

© Каладзе Н.Н., Слободян Е.И., 2013

УДК 612.017:616.61-002.32-053.2/.6

Н.Н. КАЛАДЗЕ, Е.И. СЛОБОДЯН

**РОЛЬ HUMAN DISCOIDIN DOMAIN RECEPTORS 1 В
ПРОГРЕССИРОВАНИИ ХРОНИЧЕСКОГО ПИЕЛОНЕФРИТА У ДЕТЕЙ**

N.N. KALADZE, E.I. SLOBODYAN

***ROLE OF HUMAN DISCOIDIN DOMAIN RECEPTOR 1 IN THE
PROGRESSION OF CHRONIC PYELONEPHRITIS IN CHILDREN***

ГУ «Крымский медицинский университет имени С.И. Георгиевского»
SI "Crimea State Medical University behalf of S.I. Georgievsky"

Ключевые слова: *хронический пиелонефрит, воспаление, пролиферация, фиброз, ремиссия, дети.*

Key words: *chronic pyelonephritis, inflammation, proliferation, fibrosis, remission, children.*

Резюме: *Цель: оценить роль рецепторов коллагена Human Discoidin Domain Receptors (DDR1) в качестве медиаторов воспаления, пролиферации и фиброза у детей, больных хроническим пиелонефритом (ХП), выявить их взаимосвязь с клинической формой заболевания и особенностями его течения.*

Материалы и методы. У 60 детей, больных ХП в состоянии клинко-лабораторной ремиссии, в возрасте от 6 до 16 лет, определены уровни DDR1, трансформирующего фактора роста (TGF- β 1), инсулинподобного фактора роста (IGF-1) в сыворотке крови, β_2 – микроглобулина (β_2 -МГ) - в сыворотке крови и моче.

Результаты. Клинико-лабораторная ремиссия ХП сопровождалась достоверным повышением уровня DDR1 сыворотки крови у длительно болеющих пациентов, имеющих частые обострения, 2-3 степень активности последнего обострения, отягощенную наследственность. Выявлена сильная обратная корреляционная связь между уровнями DDR1 и IGF-1 и прямая с TGF- β 1 и β_2 -МГ крови и мочи. У пациентов с обструктивным ХП уровень

DDR1 достоверно выше, чем у пациентов с необструктивной клинической формой.

Выводы: Повышение уровня DDR1 сыворотки крови свидетельствует о прогрессировании повреждения почек с активным фиброгенезом и воспалением у определенных категорий пациентов с ХП в состоянии клинико-лабораторной ремиссии.

Summary: The purpose: to evaluate the role of collagen receptors Human Discoidin Domain Receptors (DDR1) as mediators of inflammation, proliferation and fibrosis in children with chronic pyelonephritis (CP), to reveal their relationship to the clinical form of the disease and the characteristics of its flow.

Materials and methods: The levels of DDR1, transforming growth factor (TGF- β 1), insulin-like growth factor (IGF-1) in the serum, β 2 - microglobulin (β 2-MG) in the serum and urine were identified during the study of 40 children, ages 6 to 16 with CP in a state of clinical and laboratory remission.

Results: Clinical and laboratory remission HP was associated with significant increased levels of DDR1 sera from long ill patients with frequent exacerbations, as well as 2-3 degree of activity last exacerbation, with family history. Found a strong inverse correlation between the levels of DDR1 and IGF-1, and the line with TGF- β 1 and β 2-MG of blood and urine. In patients with obstructive HP DDR1 level was significantly higher than in patients with non-obstructive clinical form.

Conclusions: Increased serum DDR1 shows the progression of kidney damage with active fibrogenesis and inflammation in certain categories of patients with CP in a state of clinical and laboratory remission.

ВСТУПЛЕНИЕ. При хроническом пиелонефрите (ХП), характеризующимся медленным снижением функции пораженного органа, зачастую момент развития осложнений, связанных с развитием хронической почечной недостаточности (ХПН), наступает незаметно, длительно завуалированный мнимым благополучием. Даже после адекватно проведенной санации и восстановления уродинамики в рамках терапии ХП зачастую сохраняются условия для продолжающегося повреждения клеток

тубулоинтерстиция и медленного снижения функции почки. Поэтому проблемы, с которыми вынуждены сталкиваться нефрологи, уже у взрослых, находящихся на пике социальной, профессиональной и репродуктивной активности людей, зачастую имеют свои истоки еще в детском возрасте. Thomas Winn акцентирует внимание на недооцененный факт: примерно 45% от всех случаев смерти в западном мире можно отнести к той или иной форме фиброза ткани или органа. В эту категорию входят практически все хронические нефропатии, независимо от их этиологии, завершающиеся гломерулосклерозом и / или тубулоинтерстициальным фиброзом, связанные с накоплением экстрацеллюлярного матрикса и недостаточной его деградацией [14, 15, 22]. Поскольку почка не обладает способностью к регенерации, а традиционно принятое в нефрологической практике обследование не позволяет выявить дебют структурных и функциональных нарушений тубулоинтерстициальной ткани (ТИТ), изучение механизмов ее повреждения при ХП, диагностики и методов их эффективного предотвращения является актуальной и крайне важной задачей [1, 2, 16].

Факторы, приводящие к повреждению почечной паренхимы при ХП можно разделить на инфекционные и механические. К первым относят инфекцию мочевой системы (ИМС). Ко вторым - нарушения уродинамики. Экспериментально было доказано: без предварительного нарушения уродинамики пиелонефритический процесс практически не развивается, причем эти нарушения могут быть как механического, так и динамического характера [9]. Подтверждением этому является явное преобладание в структуре ХП обструктивных клинических форм. В ответ на механическое и инфекционное поражение клетки вырабатывают комплекс вазоактивных, про- и противовоспалительных, просклеротических и проапоптозных медиаторов. Регуляция межклеточных взаимодействий, контроль над правильностью и адекватностью биохимических реакций, происходящих при этом, осуществляется генами, кодирующими синтез множества указанных биологически активных соединений и их рецепторов [2, 4, 14, 16, 20].

На всем протяжении эволюции от беспозвоночных до человека DDR-гены, кодирующие discoidin domain receptors (DDR), ответственны за клеточную адгезию, пролиферацию и ремоделирование внеклеточного матрикса. DDR1 и DDR2 – два представителя DDR семейства, взаимодействующих с экстрацеллюлярным матриксом и действующих как рецепторы коллагена (Shelling et al., 1995; Vogel et al., 1997). В начале развития, DDR1 находятся преимущественно в клетках нейроэктодермальных, тогда как в тканях взрослого организма преимущественно в эпителиальных клетках, особенно в молочной железе, головном мозге, легких, почках и желудочно-кишечном тракте [13, 21]. DDR2 в основном представлены в соединительной ткани, мышцах, сердце и мозге (Lai and Lemke, 1991; Vogel, 1999). Эти рецепторы особенны тем, что при связывании с коллагеном они начинают действовать, как рецепторы факторов роста: они димеризуются, фосфорилируются тирозинкиназой и эта фосфорилиция стимулирует реакции p38MAPK [19]. В отличие от DDR2, DDR1 активируется всеми типами коллагена от I до VI. Существует пять главных изоформ DDR1 (DDR1a–e). DDR1b и DDR1a – главные типы, представленные в почке (Perez et al., 1996; Alves et al., 2001). Коллаген связывается один раз в экстрацеллюлярной части DDR1, интрацеллюлярная часть рецептора приводит к индукции воспалительного ответа. Воспаление сопровождается повышением синтеза коллагена и связыванием, что, в свою очередь, усиливает воспаление и течение идет по замкнутому кругу, приводя к развитию фиброза. Ангиотензин II инициирует активацию DDR1, но сначала активация DDR1 происходит локально. Взаимодействие между DDR1, воспалением, коллагеном и фиброзом является самоподдерживающимся процессом не нуждающимся в дополнительном стимуле [6, 8].

В научной литературе представлено много экспериментальных работ, изучающих DDR1, основанных на моделях фиброза почек у животных. Например, у мышей дикого типа путем инъекции нефротоксической сыворотки выявлена повышенная экспрессия и активация DDR1 при прогрессировании гломерулонефрита [17]. В работах Guerrot D, Kerroch M et. al. на модели

нефропатии, вызванной односторонней обструкцией мочеточника показано, что трансгенные мыши, лишенные DDR1 защищены от гипертонии, связанной с фиброзом почек [11]. К подобному выводу пришли Flamant M., Placier S. et. al. исследовавшие развитие и выраженность повреждений сосудов и клубочков у DDR1-чистых мышей на экспериментальной модели нефропатии, индуцированной введением ангиотензина II. У мышей дикого типа развилась гипертензия, периваскулярное воспаление, гломерулярный склероз и протеинурия. Несмотря на сходное повышение АД у мышей с дефицитом DDR1, гистологические повреждения при гломерулярном фиброзе и воспалении отсутствовали, а протеинурия была в основном предупреждена. Окрашивание лимфоцитов, макрофагов и патологическое накопление коллагена I и IV типов было явно заметно в почечном кортексе у животных дикого типа и практически несущественно у DDR1-чистых мышей [10]. Роль DDR1 в росте клеток, апоптозе и миграции была рассмотрена на модели почек собак Madin-Darby [22]. Дополнительные исследования *in vitro* показали, что DDR1 необходим для созревания и дифференцировки моноцитов и макрофагов и может быть промежуточным звеном в воспалительном ответе [12].

Эти результаты свидетельствуют, что раннее выявление и таргетинг таких рецепторов коллагена как DDR1, являющихся одновременно медиаторами при пролиферации, фиброзе и воспалении, прогнозирующих развитие почечной дисфункции, может быть перспективным направлением в лечении и диагностике хронических нефропатий [6, 17, 24].

В доступной литературе мы не нашли работ, устанавливающих участие DDR1 в патогенезе ХП у детей и его взаимоотношений с другими факторами, влияющими на развитие тубулоинтерстициального фиброза.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ. Нами обследовано 60 детей, больных ХП в состоянии клинико-лабораторной ремиссии в возрасте от 6 до 16 лет, Обструктивным пиелонефритом страдало 53 (88,3 %); необструктивным – 7 (11,7 %) человек. Указанный диагноз устанавливался на основании общепринятых критериев, в соответствии с МКБ X. Группу контроля составили 15 практически здоровых детей аналогичного возраста, не

имеющих жалоб, клинических признаков и анамнестических данных, свидетельствующих о наличии какого-нибудь хронического заболевания.

Комплекс лабораторных исследований, помимо традиционно принятого в нефро-урологической практике (клинического исследования крови и мочи, биохимического исследования крови на общий белок и белковые фракции, мочевины, креатинин, мочи по Нечипоренко, мочи по Зимницкому, посева мочи на флору и чувствительность к антибиотикам), включал определение в сыворотке крови пациентов Human Discoidin Domain Receptors (DDR1) с помощью стандартного набора (TSZ Eliza, USA). Исследование уровня трансформирующего фактора роста (TGF- β 1), инсулинподобного фактора роста (IGF-1) в сыворотке крови, а также β_2 – микроглобулина (β_2 -МГ) в сыворотке крови и моче проводили с помощью стандартных наборов («DRG int.,Inc», USA). Исследования проводили методом твердофазного иммуноферментного анализа. В исследовании использовали полуавтоматический анализатор Stat Fax 2100 производства USA.

Констатацию обструктивной уropатии производили на основании стандартного рентгеноурологического обследования (экскреторной урографии и микционной цистоуретерографии) и ультразвукового исследования. В случае необходимости дополнительно проводили нефросцинтиграфию с целью динамической оценки экскреторной функции почек.

Все исследования были проведены в соответствии с этическими принципами, принятыми Хельсинской Декларацией и Качественной Клинической Практикой (GCP) относительно медицинского исследования, которое проводится на людях. От родителей и детей старше 12 лет, принимавших участие в исследовании, было получено письменное информированное согласие на проведение данного исследования.

Статистический анализ результатов проведен с использованием пакета прикладных программ Statistica 6.0 for Windows.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ. В дебюте исследования все пациенты находились в состоянии клинико-лабораторной ремиссии (средняя продолжительность ремиссии составила $5,7 \pm 1,8$ мес.), имели

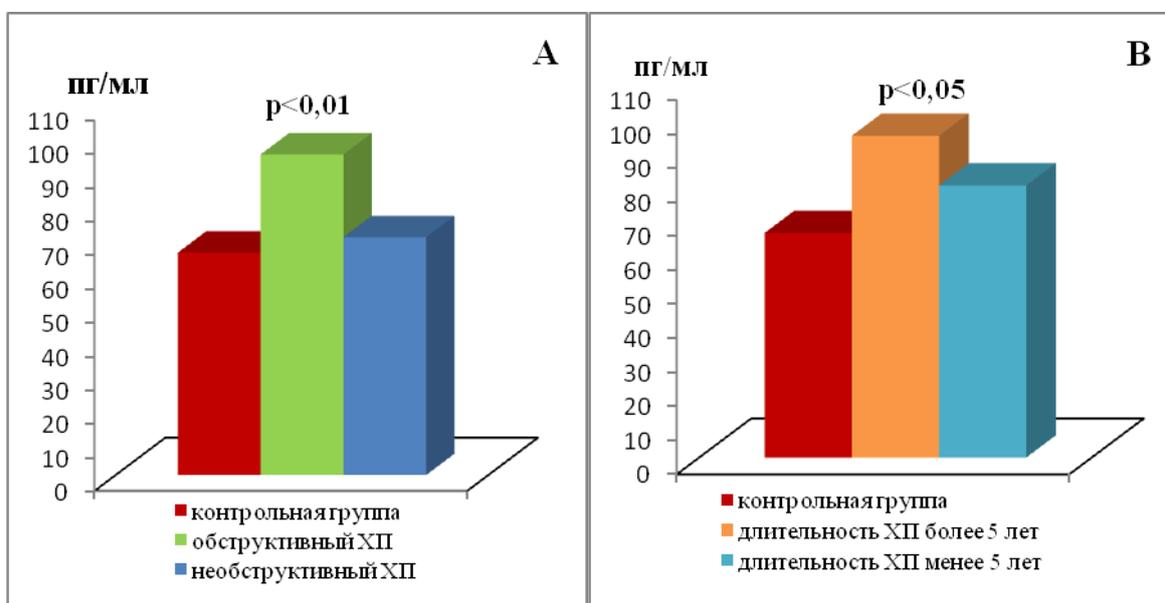
нормальные показатели клинических исследований крови и мочи. Диагностически значимая бактериурия отсутствовала. Функции почек на момент исследования у всех детей были сохранены. В течение последних $3,21 \pm 1,0$ мес. дети не получали никакой медикаментозной, фито- и физиотерапии, все посещали школу. Очаги хронической инфекции были предварительно санированы. При проведении анкетирования на вопрос о наличии жалоб у всех детей был получен отрицательный ответ. Однако при прицельном опросе у 16 (26,7 %) больных был выявлен синдром хронической интоксикации, проявляющийся в повышенной утомляемости, раздражительности, плохом аппетите, периодическом вечернем субфебрилитете, выраженных суборбитальных тенях. Наличие болевого синдрома в виде непродолжительных, низкоинтенсивных болей в поясничной области присутствовало у 6 (10 %) пациентов с обструктивной формой пиелонефрита, что является косвенным свидетельством нарушений уродинамики. Непостоянная пастозность наружного края верхнего века имела место у 10 (16,7 %) пациентов, что может быть свидетельством водно-электролитных нарушений, характерных для поражений тубулоинтерстиция. Признаком нарушения ритмологических характеристик функционирования почек у 8 (13,3 %) детей явилась выявленная никтурия, при возникновении которой жалобы на периодически возникающие эпизоды ночного недержания мочи предъявили 5 (8,3 %) человек. 19 (31,6 %) детей имели отягощенную наследственность (заболевания почек у родственников первой степени родства в семьях). Данные анамнеза свидетельствовали, что длительность заболевания до 5 лет была у 18 (30,0 %), более 5 лет – 42 (70,0 %) детей. Обострения 2 раза в год и чаще имели 30 (50 %), 1 раз в год и реже – 30 (50 %) больных.

Вышеуказанные данные свидетельствуют, что клиничко-лабораторная ремиссия ХП, диагностированная путем традиционного нефро-урологического исследования, возможно, не отражает истинного состояния воспаления и структурных изменений паренхимы. Такие больные, как правило, не получают должной терапии, что способствует прогрессированию нефропатии. Несмотря на многочисленные исследования, в литературе нет единого подхода к

трактовке маркеров, способных выявить воспалительный процесс и активность фиброгенеза в почках при ХП в состоянии клинико-лабораторной ремиссии и определить интенсивность и продолжительность реабилитационных мероприятий.

С целью определения у больных ХП в состоянии клинико-лабораторной ремиссии истинного состояния воспаления, фиброгенеза, а также целесообразности пролонгированных реабилитационных мероприятий помимо традиционно принятого в нефрологии лабораторного исследования, мы включили определение в сыворотке крови пациентов DDR1, TGF- β 1, IGF-1.

Учитывая неоспоримую роль нарушений уродинамики, как фактора, определяющего направленность и скорость развития склеротических изменений, исследуемые факторы рассматривались в зависимости от клинической формы заболевания, где были выявлены значимые отличия ($p < 0,05$). Так, у пациентов с обструктивной формой ХП уровень DDR1 сыворотки крови составил $95,19 \pm 5,13$ пг/мл, ($p < 0,01$) в сравнении с $70,62 \pm 7,22$ пг/мл у детей с необструктивной формой (рис.1 А).



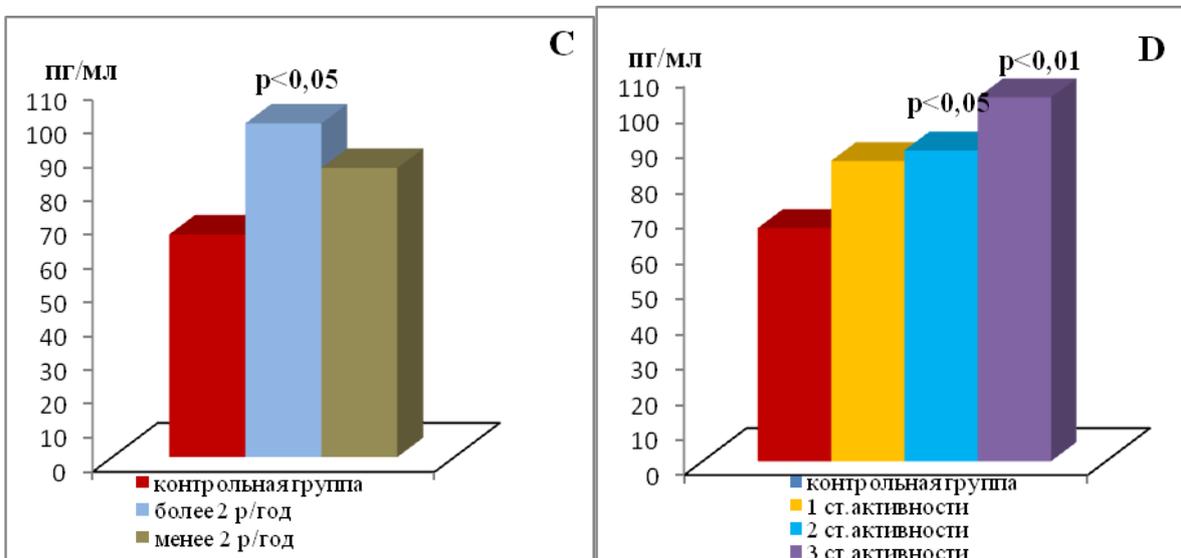


Рис.1. Уровень DDR1 сыворотки крови в зависимости от клинической формы (А), длительности течения (В), частоты обострений (С), степени активности последнего обострения ХП (D).

ИМС – один из основных факторов, приводящих к инфильтрации интерстиция почек воспалительными клетками с последующей выработкой ими медиаторов воспаления и фиброгенеза [4, 20]. При этом интенсивность и исход происходящих в почках процессов зависит от ряда факторов: длительности заболевания, характера заболевания, проявляющегося различной частотой обострений, их активностью, т.к. каждое новое обострение ХП расширяет зону поражения органа и активизирует процессы фиброгенеза.

Исходя из вышесказанного, мы рассматривали изучаемый показатель в зависимости от длительности заболевания, частоты обострений, активности последнего обострения, состояния функции почек и наследственности. Нами выявлены достоверные отличия от показателей здоровых детей у пациентов, имеющих продолжительность заболевания более 5 лет: уровень DDR1 у них составил $94,61 \pm 6,99$ пг/мл ($p < 0,05$) (рис.1B); с частотой заболевания более 2 раз в год – $98,88 \pm 10,52$ пг/мл ($p < 0,05$) (рис.1C). Тяжесть обострений рассматривалась анамнестически в зависимости от степени активности последнего. Пациенты, имевшие в период обострения 1 степень активности воспалительного процесса, достоверных отличий от нормы уровня DDR1 не имели; 2 степень активности – $86,45 \pm 5,51$ пг/мл ($p < 0,05$), 3 степень активности – $103,33 \pm 9,74$ пг/мл ($p < 0,01$) (рис 1 D). Наличие позитивной корреляционной

связи ($r = +0,46$; $p < 0,001$) между уровнем DDR1 и активностью обострений не только подтверждает его роль как медиатора воспаления, но и свидетельствует об активности обострения, как о прогностически неблагоприятном факторе, влияющем на течение клинико-лабораторной ремиссии. Самые высокие показатели DDR1 ($p < 0,01$) получены у пациентов, имевших сочетание вышеперечисленных факторов – болеющих более 5 лет, имеющих частоту обострений более 2 раз в год с 3 степенью активностью последнего обострения, - $118,00 \pm 9,24$ пг/мл. Именно у этих пациентов имеет место сильная обратная корреляционная связь между уровнями DDR1 и IGF-1 ($r = - 0,93$; $p < 0,05$) и прямая с TGF- β 1 ($r = +0,503$; $p < 0,01$). Причем значения всех изучаемых параметров находятся в прямо пропорциональной (рис. 2) или обратно пропорциональной зависимости (рис. 3) от количества одновременно присутствующих неблагоприятных прогностических факторов.

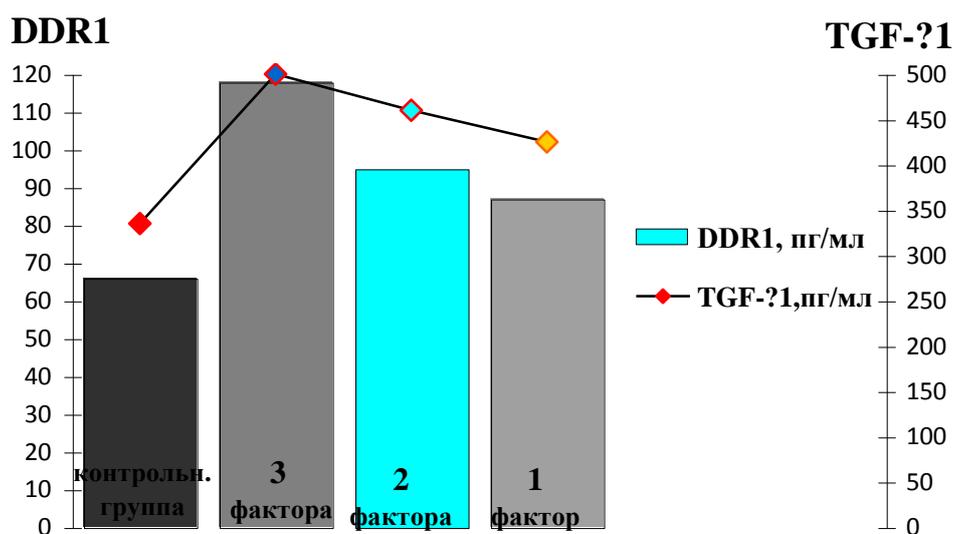


Рис. 2. Содержание DDR1, TGF- β 1 сыворотки крови в зависимости от количества прогностически неблагоприятных факторов ХП.

TGF- β 1 - проапоптоидный, просклеротический паракринный фактор, влияющий на пролиферацию, дифференцировку и рост тканей. В условиях длительного патологического процесса у пациентов с ХП оказывает большое влияние на усиление и продление воспалительной реакции, берет участие в гиперпродукции мезангиального матрикса, гипертрофии мезангиальных клеток и клеток канальцев [3, 4, 5, 18]

Напротив, IGF-1 обладает антиапоптоидными свойствами. Снижение же его синтеза приводит к отложению коллагена в интерстиции, активации апоптоза и, соответственно прогрессированию нефросклероза [7].

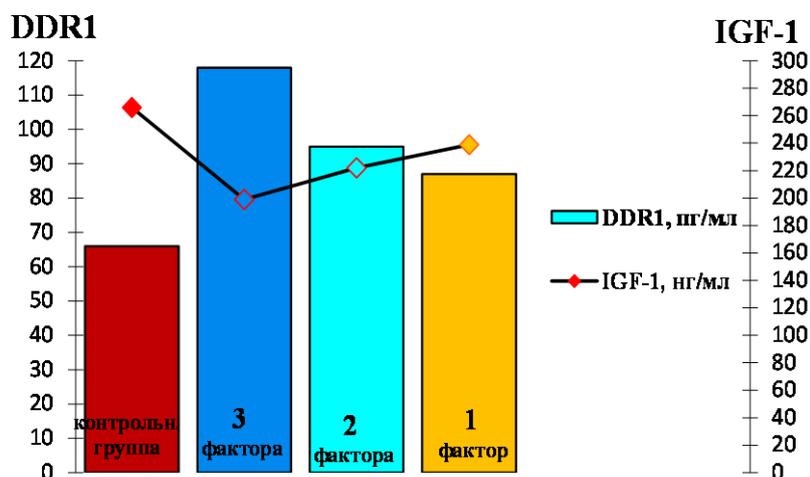


Рис. 3. Содержание DDR1, IGF-β1 сыворотки крови в зависимости от количества прогностически неблагоприятных факторов ХП.

Полученные корреляционные связи отчетливо свидетельствуют об участии DDR1 в поддержании хронического воспалительного процесса, выступая в одновременно в роли и провоспалительного, и профиброгенного медиатора. Или, возможно, фактора предопределяющего исход микробно-воспалительного процесса тубуло-интерстициальной ткани в фиброз интерстиция? Косвенным подтверждением этому могут служить выявленные у данной группы пациентов достоверно ($p < 0,001$) повышенные показатели β_2 – МГ не только мочи, но и крови – $1,67 \pm 0,2$ мкг/мл ($p < 0,05$) – нарушение как тубулярных, так и гломерулярных функций как следствие структурного повреждения интерстиция. Однако у 5 пациентов, имеющих при радионуклидном исследовании выраженные объем и степень поражения паренхимы почек, нами, вне ожиданий, не выявлено изменений уровня DDR1, составившего $65,53 \pm 4,23$ пг/мл, что может быть свидетельством истощения изучаемой системы у пациентов с уже имеющимися патологической пролиферацией и ремоделированием внеклеточного матрикса.

Несмотря на то, что все дети в момент обследования имели не нарушенные концентрационную, азотвыделительную функции почек и нормальные показатели СКФ по формуле Schwartz, у 21 (35,0 %) ребенка в период последнего обострения было зафиксировано транзиторное снижение концентрационной функции почек в виде гипо- или гипоизостенурии и, соответственно, уровень DDR1 составил $100,14 \pm 7,37$ пг/мл ($p < 0,05$), находясь в прямой корреляционной связи с β_2 – МГ мочи ($r = +0,33$; $p < 0,05$). Значение DDR1 у пациентов, не имевших транзиторных нарушений - $83,42 \pm 5,13$ пг/мл.

Давно известно, что большая частота и разнообразие нефропатий, возникающих у ребенка, связаны с имеющейся у матери патологией почек [1]. В нашем исследовании 22 (36,7 %) детей имели в семьях заболевания почек у родственников первой степени родства, 9 (15 %) матерей в течение беременности перенесли обострение ХП. У детей с отягощенной наследственностью уровень DDR1 был достоверно выше и составил $102,04 \pm 7,89$ пг/мл ($p < 0,01$), что подтверждает факт наследственной предрасположенности к заболеванию почек с одной стороны, а с другой, вероятно, является фактором прогрессирования ХП у ребенка в дальнейшем.

ВЫВОДЫ. У больных ХП, при отсутствии изменений стандартных клиничко-лабораторных показателей, сохраняются условия для продолжающегося повреждения клеток тубулоинтерстиция. Длительно болеющие пациенты, дети, имеющие в анамнезе частые обострения, 2-3 степень активности обострений, отягощенную наследственность, транзиторные нарушения концентрационной функции почек, несмотря на состояние клиничко-лабораторной ремиссии ХП, имеют достоверно значимое повышение уровня DDR1 сыворотки крови, что свидетельствует о прогрессирующем повреждении почек с активным фиброгенезом и латентным воспалением. Раннее выявление рецепторов коллагена DDR1 позволит прогнозировать развитие почечной дисфункции, индивидуализировать схемы реабилитационных мероприятий, и, несомненно, должно стать перспективным направлением в диагностике ХП, требующем дальнейшего изучения.

ЛИТЕРАТУРА:

1. Игнатова М.С. Проблемы нефрологии детского возраста на современном этапе развития медицины // Нефрология и диализ. – 2011. - Т.13, № 2. – С. 66-75.
2. Комарова О.В. Хроническая болезнь почек. Современные представления // Российский педиатрический журнал. – 2011. - №4. – С. 47-49.
3. Макеева Н.І. Роль трансформуючого фактора росту β 1 у прогресуванні хронічного захворювання нирок недіабетичного та діабетичного походження у дітей // Педіатрія, акушерство та гінекологія. – 2012. - №3. – С. 14-17.
4. Медиаторы воспаления и фиброгенеза у детей с инфекцией мочевой системы / С.С. Паунова, С.В. Петричук, А.Г. Кучеренко и др. // Педиатрия. – 2008. -№3. – С. 34-37.
5. Трансформирующий фактор роста β как маркер нарушения нефрогенеза при врожденных обструктивных уропатиях / Л.В. Леонова, Э.С. Севергина, О.П. Попова и др. // Архив патологии. - 2007. - №4 (69). - С. 35-38.
6. Chatziantoniou C. Is Kidney injury a reversible process? / C. Chatziantoniou, J-C. Dussaule // Current Opinion in Nephrology and Hypertension.- 2008. – № 17. – P. 76-81.
7. Chertin B. Insulin-like growth factor – 1 expression in reflux-nephropathy / B. Chertin, A. Farkas, P. Puri //Pediatr Surg Int. – 2004. – Vol. 20, № 1. – P. 283-289.
8. DDR1 triggers epithelial cell differentiation by promoting cell adhesion through stabilization of E-cadherin /Yi-Chun Yeh, Chia-Ching Wu, Yang-Kao Wang et al. // Mol Biol Cell. - 2011. – Vol. 22, № 7. – P. 940–953.
9. Devarajan P. Update on mechanisms of ischemic acute kidney injury // J. amer. Soc. nephrol.- 2006. - Vol. 17. - P. 1503-1520.
10. Discoidin domain receptor 1 null mice are protected against hypertension-induced renal disease / M. Flamant, S. Placier, A. Rodenas et al. / J Am Soc Nephrol. – 2006. – Vol. 17. – P. 3374–3381.

11. Discoidin domain receptor 1 is a major mediator of inflammation and fibrosis in obstructive nephropathy / D. Guerrot, M. Kerroch, S. Placier et al. // *Am J Pathol.* – 2011. – Vol. 179, №1. – P. 83-91.
12. Interaction of discoidin domain receptor 1 isoform b (DDR1b) with collagen activates p38 mitogen-activated protein kinase and promotes differentiation of macrophages / W. Matsuyama, H. Kamohara, C. Galligan et al. // *Faseb J.* – 2003. – Vol. 17. – P. 1286–1288.
13. Inner ear defects and hearing loss in mice lacking the collagen receptor DDR1. Laboratory investigation / A. M. Meyer zum Gottesberge, O. Gross, U. Becker-Lendzian // *Journal of technical methods and pathology.* – 2008. – Vol. 88, № 1. – P. 27-37.
14. Kiseleva T. Fibrogenesis of parenchymal organs / T. Kiseleva, D. Brenner // *Proc. Am. Thorac. Soc.* – 2008. – Vol. 5, № 3. - P. 342-349.
15. Nitric oxide modulates expression of extracellular matrix genes linked to fibrosis in kidney cells / J. Wani, M. Carl, A. Henger et al. // *Am J. Physiol. Renal. Physiol.* – 2010. – Vol. 298, № 1. – P. 35-36.
16. Quaggin Susan E. Scar wars: mapping the fate of epithelial–mesenchymal–myofibroblast transition / Susan E. Quaggin, Andras Kapus // *Kidney International.* – 2011. – Vol. 80. – P. 41–50.
17. Silencing discoidin domain receptor: a novel approach to reverse the progression of glomerulonephritis / C. Alfieri, A. Dorison, M. Kerroch et al. // *Nephrol. Dial. Transplant.* – 2012. - Vol. 27, № 2.- P. 1144-1145.
18. TGF-beta1 level in children with reflux nephropathy / M. Zajackowska, B. Bieniaś, H. Borzecka et al. // *Przegląd Lekarski.* – 2006. – Vol. 63, № 3. – P. 121-123.
19. The discoidin domain receptor tyrosine kinases are activated by collagen / W. Vogel, GD. Gish, F. Alves et al. // *Mol Cell.* – 1997. – Vol. 1. – P. 13–23.
20. Tumor necrosis factor- α and transforming growth factor- β in infants with urinary tract infection / S. Paunova, A. Kucherenko, I. Smirnov et al. // *Pediatric Nephrology.* -2007. – Vol. 22, № 4. – P. 1564.

21. Vogel W.F. Sensing extracellular matrix: an update on discoidin domain receptor function / WF. Vogel, R. Abdulhussein, CE. Ford // Cell Signal. – 2006. – Vol. 18. – P. 1108–1116.
22. Wang C. Z. Function of discoidin domain receptor I in HGF-induced branching tubulogenesis of MDCK cells in collagen gel / CZ. Wang, YM. Hsu, MJ. Tang // J Cell Physiol. – 2005. – Vol. 203, № 1. – P. 295-304.
23. Wynn TA. Common and unique mechanisms regulate fibrosis in various fibroproliferative diseases // J Clin Invest. – 2007. – Vol. 117. – P. 524–529.
24. $\alpha 2$ -deficient mice provide insights into specific functions of collagen receptors in the kidney / R. Girgert, M. Martin, J. Kruegel et al. // Fibrogenesis Tissue Repair. - 2010. - Vol. 22, № 3. – P. 19.

Слободян Елена Іркиновна

elenaslobod@gmail.com

Надійшла до редакції 26.02.2013

Прийнята до друку 18.04.2013