

**ОБЗОР****УДК:** 616.61–004:616.62–008.22**МЕХАНИЗМЫ ПОВРЕЖДЕНИЯ ПОЧЕЧНОЙ ПАРЕНХИМЫ  
ПРИ РЕФЛЮКС-НЕФРОПАТИИ****Батюшин М.М.**

Кафедра внутренних болезней с основами физиотерапии №2,  
Проблемная научная лаборатория экспериментальной нефрологии  
ГБОУ ВПО РостГМУ Минздрава России, г.Ростов-на-Дону  
ФГАОУ ВПО «Южный федеральный университет»,  
Научно-исследовательский институт биологии

Адрес: 344022, г. Ростов-на-Дону, пер. Нахичеванский, 29, тел. (919)8704523  
Эл.почта: batjushin-m@rambler.ru

*В статье представлены пути патогенеза повреждения почечной ткани в результате везико-уретерального рефлюкса. Автором показана роль макрофагов и тканевых моноцитов в процессе воспалительного ремоделирования интерстициальной почечной ткани. Клеточные сигналы, воздействуя на интерстициальную ткань, активизируют пролиферацию фибробластов и приводят к увеличению интерстициального объема. Цитокины, такие как моноцитарный хемотаксический пептид-1, эпидермальный фактор роста, макрофагальный колониестимулирующий фактор, трансформирующий фактор роста  $\beta$  играют важную роль в процессах повреждения и перестройки почечной ткани. Инфекции мочевых путей приводят к выраженным медулярным почечным повреждениям путем воздействия токсинов и индуктивных эндогенных цитокинов.*

**Ключевые слова:** везико-уретеральный рефлюкс, рефлюкс-нефропатия, цитокины, повреждение почечной ткани, инфекция мочевых путей

**MECHANISMS OF RENAL SCARING FROM REFLUX-NEPHROPATHY****Batyushin M.M.**

Department of Internal Disease with Physiotherapy №2,  
Problematic Science Laboratory of Experimental Nephrology  
Rostov State Medical University, Rostov-on-Don  
South Federal University, Science Institution of Biology

*There is presentation of paths of the pathogenesis of renal scaring from vesico-ureteral reflux at this article. Author demonstrated the role of macrophage and tissue monocyte in process of the inflammatory remodeling of interstitial renal tissue. Different cell signals affects interstitial tissue and activates fibroblast ploliferation and interstitial volume increasing. Cytokines such us monocyte chemotactic peptide-1, epidermal growth factor, macrophage colony stimulating factor, transforming growth factor- $\beta$ 1 plays important role within process renal scaring and remodeling. Urinary tract infection causes expressed medullar renal scaring by toxins and inductive endogenic cytokines.*

**Key words:** vesico-ureteral reflux, reflux-nephropathy, cytokines, renal scaring, urinary tract infection

Термин «рефлюкс-нефропатия» был впервые употреблен Baily в 1973 году для обозначения поражения почечной паренхимы при везикоуретеральном рефлюксе (ВУР) и присоединяющейся инфекции мочевых путей [1]. Smellie J.M. и соавт. были одними из первых, кто описал почечное повреждение при ВУР [2]. До этого считалось, что причиной почечного повреждения является исключительно инфекция мочевых путей, присоединяющаяся при ВУР [3]. По данным диализных регистров примерно у 5-12% пациентов, получающих заместительную почечную терапию, причиной развития терминальной хронической почечной недостаточности явилась рефлюкс-нефропатия. Вместе с тем среди пациентов с рефлюкс-нефропатией удельный вес терминальной ХПН не велик и составляет 0,4-2% [4].

Развитие обструктивного процесса на уровне лоханки, мочеточника или нижних мочевых путей с сохранением оттока мочи на стороне повреждения сопровождается повышением давления в лоханке, лоханочно-почечным рефлюксом, приводящим к ремоделированию почки. Процесс паренхиматозного повреждения почек носит гуморальный и гемодинамический характер. При этом скорость развития и выраженность обструкции определяет преобладание одного из этих компонентов. Важным условием формирования почечного повреждения является наличие интрапе-

нального рефлюкса [5]. Также повышает риск развития почечного повреждения тяжесть течения рефлюксной болезни, т.е. выраженность рефлюкса [6, 7].

При проведении морфологического исследования почечной паренхимы патологические изменения квалифицируются как хронический тубулоинтерстициальный нефрит [8]. Классическую морфологическую картину «хронического пиелонефрита» описали по результатам исследования почек ста детей Weiss и Parker еще в 1939 году [9]. Она была представлена диффузной и очаговой лимфогистиоцитарной инфильтрацией с зонами интерстициального фиброза и атрофии канальцев. Такая же неспецифичная картина наблюдается и при рефлюкс-нефропатии.

На протяжении последних десятилетий исследователи все больше склоняются к мысли о роли тканевых макрофагов в развитии паренхиматозного повреждения при ВУР [10, 11]. Помимо визуализации макрофагального присутствия в интерстиции исследователями установлено наличие цитокинового обеспечения активности макрофагов при ВУР и обструктивных уропатиях. В частности, исследованы такие цитокины, как остеопонтин, моноцитарный хемотаксический пептид-1 (monocyte chemoattractant peptide-1 – MCP-1), эпидермальный фактор роста (epidermal growth factor – EGF), макрофагальный колониестимулирующий фактор (macrophage colony-stimulating factor –

M-CSF). Остеопонтин экспрессируется на поверхности различных клеток, в том числе и клеток проксимальных канальцев. Его активность сопровождается усилением макрофагальной инфильтрации и демонстрируется при различных тубулоинтерстициальных поражениях почек [12-14]. Имеются данные о генетической детерминации экспрессии остеопонтина. В частности Т-аллель и ТТ-полиморфизм гена остеопонтина ассоциируются с повышенным риском развития ВУР, рефлюкс-нефропатии и тяжести ее течения [15-19]. В исследовании Diamond J.R. и соавт. (1994) [20] было показано повышение экспрессии MCP-1 при двусторонней обструктивной уропатии у крыс, что сопровождалось ростом числа макрофагов в интерстиции. Повышение почечной экспрессии и экскреции с мочой MCP-1 коррелирует с выраженностью почечного повреждения и моноцитарной инфильтрации интерстиция при разных тубулоинтерстициальных нефритах [21]. EGF продуцируется клетками восходящего колена петли Генле и дистальных канальцев и является медиатором тубулогенеза и канальцевой регенерации после повреждения. Редукция экспрессии и мочевой экскреции EGF описана при остром и хроническом канальцевом повреждении, включая экспериментальную модель гидронефроза. Вместе с тем введение EGF при почечном повреждении уменьшает явления деструкции и акти-

визирует регенеративные процессы в канальцах [22, 23]. M-CSF является фактором дифференциации и пролиферации клеток системы мононуклеарных фагоцитов. Вместе с тем помимо костномозговых точек приложения M-CSF способен стимулировать миграцию макрофагов. Была также показана его способность влиять на развитие тубулоинтерстициального нефрита, протекающего с макрофагальной инфильтрацией интерстиция [24]. В исследовании Roll U. и соавт. (2002) [25] было показано повышение экспрессии в тубулоинтерстициальной ткани M-CSF у больных с рефлюкс-нефропатией. Таким образом, цитокиновое сопровождение макрофагальной реакции является существенным компонентом патогенеза тубулоинтерстициального повреждения, играя также самостоятельную (не опосредованную макрофагами) роль в формировании фиброза интерстициального пространства.

В качестве продуктов, обладающих провоспалительным и профибротическим действием, особое значение имеют трансформирующий фактор роста  $\beta$ , протеин 53, протеин 21, тканевой ингибитор протеиназы 1, NF $\kappa$ B, фактор некроза опухоли- $\alpha$  (ФНО- $\alpha$ ), ангиотензиноген, АТ II, эндотелин, ИЛ-1 $\alpha$ , ИЛ-6, ИЛ-8, трансформирующий фактор роста- $\beta$ 1 (transforming growth factor- $\beta$ 1 – TGF- $\beta$ 1) фактор активации тромбоцитов, остеопонтин и др. Повышение экспрессии генов этих цитокинов проис-

ходит при почечном повреждении, развиваемся как при ВУР, так и obstructивных уропатиях [26-28]. В частности, в исследовании Fidan K. и соавт. (2012) [29] показано влияние полиморфизмов генов ФНО- $\alpha$ , интерферона- $\gamma$  (ИФ- $\gamma$ ) и ИЛ-6 на риск развития почечного повреждения при ВУР.

TGF- $\beta$ 1 играет большую роль в производстве компонентов экстрацеллюлярного матрикса, в частности, приводит к повышению синтеза коллагена, фибронектина, протеогликанов и поверхностных клеточных интегринов [30]. TGF- $\beta$ 1 также снижает темпы деградации матриксных протеинов за счет подавления экспрессии протеаз и повышения продукции ингибиторов протеаз, таких как ингибитор активатора плазминогена (plasminogen activator inhibitor, type 1 – PAI-1), тканевой ингибитор металлопротеиназ (tissue inhibitor of matrix metalloproteinase – TIMP). У детей с первичным ВУР с ТТ-генотипом TGF- $\beta$ 1 наблюдается повышенный риск почечного повреждения, что свидетельствует о генетической детерминации данного процесса [31].

Эндотелин-1 является почечной изоформой эндотелина, продуцируемой мезангиальными клетками и клетками канальцевого эпителия. Эндотелин-1 модулирует сосудистый тонус, экстрацеллюлярный объем интерстиция, индуцирует пролиферацию гладкомышечных клеток сосудов и мезангиальных клеток, участвует в процессах со-

судистого ремоделирования, почечного фиброза и гломерулосклероза [32]. Повышение мочевого экскреции эндотелина-1 показано при прогрессирующей и терминальной почечной недостаточности как в исследованиях на человеке, так и лабораторных экспериментах на животных, в том числе и по причине рефлюкс-нефропатии [33, 34].

В патогенезе интерстициального повреждения важную роль играет уроэпителий. Повышенное давление мочи в чашечно-лоханочной системе, передающееся на пространство собирательных трубочек, воздействует на эпителиальную выстилку. Клетки эпителия способны выделять хемокины (ИЛ-5, эотаксин, эотаксин-2), активизирующие хемотаксис макрофагов и моноцитов, повышающих проницаемость сосудистой стенки. Развивается отек и макрофагальная инфильтрация слизистой, гиперплазия уроэпителия в зонах бародействия [35]. Помимо этого у некоторых больных в инфильтратах обнаруживаются эозинофилы. Предполагается, что эотаксины являются потенциальными хемотаксическими субстанциями для эозинофилов и тучных клеток [36, 37]. Важную роль в формировании обменных процессов на апикальных мембранах уроэпителия играет семейство белков – уроплакинов, состоящих из четырех типов. Уроплакины синтезируются уроэпителием, выстилающим преимущественно нижний мочевой тракт [38]. Эти белки соединяют-

ся, формируя на поверхности эпителия «уротелиальные бляшки» и покрывают апикальную поверхность всего мочевого эпителия [39, 40]. В исследованиях Ни Р. и соавт. (2000, 2002) [41, 42] было показано, что генетическая абляция уроплакина-III сопровождается развитием ВУР или гидронефроза у мышей. Однако данных о влиянии генетических дефектов уроплакинов на риск развития почечного повреждения при ВУР не получено. Вместе с тем, ослабление уроплакинового зонтика приводит к повышению проницаемости слизистой и снижению ее защитных свойств.

Важнейшим фактором почечного повреждения при ВУР является рецидивирующая инфекция мочевых путей. Микробное присутствие определяет прямое воздействие на слизистый слой, а также воздействие токсинов микроорганизмов. Помимо иммунного ответа, направленного на элиминацию микробного воздействия, цитокины, обильно выделяющиеся в процессе ответа (ИЛ-1, ИЛ-6, ИЛ-8, TNF, TGF и другие) оказывают влияние на интерстиций, способствуя его преобразованию в «поле военных действий» [7]. Воспалительное ремоделирование интерстиция заключается в повышении проницаемости сосудов, экссудации и гиперпродукции белков межтубулярного вещества, пролиферации фибробластов. В случае повторения эпизодов микробной атаки градус воспалительного ремоделирования постепенно смещается в сторону

процессов фиброобразования, более выраженного в мозговом слое почечной паренхимы, а именно в сосочковой области.

В микробно-опосредованном повреждении тубулоинтерстиция показана также роль Toll-like receptors (TLRs), являющихся сенсорами иммунной системы в распознавании патоген-ассоциированных молекулярных и тканевых сигналов повреждения, так называемых ассоциированных с повреждением молекулярных паттернов (damage-associated molecular patterns – DAMPs) [43]. Активация TLRs индуцирует провоспалительный каскад с экспрессией в конечном итоге гена NF-κB [44]. Более того, активация внутриклеточных сенсоров, таких как NOD-like рецепторов, приводит к конвертированию прокаспазы-1 в каспазу-1 и стимуляцией секреции ИЛ-1β, ИЛ-18 и ИЛ-33 [45]. В процессе фиброобразования в почке принимают участие TLR-2, TLR-4 и TLR-9 [46-48]. Велика роль металлопротеиназ и их тканевых ингибиторов в формировании экстрацеллюлярного матрикса. Наиболее исследован тканевой ингибитор металлопротеиназы 3 (tissue inhibitor of metalloproteinase – TIMP3), присутствие которого в почках определяет активность почечных металлопротеиназ. В эксперименте показана роль TIMP3 в формировании возрастного тубулоинтерстициального фиброза, фиброза при обструктивной уропатии и рефлюкс-нефропатии [49].

У нокаутированных мышей TIMP3 наблюдается активация синтеза коллагена 1 типа, фибробластов, явления тубулярной атрофии, сосудистого ремоделирования на фоне повышения активности металлопротеиназы 2 и 9 типов [49].

Таким образом, формирование почечного повреждения при ВУР является следствием сложного многокомпонентного процесса, в основе которого лежит

реакция интерстициальной ткани на компрессионное воздействие и микробную агрессию. В развитии реакции принимают участие как клеточные, так и гуморальные звенья неспецифического ответа, активизирующие процессы репарации и фиброобразования. В конечном итоге фиброобразование становится преобладающим компонентом реакции, сопровождая процесс угасания почечной функции.

— ✦ —

## ЛИТЕРАТУРА

1. Baily, R.R. The relationship of vesicoureteric reflux to urinary tract infection and chronic pyelonephritis-reflux nephropathy / R.R. Baily // Clin. Nephrol. – 1973. – №1. – P.132-136.
2. Vesicoureteric reflux and renal scarring / J.M. Smellie, D. Edwards, N. Hunter et al. // Kidney Int. – 1975. – Vol.8. – P.65-72.
3. Hodson, C.J. Chronic pyelonephritis and vesicoureteric reflux / C.J. Hodson, D. Edwards // Clin. Radiol. – 1960. – Vol.11. – P.219-231.
4. Stefanidis, C.J. Reflux nephropathy in children / C.J. Stefanidis // Clin. Nephrol. – 2001. – Vol.16. – P.117-119.
5. Olbing, H. Vesico-uretero-renal reflux and the kidney / H. Olbing // Pediatric Nephrology. – 1987. – Vol.1. – P.638-646.
6. Clinical course of 735 children and adolescents with primary vesicoureteral reflux / J.M. Silva et al. // Pediatr. Nephrol. – 2006. – Vol.21. – P.981-988.
7. Gargollo, P.C. Therapy Insight: what nephrologists need to know about primary vesicoureteral reflux / P.C. Gargollo, D.A. Diamond // Nature clinical practice nephrology. – 2007. – Vol.3. – №10. – P.551-564.
8. Ureteral obstruction in neonatal mice elicits segment-specific tubular cell responses leading to nephron loss / F. Cachat, B. Lange-Sperandio, A.Y. Chang et al. // Kidney Int. – 2003. – Vol.63. – №2. – P.564-575.
9. Weiss, S. Pyelonephritis: its relation to vascular lesions and to arterial hypertension / S. Weiss, F. Parker // Medicine (Baltimore). – 1939. – Vol.18. – P.221-315.
10. Segerer, S. Chemokines, chemokine receptors, and renal disease: from basic science to pathophysiologic and therapeutic studies / S. Segerer, P.J. Nelson, D. Schlondorff // J. Am. Soc. Nephrol. – 2000. – Vol.11. – P.152-176.
11. Renal Scarring and Osteopontin Gene C/T Polymorphism in Children

With Primary Vesicoureteral Reflux / H. Erdogan, S. Mir, A. Berdeli, N. Aksu // *Indian Pediatrics*. – 2012. – Vol.49. – P.311-313.

12. Cellular proliferation and macrophage influx precede interstitial fibrosis in cyclosporine nephrotoxicity / B.A. Young, E.A. Burdman, R.J. Johnson et al. // *Kidney Int*. 1995. – V. 48. – P. 439-448.

13. Osteopontin overproduction is associated with progression of glomerular fibrosis in a rat model of antiglomerular basement membrane glomerulonephritis / J. Merszei, J. Wu, L. Torres et al. // *Am. J. Nephrol.* – 2010. – Vol.32. – P.262-271.

14. Blockade of osteopontin inhibits glomerular fibrosis in a model of antiglomerular basement membrane glomerulonephritis / C. Zhou, J. Wu, L. Torres et al. // *Am. J. Nephrol.* – 2010. – Vol.32. – P.324-331.

15. An osteopontin (SPP1) polymorphism is associated with systemic lupus erythematosus / A.C. Forton, M.A. Petri, D. Goldman, K.E. Sullivan // *Hum. Mutat.* – 2002. – Vol.19. – P.459.

16. Osteopontin gene and clinical severity of multiple sclerosis / A.E. Hensiek, R. Roxburgh, M. Meranian et al. // *J. Neurol.* – 2003. – Vol.250. – P.943-950.

17. Eta-1/osteopontin genetic polymorphism and primary biliary cirrhosis / K. Kikuchi, A. Tanaka, H. Miyakawa et al. // *Hepatol. Res.* – 2003. – Vol.26. – P.87-90.

18. Genetic polymorphisms of osteopontin in association with multiple sclerosis in Japanese patients / M. Nino, S. Kikuchi, T. Fukazawa et al. // *J. Neuroimmunol.* – 2003. – Vol.136. – P.125-129.

19. Genetic polymorphisms in promoter region of osteopontin gene may be a marker reflecting hepatitis activity in chronic hepatitis C patients / S. Mochida, M. Hashimoto, A. Matsui et al. // *Biochem. Biophys. Res. Commun.* – 2004. – Vol.313. – P.1079-1085.

20. Macrophages, monocyte chemoattractant peptide-1 and TGF- $\beta$ 1 in experimental hydronephrosis / J.R. Diamond, D. Kees-Folts, G. Ding et al. // *Am. J. Physiol.* – 1994. – Vol.266. – P.926-933.

21. Monocyte chemotactic peptide-1 expression in acute and chronic human nephritides: A pathogenetic role in interstitial monocytes recruitment / G. Grandaliano, L. Gesualdo, E. Ranieri et al. // *J. Am. Soc. Nephrol.* – 1996. – Vol.7. – P.906-913.

22. Kennedy, W.A. Epidermal growth factor suppresses renal tubular apoptosis following ureteral obstruction / W.A. Kennedy, R. Buttyan, E. Garcia-Montes // *Urology*. – 1997. – Vol.49. – P.973-980.

23. Obstructive nephropathy in the neonatal rat is attenuated by epidermal growth factor / R.L. Chevalier, S. Goyal, J.T. Wolstenholme, B.A. Thornhill // *Kidney Int.* – 1998. – Vol.54. – P.38-47.

24. Glomerular expression of macrophage colony-stimulating factor in pa-

tients with various forms of glomerulonephritis / M. Matsuda, K. Shikata, H. Makino et al. // *Lab. Invest.* – 1996. – Vol.75. – P.403-412.

25. Roll, U. Nitric oxide, enhanced by macrophage-colony stimulating factor, mediates renal damage in reflux nephropathy / U. Roll, H. Shima, P. Puri // *Kidney Int.* – 2002. – Vol.62. – P.507-513.

26. Interleukin-1 alpha and interleukin-1 receptor antagonist in the urine of children with acute pyelonephritis and relation to renal scarring / K. Tullus, R. Escobar-Billing, O. Fituri et al. // *Acta Paediatr.* – 1996. – Vol.85. – P.158-162.

27. Cytokine gene expression during experimental *Escherichia coli* pyelonephritis in mice / A. Khalil, A. Brauner, M. Bakhiet et al // *J. Urol.* – 1997. – Vol.158. – P.1576–1580.

28. Interleukin-6 and interleukin-8 levels in the urine of children with renal scarring / D. Tramma, M. Hatzistylianou, G. Gerasimou, V. Lafazanis // *Pediatr. Nephrol.* – 2012. – Vol.27. – №9. – P.1525-1530.

29. Fidan, K. The association of cytokine gene polymorphism with reflux nephropathy / K. Fidan, S. Gonen, O. Soylemezoglu // *J. Pediatr. Urol.* – 2012. – Vol.17. – P.37-39.

30. Role of TGF-1 in renal parenchymal scarring following childhood urinary tract infection / S.A. Cotton, R.A. Gbadegesin, S. Williams et al. // *Kidney Int.* – 2002. – Vol.61. – P.61-67.

31. Significance of the tissue kallikrein promoter and transforming growth factor-b1 polymorphisms with renal progression in children with vesicoureteral reflux / G.J. Lee-Chen, K.P. Liu, Y.C. Lai et al. // *Kidney Int.* – 2004. – Vol.65. – P.1467-1472.

32. Urinary endothelin-1 excretion according to morpho-functional damage lateralization in reflux nephropathy / C. Olianti, A. Imperiale, M. Materassi et al. // *Nephrol. Dial. Transplant.* – 2004. – Vol.19. – P.1774-1778.

33. Benigni, A. Endothelin antagonists in renal disease / A. Benigni // *Kidney Int.* – 2000. – Vol.57. – P.1778-1794.

34. Renal endothelin ETA/ETB receptor imbalance differentiates salt-sensitive from salt-resistant spontaneous hypertension / L. Rothermund, S. Luckert, P. Kobmehl et al. // *Hypertension.* – 2002. – Vol.40. – P.67-73.

35. Intrinsic expression of Th2 cytokines in urothelium of congenital ureteropelvic junction obstruction / Y.Y. Chiou, C.C. Shieh, H.L. Cheng, M.J. Tang // *Kidney Int.* – 2005. – Vol.67. – P.638-646.

36. Gutierrez-Ramos, J.C. Eotaxin: From eosinophilic chemokine to a major regulator of allergic reactions / J.C. Gutierrez-Ramos, C. Lloyd, J.A. Gonzalo // *Immunol. Today.* – 1999. – Vol.20. – P.500-504.

37. T helper cell type 2 cytokine-mediated comitogenic responses and CCR3 expression during differentiation of hu-



man mast cells in vitro / H. Ochi, W.M. Hirani, Q. Yuan et al. // *J. Exp. Med.* – 1999. – Vol.190. – P.267-280.

38. Lack of major involvement of human uroplakin genes in vesicoureteral reflux: Implications for disease heterogeneity / S. Jiang, J. Gitlin, F.F. Deng et al. // *Kidney Int.* – 2004. – Vol.66. – P.10-19.

39. Structural basis of urothelial permeability barrier function as revealed by cryo-EM studies of the 16 nm uroplakin particle / G. Min, G. Zhou, M. Schapira et al. // *J. Cell Sci.* – 2003. – Vol.116. – P.4087-4094.

40. Oostergetel, G.T. Structure of the major membrane protein complex from urinary bladder epithelial cells by cryo-electron crystallography / G.T. Oostergetel, W. Keegstra, A. Brisson // *J. Mol. Biol.* – 2001. – Vol.314. – P.245-252.

41. Ablation of uroplakin III gene results in small urothelial plaques, urothelial leakage, and vesicoureteral reflux / P. Hu, F.M. Deng, F.X. Liang et al. // *J. Cell Biol.* – 2000. – Vol.151. – P.961-972.

42. Role of membrane proteins in permeability barrier function: Uroplakin ablation elevates urothelial permeability / P. Hu, S. Meyers, F.X. Liang et al. // *Am. J. Renal Physiol.* – 2002. – Vol.283. – P.1200-1207.

43. Pivotal Role of Toll-Like Receptors 2 and 4, Its Adaptor Molecule MyD88, and Inflammasome Complex in

Experimental Tubule-Interstitial Nephritis / M. Correa-Costa, T.T. Braga, P. Semedo et al. // *PLoS One.* – 2011. – Vol.6. – №12. – P.290-294.

44. Anders, H.J. Signaling danger: toll-like receptors and their potential roles in kidney disease / H.J. Anders, B. Banas, D. Schlondorff // *J. Am. Soc. Nephrol.* – 2004. – Vol.15. – P.854-867.

45. The inflammasome: a caspase-1-activation platform that regulates immune responses and disease pathogenesis / L. Franchi, T. Eigenbrod, R. Munoz-Planillo, G. Nunez // *Nat. Immunol.* – 2009. – Vol.10. – P.241-247.

46. Activation of toll-like receptor-9 induces progression of renal disease in MRL-Fas(lpr) mice / H.J. Anders, V. Vielhauer, V. Eis et al. // *FASEB J.* – 2004. – Vol.18. – P.534-536.

47. The role of Toll-like receptor 2 in inflammation and fibrosis during progressive renal injury / J.C. Leemans, L.M. Butter, W.P. Pulskens et al. // *PLoS One.* – 2009. – Vol.4. – P.570-574.

48. TLR4 promotes fibrosis but attenuates tubular damage in progressive renal injury / W.P. Pulskens, E. Rampantelli, G.J. Teske et al. // *J. Am. Soc. Nephrol.* – 2010. – Vol.21. – P.1299-1308.

49. Loss of TIMP3 Enhances Interstitial Nephritis and Fibrosis / Z. Kassiri, G.Y. Oudit, V. Kandalam et al. // *JASN.* – 2009. – Vol.20. – №6. – P.1223-1235.