

Окислительный стресс и его участие в развитии и течении болезней мочевой системы у детей

Е.М. Плешкова

Смоленская государственная медицинская академия

Oxidative stress and its involvement in the development and course of urinary system diseases in children

E.M. Pleshkova

Smolensk State Medical Academy

Представлены данные о свободнорадикальном окислении как об универсальном физиологическом процессе, протекающем в клетке. В условиях нормы при низких концентрациях активных форм кислорода и под контролем антиоксидантной системы он участвует в регуляции сосудистого тонуса, иммунной защиты и выполняют роль вторичных посредников для передачи сигналов через клеточную мембрану. При болезнях мочевой системы развивается окислительный стресс. Показано, что активные формы кислорода участвуют в регуляции метаболизма внеклеточного матрикса, апоптоза, способствуя развитию нефросклероза, прогрессированию хронической болезни почек. Многие аспекты свободнорадикальных реакций при болезнях мочевой системы у детей требуют продолжения изучения с использованием современных методов прямого контроля. Необходима дальнейшая разработка новых подходов к комплексному лечению болезней мочевой системы у детей с применением препаратов с антиоксидантным действием.

Ключевые слова: дети, окислительный стресс, активные формы кислорода, апоптоз, нефросклероз, болезни мочевой системы.

The paper presents data on free radical oxidation as a universal physiological process in the cell. In health, at the low concentrations of reactive oxygen species under the control of the antioxidant system, these are involved in the regulation of vascular tone and immune defense and act as second messengers to transmit signals across the cell membrane. Urinary system diseases develop oxidative stress. The reactive oxygen species are shown to be involved in the regulation of extracellular matrix metabolism, apoptosis, by contributing to the development of nephrosclerosis and the progression of chronic kidney disease. Many aspects of free radical reactions in urinary system diseases in children require that they should be investigated using current direct control methods. There is a need for further development of new approaches to combination treatment using antioxidant agents in children with for urinary system diseases.

Key words: children, oxidative stress, reactive oxygen species, apoptosis, nephrosclerosis, urinary system diseases.

Окислительный стресс — понятие и характеристика

Первоначально патологический дисбаланс в пользу избыточного производства активных форм кислорода назывался окислительным стрессом [1]. К настоящему времени окислительный стресс определяют как состояние дисбаланса между наличием в биологической системе антиоксидантов и оксидантов в сторону преобладания последних, что приводит к повреждению клетки [2, 3].

Активные формы кислорода, образующиеся в качестве побочных продуктов нормального клеточного метаболизма в дыхательной цепи митохондрий, а также других цитоплазматических реакций, не повреждают клетки. В условиях физиологической нормы они при низких местных концентрациях

и под контролем антиоксидантной системы участвуют в регуляции сосудистого тонуса, иммунной защиты и выполняют роль вторичных посредников (messengers) для передачи сигналов через клеточную мембрану. Баланс между производством активных форм кислорода и их удалением антиокислительными системами описывают как «окислительно-восстановительное состояние клетки» (редокс-потенциал). Сбалансированное состояние между скоростью образования активных форм кислорода, их нейтрализацией и устранением окисленных продуктов необходимо для поддержания структуры и функциональной активности любых клеток. Активные формы кислорода выполняют киллерные (физиологические) функции, обеспечивая микробный потенциал клетки [4].

Активные формы кислорода являются свободными радикалами, которые представляют собой высокореактивные молекулы, содержащие один или несколько неспаренных электронов на атомной или молекулярной орбитали, такие как супероксид-

© Е.М. Плешкова, 2014

Ros Vestn Perinatol Pediat 2014; 5:9–14

Адрес для корреспонденции: Плешкова Елена Михайловна — к.м.н., доц. каф. педиатрии факультета повышения квалификации и последипломного образования Смоленской государственной медицинской академии 214019 Смоленск, ул. Крупской, д. 28

ный анион-радикал ($O_2^{\cdot-}$), гидроксильный радикал ($OH^{\cdot}$), перекись водорода (H_2O_2), синглетный кислород (1O_2), гипогалоиды (окисленные галогены) — $HOCl$, $HOBr$, HOI , пероксильный (алкилдиксильный) ($RO_2^{\cdot}$) и алкоксильный ($RO^{\cdot}$) радикалы, оксид азота ($NO^{\cdot}$), пероксинитрит ($ONOO^-$). Производство одного свободного радикала может привести к дальнейшему образованию радикалов с помощью последовательных цепных реакций [5].

Пусковым моментом, способствующим развитию свободнорадикального окисления, является образование супероксид-анион-радикала ($O_2^{\cdot-}$), который атакует липидную основу клеточной мембраны, образуя при этом перекисные соединения. Поэтому первоначально весь процесс получил название «перекисное окисление липидов» [6]. Токсическое действие активных форм кислорода проявляется при окислительном стрессе, который сопровождается интенсификацией свободнорадикальных процессов и снижением активности антиоксидантной защиты в тканях [6]. Уровень активных форм кислорода, превышающий защитные возможности клетки, вызывает серьезные клеточные нарушения путем повреждения ДНК, белков, углеводов и липидов [2, 3, 6]. Кроме того, образование активных форм кислорода сопровождается высвобождением провоспалительных цитокинов, что в свою очередь усиливает выработку оксидантов [7].

Особо важное значение перекисного окисления липидов для организма заключается в обновлении мембран клеток и поддержании посредством этого структурного гомеостаза [5].

Существуют различные методы исследований свободнорадикального окисления и антиоксидантной системы. К прямым методам относятся электронный парамагнитный резонанс и хемилюминесценция, позволяющие определять образующиеся радикальные соединения. Химическими методами определяют продукты свободнорадикального окисления липидов, образующихся на разных его стадиях (первичные: гидроперекиси липидов, диеновые конъюгаты; вторичные: малоновый диальдегид; конечные: шиффовы основания), а также белков (определение карбонильных производных в тканях, в плазме крови, суммарный уровень продуктов окисления белков, AOPP). Биохимические методы используют для определения в биологических средах активности ферментных (супероксиддисмутаза, каталаза, глутатионпероксидаза) и неферментных (витамины А, Е, С, сульфгидрильные группы, фракции глутатиона) компонентов антиоксидантной системы [6, 8]. Перспективным способом изучения процессов свободнорадикального окисления являются прямые методы.

Окислительный стресс и его участие в развитии и течении болезней мочевой системы у детей

Одной из актуальных, социально значимых про-

блем современной нефрологии и педиатрии остаются болезни мочевой системы у детей [9, 10]. Об этом свидетельствуют значительный рост заболеваемости болезнью мочевой системы за последнее пятилетие [11], трудности диагностики [12–14], тенденция к хронизации воспалительного процесса и стертость клинической картины [15, 16], а также рост врожденных аномалий развития мочевой системы [17]. Увеличение заболеваемости хроническими болезнями почек уже в детском возрасте в настоящее время представляет собой проблему здравоохранения в целом, так как хронические болезни почек — независимый фактор риска развития сердечно-сосудистых заболеваний, являющихся причиной смерти у пациентов с указанными болезнями в 10–20 раз чаще, чем в популяции в целом [18].

В ряде исследований показано, что усиление свободнорадикальных процессов и развитие окислительного стресса служит одним из патогенетических звеньев болезней мочевой системы. Установлена патогенетическая роль повреждения липидного компонента мембран эпителия почечной ткани в формировании дисметаболической нефропатии, нефролитиаза, тубулоинтерстициального нефрита, пиелонефрита [19–23]. Основным процессом, приводящим к деструкции мембран, являются значительная активация перекисного окисления липидов и снижение содержания антиоксидантов в крови. В связи с этим наряду с общепризнанным медикаментозным лечением патогенетически оправдано назначение антиоксидантов в период стихания обострения заболевания.

Особую опасность неконтролируемое перекисное окисление липидов представляет для детей, механизмы антиоксидантной защиты у которых несовершенны [24].

При изучении динамики окислительного стресса у детей с болезнями мочевой системы более выраженные изменения были выявлены в моче при почечной недостаточности и гломерулонефрите, менее выраженные — при пиелонефрите и инфекциях нижних мочевых путей. Так, хемилюминесценция мочи при гломерулонефрите увеличивалась в 5 раз, при почечной недостаточности — в 6 раз, при пиелонефрите и инфекциях нижних мочевых путей — в 3 раза. Общая антиокислительная активность мочи уменьшалась при гломерулонефрите в 18 раз, пиелонефрите — в 12 раз, почечной недостаточности — в 1,5 раза, инфекциях нижних мочевых путей — в 4 раза. В крови выявлено большее увеличение уровня конъюгированных диенов при гломерулонефрите и почечной недостаточности. При определении концентрации тиобарбитуровой кислоты в моче обнаружено ее повышение в 7 раз при гломерулонефрите, в 2 раза — при пиелонефрите, в 1,5 раза — при почечной недостаточности, почти в 3 раза — при инфекциях нижних

мочевых путей [23]. Экспериментальные данные подтверждают, что продукты перекисного окисления липидов, интенсивность хемилюминесценции и общая антиоксидантная емкость в сочетании с клиническими симптомами являются хорошим тестом для оценки динамики окислительного стресса и маркерами интоксикации у детей с болезнями почек. По мнению авторов, эти данные могут быть полезны для оптимизации комплексной и эффективной антиоксидантной терапии у детей с заболеваниями почек [23].

В исследовании М. Bulbul, А. Oneg (2008) у детей с острым гломерулонефритом в активную стадию в сыворотке крови выявлено значимое увеличение концентрации малонового диальдегида в сравнении с контрольной группой, однако не установлено существенных различий в антиоксидантной защите по уровню супероксиддисмутазы. В стадии ремиссии уровень малонового диальдегида и супероксиддисмутазы не различался от значений контрольной группы. Не выявлено зависимости показателей малонового диальдегида и супероксиддисмутазы от скорости клубочковой фильтрации в активную стадию заболевания ($p > 0,05$). По мнению авторов, окислительный стресс играет важную роль в патогенезе острого гломерулонефрита и не связан с функциями почек. Авторы считают, что необходимы дальнейшие исследования, чтобы определить значимость окислительного стресса и показания для назначения антиоксидантов при других гломерулопатиях [25].

У детей в возрасте 6—17 лет с хроническим пиелонефритом на фоне врожденных пороков развития органов мочевой системы в сыворотке крови и моче в стадии обострения наблюдалась значительная активизация процессов свободнорадикального окисления при сравнении с контрольной группой. В стадии ремиссии показатели свободнорадикального статуса сыворотки крови и мочи снижались по отношению к аналогичным показателям в стадии обострения, но были увеличенными по отношению к контрольным значениям [26]. Для интегральной оценки процессов свободнорадикального окисления использовали метод хемилюминесценции. Как установлено в клинико-экспериментальных исследованиях, декомпенсированная активация свободнорадикального окисления способствует ишемизации почечной паренхимы [27—29], усилению тубулоинтерстициального повреждения, апоптозу и гипотрофии эпителия канальцев, гломерулярного аппарата почек, в итоге прогрессированию хронических болезней почек [29, 30]. С учетом этого авторы указывают на необходимость включения антиоксидантных препаратов в комплекс противовоспалительной и противорецидивной терапии микробно-воспалительного процесса у детей с врожденными пороками развития органов мочевой системы.

Выраженный окислительный стресс развивается

и у взрослых, и у детей с хроническими болезнями почек как в додиализных стадиях, так и на диализе, что привело к увеличению летальности в этой группе пациентов. У детей с хронической почечной недостаточностью, находящихся на перитонеальном диализе, установлены активация перекисного окисления липидов и выраженное снижение активности ферментативной антиоксидантной защиты, а также неферментативной: низкий уровень витаминов А, Е, С в плазме крови [31, 32]. Низкий уровень этих витаминов в плазме крови со снижающейся активностью восстановленного глутатиона может способствовать увеличению окислительного стресса у детей с хронической болезнью почек, находящихся на перитонеальном диализе [32].

Апоптоз и фиброз почек являются неизбежным результатом прогрессирования хронических болезней почек, в структуре которых врожденные обструктивные уропатии служат основной причиной терминальной хронической почечной недостаточности у детей и взрослых [33]. Макрофаги и миофибробласты поврежденных тубулярных клеток выделяют активные формы кислорода, цитокины и факторы роста, которые способствуют развитию воспаления в почках, запускают апоптоз тубулярных клеток, активируют металлопротеиназы с последующим накоплением внеклеточного матрикса и сморщиванием ткани [33—37].

Роль окислительного стресса в патогенезе хронической болезни почек была показана в различных экспериментальных моделях, включая диабетическую нефропатию, пролиферативный гломерулонефрит, IgA-нефропатию, ренальную гипертензию, фиброз, обусловленный транзиторным ишемическим повреждением, обструкцией мочеточника [37]. Индуцированные активными формами кислорода фиброгенные ответы включают различные функции клеток, такие как гипертрофия, миграция, пролиферация, апоптоз и регулирование внеклеточного матрикса [38, 39]. Показано, что активные формы кислорода непосредственно связаны с дифференцировкой фибробластов в α -гладкомышечному актину, экспрессируемому миофибробластами [40].

Активные формы кислорода образуются в результате одноэлектронного восстановления кислорода, как правило, неферментативным и ферментативным (ксантиноксидаза, миелопероксидаза, оксидазы митохондрий, липоксигеназа и никотинамидадениндинуклеотидфосфат оксидаза — NADPH оксидаза) путями [6, 41]. NADPH оксидаза является основным источником ферментов для генерации активных форм кислорода в фиброзной болезни и в настоящее время признана ключевым посредником клеточной пролиферации и накопления внеклеточного матрикса при заболеваниях почек [41]. Этот фермент является мультикомпонентным. Первоначально NADPH оксидаза была обнаружена в нейтрофилах, где она

играет важную роль защиты от бактерий, производя супероксид-анион ($O_2^{\cdot-}$) через электронный транспорт, обеспечивая кислородзависимый фагоцитоз [42]. NADPH оксидазный комплекс состоит из пяти субъединиц, содержащих ассоциированные с мембранами протеины: $p22^{phox}$, $gp91^{phox}$ субъединицы и, по крайней мере, четыре цитозольные субъединицы: $p47^{phox}$, $p67^{phox}$, $p40^{phox}$ и малые GTPase Rac [42].

В настоящее время во многих клетках выявлен NADPH оксидазоподобный комплекс, не связанный с фагоцитозом [6]. Особенностью нефагоцитарного NADPH оксидазного комплекса является в основном отсутствие большой субъединицы $gp91^{phox}$, гомологом которой являются Nox-изоформы. Белки Nox были найдены в почечных клетках, таких как мезангиальные, клетки почечных канальцев, сосудистые гладкомышечные, эндотелиальные клетки, фибробласты и подоциты [41]. На сегодняшний день семейство Nox включает в себя семь членов: Nox 1–5 и состоящие из двух частей оксидазы Duoх 1 и 2. По крайней мере три различные изоформы Nox были обнаружены в коре почек: Nox 4, Nox 2 и Nox 1 [43]. Форма Nox 4 является наиболее распространенной и преимущественно локализована в клетках почечных канальцев, но также находится в мезангиальных клетках клубочка на более низких уровнях. Все члены семейства Nox являются трансмембранными белками, которые транспортируют электроны через биологические мембраны для восстановления кислорода до супероксида [41].

Показано, что трансформирующий фактор роста β_1 [29], фактор некроза опухоли- α [44], полученный из тромбоцитов фактор роста [41], ангиотензин II [41], гипергликемия [45], инсулин [46], окисленные липопротеиды низкой плотности [41] и альбумин [47] изменяют активность или экспрессию Nox белков и в конечном итоге активизируют выработку активных форм кислорода в клетках почек. Исследования показали, что индуцированные ангиотензином II активные формы кислорода в мезангиальных клетках, действуя через Nox 4, активируют ERK1/ERK2, Рук-2/Src/PDK-1, Akt/PKB и/или $p70^{S6K}$ пути, приводящие к гипертрофии клеток и увеличению синтеза белка и/или фибронектина [41]. В проксимальных тубулярных клетках ангиотензин II увеличивает экспрессию $p27^{Kip1}$ через АФК-зависимый механизм, который приводит к тубулярной гипертрофии [48]. С угнетением активации ангиотензина II связывают антисклеротическое действие таких гипотензивных препаратов, как ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, блокаторы рецепторов ангиотензина II, в профилактике хронической почечной недостаточности [49].

Опосредованный ангиотензином II апоптоз тубулярных эпителиальных клеток осуществляется путем повышения образования активных форм кис-

лорода [50]. Последние повреждают белки, липиды, углеводы и нуклеиновые кислоты, что приводит к накоплению продуктов их окисления [51]. Показана причинно-следственная связь между накоплением AOPPs и поражением почек. AOPPs вызывают дисфункцию эндотелия и гладких мышечных клеток [52], стимулируют уменьшение подоцитов и апоптоз [53], увеличивают экспрессию фибронектина и коллагена IV в мезангиальных клетках [54]. AOPPs являются не только маркером окислительного стресса в поврежденной почке, но и новым классом почечных патогенных медиаторов. AOPPs повышают экспрессию почти всех компонентов ренин-ангиотензиновой системы в клетках почечных канальцев, которые, в свою очередь, активируют внутрипочечную ренин-ангиотензиновую систему [47].

Установлено, что AOPPs способны усиливать почечную экспрессию провоспалительных цитокинов и активировать NF- κ B передачу сигналов, их повреждающие эффекты опосредуются через стимуляцию редокс-чувствительного пути. AOPPs активируют NADPH оксидазу, что приводит к избыточному образованию внутриклеточного супероксида в различных почечных клетках, включая подоциты, эндотелиальные, мезангиальные и тубулярные эпителиальные клетки [47, 52–54].

В связи с критической ролью NADPH оксидазы в редокс-опосредованном повреждении почек было создано несколько ингибиторов для подавления указанного фермента. Были разработаны относительно специфические ингибиторы NADPH оксидазы, такие как апоцинин, DPI, $gp91^{ds}$, и $gp91^{ds}$ -tat [55]. Окислительно-восстановительные механизмы занимают важное место в прогрессировании хронических болезней почек. Целевое воздействие на NADPH оксидазу и/или уменьшение образования AOPPs может быть новой стратегией для предупреждения развития и прогрессирования нефросклероза.

Таким образом, как показал анализ литературы, окислительный стресс является одним из патогенетических звеньев развития и прогрессирования болезней мочевой системы у детей. За последнее десятилетие понятие «окислительный стресс» претерпело значительную эволюцию. Последний нельзя однозначно рассматривать как абсолютно вредный для организма. В некоторых случаях он используется как защитный механизм, а также имеет саногенетическое, регуляторное (физиологическое) значение при сохранении сопряжения между генерацией активных форм кислорода и активностью систем их утилизации. Установлено, что активные формы кислорода не только обладают цитотоксическими свойствами, но и выполняют роль вторичных мессенджеров, участвуя в поддержании физико-химических свойств биологических мембран, регуляции состояния внутриклеточных редокс-систем, активности протеин-

киназ и регуляции таких клеточных реакций, как пролиферация, дифференцировка, апоптоз, метаболизм внеклеточного матрикса.

Многие аспекты свободнорадикальных реакций при болезнях мочевой системы у детей требуют продолжения изучения с использованием современных

методов прямого контроля. Учитывая, что окислительный стресс способствует развитию нефросклероза, необходима дальнейшая разработка новых подходов к комплексному этиопатогенетическому лечению болезней мочевой системы у детей с применением препаратов с антиоксидантным действием.

ЛИТЕРАТУРА

1. Valko M., Morrig H., Cronin M.T. Metals, toxicity and oxidative stress. *Curr Med Chem* 2005; 12: 1161—1208.
2. Меньшикова Е.Б., Зенков Н.К., Ланкин В.З. и др. Окислительный стресс: патологические состояния и заболевания. Новосибирск: Сибирское университетское изд-во 2008; 284. (Men'shnikova E.B., Zenkov N.K., Lankin V.Z. et al. Oxidative stress: pathological conditions and diseases. Novosibirsk: Sibirskoe universitetskoe Publ 2008; 284.)
3. Ray P.D. Huang B.W., Tsui Y. Reactive oxygen species (ROS) homeostasis and redox regulation in cellular signaling. *Cell Signal* 2012; 24: 5: 981—990.
4. Белоцкий С.М., Авталион Р.Р. Воспаление. Мобилизация клеток и клинические эффекты. М: Изд-во БИНОМ 2008; 240. (Belockij S.M., Avtalion R.R. Inflammation. Cell mobilization and clinical effects. Moscow: BINOM Publ 2008; 240.)
5. Владимиров Ю.А. Свободные радикалы в биологических системах. Соросовский образовательный журн 2000; 6: 13—19. (Vladimirov Ju.A. Free radicals in biological systems. Sorosovskij obrazovatel'nyj zhurn 2000; 6: 13—19.)
6. Дубинина Е.Е. Продукты метаболизма кислорода в функциональной активности клеток (жизнь и смерть, созидание и разрушение). Физиологические и клинко-биохимические аспекты. Ст-Петербург: Медицинская пресса 2006; 400. (Dubinina E.E. Products of oxygen metabolism in the functional activity of the cells (the life and death, creation and destruction). Physiological and biochemical aspects of the clinical. St-Petersburg: Medicinskaja pressa 2006; 400.)
7. Locatelli F., Canaud B., Eckardt K.-U. et al. Oxidative stress in end stage renal disease: an emerging threat to patient outcome nephrol dial trasplantant. *Nephrol* 2003; 18: 7: 1272—1280.
8. Подопригорова В.Г. Оксидативный стресс и язвенная болезнь. М: Медицина 2004; 176. (Podoprigoroza V.G. Oxidative stress and peptic ulcer disease. Moscow: Medicina 2004; 176.)
9. Игнатова М.С., Коровина Н.А. Диагностика и лечение нефропатий у детей. М: ГЭОТАР-Медиа 2007; 336. (Ignatova M.S., Korovina N.A. Diagnosis and treatment of nephropathy in children. Moscow: GEOTAR-Media 2007; 336.)
10. Инфекция мочевой системы у детей. Под ред. В.В. Длин, И.М. Османова, О.Л. Чугуновой и др. М: ООО «М Арт» 2011; 384. (Urinary tract infection in children. V.V. Dlin, I.M. Osmanov, O.L. Chugunova et al. (eds.). Moscow: ООО «M-Art» 2011; 384.)
11. Баранов А.А. Состояние здоровья детей в Российской Федерации. Педиатрия 2012; 3: 9—14. (Baranov A.A. The health of children in the Russian Federation. *Pediatrija* 2012; 3: 9—14.)
12. Бухарин О.В., Вялкова А.А., Гриценко В.А. Клинико-микробиологическое обоснование ранней диагностики пиелонефрита у детей. Рос педиат журн 2003; 2: 42—47. (Buharin O.V., Vjalkova A.A., Gricenko V.A. Clinico-microbiological study of early diagnosis of pyelonephritis in children. *Ros pediat zhurn* 2003; 2: 42—47.)
13. Сергеева Т.В. Инфекция мочевыводящих путей у детей. *Вопр соврем педиат* 2002; 4: 49—53. (Sergeeva T.V. Urinary tract infection in children. *Vopr sovrem pediat* 2002; 4: 49—53.)
14. Cohen A.L., Rivara F.P., Davis R., Christakis D.A. Compliance with guidelines for the medical care of first urinary tract infections in infants. *Pediatrics* 2005; 115: 6: 1474—1478.
15. Мальцев С.В., Мансурова Г.Ш., Поletaев А.Б. Естественные нефротропные антитела как прогностический показатель заболевания пиелонефритом у детей. *Вопр диагн в педиат* 2009; 1: 3: 52—57. (Mal'cev S.V., Mansurova G.Sh., Poletaev A.B. Renotrophic natural antibodies as a prognostic indicator of disease pyelonephritis in children. *Vopr diagn v pediat* 2009; 1: 3: 52—57.)
16. Пекарева Н.А., Чупрова А.В., Лоскутова С.А. Патогенетическое значение изучения динамики цитокинов при хроническом обструктивном пиелонефрите у детей. *Педиатрия* 2008; 87: 3: 23—27. (Pekareva N.A., Chuprova A.V., Loskutova S.A. Pathogenetic importance of studying the dynamics of cytokines in chronic obstructive pyelonephritis in children. *Pediatrija* 2008; 87: 3: 23—27.)
17. Аполихин О.И., Сивков А.В., Москалева Н.Г. и др. Анализ уронефрологической заболеваемости детей в РФ по данным официальной статистики (1999—2009 гг.). *Эксперим и клин урол* 2011; 4: 4—11. (Apolihin O.I., Sivkov A.V., Moskaleva N.G. Analysis uronefrologicheskoy incidence of children in the Russian Federation according to official statistics (1999—2009). *Jeksperim i klin urol* 2011; 4: 4—11.)
18. Тугушева Ф.А., Зубина И.М. Оксидативный стресс и его участие в неиммунных механизмах прогрессирования хронической болезни почек. *Нефрология* 2009; 13: 3: 42—48. (Tugusheva F.A., Zubina I.M. Oxidative stress and its participation in non-immune mechanisms of progression of chronic kidney disease. *Nefrologiya* 2009; 3: 13: 42—48.)
19. Голод Е.А., Кирпатовский В.И. Роль кислородных радикалов в нарушениях метаболизма в почках больных острым и хроническим пиелонефритом. *Патологическая физиология и экспериментальная терапия* 2006; 1: 23—27. (Golod E.A., Kirpatovskij V.I. The role of oxygen radicals in metabolic disorders in the kidneys of patients with acute and chronic pyelonephritis. *Patologicheskaja fiziologija i jeksperimental'naja terapij* 2006; 1: 23—27.)
20. Коровина Н.А., Захарова И.Н. Лечение хронического тубулоинтерстициального нефрита у детей. *Педиатрия* 2008; 87: 3: 86—90. (Korovina N.A., Zaharova I.N. Treatment of chronic tubulointerstitial nephritis in children. *Pediatrija* 2008; 3: 87: 86—90.)
21. Khan S.R. Stress oxidative: nephrolithiasis and chronic kidney diseases. *Minerva Med* 2013; 104: 1: 23—30.
22. Pavlova E.L., Litova M.I., Savov V.M. Oxidative stress in children with kidney disease. *Pediatr nephrol* 2005; 20: 11: 1599—1604.
23. Возианов А.Ф., Майданник В.Г., Бидный В.Г. и др. Основы нефрологии детского возраста. Киев: Книга плус 2002; 348. (Vozianov A.F., Majdannik V.G., Bidnyj V.G. et al. Fundamentals of pediatric nephrology. Kiev: Kniga pljus 2002; 348.)

24. Захарова И.Н., Свиницкая В.И. Применение витаминов-антиоксидантов в педиатрической практике. Лечащий врач 2010; 8: 45—47. (Zaharova I.N., Svincickaja V.I. The use of vitamins-antioxidant in the pediatric. Lech vrach 2010; 8: 45—47.)
25. Bulbul M., Oner A., Demircin G. et al. Oxidative stress in children with acute glomerulonephritis. Renal failure 2008; 30: 2: 209—214.
26. Приезжева Е.Ю., Лебедько О.А. Особенности оксидативного статуса у детей с хроническим течением пиелонефрита в стадии обострения и ремиссии на фоне врожденных пороков развития органов мочевой системы. Дальневосточный мед журн 2009; 2: 67—69. (Priezzheva E.Yu., Lebed'ko O.A. Peculiarities oxidative status in children with chronic pyelonephritis in the acute stage and remission background of congenital malformations of the urinary system. Dal'nevostochnyj med zhurn 2009; 2: 67—69.)
27. Araujo M., Welch W.J. Oxidative stress and nitric oxide in function. Curr opin Nephrol Hypertens 2006; 15: 1: 72—77.
28. Fine L.G., Norman J.T. Chronic hypoxia as a mechanism of progression of chronic kidney diseases: from hypothesis to novel therapeutics. Kidney Int 2008; 74: 7: 867—872.
29. Bondi C.D., Manickam N., Lee D.Y. et al. NAD(P)H oxidase mediates TGF- β_1 -induced activation of kidney myofibroblasts. J Am Soc Nephrol 2010; 21: 93—102.
30. Wynn T.A. Cellular and molecular mechanisms of fibrosis. J Pathol 2008; 214: 2: 199—210.
31. Massy Z.A., Nguyen-Khoa T. Oxidative stress and chronic renal failure: markers and management. J Nephrol 2002; 15: 336—341.
32. Zwolinska D. Oxidative stress in children on peritoneal dialysis. Perit Dial 2009; 29: 2: 171—177.
33. Manucha W., Valles P.G. Apoptosis modulated by oxidative stress and inflammation during obstructive nephropathy. Inflamm Allergy Drug Targets 2012; 11: 4: 303—312.
34. Nlandu Khodo S., Dizin E., Sossauer G. et al. NADP-oxidase 4 protect against kidney fibrosis during chronic renal injury. J Am Soc Nephrol 2012; 12: 1967—1976.
35. Kashiwara N., Sugiyama R., Makino H. Implication of apoptosis in progression of renal disease. Nephrol 2003; 139: 156—172.
36. Vaziri N.D., Dicus M., Ho N.D. et al. Oxidative stress and dys-regulation of superoxide dismutase a NADPH dismutase in renal insufficiency. Kidney Int 2003; 63: 179—185.
37. Ruggerenti P., Pagano E., Tammuzzo L. et al. Ramipril prolongs life and is cost effective in chronic proteinuric nephropathies. Kidney Int 2001; 59: 286—294.
38. Sachse A., Wolf G. Angiotensin II-induced reactive oxygen species and the kidney. J Am Soc Nephrol 2007; 18: 2439—2446.
39. Zhou S.Y., Xiao W., Pan X.J. et al. Thrombin promotes human lung fibroblasts to proliferate via NADPH oxidase/reactive oxygen species/extracellular regulated kinase signaling pathway. Chin Med J 2010; 123: 2432—2439.
40. Sampson N., Koziel R., Zenzmaier C. et al. ROS signaling by NOX4 drives fibroblast-to-myofibroblast differentiation in the diseased prostatic stroma. Mol Endocrinol 2011; 25: 503—515.
41. Barnes J.L., Gorin Y. Myofibroblast differentiation during fibrosis: role of NAD(P)H oxidases. Kidney Int 2011; 79: 944—956.
42. Forbes J.M., Coughlan M.T., Cooper M.E. Oxidative stress as a major culprit in kidney disease in diabetes. Diabetes 2008; 57: 1446—1454.
43. Hua P., Feng W., Ji S. et al. Nicotine worsens the severity of nephropathy in diabetic mice: implications for the progression of kidney disease in smokers. Am J Physiol Renal Physiol 2010; 299: 732—739.
44. Luo X., Fang S., Xiao Y. et al. Cyanidin-3-glucoside suppresses TNF-alpha-induced cell proliferation through the repression of Nox activator 1 in mouse vascular smooth muscle cells: involvement of the STAT3 signaling. Mol Cell Biochem 2012; 362: 211—218.
45. Zhang Y., Peng F., Gao B. et al. High glucose-induced RhoA activation requires caveolae and PKC β 1-mediated ROS generation. Am J Physiol Renal Physiol 2012; 302: 159—172.
46. Kim E.Y., Anderson M., Dryer S.E. Insulin increases surface expression of TRPC6 channels in podocytes: role of NADPH oxidases and reactive oxygen species. Am J Physiol Renal Physiol 2012; 302: 298—307.
47. Cao W., Zhou Q.G., Nie J. et al. Albumin overload activates intrarenal renin-angiotensin system through protein kinase C and NADPH oxidase- dependent pathway. J Hypertens 2011; 29: 1411—1421.
48. Wolf G., Wenzel U., Hannken T. et al. Angiotensin II induces p27(Kip1) expression in renal tubules in vivo: role of reactive oxygen species. J Mol Med (Berl) 2001; 79: 382—389.
49. Catania J.M., Gben G., Parrish A.R. Role of matrix metalloproteinases in renal pathophysiology. Am J Physiol Renal Physiol 2007; 292: 905—911.
50. Leung J.C. Oxidative damages in tubular epithelial cells in IgA nephropathy: role of crosstalk between angiotensin II and aldosterone. J Transl Med 2011; 9: 169.
51. Liu Y. Advanced oxidation protein products: a causative link between oxidative stress and podocyte depletion. Kidney Int 2009; 76: 1125—1127.
52. Guo Z.J., Niu H.X., Hou F.F. et al. Advanced oxidation protein products activate vascular endothelial cells via a RAGE-mediated signaling pathway. Antioxid Redox Signal 2008; 10: 1699—1712.
53. Zhou L.L., Hou F.F., Wang G.B. et al. Accumulation of advanced oxidation protein products induces podocyte apoptosis and deletion through NADPH-dependent mechanisms. Kidney Int 2009; 76: 1148—1160.
54. Wei X.F., Zhou Q.G., Hou F.F. et al. Advanced oxidation protein products induce mesangial cell perturbation through PKC-dependent activation of NADPH oxidase. Am J Physiol Renal Physiol 2009; 296: 427—437.
55. Nistala R., Whaley-Connell A., Sowers J.R. Redox control of renal function and hypertension. Antioxid Redox Signal 2008; 10: 2047—2089.

Поступила 27.01.14