

УДК 616-003.8:612.017.1-092

DOI: 10.14427/jipai.2019.1.6

Иммунопатогенез фиброза

Т.В. Игнатович¹, М.М. Зафранская^{1,2}¹ Белорусская медицинская академия последипломного образования, г. Минск, Республика Беларусь² Международный государственный экологический институт им. А.Д. Сахарова Белорусского государственного университета, г. Минск, Республика Беларусь

The immunopathogenesis of fibrosis

T.V. Ihnatovich¹, M.M. Zafranskaya^{1,2}¹ Belarusian Medical Academy of Postgraduate Education, Minsk, Belarus² International Sakharov Environmental Institute of Belarusian State University, Minsk, Belarus

Аннотация

Фиброз представляет собой комплекс гистологических изменений в ткани, формирующихся в результате избыточной продукции и накопления компонентов экстрацеллюлярного матрикса в ответ на повреждение, с последующим формированием функциональной недостаточности органа. На данный момент отсутствуют эффективные подходы к коррекции фиброгенеза. Потенциальной терапевтической мишенью при фиброзе паренхиматозных органов могут являться иммунокомпетентные клетки. В настоящем обзоре приведены современные представления о роли системы иммунитета в фиброгенезе с акцентом на особенностях иммунопатогенеза и формировании фиброзной ткани в печени и почках.

Ключевые слова

Фиброз, врожденный и адаптивный иммунитет, экстрацеллюлярный матрикс.

Summary

Fibrosis is a complex of histological changes in the tissue that are formed as a result of excessive synthesis and accumulation of the components of the extracellular matrix (ECM) in response to damage. The progression of fibrosis leads to the replacement of functionally active cells by connective tissue and the formation of organ failure. No effective approaches towards fibrogenesis correction exist until now. The immunocompetent cells can be a potential therapeutic target in fibrosis of parenchymal organs. This review presents the current understanding of the role of the immune system in fibrogenesis with a focus on the features of immunopathogenesis and formation of fibrous tissue in the liver and kidneys.

Keywords

Fibrosis, innate and adaptive immunity, extracellular matrix.

Введение

Фиброз представляет собой продукцию и депонирование чрезмерного количества коллагеновых и неколлагеновых компонентов экстрацеллюлярного матрикса (ЭЦМ) в результате пролиферации и активации фибробластов и миофибробластов в ответ на повреждение ткани. Фиброз развивается в результате различных первичных заболеваний токсического, ишемического, вирусного, инфекционного, аутоиммунного генеза, наследственных генетических нарушений,

несоответствия лейкоцитарных антигенов при трансплантации. В независимости от первичной причины механизмы формирования фиброза стереотипны во всех случаях. Депонирование коллагена является неотъемлемой составляющей физиологического восстановления поврежденной ткани и, как правило, обратимо. Однако в случае тяжелого, длительного характера повреждающего воздействия или дисрегуляции процесса восстановления ткани возможно развитие прогрессирующего необратимого фиброзного

ответа. Механизмы врожденного и адаптивного иммунитета непосредственно участвуют в формировании ответа на воздействие патологического фактора (рис. 1) [3, 5-9, 10].

Несмотря на значительный прогресс в изучении механизмов и молекулярных путей, играющих роль в развитии фиброзных заболеваний, в настоящее время не существует эффективных способов лечения фиброза. Терапевтические подходы базируются на элиминировании первичного заболевания, ингибировании воспаления, воздействии на эффекторные клетки и супрессии их функций, блокировании экспрессии генов профиброгенных факторов и компонентов ЭЦМ, некоторые примеры приведены в табл. 1. Несмотря на выраженную антифиброгенную активность многих лекарственных препаратов *in vitro*, их эффективность не подтверждена в клинической практике. На поздних стадиях фиброза единственным способом лечения остается трансплантация органа. Таким образом, необхо-

димы дальнейшие исследования, направленные на поиск новых потенциальных мишеней для разработки подходов, позволяющих остановить фиброгенез [1, 2, 4, 6-9, 10].

В связи с тем, что фиброз является следствием воспалительного процесса, при котором воспалительно-иммунологические реакции проявляются на ранних стадиях заболевания, индуцируя последующие профиброгенные механизмы [7], неотъемлемой составляющей детального представления об особенностях инициации и прогрессирования патологического процесса, а также поиска возможных мишеней для профилактики фиброзных осложнений является четкое понимание иммуноопосредованных механизмов фиброза.

Роль врожденного иммунитета в фиброгенезе

Общим провоспалительным триггерным механизмом фиброза является опосредованная

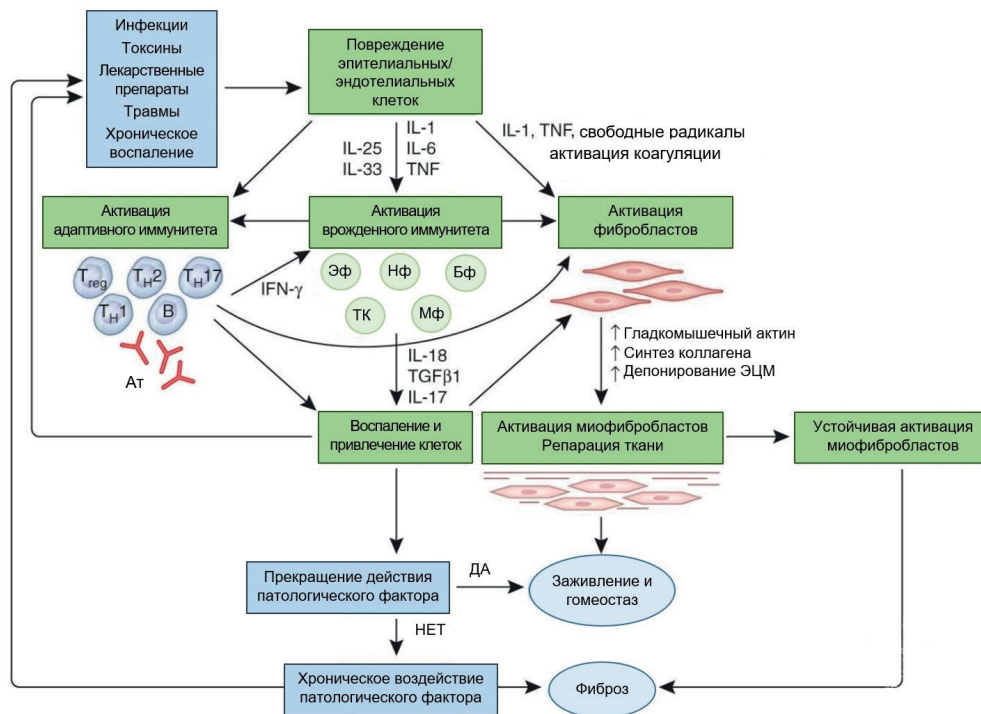


Рис. 1. Механизмы врожденного и адаптивного иммунитета в заживлении и фиброзе [10].

Примечание: Повреждение эпителия и/или эндотелия запускает взаимосвязанные пути заживления для быстрого восстановления гомеостаза. Первым запускается коагуляционный путь, направленный на остановку кровопотери, затем следует острое воспаление и активация медиаторов врожденного иммунитета (резидентные макрофаги, нейтрофилы, дендритные клетки). Цитокины эпителиальных клеток и клеток врожденного иммунитета впоследствии оказывают влияние на активацию адаптивного иммунного ответа. Повреждение ткани также может напрямую активировать адаптивный иммунный ответ. Действие воспалительных и иммунных медиаторов (цитокины, хемокины, свободные радикалы) направлено на устранение влияния провоцирующего фактора посредством активации резидентных покоящихся фибробластов, их перехода в миофибробласты, которые оркеструют ангиогенез и продукцию компонентов ЭЦМ. Нарушение необходимого ограничения или устранения провоцирующих факторов может привести к усугублению воспалительной реакции и хронизации заживления с продолжающимся повреждением тканей, восстановлением и регенерацией, что в конечном итоге приводит к фиброзу. IFNγ – интерферон γ; IL – интерлейкин; TGFβ1 – трансформирующий фактор роста β1; Th – Т-хелпер; TNF – фактор некроза опухолей; Treg – регуляторный Т-лимфоцит; TSLP – тимусный стромальный лимфопоэтин; Ат – антитело; Бφ – базофил; В – В-лимфоцит; Мφ – макрофаг; Нφ – нейтрофил; ТК – тучная клетка; Эφ – эозинофил; ЭЦМ – экстрацеллюлярный матрикс

Таблица 1. Основные направления в разработке подходов к лечению фиброза

Категория потенциальных мишеней терапии	Мишень/механизм	Заболевание
Ростовые факторы	Активность TGF β , воспаление	Идиопатический легочной фиброз, фиброз печени, фиброз почек, гипертрофическая кардиомиопатия
	TGF β 1	Миелофиброз, системная склеродермия, диабетический гломерулосклероз
	CTGF	Идиопатический легочной фиброз, рубец-ревизионная хирургия
	Пентраксин 2	Идиопатический легочной фиброз, послеоперационное рубцевание
ЭЦМ	Лизилоксидаза-подобный белок 2	Фиброз сердца, идиопатический легочной фиброз
	Интегрин $\alpha\beta$ 6	Идиопатический легочной фиброз, фиброз почек
Внутриклеточные ферменты	Нейтрофильная эластаза	Острое повреждение легких, хронические обструктивные заболевания легких, идиопатический легочной фиброз
	Гипоксия-индуцируемый фактор-пролилгидроксилаза	Хронические заболевания почек
	Тирозинкиназный рецептор фактора роста тромбоцитов	Нефрогенный системный фиброз
	Ангиокиназы	Идиопатический легочной фиброз
Иммуномодуляторы/модуляторы воспаления	TNF α	Идиопатический легочной фиброз
	IL-13	Идиопатический легочной фиброз, астма, эозинофильный эзофагит
	IL-1	Артрофиброз
Антиоксиданты	Оксидативный стресс	Идиопатический легочной фиброз, фиброз печени
Коагуляционный путь	Сигнальные пути тромбина и фактора свертывания крови Ха	Идиопатический легочной фиброз, фиброз печени
Другие	Сигнальный путь рецептора ангиотензина II	Фиброз легких, фиброз печени, фиброз сердца

толл-подобными рецепторами (TLRs) активация клеток СИ. Семейство TLRs включает консервативные паттерн-распознающие рецепторы, которые экспрессируются лейкоцитами, (мио) фибробластами, резидентными клетками паренхиматозных органов, эпителия, эндотелия, дендритными клетками. В печени это сами гепатоциты, клетки Купфера и звездчатые. В почках это клетки эпителия канальцев и гломерулярного эндотелия, подоциты и мезангиальные клетки. Они распознают мотивы патогенов (PAMPs) и эндогенные молекулярные паттерны, ассоциированные с повреждением (DAMPs), высвобождающиеся при гибели клеток, обладающие эффектом

эндогенных иммунных адъювантов и впоследствии активирующие механизмы врожденного и адаптивного иммунитета [7, 11-14].

При травмах первым активируется такой механизм заживления, как коагуляционный ответ. При повреждении эндотелия циркулирующие тромбоциты активируются в присутствии коллагена и фактора Виллебранда в субэндотелиальном слое. Активированные тромбоциты также высвобождают фактор роста тромбоцитов (PDGF), мощный хемоаттрактант для лейкоцитов, и трансформирующий фактор роста β 1 (TGF β 1), который стимулирует синтез ЭЦМ локальными фибробластами. Таким образом,

длительное нарушение в коагуляционном каскаде может привести к фиброзу [10].

Помимо активации каскада коагуляции, тромбоциты и поврежденные эпителиальные и эндотелиальные клетки высвобождают множество хемотаксических факторов, которые привлекают моноциты и нейтрофилы в место повреждения ткани (рис. 2).

На ранних этапах фиброгенеза в поврежденных участках ткани присутствуют нейтрофилы, эозинофилы, моноциты/макрофаги, тучные клетки (ТК) и лимфоидные клетки, включая натуральные киллеры (NK)/натуральные киллерные Т-клетки (NKT) [15].

Нейтрофилы, главные эффекторы острого воспаления, содержат в своих гранулах ферменты, многие из которых имеют непосредственное отношение к процессу фиброгенеза: матриксные металлопротеиназы (MMPs), эластаза и катепсины, которые способны специфически расщеплять коллагеновые и неколлагеновые компоненты

соединительной ткани, что играет важную роль в тканевом ремоделировании при фиброзе. Косвенная роль нейтрофилов заключается в активации других клеток врожденного иммунитета, поддерживающих активность фиброгенеза. Так, активированные макрофаги продуцируют фактор некроза опухолей α (TNF α) и интерлейкин 1 (IL-1), которые, в свою очередь, активируют фибробласты и индуцируют избыточную продукцию белков ЭЦМ. TNF α -инициируемый сигнальный каскад приводит к экспрессии провоспалительных (профиброгенных) цитокинов (IL-1, IL-6, IL-8) [7, 10].

На ранних воспалительных стадиях фиброза также принимают участие эозинофилы, в гранулах которых содержатся основной белок миелина (MBP), обладающий профиброгенными свойствами, лизосомальные гидролитические ферменты, эозинофильная пероксидаза. Показано, что эозинофильные экстракты стимулируют пролиферацию фибробластов. Кроме того,

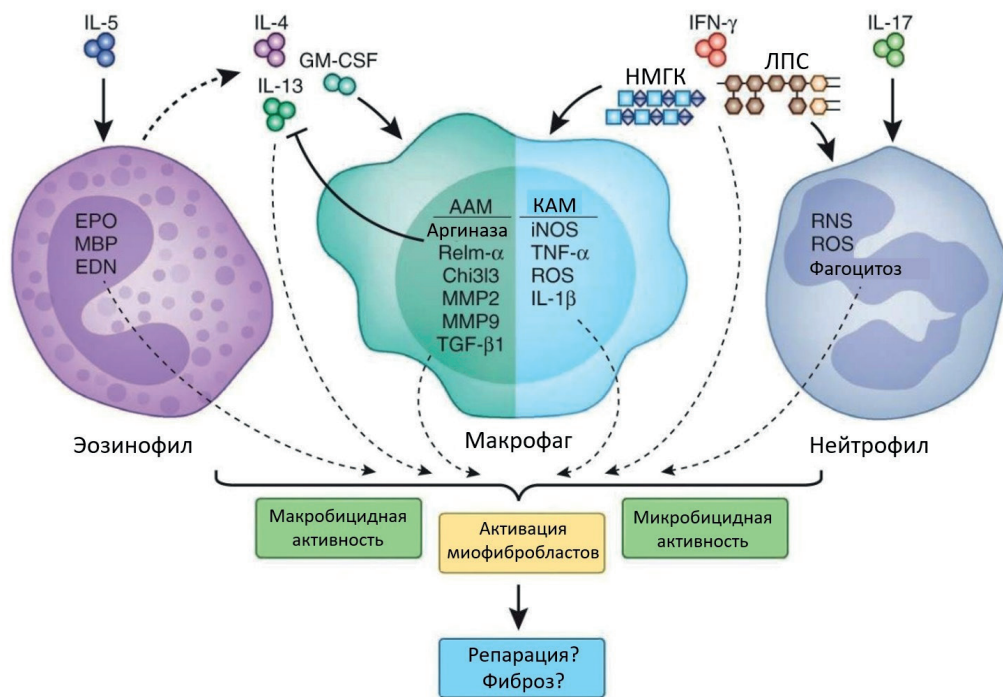


Рис. 2. Роль врожденного иммунитета в фиброгенезе [10]

Примечание: В зависимости от этиологии макрофаги активируются различными триггерами. IFN- γ и/или лиганды Toll-подобных рецепторов (ЛПС и HMGK) инициируют классическую активацию, характеризующуюся продукцией ROS и iNOS. IL-4, IL-13, GM-CSF опосредуют альтернативную активацию, приводящую к продукции полиаминов. Определенные триггеры (внеклеточные бактерии и повреждение тканей) вызывают также персистирующую или рецидивирующую нейтрофильную инфильтрацию, опосредованную IL-17 и другими сигналами, привлекающими и/или активирующими нейтрофилы, которые могут существенно усилить микробицидную и повреждающую ткани активность посредством свободных радикалов. Подобным образом антигены гельминтов и аллергены опосредуют эозинофильную инфильтрацию, что способствуют уничтожению паразитов, которое может привести к значительному побочному повреждению тканей организма-хозяина, если не ограничено фиброзными гранулемами. Chi3l3 – хитиназа-3-подобный белок-3; EDN – эозинофильный нейротоксин; EPO – эритропоэтин; GM-CSF – гранулоцит-макрофагальный колониестимулирующий фактор; IFN γ – интерферон γ ; IL – интерлейкин; IL-1 β – интерлейкин-1 β ; iNOS – индуцибельная синтаза оксида азота; MBP – основной белок миелина; Relm- α – резистиноподобная молекула- α ; RNS – реактивные формы азота; ROS – реактивные формы кислорода; TGF β 1 – трансформирующий фактор роста β 1; TNF α – фактор некроза опухолей α ; AAM – альтернативно активированный макрофаг; KAM – классически активированный макрофаг; ЛПС – липополисахарид; MMP – матриксная металлопротеиназа; HMGK – низкомолекулярная гиалуроновая кислота

эозинофилы являются продуцентами TGFβ1, одного из основных молекулярных агентов, индуцирующих фиброз. В экстрацеллюлярном микроокружении формируется постоянный пул данного ростового фактора, синтезируемого в латентной форме. Под действием ферментов, цитокинов и ростовых факторов, продуцируемых при воспалении, происходит активация и связывание TGFβ1 с его рецепторами, что активирует сигнальные пути транскрипционных факторов Smad и, следовательно, индуцирует транскрипцию генов, кодирующих белковые компоненты ЭЦМ (преимущественно коллагены) [7, 16-19].

Важной составляющей хронических воспалительных инфильтратов являются ТК. В дополнение к известной роли в воспалительном процессе в целом, ТК оказывают влияние на фиброзный ответ, а их дифференцировка, в свою очередь, может зависеть от присутствия в микроокружении компонентов соединительной ткани. Описаны хемотаксис фибробластов и экспрессия проколлагена I типа в ответ на воздействие триптазы ТК. В гранулах ТК триптаза находится в стабилизированном состоянии в комплексе с гепарином. При диссоциации и высвобождении вместе с гистамином, способствующим клеточной и гуморальной пенетрации инфильтрированной ткани, триптаза реализует свои эффекты, включая стимуляцию пролиферации фибробластов, экспрессию коллагена I и VI типов и расщепление латентных форм матриксной металлопротеиназы-3 (MMP-3) [7, 20, 21].

Моноциты, трансформирующиеся позже в тканевые макрофаги, являются одними из основных участников фиброгенеза. Моноциты способны дифференцироваться в провоспалительные M1 макрофаги при контакте с макрофагальным колониестимулирующим фактором (M-CSF), бактериальным липополисахаридом (ЛПС), TNFα или интерфероном γ (IFNγ). При стимуляции гранулоцит-макрофагальным колониестимулирующим фактором (GM-CSF), IL-4 или IL-13 генерируется популяция противовоспалительных M2 макрофагов. По мере снижения активности инфекционного процесса моноциты, привлекаемые в очаг воспаления, дифференцируются в менее агрессивные M2 макрофаги, способные индуцировать продукцию ангиогенных и профиброгенных цитокинов (IL-4, IL-10, IL-13, TGFβ1) другими мононуклеарными клетками. Макрофаги – основные продуценты MMPs и их тканевых ингибиторов (TIMPs). Баланс между ними имеет решающее значение в депонировании и резорбции коллагеновых белков ЭЦМ. Секретируемые

лимфоцитами IL-4 и IFNγ подавляют биосинтез MMPs макрофагами, не оказывая при этом влияния на продукцию TIMPs. Таким образом, различные субпопуляции макрофагов могут либо прямо/косвенно опосредовать разрушение ЭЦМ путем индукции высвобождения MMPs стромальными клетками (M1), либо поддерживать клеточную пролиферацию, стимулировать продукцию и стабилизацию депонированных компонентов ЭЦМ, синтез и секрецию новых (M2). Кроме того, фагоцитоз апоптотических клеток макрофагами в процессе воспаления и заживления приводит к смещению баланса от матрикс-деградирующих к матрикс-продуцирующим, пролиферирующим, участвующим в процессах заживления клеткам [7, 22].

Роль адаптивного иммунитета в фиброгенезе

Эффективное восстановление и регенерация ткани характеризуется, как правило, доминированием T-хелперов 1 (Th1), в то время как преобладание Th2 и рост количества Th17 ассоциируются с хронизацией воспаления и фиброзом. При хроническом воспалении наблюдается дисбаланс регуляторных T-лимфоцитов (Tregs) и T-хелперов, что приводит к повышению синтеза профиброгенных цитокинов (IL-1β, IL-4, IL-13, IL-17A, TNFα) и индукции пролиферации фибробластов, фиброцитов, эпителиальных, эндотелиальных клеток и ЗКП, которые трансдифференцируются в миофибробласты с последующим синтезом и депонированием в ткани повышенных количеств ЭЦМ (рис. 3) [7, 10].

Th1 демонстрируют антифиброгенные свойства. Продуцируемый ими IFNγ способствует ингибированию фиброза путем антагонизма профиброгенной активности TGFβ1. IFNγ ингибирует TGFβ-индуцированное фосфорилирование сигнального трансдуктора Smad3 и индуцирует экспрессию Smad7, демонстрирующего протективные свойства в фиброгенезе путем ослабления сигнальных путей TGFβ. IFNγ также ингибирует пролиферацию фибробластов, TGFβ1-индуцированную экспрессию генов, кодирующих проколлаген I и проколлаген III, продукцию коллагена активированными миофибробластами и дифференцировку моноцитов периферической крови в фибробластоподобные клетки (фиброциты). Однако результаты клинических исследований по оценке терапевтического потенциала IFNγ в лечении идиопатического легочного фиброза, системной склеродермии и

других фиброзных заболеваний не подтвердили его антифиброгенный эффект [10].

Th2-ответ ассоциирован с продукцией IL-4, IL-5 и IL-13, которые связаны с развитием фиброза. Продукция IL-13 вовлечена в фиброгенез при астме, экспериментальном фиброзе легких, системной склеродермии, фиброзе кожи при атопическом дерматите, фиброзе печени. Рассматриваются такие пути индукции фиброза IL-13, как стимуляция продукции и активации TGF β , а также прямая активация синтетической и пролиферативной активности фибробластов, эпителиальных и гладкомышечных клеток. Таким образом, тогда как для IL-17A характерно косвенное влияние на фиброгенез, IL-13 и TGF β проявляют прямую профиброгенную активность. Известно также, что Th2 и Tregs ингибируют Th17-ответ, следовательно, IL-13 и TGF β демонстрируют дуалистичные свойства в процессе заживления, т.к. одновременно подавляют воспаление и стимулируют фиброгенез. Профиброгенная активность IL-13 контролируется его сигнальным рецептором IL-13R α 1 и рецептором-ловушкой IL-13R α 2, низкий уровень экспрессии которого ассоциирован с усилением воспалительного процесса [10].

Роль Tregs в фиброгенезе остается менее ясна по сравнению с другими субпопуляциями T-лимфоцитов. Основная функция Tregs – поддержание иммунологической ауто толерантности и регуляции иммунного ответа на чужеродные антигены посредством супрессии эффекторных T-клеток. Литературные данные свидетельствуют о тесной взаимосвязи между Tregs и Th17. TGF β 1 с одной стороны индуцирует дифференцировку наивных T-клеток в Tregs, а с другой стороны поддерживает дифференцировку Th17. Экспрессирующие Foxp3 Tregs являются важными продуцентами IL-10 и TGF β 1, что свидетельствует об их потенциальном супрессивном действии на фиброгенез посредством негативной регуляции воспаления, которое отмечалось в исследованиях по изучению механизмов фиброза при мышечной дистрофии у мышей, идиопатическом легочном фиброзе, сердечно-сосудистых заболеваниях, фиброзе печени вирусной этиологии. TGF β 1-продуцирующие Tregs могут также индуцировать фиброз, однако причины проявления про- или антифиброгенной активности не выяснены, роль Tregs в фиброзных заболеваниях остается спорной [10, 23-25].

В последнее время в развитии фибропролиферативных заболеваний обсуждается роль минорных популяций T-лимфоцитов, к которым относятся Th17 и другие IL-17A-продуцирующие

T-клетки, включая популяцию $\gamma\delta$ T-клеток и NKT-клеток. Секретирующие IL-17 T-клетки играют важную роль в протективном иммунитете против некоторых бактериальных инфекций, главным образом посредством рекрутирования и активации нейтрофилов. В то же время Th17, экспрессирующие IL-17A, являются важными участниками фиброзного процесса. Экспрессия IL-17A характерна для патогенеза легочного фиброза, хронического отторжения трансплантата, фиброза при ортотопической трансплантации легкого, фиброза миокарда, фиброза печени, индуцированного гепатитом, часто ассоциируется с персистирующей нейтрофилией, которая, предположительно, способствует повреждению тканей и фиброзу посредством индукции апоптоза клеток эндотелия сосудов. IL-17A индуцирует экспрессию MMP-1 первичными фибробластами сердца. Таким образом, IL-17A опосредует фиброз усиливая воспалительный ответ и регулируя активацию фибробластов. Важную роль в инициации профиброгенного Th17-ответа играют провоспалительные цитокины IL-1 β и IL-23. Показано, что блокада IL-22, продуцируемого Th17, $\gamma\delta$ T-, B-, NK-клетками и макрофагами, обладающего иммуносупрессивным действием и усиливающего выработку гранулоцитарного колониестимулирующего фактора (G-CSF), приводит к усилению депонирования коллагена при экспериментальном легочном фиброзе. Введение же рекомбинантного IL-22 снижает интенсивность рекрутирования CD4+T-клеток в легкие и ингибирует фиброзный процесс. Эти данные подтверждают концепцию, что IL-17A-экспрессирующие $\gamma\delta$ T-клетки способствуют элиминации микроорганизмов, а популяция клеток, экспрессирующих IL-22, ограничивает легочное воспаление и фиброз [10, 26-30].

Особенности формирования фиброзной ткани в паренхиматозных органах

Роль СИ в фиброгенезе печени

Печень обладает уникальной сосудистой системой в пределах желудочно-кишечного тракта. Это первый экстраинтестинальный орган, в который попадает венозная кровь из кишечника через портальную вену. Это делает печень уязвимой к воздействию микробных продуктов, перемещенных из просвета кишечника. В их числе липопептиды, ЛПС, флагеллин, экзогенная двухцепочечная РНК, вирусная одноцепочечная РНК, а также бактериальная неметирированная ДНК. В норме благодаря барьерным системам,

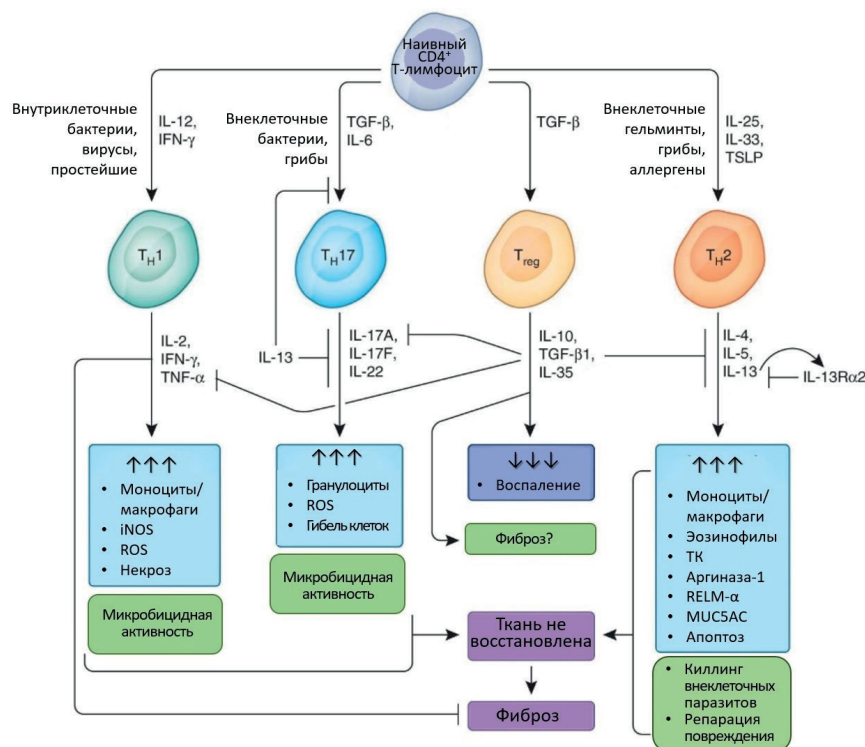


Рис. 3. — Роль адаптивного иммунитета в фиброгенезе [10]

Примечание: Наивные CD4⁺ T-клетки дифференцируются в клетки различных функциональных линий под влиянием сигналов от поврежденных эпителиальных клеток и активированных антиген-презентирующих клеток (дендритные клетки, макрофаги). Внутриклеточные инфекции вызывают Th1-ответ с продукцией IFN γ , который активирует микробицидную цитотоксическую активность, способствующую элиминации патогенов. Внеклеточные бактерии и некоторые грибы могут вызывать активацию инфламмосомы, продукцию IL-6 и в присутствии TGF β 1 стимулировать дифференцировку Th17. IL-17 способствует привлечению нейтрофилов, что ингибирует инфекцию и усугубляет воспаление. Инфицирование внеклеточными тканевыми паразитами-гельминтами стимулирует дифференцировку Th2 с помощью IL-4, IL-25, IL-33 и TSLP, определяющих дифференцировку CD4⁺ Th2. Связывание IL-13 его сигнальным рецептором IL-13R α 1 (в случае отсутствия конкуренции с рецептором-ловушкой IL-13R α 2 с более высокой аффинностью) приводит к альтернативной активации макрофагов, а также апоптозу эпителиальных клеток и активации миофиibroбластов. Treg-клетки играют решающую роль в ограничении выраженности Th-ответов и, таким образом, обеспечивают необходимую регуляцию реакции заживления. Существует также перекрестная регуляция среди субпопуляций Th. Так, IL-13 супрессирует дифференцировку Th17, тогда как IFN γ может подавлять IL-13-индуцированный фиброз, вызывая классическую активацию макрофагов и подавляя IL-13- и TGF β 1-индуцированный синтез коллагена в миофиibroблестах. CD – кластер дифференцировки; IFN γ – интерферон γ ; IL – интерлейкин; iNOS – индуцибельная синтаза оксида азота; MUC5AC – муцин-5AC; Relm- α – резистиноподобная молекула- α ; ROS – реактивные формы кислорода; TGF β – трансформирующий фактор роста β ; Th – T-хелпер; TNF α – фактор некроза опухолей α ; Treg – регуляторный T-лимфоцит; TSLP – тимусный стромальный лимфопоэтин; ТК – тучная клетка

обеспечиваемым эпителиальными клетками кишечника, допускается попадание незначительных количеств данных продуктов в печень, к тому же СИ печени обладает толерантностью к ним, которая регулируется резидентными печеночными макрофагами (клетки Купфера), NK, NKT, T и B-лимфоцитами [31].

Клетки, присутствующие в синусоидах печени (клетки Купфера, ДК, T-лимфоциты, NK, NKT), экспрессируют рецептор к ЛПС (TLR4 и молекулы CD14, MD2) и эффективно элиминируют его из системной циркуляции. Экспрессия данного рецептора широким спектром клеток обеспечивает сильный активирующий сигнал, однако пролонгированная экспозиция низких уровней ЛПС в печени способствует изменению чувствительности рецепторов к нему и формированию механизмов, обеспечивающих

одновременно толерантность и иммунитет к инфекции. В целом, для СИ печени характерны локальное действие механизмов врожденного иммунитета, способность ДК, клеток Купфера, синусоидальных эндотелиальных клеток печени и ЗКП выполнять роль АПК, высокий порог для инициации адаптивного T-клеточного ответа. В связи с потенциальными активирующими сигналами СИ печени находится в исходном состоянии активной толерантности, которая может быть изменена достаточно сильными патоген-специфическими сигналами [32].

При хроническом поражении печени происходит нарушение кишечного барьера с высвобождением бактериальных токсинов, например, ЛПС, и ДНК, содержащей неметилированный CpG-нуклеотид, из кишечного микробиома в циркуляцию через портальную вену. Эти про-

дукты стимулируют рецепторы врожденного иммунитета в печени – TLRs, которые экспрессируются эндотелиальными, дендритными клетками (ДК), клетками билиарного эпителия, ЗКП, гепатоцитами и клетками Купфера. При печеночном воспалении клетки Купфера и ЗКП первыми реагируют на TLR-лиганды с продукцией провоспалительных цитокинов (TNF α , IL-6, IL-1 β и IFN β), хемокинов (макрофагальный воспалительный белок 2 альфа (MIP-2 α), MIP-2 β , моноцитарный хемотаксический фактор-1 (MCP-1), хемокин группы CCL5 (CCL5), MIP-1 α , MIP-1 β) и реактивных форм кислорода [11, 12, 31, 32, 33].

Основными клетками, продуцирующими компоненты ЭЦМ в ответ на воздействие патологического стимула при фиброгенезе в печени, являются ЗКП. В норме ЗКП необходимы для регуляции синусоидального кровотока и тонуса, локализуются в пространствах Диссе в тесном контакте с гепатоцитами и синусоидальными эндотелиальными клетками, экспрессируют виментин, десмин, α -гладкомышечный актин (α -SMA), глиальный фибриллярный кислый протеин (GFAP), нестин, молекулы адгезии нервных клеток (NCAM) и синаптофизин. Профиброгенный потенциал ЗКП при повреждении печени реализуется посредством различных молекулярных механизмов с вовлечением сигнального пути от TLR4. Первый из них опосредован TLR4-индуцированными хемокинами (MCP-1, MIP-1 α , MIP-1 β , CCL5) и экспрессией молекул межклеточной и эндотелиальной адгезии (ICAM-1 и VCAM-1, E-селектин), что способствует хемоаттракции моноцитов и аккумуляции клеток Купфера в печени. Кроме того, MCP-1 и CCL5 опосредуют аутокринную активацию ЗКП [31, 34-37].

Второй механизм опосредован перекрестным взаимодействием между сигнальными каскадами TLR4 и TGF β . Для покоящихся ЗКП характерна высокая экспрессия эндогенного рецептора-ловушки, ингибирующего сигнальный путь от TGF β R. В результате стимуляции TLR4 его экспрессия резко снижается, что способствует полной активации сигнального пути от TGF β R в ЗКП. Третий механизм опосредован TLR4-регулируемой экспрессией предшественника микро-рибонуклеиновой кислоты (РНК) (miR) при фиброзе печени. miR-29 ингибирует транскрипцию матричной РНК коллагена α 1 (I типа), сигнальный путь от TLR4 подавляет экспрессию miR-29, что, в свою очередь, способствует продукции коллагена при фиброзе печени [38-40].

Стимулированные ЗКП становятся высокочувствительными к TGF- β 1, продуцируемому клетками Купфера. Вследствие хронического поражения ткани ЗКП, как и другие ЭЦМ-продуцирующие клетки (фибробласты и миофибробласты) активируются, приобретая фенотип, характеризующийся повышенной пролиферативной активностью, подвижностью, контрактильностью и продукцией компонентов ЭЦМ. Активированные ЗКП нарушают синусоидальную структуру посредством капилляризации и ухудшения кровотока, вызывая портальную гипертензию, теряют витамин А, усиленно экспрессируют α -SMA, провоспалительные цитокины и хемокины, поддерживая воспалительный процесс и, в последующем, фиброгенез, а также могут выполнять роль антиген-презентирующих клеток (АПК). Трансдифференцировка ЗКП сопровождается изменением профиля синтеза типов коллагена с IV > III > I, характерного для здоровой ткани, на III > IV > I (обратимый), затем на I > III > IV (необратимый). Вместе с этим наблюдается регуляция ЗКП активности ферментов, участвующих в резорбции ЭЦМ (MMPs и TIMPs). Активированные ЗКП индуцируют повышение активности MMP-2, что вызывает деградацию локальной базальной мембраны с последующей заменой разрушенных клеток печени интерстициальной рубцовой тканью, ранее накопленной в субэндотелиальном пространстве Диссе [7, 41-43].

Иммунопатогенез фиброза почек

Фиброз почек характеризуется аккумуляцией интерстициальных лейкоцитов и миофибробластов, что вносит вклад в чрезмерное накопление ЭЦМ, тубулярную атрофию и утрату почечной функции. Фиброзные изменения почечного фильтрационного аппарата (гломерулосклероз) могут быть следствием различных основных заболеваний. Как и в любом другом паренхиматозном органе, повреждение функциональных эпителиальных клеток почки влечет за собой воспаление, которое, если его не остановить, приводит к интерстициальному фиброзу, схожему с фиброзом печени [7].

При повреждении первыми в клубочки мигрируют нейтрофилы. Активированные нейтрофилы дегранулируются, высвобождают провоспалительные и профиброгенные цитокины (IL-1, TNF α , IL-8) и, в конечном счете, подвергаются апоптозу. Затем в очаг воспаления привлекаются Т-клетки и, в меньшей степени, В-клетки. Привлечение нейтрофилов обеспечивается C5a

компонентом комплемента и IL-8. Ферменты нейтрофилов воздействуют на коллагеновые (коллаген IV типа) и неколлагеновые (ламинин и нидоген) компоненты базальной мембраны клубочков. Макрофаги – как рекрутируемые извне, так и присутствующие в мезангиуме, – затем фагоцитируют оставшийся клеточный дебрис и дебрис базальной мембраны клубочков и секретируют профиброгенные цитокины, в частности TGF β 1. Т-, В-лимфоциты и ТК участвуют в хроническом воспалительном процессе, что приводит к слиянию внутренней и внешней оболочек капсулы Боумена, приводящему к конечной стадии клубочкового фиброза – образованию характерных полумесяцев, влекущему за собой утрату функции почек [7].

Хроническая патология почек, как правило, ассоциирована с диффузным ремоделированием тубулоинтерстициального компартмента. Уровень тубулоинтерстициального воспаления и фиброза являются мощными предикторными факторами ухудшения функции почки и риска прогрессирования заболевания до конечной стадии [44, 45].

Важным нерешенным вопросом в понимании патогенеза фиброза почек является характер молекулярного «переключателя», который дифференцирует репарацию почечных канальцев от фиброзного ответа на повреждение. Клетки проксимальных канальцев продуцируют профиброгенные ростовые факторы, способные стимулировать пролиферацию фибробластов и продукцию коллагена (TGF β 1, фактор роста соединительной ткани (CTGF). c-Jun-N-терминальная киназа (JNK), способная усиливать транскрипцию генов TGF β 1 и CTGF и поддерживать фиброгенез, активируется во время G2/M ареста и усиливает продукцию коллагена, тогда как ингибирование активности JNK предотвращает развитие фиброза [46].

Весомый вклад в постобструктивное почечное воспаление, тубулярную атрофию и интерстициальный фиброз вносят пути передачи сигнала от TLR. Так, TLR2 и TLR4 играют ключевую роль в индукции острого воспаления и раннего тубулярного повреждения в экспериментальных обратимых моделях острого почечного повреждения. Негативные регуляторы сигнальных путей от TLR, супрессирующие молекулярные пути передачи сигнала от TLR в АПК, ЛПС- или IL-1-индуцированную активацию, NF- κ B, лимитируют активацию врожденного звена иммунитета и таким образом предупреждают иммунообусловленное повреждение эпителия [13, 14].

В роли ключевого медиатора в патогенезе фиброза, как при экспериментальном моделировании, так и при заболеваниях почек у человека, выступает TGF β 1, который опосредует прогрессирующий почечный фиброз посредством стимуляции продукции ЭЦМ параллельно с ингибированием его деградации, а также с помощью индукции трансформации клеток тубулярного эпителия в миофибробласты [48].

Наряду с тем, что определена решающая роль TGF β 1, продуцируемого всеми резидентными клетками почек, в фиброзе, его вклад в ренальное воспаление мало изучен. Доказано, что активная форма TGF β 1 способствует активации профиброгенных механизмов, опосредующих прогрессирующий фиброз почки. Гиперэкспрессия латентной формы TGF β 1 оказывает протективный противовоспалительный и антифиброгенный эффект, потенциальным механизмом реализации которого может являться усиление экспрессии эндогенного ингибиторного Smad7, рецепторного антагониста TGF β 1, действующего посредством блокирования TGF β 1 и его лиганда активина [48-50].

Smads представляют собой семейство структурно схожих белков, являющихся основными сигнальными трансдукторами для рецепторов суперсемейства TGF β , которые имеют важное значение для регуляции развития и роста клеток. Аббревиатура обусловлена выявленной на этапе открытия данных сигнальных молекул гомологией белка SMA нематоды *Caenorhabditis elegans* и семейства генов дрозофилы MAD ("Mothers Against Decapentaplegic"), отвечающих за трансдукцию сигналов от TGF β . В ткани почек присутствуют Smad1-7. В сигнальные пути TGF β 1 при фиброгенезе в почках активно вовлечены Smad2 и Smad7, обладающие протективными свойствами, Smad3, играющий патологическую роль, и Smad4, являющийся ключевой молекулой для переноса Smad2/3 в ядро, осуществляющий специфическую регуляцию активности Smad3 и выступающий в качестве провоспалительного медиатора [47, 50, 51].

Такие профиброгенные гены, как Col1a1, Col1a2, Col3a1, Col4a2, Col6a1, Col6a3 и TIMP-1, являются нисходящими целями сигнального пути TGF β /Smad3. Это подтверждает ключевую роль Smad3 в TGF β -зависимых патогенетических механизмах фиброгенеза. Делеция Smad2 приводит к значительному усилению постобструктивного фиброгенеза у мышей в эксперименте, ассоциированному с активацией сигнального пути Smad3, включая фосфорилирование, нуклеарную

транслокацию, активность промотора Smad3, связывание Smad3 с промотором коллагена I типа (Col1a2) и продукцией коллагенового матрикса. Smad2 может конкурентно ингибировать фосфорилирование Smad3 [47, 52-55].

Дополнительным механизмом, с помощью которого TGF β 1 реализует профиброгенный потенциал, является индукция гиперметилирования активатора фермента Ras (RASAL1) ДНК-метилтрансферазой (Dnmt1). Данная эпигенетическая модификация является молекулярной основой перманентной активации фибробластов. Так, в отличие от физиологического восстановления поврежденной ткани, когда активация фибробластов спонтанно обратима, активация фибробластов, ассоциированная с фиброгенезом, сохраняется, и фибробласты, полученные из фиброзной ткани, поддерживают активированный фенотип даже при культивировании *in vitro*. Это обусловлено снижением экспрессии RASAL1 в результате его гиперметилирования, что приводит к устойчивой активации Ras, которая способствует пролиферации фибробластов и почечному фиброзу. Эпигенетические модификации могут наследоваться через множественные клеточные деления, что является одним из объяснений неспособности активированных фибробластов возвращаться в состояние покоя [7, 45, 56-58].

Заключение

Процесс фиброгенеза имеет многокомпонентный характер и протекает с участием как резидентных клеток поврежденной ткани/органа, так и клеточных и гуморальных факторов СИ. Важной причиной развития фиброзного ответа на действие повреждающего фактора токсического, ишемического, вирусного, инфекционного,

аутоиммунного характера является нарушение регуляции реакций врожденного и адаптивного иммунитета, стимуляция СИ с участием RAMPs и DAMPs, инициация сигнальных каскадов и экспрессии провоспалительных (профиброгенных) цитокинов, стимуляция миграции, пролиферации и активации фибробластов, избыточная продукция белков ЭЦМ, нарушение баланса их депонирования и резорбции.

Основными клетками-продуцентами коллагеновых компонентов ЭЦМ при фиброзе печени являются ЗКП. При хроническом поражении печени происходит высвобождение бактериальных токсинов в циркуляцию через портальную вену с последующей стимуляцией TLRs гепатоцитов, эпителиальных, эндотелиальных, дендритных клеток, клеток Купфера и ЗКП и продукцией широкого спектра провоспалительных цитокинов, хемокинов, реактивных форм кислорода и белков ЭЦМ.

Существенный вклад в чрезмерное депонирование компонентов ЭЦМ при фиброзе почек вносят аккумуляции интерстициальных лейкоцитов и миофибробластов, молекулярные пути передачи сигнала от TLR2 и TLR4, а также TGF- β 1, способствующий активации профиброгенных механизмов.

Таким образом, предотвращение или ингибирование фиброзного повреждения ткани должно иметь комплексный характер и включать как элиминирование первичной причины, влияние на клетки-продуценты компонентов ЭЦМ, коррекцию эпигенетических модификаций, являющихся молекулярной основой перманентной активации фибробластов, блокирование экспрессии генов профиброгенных факторов и белков ЭЦМ, так и коррекцию иммунологических нарушений и таргетную иммунотерапию.

Литература

1. Klinkhammer B.M., Goldschmeding R., Floege J. et al. Treatment of renal fibrosis—turning challenges into opportunities. *Adv. Chronic Kidney Dis.* 2017; 24(2): 117-129. doi:10.1053/j.ackd.2016.11.002.
2. Lee S., Kim S.I., Choi M.E. Therapeutic targets for treating fibrotic kidney diseases. *Transl. Res.* 2015; 165(4): 512-530. doi:10.1016/j.trsl.2014.07.010.
3. Nogueira A., Pires M.J., Oliveira P.A. Pathophysiological mechanisms of renal fibrosis: a review of animal models and therapeutic strategies. *In Vivo.* 2017; 31(1): 1-22. doi:10.21873/invivo.11019.
4. Koyama Y., Xu J., Liu X. et al. New developments on the treatment of liver fibrosis. *Dig. Dis.* 2016; 34(5): 589-596. doi:10.1159/000445269.
5. Kumar S. Cellular and molecular pathways of renal repair after acute kidney injury. *Kidney Int.* 2018; 93(1): 27-40. doi:10.1016/j.kint.2017.07.030.
6. Caviglia G.P., Rosso C., Fagoonee S. et al. Liver fibrosis: the 2017 state of art. *Panminerva Med.* 2017; 59(4): 320-331. doi:10.23736/S0031-0808.17.03359-6.
7. Wick G., Grundtman C., Mayerl C. et al. The immunology of fibrosis. *Annu. Rev. Immunol.* 2013; 31: 107-35. doi: 10.1146/annurev-immunol-032712-095937.
8. Usunier B., Benderitter M., Tamarat R. et al. Management of fibrosis: the mesenchymal stromal cells breakthrough. *Stem Cells Int.* 2014; Vol. 2014: 340257. doi:10.1155/2014/340257.
9. Zhang C., Yuan W., He P. et al. Liver fibrosis and hepatic stellate cells: etiology, pathological hallmarks and therapeutic

- targets. *World J. Gastroenterol.* 2016; 22(48): 10512-10522. doi:10.3748/wjg.v22.i48.10512.
10. Wynn T., Ramalingam T.R. Mechanisms of fibrosis: therapeutic translation for fibrotic disease. *Nat. Med.* 2013; 18(7): 1028-1040. doi:10.1038/nm.2807.
11. Seki E., Brenner D.A. Toll-like receptors and adaptor molecules in liver disease: update. *Hepatology.* 2008; 48(1): 322-35. doi:10.1002/hep.22306.
12. Pradere J.R., Troeger J.S., Dapito D.H. et al. Toll-like receptor 4 and hepatic fibrogenesis. *Semin. Liver Dis.* 2010; 30(3): 232-244. doi:10.1055/s-0030-1255353.
13. Leemans J.C., Butter L.M., Pulskens W.P.C. et al. The role of Toll-like receptor 2 in inflammation and fibrosis during progressive renal injury. *PLoS One.* 2009; 4(5): e5704. doi:10.1371/journal.pone.0005704.
14. Skuginna V., Lech M., Allam R. et al. Toll-like receptor signaling and SIGIRR in renal fibrosis upon unilateral ureteral obstruction. *PLoS One.* 2011; 6(4): e19204. doi:10.1371/journal.pone.0019204.
15. Wick G., Backovic A., Rabensteiner E. et al. The immunology of fibrosis: innate and adaptive responses. *Trends Immunol.* 2010; 31(3): 110-119. doi:10.1016/j.it.2009.12.001.
16. Wehling-Henricks M., Sokolow S., Lee J.J. et al. Major basic protein-1 promotes fibrosis of dystrophic muscle and attenuates the cellular immune response in muscular dystrophy. *Hum. Mol. Genet.* 2008; 17(15): 2280-2292. doi:10.1093/hmg/ddn129.
17. Gauckler P., Shin J.I., Mayer G. et al. Eosinophilia and kidney disease: more than just an incidental finding? *J. Clin. Med.* 2018; 7(12): E529. doi:10.3390/jcm7120529.
18. Akuthotaa P., Weller P.F. Eosinophils and disease pathogenesis. *Semin. Hematol.* 2012; 49(2): 113-119. doi:10.1053/j.seminhematol.2012.01.005.
19. Ramirez G.A., Yacoub M.R., Ripa M. et al. Eosinophils from physiology to disease: a comprehensive review. *Biomed. Res. Int.* 2018; Vol. 2018: 9095275. doi:10.1155/2018/9095275.
20. Overed-Sayer C., Rapley L., Mustelin T. et al. Are mast cells instrumental for fibrotic diseases? *Front. Pharmacol.* 2013; Vol. 4: 174. doi:10.3389/fphar.2013.00174.
21. Bradding P., Pejler G. The controversial role of mast cells in fibrosis. *Immunol. Rev.* 2018; 282(1): 198-231. doi:10.1111/imr.12626.
22. Sica A., Mantovani A. Macrophage plasticity and polarization: in vivo veritas. *J. Clin. Invest.* 2012; 122(3): 787-795. doi:10.1172/JCI59643.
23. Xu L., Kitani A., Fuss I. et al. Cutting edge: regulatory T cells induce CD4+CD25-Foxp3- T cells or are self-induced to become Th17 cells in the absence of exogenous TGF- β . *J. Immunol.* 2007; 178(11): 6725-6729. doi: 10.4049/jimmunol.178.11.6725.
24. Sakaki M., Hiroishi K., Baba T. et al. Intrahepatic status of regulatory T cells in autoimmune liver diseases and chronic viral hepatitis. *Hepatology. Res.* 2008; 38(4): 354-61. doi:10.1111/j.1872-034X.2007.00284.x.
25. Wolfram D., Rabensteiner E., Grundtman C. et al. T regulatory cells and TH17 cells in peri-silicone implant capsular fibrosis. *Plast. Reconstr. Surg.* 2012; 129(2): 327e-337e. doi:10.1097/PRS.0b013e31823aeacf.
26. Simonian P.L., Wehrmann F., Roark C.L. et al. $\gamma\delta$ T cells protect against lung fibrosis via IL-22. *J. Exp. Med.* 2010; 207(10): 2239-2253. doi:10.1084/jem.20100061.
27. Simonian P.L., Roark C.L., Born W.K. et al. $\gamma\delta$ T cells and Th17 cytokines in hypersensitivity pneumonitis and lung fibrosis. *Transl Res.* 2009; 154(5): 222-227. doi:10.1016/j.trsl.2009.08.006.
28. Lo Re S., Dumoutier L., Couillin L. et al. IL-17A-producing $\gamma\delta$ T and Th17 lymphocytes mediate lung inflammation but not fibrosis in experimental silicosis. *J. Immunol.* 2010; 184(11): 6367-6377. doi:10.4049/jimmunol.0900459.
29. Wilson M.S., Madala S.K., Ramalingam T.R. et al. Bleomycin and IL-1 β -mediated pulmonary fibrosis is IL-17A dependent. *J. Exp. Med.* 2010; 207(3): 535-552. doi:10.1084/jem.20092121.
30. Braun R.K., Ferrick C., Neubauer P. et al. IL-17 producing $\gamma\delta$ T cells are required for a controlled inflammatory response after bleomycin-induced lung injury. *Inflammation.* 2008; 31(3): 167-79. doi:10.1007/s10753-008-9062-6.
31. Seki E., Schnabl B. Role of innate immunity and the microbiota in liver fibrosis: crosstalk between the liver and gut. *J. Physiol.* 2012; 590(3): 447-58. doi:10.1113/jphysiol.2011.219691.
32. Crispe I.N. The liver as a lymphoid organ. *Annu. Rev. Immunol.* 2009; 27: 147-63. doi:10.1146/annurev.immunol.021908.132629.
33. Son G., Kremer M., Hines I.N. Contribution of gut bacteria to liver pathobiology. *Gastroenterol. Res. Pract.* 2010; Article ID 453563, 13 pages. doi:10.1155/2010/453563.
34. Seki E., De Minicis S., Gwak G.Y. et al. CCR1 and CCR5 promote hepatic fibrosis in mice. *J. Clin. Invest.* 2009; 119(7): 1858-1870. doi:10.1172/JCI37444.
35. Seki E., De Minicis S., Inokuchi S. et al. CCR2 promotes hepatic fibrosis in mice. *Hepatology.* 2009; 50(1): 185-197. doi:10.1002/hep.22952.
36. Baeck C., Wehr A., Karlmark K.R. et al. Pharmacological inhibition of the chemokine CCL2 (MCP-1) diminishes liver macrophage infiltration and steatohepatitis in chronic hepatic injury. *Gut.* 2012; 61(3): 416-26. doi:10.1136/gutjnl-2011-300304.
37. Berres M.L., Koenen R.R., Rueland A. et al. Antagonism of the chemokine Ccl5 ameliorates experimental liver fibrosis in mice. *J. Clin. Invest.* 2010; 120(11): 4129-4140. doi:10.1172/JCI41732.
38. Roderburg C., Urban G.W., Bettermann K. et al. Micro-RNA profiling reveals a role for miR-29 in human and murine liver fibrosis. *Hepatology.* 2011; 53(1): 209-18. doi:10.1002/hep.23922.
39. Yan X., Lin Z., Chen F. et al. Human BAMBI cooperates with Smad7 to inhibit transforming growth factor- β signaling. *J. Biol. Chem.* 2009; 284(44): 30097-30104. doi:10.1074/jbc.M109.049304.
40. Pulskens W.P., Rampanelli E., Teske G.J. et al. TLR4 promotes fibrosis but attenuates tubular damage in progressive renal injury. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2010; 21(8): 1299-1308. doi:10.1681/ASN.2009070722.
41. Bertola A., Bonnafous S., Anty R. et al. Hepatic expression patterns of inflammatory and immune response genes associated with obesity and NASH in morbidly obese patients. *PLoS One.* 2010; 5(10): e13577. doi:10.1371/journal.pone.0013577.
42. Hintermann E., Bayer M., Pfeilschifter J.M. et al. CXCL10 promotes liver fibrosis by prevention of NK cell mediated hepatic stellate cell inactivation. *J. Autoimmun.* 2010; 35(4): 424-435. doi:10.1016/j.jaut.2010.09.003.
43. Connolly M.K., Bedrosian A.S., Mallen-St Clair J. et al. In liver fibrosis, dendritic cells govern hepatic inflammation in mice via TNF-alpha. *J. Clin. Invest.* 2009; 119(11): 3213-3225. doi:10.1172/JCI37581.
44. Yang L., Besschetnova T.Y., Brooks C.R. et al. Epithelial cell cycle arrest in G2/M mediates kidney fibrosis after injury. *Nat. Med.* 2010; 16(5): 535-543. doi:10.1038/nm.2144.
45. Bechtel W., McGoohan S., Zeisberg E.M. et al. Methylation determines fibroblast activation and fibrogenesis in the kidney. *Nat. Med.* 2010; 16(5): 544-550. doi:10.1038/nm.2135.
46. Ma F.Y., Sachchithanathan M., Flanc R.S. et al. Mitogen activated protein kinases in renal fibrosis. *Front. Biosci. (Schol. Ed.)*. 2009; 1(1): 171-187. doi:10.2741/s17.
47. Lan H.Y. Diverse roles of TGF- β /Smads in renal fibrosis and inflammation. *Int. J. Biol. Sci.* 2011; 7(7): 1056-1067. doi:10.7150/ijbs.7.1056.
48. Chen L., Yang T., Lu D.W. et al. Central role of dysregulation of TGF- β /Smad in CKD progression and potential targets

- of its treatment. *Biomed. Pharmacother.* 2018; 101: 670-681. doi:10.1016/j.biopha.2018.02.090.
49. Meng X.M., Tang P.M., Li J. et al. TGF- β /Smad signaling in renal fibrosis. *Front Physiol.* 2015; 6: 82. doi:10.3389/fphys.2015.00082.
50. Meng X.M., Chung A.C., Lan H.Y. Role of the TGF- β /BMP-7/Smad pathways in renal diseases. *Clin. Sci. (Lond).* 2013; 124(4): 243-254. doi:10.1042/CS20120252.
51. Chaikuad A., Bullock A.N. Structural basis of intracellular TGF- β signaling: receptors and Smads. *Cold Spring Harb. Perspect. Biol.* 2016; 8(11): a022111. doi:10.1101/cshperspect.a022111.
52. Chung A.C., Zhang H., Kong Y.Z. et al. Advanced glycation end-products induce tubular CTGF via TGF-beta-independent Smad3 signaling. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2010; 21(2): 249-260. doi:10.1681/ASN.2009010018.
53. Chen H., Huang X.R., Wang W. et al. The protective role of Smad7 in diabetic kidney disease: mechanism and therapeutic potential. *Diabetes.* 2011; 60(2): 590-601. doi:10.2337/db10-0403.
54. Chung A.C., Huang X.R., Zhou L. et al. Disruption of the Smad7 gene promotes renal fibrosis and inflammation in unilateral ureteral obstruction (UUO) in mice. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2009; 24(5): 1443-1454. doi:10.1093/ndt/gfn699.
55. Meng X.M., Huang X.R., Chung A.C. et al. Smad2 protects against TGF-beta/Smad3-mediated renal fibrosis. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2010; 21(9): 1477-1487. doi:10.1681/ASN.2009121244.
56. Mao Y. Hypermethylation of RASAL1: a key for renal fibrosis. *EBioMedicine.* 2015; 2(1): 7-8. doi:10.1016/j.ebiom.2014.10.016.
57. Zeisberg E.M., Zeisberg M. The role of promoter hypermethylation in fibroblast activation and fibrogenesis. *J. Pathol.* 2013; 229(2): 264-273. doi:10.1002/path.4120.
58. Tampe B., Tampe D., Muller C.A. et al. Tet3-mediated hydroxymethylation of epigenetically silenced genes contributes to bone morphogenic protein 7-induced reversal of kidney fibrosis. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2014; 25(5): 905-912. doi:10.1681/ASN.2013070723.

Сведения об авторах

Игнатович Татьяна Викторовна

Зафранская Марина Михайловна, д.м.н., доцент

Адрес: 223040, Минский р-н, а/г Лесной, 31 тел.: 2653356

e-mail: kondratovich89@list.ru

Поступила 22.01.2019 г.