Reference

1. Bueverov A. O., Bogomolov P. O. *Klinicheskie perspektivy gastroenterologii, gepatologii, koloproktologii. – Clinical perspectives of gastroenterology, hepatology, coloproctology.* 2009;1:3-9.
2. Bueverov A. O., Bogomolov P. O., Maevskaja M. V. *Terapevticheskiy arkhiv. – Therapeutic archive.* 2007;8:88-92.
3. Drapkina O. M., Ivashkin V. T. *Ros. Zhurnal gastroenterol., gepatol., koloproktol. – Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology.* 2014;4:32-38.
4. Ivashkin V. T., Maevskaja M. V., Pavlov Ch. S., Tiho-nov I. N., Shirokova E. N., Bueverov A. O., Drapkina O. M., Shul'pekova Ju. O., Cukanov V. V., Mammaev S. N., Maev I. V., Pal'gova L. K. *Ros. Zhurnal gastroenterol., gepatol., koloproktol. – Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology.* 2016;2:24-42.
5. Pavlov Ch. S., Ivashkin V. T. *Ros. zhurn. gastroenterol., gepatol., koloproktol. – Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology.* 2006;16(4):65-78.
6. Pavlov Ch. S., Zolotarevskij V. B., Ivashkin V. T. *Ros. zhurn. gastroenterol., gepatol., koloproktol. – Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology.* 2006;16(1):20-29.
7. Pavlov Ch. S., Zolotarevskij V. B., Shul'pekova Ju. O. *Klinicheskaja medicina. – Clinical Medicine.* 2005;83(12):58-60.
8. Abenavoli L., Peta V. *Rev. Recent. Clin. Trials.* 2014;9(3):134-140.
9. Day C. P. *Clinical Medicine.* 2011;11(2):176-178.
10. Donnelly K. L., Smith C. I., Schwarzenberg S. J., Jessurun J., Boldt M. D., Parks E. J. *J. Clin. Invest.* 2005;115(5):1343-1351. doi: 10.1172/JCI23621
11. Neuschwander-Tetri B. A., Ford D. A., Acharya S. *Lipids.* 2012;47(10):941-950. doi: 10.1007/s11745-012-3709-7
12. Neuschwander-Tetri B. A., Wang D. *Hepatology.* 2013;57(5):7-9. doi: 10.1002/hep.25953
13. Savard C., Tartaglione E. V., Kuver R. *Hepatology.* 2013;57(1):81-92. doi: 10.1002/hep.25789
14. Tilg H., Mae Diehl A. *J. Med.* 2000;343(20):1467-1476.

Сведения об авторах:

Павлов Чавдар Савов, доктор медицинских наук, профессор, заведующий отделом инновационной терапии; тел.: 89166829954; e-mail: chpavlov@mail.ru

Кузнецова Екатерина Алевтиновна, студентка лечебного факультета; тел.: 89169223099; e-mail: fraokat@gmail.com

Арсланян Мариана Григорьевна, врач ультразвуковой диагностики; тел.: 89267200980; e-mail: Arslanyan.mariana@yandex.ru

Семенистая Марианна Чавдаровна, студентка ЦИОП «Медицина будущего»; тел.: 89166829954; e-mail: marianna.semenistaia@yahoo.com

Глушенков Дмитрий Владимирович, заведующий приемным отделением клиники; тел.: 89164424439; e-mail: Dr.glushenkov@gmail.com

Николенько Владимир Николаевич, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой анатомии человека; тел.: 89647751134; e-mail: vn.nikolenko@yandex.ru

© М. М. Батюшин, Х. З. Гадаборшева, 2017

УДК 616-092.19

DOI – <https://doi.org/10.14300/mnnc.2017.12067>

ISSN – 2073-8137

МОНОЦИТАРНЫЙ ХЕМОАТТРАКТАНТНЫЙ ПРОТЕИН-1: РОЛЬ В РАЗВИТИИ ТУБУЛОИНТЕРСТИЦИАЛЬНОГО ФИБРОЗА ПРИ НЕФРОПАТИЯХ

М. М. Батюшин, Х. З. Гадаборшева

Ростовский государственный медицинский университет, Ростов-на-Дону, Россия

MONOCYTE CHEMOATTRACTANT PROTEIN-1: ITS ROLE IN THE DEVELOPMENT OF TUBULOINTERSTITIAL FIBROSIS IN NEPHROPATHIES

Batiushin M. M., Gadaborsheva Kh. Z.

Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia

Моноцитарный хемоаттрактантный протеин-1 (MCP-1) относится к большому семейству хемотактических цитокинов, вызывающих миграцию лейкоцитов в зону воспаления. MCP-1 привлекает в зону повреждения моноциты и макрофаги, которые в конечном счете стимулируют тубулоинтерстициальный фиброз.

При диабетической нефропатии отмечен двойной контур патогенного влияния MCP-1 на организм – прогрессирование нефропатии, с одной стороны, и усугубление явлений инсулинорезистентности, с другой.

Показана повышенная экспрессия MCP-1 в почечной ткани при быстро прогрессирующем и хроническом гломерулонефрите, в частности проявляющемся нефротическим синдромом. Связывание MCP-1 с CCR2 сопровождается как моноцитарной инфильтрацией, так и пролиферацией эпителиальных, эндотелиальных и сосудистых гладкомышечных клеток. Уровень MCP-1 в моче повышается также в период обострения гломерулонефрита.

Таким образом, исследование MCP-1 как важного элемента ответной реакции организма на повреждение почечных структур является актуальным. Хемотактическая активность MCP-1 позволяет привлекать в почечную зону повреждения моноциты, макрофаги и дендритные клетки, реализуя полный спектр элементов

иммунологического ответа. Одним из наиболее важных элементов при гломерулярных поражениях является развитие тубулоинтерстициального фиброза – мощного фактора риска терминальной почечной недостаточности. Блокада почечных эффектов MCP-1 может оказывать позитивное влияние на темпы прогрессирования почечной недостаточности при гломерулопатиях разного генеза.

Ключевые слова: моноцитарный хемотактический протеин-1, тубулоинтерстициальный фиброз, хемотаксис моноцитов

Monocyte chemoattractant protein-1 (MCP-1) belongs to a large family of chemotactic cytokines that cause the migration of leukocytes in the area of inflammation. MCP-1 attracts monocytes and macrophages to the damaged area, which ultimately stimulate tubulointerstitial fibrosis.

In diabetic nephropathy, a double contour of the pathogenic effect of MPC-1 on the body was noted – the progression of nephropathy, on the one hand, and the aggravation of insulin resistance, on the other.

Increased expression of MCP-1 in renal tissue is shown with rapidly progressive and chronic glomerulonephritis, in particular, manifested by nephrotic syndrome. Binding of MCP-1 to CCR2 is accompanied by both monocyte infiltration and proliferation of epithelial, endothelial and vascular smooth muscle cells. The level of MCP-1 in the urine is also increased during the exacerbation of glomerulonephritis.

Thus, the study of MCP-1, as an important element of the response of an organism to damage of the renal structures, is relevant. Chemotactic activity of MPC-1 allows to involve monocytes, macrophages and dendritic cells in the renal zone of damage, realizing the full spectrum of elements of the immunological response. One of the most important elements in glomerular lesions is the development of tubulointerstitial fibrosis, a potent risk factor for terminal renal failure. Blockade of renal effects MCP-1 may have a positive effect on the rate of progression of renal failure in glomerulopathies of different genesis.

Keywords: monocyte chemotactic protein-1, tubulointerstitial fibrosis, monocyte chemotaxis

Существует группа хемокинов, способных вызывать хемотаксис иммунных клеток в зону повреждения. В частности, выделяют хемокины, способные вызывать хемотаксис моноцитов. Хемокины реализуют свой эффект посредством активации G-белок-связанных рецепторов (G-protein-coupled receptors, или GPCRs), включающих в себя, помимо прочих, молекулы адгезии и гликозаминогликаны [15]. Они связываются со специфическими трансмембранными рецепторами, в свою очередь связанными с G-протеинами, активация которых приводит к запуску внутриклеточного каскада. К числу таких хемокинов, активирующих хемотаксис моноцитов, относятся MCP-1 (моноцитарный хемотаксисный протеин-1), RANTES (Regulated on Activation, Normal T-cell Expressed and Secreted), MIP-1 β (macrophage inflammatory protein-1 β). Активация GPCR сопровождается образованием инозитол-трифосфата, внутриклеточным высвобождением кальция и активацией протеинкиназы C. Этот сигнальный путь, в конечном счете, регулирует направление движения клетки [24].

Структура и функциональная активность MCP-1

MCP-1 относится к большому семейству хемотаксических цитокинов, вызывающих миграцию лейкоцитов в зону воспаления. MCP-1 представляет собой белок с четырьмя цистеиновыми остатками (первые два расположены смежно и образуют межмолекулярное соединение в виде дисульфидных мостиков). Поэтому данный белок также называется Chemokine (C–C motif) ligand 2, или CCL2. У человека ген MCP-1 локализуется в 17-й хромосоме, белок имеет молекулярный вес 8685 Да. Ген MCP-1 состоит из трех экзонов длиной 145, 118 и 478 bp и двух интронов длиной 800 и 385 bp.

В семейство MCP входят, помимо MCP-1, также MCP-2, 3 и 4. MCP-1 продуцируется многими клетками, в частности эндотелиоцитами, фибробластами, эпителиоцитами, гладкомышечными и мезангиальными клетками, астроцитами, моноцитами и микроглиальными клетками.

Экспрессия гена MCP-1 повышается под воздействием целого ряда факторов. В их числе провоспа-

лительные цитокины (интерлейкин-1 – ИЛ-1, фактор некроза опухоли- α – ФНО- α , тромбоцитарный фактор роста – PDGF), липополисахариды микробных клеток, киназы – ERK 1/2, p38 MAPK, ангиотензин II, интерферон γ [28]. Соответственно все перечисленные факторы являются индукторами выработки MCP-1 на генном и постгенном уровнях. Глюкоза способна напрямую, а также через конечные продукты гликирования индуцировать экспрессию MCP-1 мезангиальными клетками [39].

Гипоксия также является фактором индукции экспрессии MCP-1. В частности, описан гипоксия-индуцибельный фактор (hypoxia-inducible factor-1, или HIF-1), обнаруженный в астроцитах, и его влияние на экспрессию MCP-1 у крыс с мозговым инсультом [26, 34]. Противоречивые данные получены в отношении влияния гипоксии на экспрессию MCP-1 в адипоцитах [28]. Ретиноевая кислота, глюкокортикоиды, эстрогены подавляют экспрессию MCP-1. Глюкокортикоиды приводят к связыванию мРНК MCP-1 глюкокортикоидными рецепторами, что сопровождается ее деградацией [6]. Было показано, что 1,25(OH) $_2$ D $_3$ достоверно снижает продукцию MCP-1 и сосудистого эндотелиального фактора роста [11].

Такие факторы, активно фильтруемые через гломерулярную мембрану, как трансформирующий фактор роста β и печеночный фактор роста (transforming growth factor beta – TGF- β , hepatocyte growth factor – HGF), также являются индукторами MCP-1. Помимо этого, TGF- β рассматривается сегодня как наиболее изученный фактор индукции тубулоинтерстициального фиброза при различных почечных заболеваниях. Поскольку MCP-1 привлекает в зону повреждения моноциты и макрофаги, которые в конечном счете стимулируют тубулоинтерстициальный фиброз, такая связь с TGF- β по сути формирует взаимное потенцирование эффектов двух хемокинов.

MCP-1 повышает экспрессию β 2-интегрина на поверхности моноцитов, что сопровождается их адгезией к экстрацеллюлярным матричным протеинам. MCP-1 также участвует в аллергическом воспалении, опосредованном тучными клетками и базофилами, влияя на синтез лейкотриена, высвобождение гистамина и хемотаксис [24].

Рецептор, используемый MCP-1 для связывания, CCR2, имеет две изоформы – CCR2A и CCR2B, кодируемые одним геном путем альтернативного сплайсинга и отличающиеся карбоксильным хвостом. Экспрессия CCR2B преобладает над CCR2A на моноцитах человека. Также экспрессия CCR2A и CCR2B снижается по мере дифференцировки моноцитов в макрофаги.

MCP-1, ожирение и диабетическая нефропатия

У пациентов с ожирением повышена экспрессия MCP-1 в адипоцитах преимущественно сальникового жира, который и в большей степени, чем подкожный, инфильтрирован макрофагами [12]. Отмечено также повышение плазменных концентраций MCP-1 у больных с ожирением [3] и снижение в случае применения диеты с низким гликемическим индексом [18]. Более того, сам MCP-1 предположительно имеет отношение к развитию ожирения. В частности, он индуцирует адипогенез в 3T3-L1-клетках независимо от PPAR γ -активации [44]. У мышей с дефектом CCR2 диета, богатая жирами, не приводит к повышению объема висцерального жира и развитию инсулинорезистентности [42]. Такие эффекты MCP-1 в отношении ожирения и инсулинорезистентности, с одной стороны, и прогрессирования почечного фиброза, с другой, позволили обратить внимание на течение диабетической нефропатии.

Роль MCP-1 в развитии диабетической нефропатии показана в экспериментах с накоутированными по гену MCP-1 мышами. У мышей MCP-1 (-/-) db/db почечная аккумуляция макрофагов и выраженность почечного повреждения были менее выраженными, чем у мышей MCP-1 (+/+) db/db при сахарном диабете [5]. Также было показано, что почечная гиперпродукция MCP-1 приводит к повышению хемотаксиса моноцитов/макрофагов и ассоциируется с развитием диабетической нефропатии [4, 27]. Была показана дисрегуляция MCP-1 в клетках тубулярного эпителия у больных сахарным диабетом с явной диабетической нефропатией, коррелирующая экспрессией NF κ B в этих же клетках [25] и повышением продукции экстрацеллюлярного матрикса [29]. Также отмечено повышение мочевого уровня MCP-1 при нефротическом синдроме, обусловленном диабетической нефропатией, коррелирующее с уровнем CD68-позитивных клеток, инфильтрирующих интерстиций [40].

В исследовании у больных с сахарным диабетом 2 типа было показано, что уровень MCP-1 в моче повышается у больных с микро- и макроальбуминурией в сравнении с нормоальбуминурией или здоровыми лицами, а также коррелирует с уровнем протеинурии [27, 35].

Таким образом, при диабетической нефропатии отмечен двойной контур патогенного влияния MCP-1 на организм – прогрессирование нефропатии, с одной стороны, и усугубление явлений инсулинорезистентности, с другой. Интересным также представляется изучение течения гломерулонефритов у лиц с ожирением и инсулинорезистентностью. Повышенное содержание MCP-1 в крови таких больных может способствовать более высокому риску развития и прогрессирования почечного фиброза при болезнях почек.

MCP-1 и тубулоинтерстициальный фиброз

MCP-1 синтезируется моноцитами и резидентными почечными клетками. В частности, мезангиальные клетки и клетки тубулярного эпителия продуцируют MCP-1 в ответ на стимуляцию интерлейкином-1, фактором некроза опухоли- α , интерфероном γ . Есть единичные работы об экспрессии MCP-1 на поверхности подоцитов. Экспрессия MCP-1 на мезангиальных клетках повышается, если их предварительно обработать эндотелином-1, при этом также усиливаются миграционные процессы моноцитов [17].

MCP-1 стимулирует выработку ИЛ-6 и внутриклеточной молекулы адгезии-1 (intercellular adhesion molecule-1 – ICAM-1). MCP-1 также способен активировать ангиогенез, при этом его экспрессия на эндотелиоцитах стимулирует сосудистым эндотелиальным фактором роста-A (vascular endothelial growth factor-A, или VEGF-A) [14]. Таким образом, одним из важных контуров влияния на почечный фиброз является неоваскуляризация (рис.).

В целом поведение моноцитов и дендритных клеток в почечной паренхиме изучено при разных патологиче-

Рис. Тубулоинтерстициальный фиброз и MCP-1

ских процессах в почках: при ишемически-реперфузионном повреждении [7, 21], односторонней мочеточниковой обструкции [13, 22], нефротоксических нефритах [8, 33], отторжении почечного трансплантата [30].

Показана повышенная экспрессия MCP-1 в почечной ткани при быстропрогрессирующем и хроническом гломерулонефрите, в частности проявляющемся нефротическим синдромом [32]. Связывание MCP-1 с CCR2 сопровождается как моноцитарной инфильтрацией, так и пролиферацией эпителиальных, эндотелиальных и сосудистых гладкомышечных клеток.

Уровень MCP-1 в моче повышается в период обострения гломерулонефрита [19], а также системной

красной волчанки [31] и системных васкулитов [20]. В исследовании R. Tofik и соавт. [36] было показано, что у больных с пролиферативными формами гломерулонефритов уровень MCP-1 в моче выше, чем при непролиферативных формах [36]. Также MCP-1 повышался при повышении уровня альбуминурии, однако не совсем понятно, каким образом протеинурия в группе пролиферативных нефритов (IgA-нефропатия и мезангиопротеративный гломерулонефрит) была выше, чем в группе непролиферативных (мембранозная нефропатия, болезнь минимальных изменений, фокально-сегментарный гломерулосклероз), традиционно проявляющихся нефротической протеинурией.

В наших исследованиях протеома мочи у больных с гломерулонефритами было показано, что уровень MCP-1 повышается при IgA-нефропатии и фокально-сегментарном гломерулосклерозе и не повышается при других формах [2]. Это позволило предположить, что повышенный уровень MCP-1 может ассоциироваться с более выраженными явлениями тубулоинтерстициального и гломерулярного фиброза, меньшей эффективностью патогенетической терапии нефритов. Данная гипотеза в настоящее время проверяется нами в рамках открытого сравнительного исследования.

Применение эффектов MCP-1 (блокаторы рецепторов к ангиотензину II) в эксперименте способствует предупреждению развития гломерулосклероза и интерстициального фиброза при быстро прогрессирующем гломерулонефрите, а также при обструктивной уронефропатии [41].

Установлено, что повышение давления в клубочковых капиллярах, наблюдаемое при артериальной гипертензии, сахарном диабете, почечной недостаточности, сопровождается растяжением мезангиальных клеток и повышением экспрессии на их поверхности MCP-1 [10]. Это может объяснять явления моноцитарной инфильтрации почечной паренхимы у лиц с артериальной гипертензией или сахарным диабетом.

Липопротеиды низкой плотности повышают экспрессию MCP-1 в мезангиальных клетках [23]. Данный процесс ранее был описан на примере аорты и крупных сосудов, что является одним из звеньев развития атеросклероза при дислипидемиях. В данном случае показан путь реализации повреждающих эффектов

метаболических расстройств на почечную паренхиму.

Воздействие MCP-1 на клетки тубулярного эпителия проявляется в экспрессии NFκB и последующей стимуляции выработки этими клетками ИЛ-6, ICAM-1, а также активацией через MAPK-пути процесса эпителиально-мезенхимального перехода [38]. Последний впоследствии превращает эпителиальную клетку в миофибробласт, мигрирующий в зону повреждения и продуцирующий элементы экстрацеллюлярного матрикса.

Повышенная экспрессия MCP-1 в почечной ткани коррелирует с развитием тубулоинтерстициального фиброза [37]. Каким образом макрофаги влияют на тубулоинтерстициальный фиброз, усиливая его? Механизмов такого влияния несколько (см. рис.). В частности, макрофаги генерируют факторы, вызывающие эпителиально-мезенхимальный переход и пролиферацию миофибробластов, продуцирующих компоненты экстрацеллюлярного матрикса. К таким факторам относится, например, галектин-3 [13]. Галектин-3 повышает экспрессию гладкомышечного актина (маркера мезенхимальной принадлежности клетки) и продукцию коллагена миофибробластами [1]. Макрофаги также генерируют TGFβ – мощный профибротический агент, а также повышают продукцию тромбоспондина, способного активировать латентный TGFβ [16]. Альтернативно активируемыми макрофагами высвобождается инсулиноподобный фактор роста (IGF-1), повышающий выживаемость миофибробластов, и тромбоцитарный фактор роста (PDGF), обладающий митогенной активностью в отношении мезангиальных клеток и миофибробластов [9, 43].

Закключение. Таким образом, исследование MCP-1 как важного элемента ответной реакции организма на повреждение почечных структур является актуальным. Хемотактическая активность MCP-1 позволяет привлекать в зону почечного повреждения моноциты, макрофаги и дендритные клетки, реализуя полный спектр элементов иммунологического ответа. Одним из наиболее важных элементов при гломерулярных поражениях является развитие тубулоинтерстициального фиброза – мощного фактора риска терминальной почечной недостаточности. Блокада почечных эффектов MCP-1 может оказывать позитивное влияние на темпы прогрессирования почечной недостаточности при гломерулопатиях разного генеза.

Литература

1. Батюшин, М. М. Эпителиально-мезенхимальная трансформация как один из аспектов репарации почек в рамках хронической нефропатии / М. М. Батюшин, Д. Г. Пасечник, Д. С. Бобылёв, А. У. Уруджев // Нефрология. – 2015. – № 5. – С. 77–80.
2. Броницкая, Н. А. Белки-маркеры IgA-нефропатии и фокально-сегментарного гломерулосклероза по данным масс-спектрометрии / Н. А. Броницкая, М. М. Батюшин, И. В. Сарвилина, Д. Г. Пасечник // Нефрология. – 2014. – № 5. – С. 28–34.
3. Catalan, V. Proinflammatory cytokines in obesity: impact of type 2 diabetes mellitus and gastric bypass / V. Catalan, J. Gimez-Ambrosi, B. Ramirez [et al.] // *Obes. Surg.* – 2007. – № 17. – P. 1464–1474. PMID:18219773
4. Chow, F. Macrophages in mouse type 2 diabetic nephropathy: correlation with diabetic state and progressive renal injury / F. Chow, E. Ozols, D. J. Nikolic-Paterson [et al.] // *Kidney Int.* – 2004. – № 65. – P. 116–128. doi: 10.1111/j.1523-1755.2004.00367.x
5. Chow, F. Y. Monocyte chemoattractant protein-1-induced tissue inflammation is critical for the development of renal injury but not type 2 diabetes in obese db/db mice / F. Y. Chow, D. J. Nikolic-Paterson, F. Y. Ma [et al.] // *Diabetologia.* – 2007. – № 50. – P. 471–480. doi: 10.1007/s00125-006-0497-8
6. Dhawan, L. A novel role for the glucocorticoid receptor in the regulation of monocyte chemoattractant protein-1 mRNA stability / L. Dhawan, B. Liu, B. C. Blaxall,

- M. B. Taubman // *J. Biol. Chem.* – 2007. – № 282. – P. 10146–10152. doi: 10.1074/jbc.M605925200
7. Dong, X. Resident dendritic cells are the predominant TNF-secreting cell in early renal ischemia-reperfusion injury / X. Dong, S. Swaminathan, L. A. Bachman [et al.] // *Kidney Int.* – 2007. – № 71. – P. 619–628. doi: 10.1038/sj.ki.5002132
8. Duffield, J. S. Conditional ablation of macrophages halts progression of crescentic glomerulonephritis / J. S. Duffield, P. G. Tipping, T. Kipari [et al.] // *Am. J. Pathol.* – 2005. – № 167. – P. 1207–1219. doi: 10.1016/S0002-9440(10)61209-6
9. Floege, J. A new look at platelet-derived growth factor in renal disease / J. Floege, F. Eitner, C. E. Alpers // *J. Am. Soc. Nephrol.* – 2008. – № 19. – P. 12–23. doi: 10.1681/ASN.2007050532
10. Gruden, G. Mechanical stretch induces monocyte chemoattractant activity via an NF-κB-dependent monocyte chemoattractant protein-1-mediated pathway in human mesangial cells: inhibition by rosiglitazone / G. Gruden, G. Setti, A. Hayward [et al.] // *J. Am. Soc. Nephrol.* – 2005. – № 16. – P. 688–696. doi: 10.1681/ASN.2004030251
11. Gruber, H. E. 260 1,25(OH)₂-vitamin D₃ inhibits proliferation and decreases production of monocyte chemoattractant protein-1, thrombospondin, VEGF, and angiogenin by human annulus cells in vitro / H. E. Gruber, G. Hoelscher, J. A. Ingram [et al.] // *Spine.* – 2008. – № 33. – P. 755–765. doi: 10.1097/BRS.0b013e3181695d59

12. Harman-Boehm, I. Macrophage infiltration into omental versus subcutaneous fat across different populations: effect of regional adiposity and the comorbidities of obesity / I. Harman-Boehm, M. Bleher, H. Redel [et al.] // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 2007. – № 92. – P. 2240–2247. doi: 10.1210/jc.2006-1811
13. Henderson, N. C. Galectin-3 expression and secretion links macrophages to the promotion of renal fibrosis / N. C. Henderson, A. C. Mackinnon, S. L. Farnworth [et al.] // *Am. J. Pathol.* – 2008. – № 172. – P. 288–298. doi: 10.2353/ajpath.2008.070726
14. Hong, K. H. Monocyte chemoattractant protein-1-induced angiogenesis is mediated by vascular endothelial growth factor-A / K. H. Hong, J. Ryu, K. H. Han // *Blood.* – 2005. – № 105. – P. 1405–1407. doi: 10.1182/blood-2004-08-3178
15. Hyduk, S. J. Phospholipase C, calcium, and calmodulin are critical for alpha4beta1 integrin affinity up-regulation and monocyte arrest triggered by chemoattractants / S. J. Hyduk, J. R. Chan, S. T. Duffy [et al.] // *Blood.* – 2007. – № 109. – P. 176–184. doi: 10.1182/blood-2006-01-029199
16. Hugo, C. Thrombospondin in renal disease / C. Hugo, C. Danie // *Nephron Exp. Nephrol.* – 2009. – № 111. – P. 61–66. doi: 10.1159/000198235
17. Ishizawa, K. Dual Effects of Endothelin-1 (1–31): Induction of Mesangial Cell Migration and Facilitation of Monocyte Recruitment through Monocyte Chemoattractant Protein-1 Production by Mesangial Cells / K. Ishizawa, M. Yoshizumi, K. Tsuchiya [et al.] // *Hypertens. Res.* – 2004. – № 27. – P. 433–440. PMID:15253109
18. Kelly, K. R. A low-glycemic index diet and exercise intervention reduces TNF(alpha) in isolated mononuclear cells of older, obese adults / K. R. Kelly, J. M. Haus, T. P. Solomon [et al.] // *J. Nutr.* – 2011. – № 141. – P. 1089–1094. doi: 10.3945/jn.111.139964
19. Kim, M. J. Urinary monocyte chemoattractant protein-1 in renal disease / M. J. Kim, F. W. Tam // *Clin. Chim. Acta.* – 2011. – № 412. – P. 2022–2030. doi: 10.1016/j.cca.2011.07.023
20. Lieberthal, J. G. Urinary Biomarkers in Relapsing Antineutrophil Cytoplasmic Antibody-associated Vasculitis / J. G. Lieberthal, D. Cuthbertson, S. Carett [et al.] // *J. Rheumatol.* – 2013. – № 40. – P. 674–683. doi: 10.3899/jrheum.120879
21. Li, L. The chemokine receptors CCR2 and CX3CR1 mediate monocyte/macrophage trafficking in kidney ischemia-reperfusion injury / L. Li, L. Huang, S.-S. J. Sung, A. L. Vergis [et al.] // *Kidney Int.* – 2008. – № 74. – P. 1526–1537. doi: 10.1038/ki.2008.500
22. Lin, S. L. Bone marrow Ly6Chigh monocytes are selectively recruited to injured kidney and differentiate into functionally distinct populations / S. L. Lin, A. P. Castañón, B. T. Nowlin [et al.] // *J. Immunol.* – 2009. – № 183. – P. 6733–6743. doi: 10.4049/jimmunol.0901473
23. Lynn, E. G. Very low-density lipoprotein stimulates the expression of monocyte chemoattractant protein-1 in mesangial cells / E. G. Lynn, Y. L. Siow, K. Lynn [et al.] // *Kidney Int.* – 2000. – Vol. 57, № 4. – P. 1472–1483. doi: 10.1046/j.1523-1755.2000.00992.x
24. Melgarejo, E. Monocyte chemoattractant protein-1: A key mediator in inflammatory processes / E. Melgarejo, M. A. Medina // *Int. J. Biochem. Cell Biol.* – 2009. – № 41. – P. 998–1001. doi: 10.1016/j.biocel.2008.07.018
25. Mezzano, S. NFkappaB activation and overexpression of regulated genes in human diabetic nephropathy / S. Mezzano, C. Aros, A. Droguett [et al.] // *Nephrol. Dial. Transplant.* – 2004. – № 19. – P. 2505–2512. doi: 10.1093/ndt/gfh207
26. Mojsilovic-Petrovic, J. Hypoxia-inducible factor-1 (HIF-1) is involved in the regulation of hypoxia-stimulated expression of monocyte chemoattractant protein-1 (MCP-1/CCL2) and MCP-5 (Ccl12) in astrocytes / J. Mojsilovic-Petrovic, D. Callaghan, H. Cui [et al.] // *J. Neuroinflammation.* – 2007. – № 4. – P. 12. doi: 10.1186/1742-2094-4-12
27. Morii, T. Association of monocyte chemoattractant protein-1 with renal tubular damage in diabetic nephropathy / T. Morii, H. Fujita, T. Narita [et al.] // *J. Diabetes Complicat.* – 2003. – № 17. – P. 11–15.
28. Panee, J. Monocyte Chemoattractant Protein 1 (MCP-1) in obesity and diabetes / J. Panee // *Cytokine.* – 2012. – № 60. – P. 1–12. doi: 10.1016/j.cyto.2012.06.018
29. Park, J. MCP-1/CCR2 system is involved in high glucose-induced fibronectin and type IV collagen expression in cultured mesangial cells / J. Park, D. R. Ryu, J. J. Li [et al.] // *Am. J. Physiol. Renal Physiol.* – 2008. – № 295. – P. 749–757. doi: 10.1152/ajprenal.00547.2007
30. Qi, F. Depletion of cells of monocyte lineage prevents loss of renal microvasculature in murine kidney transplantation / F. Qi, A. Adair, D. Ferenbach [et al.] // *Transplantation.* – 2008. – № 86. – P. 1267–1274. doi: 10.1097/TP.0b013e318188d433
31. Rosa, R. F. Monocyte chemoattractant-1 as a urinary biomarker for the diagnosis of activity of lupus nephritis in Brazilian patients / R. F. Rosa, K. Takei, N. C. Araujo [et al.] // *J. Rheumatol.* – 2012. – № 39. – P. 1948–1954. doi: 10.3899/jrheum.110201
32. Sassy-Prigent, C. Early glomerular macrophage recruitment in streptozotocin-induced diabetic rats / C. Sassy-Prigent, D. Heudes, C. Mandet [et al.] // *Diabetes.* – 2000. – № 49. – P. 466–475.
33. Scholz, J. Renal dendritic cells stimulate IL-10 production and attenuate nephrotoxic nephritis / J. Scholz, V. Lukacs-Kornek, D. R. Engel [et al.] // *J. Am. Soc. Nephrol.* – 2008. – № 19. – P. 527–537. doi: 10.1681/ASN.2007060684
34. Stowe, A. M. CCL2 upregulation triggers hypoxic preconditioning-induced protection from stroke / A. M. Stowe, B. K. Wacker, P. D. Cravens [et al.] // *J. Neuroinflammation.* – 2012. – № 9. – P. 33. doi: 10.1186/1742-2094-9-33
35. Tashiro, K. Urinary Levels of Monocyte Chemoattractant Protein-1 (MCP-1) and Interleukin-8 (IL-8), and Renal Injuries in Patients With Type 2 Diabetic Nephropathy / K. Tashiro, I. Koyanagi, A. Saitoh [et al.] // *J. Clin. Labor. Analysis.* – 2002. – № 16. – P. 1–4.
36. Tofik, R. Urinary Concentration of Monocyte Chemoattractant Protein-1 in Idiopathic Glomerulonephritis: A Long-Term Follow-Up Study / R. Tofik, S. Ohlsson, O. Bakoush // *PLoS ONE.* – 2014. – Vol. 9, № 1. – P. 87857. doi: 10.1371/journal.pone.0087857
37. Viehauer, V. Obstructive nephropathy in the mouse: Progressive fibrosis correlates with tubulointerstitial chemokine expression and accumulation of CC chemokine receptor 2- and 5-positive leukocytes / V. Viehauer, H. J. Anders, M. Mack [et al.] // *J. Am. Soc. Nephrol.* – 2001. – № 12. – P. 1173–1187.
38. Viedt, C. MCP-1 Induces Inflammatory Activation of Human Tubular Epithelial Cells: Involvement of the Transcription Factors, Nuclear Factor- κ B and Activating Protein-1 / C. Viedt, R. Dechend, J. Fei // *J. Am. Soc. Nephrol.* – 2002. – № 13. – P. 1534–1547.
39. von Schacky, C. The effect of n-3 fatty acids on coronary atherosclerosis: results from SCIMO, an angiographic study, background and implications / C. von Schacky, K. Baumann, P. Angerer // *Lipids.* – 2001. – № 36. – P. 99–102.
40. Wada, T. Upregulation of monocyte chemoattractant protein-1 in tubulointerstitial lesions of human diabetic nephropathy / T. Wada, K. Furuichi, N. Sakai [et al.] // *Kidney Int.* – 2000. – № 58. – P. 1492–1499.
41. Wada, T. Gene Therapy via Blockade of Monocyte Chemoattractant Protein-1 for Renal Fibrosis / T. Wada, K. Furuichi, N. Sakai [et al.] // *J. Am. Soc. Nephrol.* – 2004. – № 15. – P. 940–948.
42. Weisberg, S. P. CCR2 modulates inflammatory and metabolic effects of high-fat feeding / S. P. Weisberg, D. Hunter, R. Huber [et al.] // *J. Clin. Invest.* – 2006. – № 116. – P. 115–124.
43. Wynes, M. W. IL-4-induced macrophage-derived IGF-I protects myofibroblasts from apoptosis following growth factor withdrawal / M. W. Wynes, S. K. Frankel, D. W. Riches // *J. Leukoc. Biol.* – 2004. – № 76. – P. 1019–1027.
44. Younce, C. W. MCP-1 (monocyte chemoattractant protein-1)-induced protein, a recently identified zinc finger protein, induces adipogenesis in 3T3-L1 pre-adipocytes without peroxisome proliferator-activated receptor gamma / C. W. Younce, A. Azfer, P. E. Kolattukudy // *J. Biol. Chem.* – 2009. – № 284. – P. 27620–27628. doi: 10.1074/jbc.M109.025320

References

1. Batiushin, M. M., Pasechnik D. G., Bobikev D. S., Urudjev A. U. *Nefrologija. – Nephrology*. 2015;5:77-80.
2. Bronovickaja N. A., Batiushin M. M., Sarvilina I. V., Pasechnik D. G. *Nefrologija. – Nephrology*. 2014;5:28-34.
3. Catalan V., Gomez-Ambrosi J., Ramirez B., Rotellar F., Pastor C., Silva C., Rodríguez A., Gil M. J., Cienfuegos J. A., Frühbeck G. *Obes. Surg.* 2007;17:1464-1474. PMID:18219773
4. Chow F., Ozols E., Nikolic-Paterson D. J., Atkins R. C., Tesch G. H. *Kidney Int.* 2004;65:116-128. doi: 10.1111/j.1523-1755.2004.00367.x
5. Chow F. Y., Nikolic-Paterson D. J., Ma F. Y., Ozols E., Rollins B. J., Tesch G. H. *Diabetologia*. 2007;50:471-480. doi: 10.1007/s00125-006-0497-8
6. Dhawan L., Liu B., Blaxall B. C., Taubman M. B. *J. Biol. Chem.* 2007;282:10146-10152. doi: 10.1074/jbc.M605925200
7. Dong X., Swaminathan S., Bachman L. A., Croatt A. J., Nath K. A., Griffin M. D. *Kidney Int.* 2007;71:619-628. doi: 10.1038/sj.ki.5002132
8. Duffield J. S., Tipping P. G., Kipari T., Cailhier J. F., Clay S., Lang R., Bonventre J. V., Hughes J. *Am. J. Pathol.* 2005;167:1207-1219. doi: 10.1016/S0002-9440(10)61209-6
9. Floege J., Eitner F., Alpers Floege C. E. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2008;19:12-23. doi: 10.1681/ASN.2007050532
10. Gruden G., Setti G., Hayward A., Sugden D., Duggan S., Burt D., Buckingham R. E., Gnudi L., Viberti G. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2005;16:688-696. doi: 10.1681/ASN.2004030251
11. Gruber H. E., Hoelscher G., Ingram J. A., Hanley E. N. *Spine*. 2008;33:755-765. doi: 10.1097/BRS.0b013e3181695d59
12. Harman-Boehm I., Bleher M., Redel H., Sion-Vardy N., Ovadia S., Avinoach E., Shai I., Klötting N., Stumvoll M., Bashan N., Rudich A. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2007;92:2240-2247. doi: 10.1210/jc.2006-1811
13. Henderson N. C., Mackinnon A. C., Farnworth S. L., Kipari T., Haslett C., Iredale J. P., Liu F. T., Hughes J., Sethi T. *Am. J. Pathol.* 2008;172:288-298. doi: 10.2353/ajpath.2008.070726
14. Hong K. H., Ryu J., Han K. H. *Blood*. 2005;105:1405-1407. doi: 10.1182/blood-2004-08-3178
15. Hyduk S. J., Chan J. R., Duffy S. T., Chen M., Peterson M. D., Waddell T. K., Digby G. C., Szaszi K., Kapus A., Cybulsky M. I. *Blood*. 2007;109:176-184. doi: 10.1182/blood-2006-01-029199
16. Hugo C., Daniel C. *Nephron Exp. Nephrol.* 2009;111:61-66. doi: 10.1159/000198235
17. Ishizawa K., Yoshizumi M., Tsuchiya K., Houchi H., Minakuchi K., Izawa Y., Kanematsu Y., Kagami S., Hirose M., Tamaki T. *Hypertens. Res.* 2004;27:433-440. PMID:15253109
18. Kelly K. R., Haus J. M., Solomon T. P. *J. Nutr.* 2011;141:1089-1094. doi: 10.3945/jn.111.139964
19. Kim M. J., Tam F. W. *Clin. Chim. Acta.* 2011;412:2022-2030. doi: 10.1016/j.cca.2011.07.023
20. Lieberthal J. G., Cuthbertson D., Carett S., Hoffman G. S., Khalidi N. A., Koenig C. L., Langford C. A., Maksimowicz-McKinnon K., Seo P., Specks U., Ytterberg S. R., Merkel P. A., Monach P. A. *J. Rheumatol.* 2013;40:674-683. doi: 10.3899/jrheum.120879
21. Li L., Huang L., Sung S.-S. J., Vergis A. L., Rosin D. L., Rose C. E. Jr., Lobo P. I., Okusa M. D. *Kidney Int.* 2008;74:1526-1537. doi: 10.1038/ki.2008.500
22. Lin S. L., Castaño A. P., Nowlin B. T., Lupher M. L. Jr., Duffield J. S. *J. Immunol.* 2009;183:6733-6743. doi: 10.4049/jimmunol.0901473
23. Lynn E. G., Siow Y. L., Lynn K. O. *Kidney Int.* 2000;57(4):1472-1483. doi: 10.1046/j.1523-1755.2000.00992.x
24. Melgarejo E., Medina M. A. *The Int. J. Biochem. Cell Biol.* 2009;41:998-1001. doi: 10.1016/j.biocel.2008.07.018
25. Mezzano S., Aros C., Droguett A., Burgos M. E., Ardiles L., Flores C., Schneider H., Ruiz-Ortega M., Egidio J. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2004;19:2505-2512. doi: 10.1093/ndt/gfh207
26. Mojsilovic-Petrovic J., Callaghan D., Cui H., Dean C., Stanimirovic D. B., Zhang W. *J. Neuroinflammation*. 2007;4:12. doi: 10.1186/1742-2094-4-12
27. Morii T., Fujita H., Narita T., Shimotomai T., Fujishima H., Yoshioka N., Imai H., Kakei S., Ito S. *J. Diabetes Complicat.* 2003;17:11-15.
28. Panee J. *Cytokine*. 2012;60:1-12. doi: 10.1016/j.cyt.2012.06.018
29. Park J., Ryu D. R., Li J. J., Jung D. S., Kwak S. J., Lee S. H., Yoo T. H., Han S. H., Lee J. E., Kim D. K., Moon S. J., Kim K., Han D. S., Kang S. W. *Am. J. Physiol. Renal Physiol.* 2008;295:749-757. doi: 10.1152/ajprenal.00547.2007
30. Qi F., Adair A., Ferenbach D., Vass D. G., Mylonas K. J., Kipari T., Clay M., Kluth D. C., Hughes J., Marson L. P. *Transplantation*. 2008;86:1267-1274. doi: 10.1097/TP.0b013e318188d433
31. Rosa R. F., Takei K., Araujo N. C. [et al.] *J. Rheumatol.* 2012;39:1948-1954. doi: 10.3899/jrheum.110201
32. Sassy-Prigent C., Heudes D., Mandet C., Bélair M. F., Michel O., Perdureau B., Bariéty J., Bruneval P. *Diabetes*. 2000;49:466-475.
33. Scholz J., Lukacs-Kornek V., Engel D. R., Specht S., Kiss E., Eitner F., Floege J., Groene H. J., Kurts C. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2008;19:527-537. doi: 10.1681/ASN.2007060684
34. Stowe A. M., Wacker B. K., Cravens P. D., Perfater J. L., Li M. K., Hu R., Freie A. B., Stüve O., Gidday J. M. *J. Neuroinflammation*. 2012;9:33. doi: 10.1186/1742-2094-9-33
35. Tashiro K., Koyanagi I., Saitoh A., Shimizu A., Shike T., Ishiguro C., Koizumi M., Funabiki K., Horikoshi S., Shirato I., Tomino Y. *J. Clin. Labor. Analysis*. 2002;16:1-4.
36. Tofik R., Ohlsson S., Bakoush O. *PLoS ONE*. 2014;9(1):87857. doi: 10.1371/journal.pone.0087857
37. Viehauer V., Anders H. J., Mack M., Cohen C. D., Seeger S., Luckow B., Weller L., Gröne H. J., Schlöndorff D. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2001;12:1173-1187
38. Viedt C., Dechend R., Fei J. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2002;13:1534-1547.
39. von Schacky C., Baumann K., Angerer P. *Lipids*. 2001;36:99-102.
40. Wada T., Furuichi K., Sakai N., Iwata Y., Yoshimoto K., Shimizu M., Takeda S. I., Takasawa K., Yoshimura M., Kida H., Kobayashi K. I., Mukaida N., Naito T., Matsushima K., Yokoyama H. *Kidney Int.* 2000;58:1492-1499.
41. Wada T., Furuichi K., Sakai N., Iwata Y., Kitagawa K., Ishida Y., Kondo T., Hashimoto H., Ishiwata Y., Mukaida N., Tomosugi N., Matsushima K., Egashira K., Yokoyama H. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2004;15:940-948.
42. Weisberg S. P., Hunter D., Huber R., Lemieux J., Slaymaker S., Vaddi K., Charo I., Leibel R. L., Ferrante A. W. Jr. *J. Clin. Invest.* 2006;116:115-124.
43. Wynes M. W., Frankel S. K., Riches D. W. *J. Leukoc. Biol.* 2004;76:1019-1027.
44. Younce C. W., Azfer A., Kolattukudy P. E. *J. Biol. Chem.* 2009;284:27620-27628. doi: 10.1074/jbc.M109.025320

Сведения об авторах:

Батишин Михаил Михайлович, доктор медицинских наук, профессор кафедры внутренних болезней № 2;
тел.: 89185018801, (863)2014423; e-mail: batjushin-m@rambler.ru

Гадаборшева Хани Заурбековна, аспирант;
тел.: (863)2633191; e-mail: kvb2@rambler.ru