureteral obstruction. *Biofactors*. 2020;46(5):716-33. DOI: 10.1002/biof.1673
19. Giamarellos-Bourboulis EJ, Adamis T, Laoutaris G, Sabracos L, Koussoulas V, Mouktaroudi M, Perrea D, Karayannacos PE, Giamarellou H. Immunomodulatory clarithromycin treatment of experimental sepsis and acute pyelonephritis caused by multidrug-resistant *Pseudomonas aeruginosa*. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. 2004;48(1):93-9. DOI: 10.1128/aac.48.1.93-99.2004
20. Акименко М.А., Тодоров С.С., Колмакова Т.С. Динамика морфологических адаптационно-компенсаторных изменений в ткани контралатеральной почки при обструкции мочеточников в эксперименте. *Нефрология*. 2017;21(5):80-4. DOI: 10.24884/1561-6274-2017-21-5-119-124
21. Terada N, Karim MR, Izawa T, Kuwamura M, Yamate J. Immunolocalization of  $\beta$ -catenin, E-cadherin and N-cadherin in neonate and adult rat kidney. *J Vet Med Sci*. 2017;79(11):1785-90. DOI: 10.1292/jvms.17-0439
22. Prozialeck WC, Lamar PC, Appelt DM. Differential expression of E-cadherin, N-cadherin and beta-catenin in proximal and distal segments of the rat nephron. *BMC Physiol*. 2004;4:10. DOI: 10.1186/1472-6793-4-10
23. Djudjaj, Papasotiriou M, Bülow RD, Wagnerova A, Lindenmeyer MT, Cohen CD, Strnad P, Goumenos DS, Floege J, Boor P. Keratins are novel markers of renal epithelial cell injury. *Kidney Int*. 2016;89(4):792-808. DOI: 10.1016/j.kint.2015.10.015
24. Snider NT. Kidney keratins: cytoskeletal stress responders with biomarker potential. *Kidney Int*. 2016;89(4):738-40. DOI: 10.1016/j.kint.2015.12.040
25. Seccia T, Caroccia B, Piazza M, Rossi GP. The Key Role of Epithelial to Mesenchymal Transition (EMT) in Hypertensive Kidney Disease. *Int J Mol Sci*. 2019;20(14):2-9. DOI: 10.3390/ijms20143567
26. Акименко М.А., Тодоров С.С., Колмакова Т.С. Динамика морфологических адаптационно-компенсаторных изменений в ткани почки при обструкции мочеточников в эксперименте. *Нефрология*. 2017;5:71-5. DOI: 10.24884/1561-6274-2017-21-5-71-75
18. Martínez-Klimova E, Aparicio-Trejo O, Gómez-Sierra T, Jiménez-Urbe A, Bellido B, Pedraza-Chaverri J. Mitochondrial dysfunction and endoplasmic reticulum stress in the promotion of fibrosis in obstructive nephropathy induced by unilateral ureteral obstruction. *Biofactors*. 2020;46(5):716-33. DOI: 10.1002/biof.1673
19. Giamarellos-Bourboulis EJ, Adamis T, Laoutaris G, Sabracos L, Koussoulas V, Mouktaroudi M, Perrea D, Karayannacos PE, Giamarellou H. Immunomodulatory clarithromycin treatment of experimental sepsis and acute pyelonephritis caused by multidrug-resistant *Pseudomonas aeruginosa*. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. 2004;48(1):93-9. DOI: 10.1128/aac.48.1.93-99.2004
20. Akimenko M.A., Todorov S.S., Kolmakova T.S. Dynamics of morphological adaptive-compensatory changes in the tissue of the contralateral kidney during ureteral obstruction in the experiment. *Nephrology*. 2017;21(5):80-4. (In Russ.). DOI: 10.24884/1561-6274-2017-21-5-119-124
21. Terada N, Karim MR, Izawa T, Kuwamura M, Yamate J. Immunolocalization of  $\beta$ -catenin, E-cadherin and N-cadherin in neonate and adult rat kidney. *J Vet Med Sci*. 2017;79(11):1785-90. DOI: 10.1292/jvms.17-0439
22. Prozialeck WC, Lamar PC, Appelt DM. Differential expression of E-cadherin, N-cadherin and beta-catenin in proximal and distal segments of the rat nephron. *BMC Physiol*. 2004;4:10. DOI: 10.1186/1472-6793-4-10
23. Djudjaj, Papasotiriou M, Bülow RD, Wagnerova A, Lindenmeyer MT, Cohen CD, Strnad P, Goumenos DS, Floege J, Boor P. Keratins are novel markers of renal epithelial cell injury. *Kidney Int*. 2016;89(4):792-808. DOI: 10.1016/j.kint.2015.10.015
24. Snider NT. Kidney keratins: cytoskeletal stress responders with biomarker potential. *Kidney Int*. 2016;89(4):738-40. DOI: 10.1016/j.kint.2015.12.040
25. Seccia T, Caroccia B, Piazza M, Rossi GP. The Key Role of Epithelial to Mesenchymal Transition (EMT) in Hypertensive Kidney Disease. *Int J Mol Sci*. 2019;20(14):2-9. DOI: 10.3390/ijms20143567
26. Akimenko MA, Todorov SS, Kolmakova TS. Dynamics of morphological adaptive-compensatory changes in kidney tissue during ureteral obstruction in experiment. *Nephrology*. 2017;5:71-5. (In Russ.). DOI: 10.24884/1561-6274-2017-21-5-71-75

## Сведения об авторах

**Марина Анатольевна Акименко** – аспирант кафедры медицинской биологии и генетики ФГБОУ ВО РостГМУ Минздрава России  
г. Ростов-на-Дону, Россия  
ORCID iD 0000-0001-8792-6911  
e-mail: akimenkoma@yandex.ru

**Ольга Владимировна Воронова** – ассистент кафедры судебной медицины ФГБОУ ВО ФГБОУ ВО РостГМУ Минздрава России  
г. Ростов-на-Дону, Россия  
ORCID iD 0000-0003-0542-6900  
e-mail: 9043401873@mail.ru

**Татьяна Сергеевна Колмакова** – докт. биол. наук, доцент; заведующая кафедрой медицинской биологии и генетики ФГБОУ ВО РостГМУ Минздрава России  
г. Ростов-на-Дону, Россия  
ORCID iD 0000-0002-1923-3168  
e-mail: tat\_kolmakova@mail.ru

## Information about the authors

**Marina A. Akimenko** – Postgraduate student, Dept. of Medical Biology and Genetics, Rostov State Medical University  
Rostov-on-Don, Russia  
ORCID iD 0000-0001-8792-6911  
e-mail: akimenkoma@yandex.ru

**Olga V. Voronova** – Assist.; Dept. of Forensic Medicine, Rostov State Medical University  
Rostov-on-Don, Russia  
ORCID iD 0000-0003-0542-6900  
e-mail: 9043401873@mail.ru

**Tatyana S. Kolmakova** – Dr.Sc.(Biol.), Assoc. Prof.; Head, Dept. of Medical Biology and Genetics, Rostov State Medical University  
Rostov-on-Don, Russia  
ORCID iD 0000-0002-1923-3168  
e-mail: tat\_kolmakova@mail.ru