

© Э.Ф.Баринов, О.Н.Сулаева, 2008
УДК 616.379-008.64+616.61]:616.612-08-084

Э.Ф. Баринов¹, О.Н. Сулаева¹

МОЛЕКУЛЯРНЫЕ МЕХАНИЗМЫ ФУНКЦИОНИРОВАНИЯ КАНАЛЬЦЕВ ПОЧКИ ПРИ САХАРНОМ ДИАБЕТЕ: ВЫБОР НОВОЙ СТРАТЕГИИ ПРОФИЛАКТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ ДИАБЕТИЧЕСКОЙ НЕФРОПАТИИ

E.F. Barinov, O.N. Sulaeva

MOLECULAR MECHANISMS OF FUNCTIONING RENAL TUBULES IN DIABETES MELLITUS: DECISION ON A NEW STRATEGY OF PROPHYLACTICS AND TREATMENT OF DIABETIC NEPHROPATHY

¹Кафедра гистологии, цитологии и эмбриологии Донецкого Национального медицинского университета им. М. Горького, Украина

РЕФЕРАТ

В работе проанализированы формирующиеся в процессе развития диабетической нефропатии механизмы нарушения функций канальцевого аппарата, которые посредством тубуло-гломерулярной обратной связи могут вызывать прогрессирование патологического процесса в почечных тельцах и по сути определяют сроки манифестации ренальных дисфункций при сахарном диабете. В то же время состояние тубуло-интерстициального аппарата почки усугубляется при дисфункции сосудистых клубочков вследствие повышения объемной загрузки канальцев при гиперперфузии нефронов, прогрессирования протеинурии и увеличения продукции и фильтрации цитокинов. Приведенные в данном обзоре факты открывают новую страницу в молекулярной биологии транспортных процессов в почке, в частности при сахарном диабете. Выяснение механизмов молекулярного ремоделирования канальцев почки, индуцируемого патогенетическими факторами сахарного диабета, позволяет разработать тактику диагностики диабетической нефропатии на предклинической стадии и определить новую стратегию профилактики и коррекции тубулярных дисфункций при этом состоянии.

Ключевые слова: сахарный диабет, почки, диабетическая нефропатия, профилактика, лечение.

ABSTRACT

Cause-effect relations formed in the process of the development of diabetic nephropathy, dynamics and mechanisms of impairments of the tubular system were analyzed which by means of tubulo-glomerular feedback can induce progress of the pathological process in renal corpuscles and in a matter of fact, determine the terms of manifestation of renal dysfunction in diabetes mellitus. At the same time the state of the tubulo-interstitial apparatus of the kidney aggravated in dysfunction of the vascular glomerules due to the elevation of the volumetric loading of the tubules in hyperfusion of the nephrons, progress of proteinuria and increase production and filtration of cytokines. The presented facts open a new page in molecular biology of transport processes in the kidney, in particular with diabetes mellitus. The elucidation of the mechanisms of molecular remodeling of the renal tubules, induced by pathogenetic factors of diabetes mellitus allows the strategy of diagnosis of diabetic nephropathy to be developed at the preclinical stage and to determine a new strategy of prophylactics and correction of tubular dysfunction in this condition.

Key words: diabetes mellitus, kidneys, diabetic nephropathy, prophylactics, treatment.

У 30–40% пациентов, страдающих сахарным диабетом (СД) более 10 лет, развивается диабетическая нефропатия (ДН) [1, 2]. Отсутствие целостной картины патогенеза ДН сдерживает разработку эффективных методов профилактики и лечения данной патологии. Основное внимание исследователей сосредоточено на анализе морфофункционального состояния клубочков при СД [3], тогда как канальцевый аппарат нефронов и собирательные трубки (СТ) остаются малоизученными. Тем не менее прогноз и исход течения нефропатии зависит от состояния канальцевого аппарата

та почки [4] и складывающихся тубуло-интерстициальных отношений [5]. На ранних стадиях диабета канальцевые нарушения могут предшествовать повреждению клубочков [6], однако высокие резервные возможности тубулярных структур почки «маскируют» снижение функциональной полноценности почки [7]. Данный феномен послужил основанием для введения понятия «скрытая» или «silent» нефропатия при СД, которая соответствует доклинической стадии развития ДН [1]. Необходимо подчеркнуть, что даже в клинической стадии ДН имеющиеся в литературе сведения о функциональном состоянии канальцев противоречивы. Так, у пациентов со сформировавшейся ДН парци-

Баринов Э.Ф. 83003, Донецк, Украина, пр.Ильича, 16. Донецкий национальный медицинский университет.

альные функции почек могут находиться на нормальном, повышенном или сниженном уровнях [8]. Причем нормальная функция наиболее часто регистрируется у пациентов с нормоальбуминурией; гиперфункция – при нормо- и микроальбуминурии, а гипофункция выявляется у больных с протеинурией.

В данной работе хотелось бы проанализировать причинно-следственные связи, формирующиеся в процессе развития ДН, динамику и механизмы нарушения функций канальцевого аппарата, которые посредством тубуло-гломерулярной обратной связи могут вызывать прогрессирование патологического процесса в почечных тельцах и по сути определяют сроки манифестации ренальных дисфункций при СД [9]. В то же время состояние тубуло-интерстициального аппарата почки усугубляется при дисфункции сосудистых клубочков вследствие повышения объемной загрузки канальцев при гиперперфузии нефронов, прогрессирования протеинурии и увеличения продукции и фильтрации цитокинов [2, 10].

На сегодняшний день наиболее изученной частью нефрона при ДН является проксимальный извитой каналец (ПИК). Это и не удивительно, учитывая, что ПИК является первым сегментом нефрона, который сталкивается с повышенной нагрузкой ультрафильтратом при возрастании СКФ, а также обеспечивает реабсорбцию глюкозы и белка [1, 7]. При ДН для ПИК характерна триада, включающая: а) повышение реабсорбции натрия; б) интенсификацию транспорта глюкозы, в) снижение реабсорбции альбумина.

1. Повышение реабсорбции натрия в ПИК и других сегментах нефрона.

Одним из механизмов стимуляции проксимальной реабсорбции ионов на ранних этапах СД является повышение объемной загрузки ПИК. По данным [11], уже через 7 дней после моделирования СД регистрируется увеличение СКФ на 16%, при этом проксимальная реабсорбция натрия возрастает на 30%, а размер почки увеличивался на 40% [12]. В этой связи оправданным представляется утверждение о взаимосвязи между гипертрофией ПИК и повышением реабсорбции натрия. Учитывая роль ренин-ангиотензиновой системы (РАС) и ее ключевой регуляторной молекулы ангиотензина II (АнгII) в развитии гиперфильтрации при СД, логично связать активацию данной системы с развитием гипертрофических процессов в ПИК [13]. Это предположение подтверждается исследованиями [14], которые обнаружили экспрессию в ПИК ангиотензин-превращающего фермента и ассоциированного с ним белка коллектрина. При СД экс-

прессия данных протеинов в ПИК многократно повышалась, что обеспечивало усиление взаимосвязи гломерулы и ПИК. Нельзя исключить и участие ядерного фактора гепатоцитов альфа и бета в развитии гипертрофии ПИК [2, 15].

Диабетические пациенты с «немой» или ранней стадией нефропатии имеют более высокую реабсорбцию натрия в ПИК по сравнению со здоровыми лицами [8]. Причем гиперинсулинемия, наблюдаемая при инсулиновой резистентности, является дополнительным фактором, стимулирующим реабсорбцию ионов в проксимальном сегменте канальцев нефрона [4].

Анализ молекулярных механизмов реабсорбции в ПИК при ДН выявил несколько путей, обеспечивающих усиление транспорта натрия. Ключевым является интенсификация работы Na^+/H^+ обменника (NHE3). Экспериментальное исследование [16] показало, что через 7 дней после моделирования СД у крыс экспрессия NHE3 возрастает на 40%. Интересно, что повышение экспрессии данного протеина на ранних стадиях СД обнаружили также в толстой восходящей части петли Генле (ТВЧПГ), что объясняет причины ацидификации мочи [17]. Что касается возможных механизмов стимуляции NHE3-обменника, то пока только ясно, что это может быть протеинкиназа С (ПкС)-независимая регуляция, возможно, опосредуемая через P_2 -пуриновые рецепторы [18]. Оказалось, что форбол-миристат ацетат (ФМА) – активатор ПкС вызывает ингибирование апикального Na^+/H^+ обменника (NHE3), Na^+/Pi котранспорта и базолатерального Na^+/K^+ котранспорта (NKCC1), однако повышает работу Na^+/K^+ насоса. Можно, конечно, предположить, что ПкС активирует работу Na^+/K^+ насоса в ПИК и тем самым обеспечивает увеличение реабсорбции ионов и осмотически связанной воды. Такой вариант связывают с активацией РАС и стимуляцией AT_1 и AT_2 рецепторов (АнгII) [19]. Поскольку экспрессия последних значительно возрастает при СД, то возникло предположение об участии цГМФ-зависимой внутриклеточной сигнальной системы в модуляции транспортных процессов в нефроне [13].

Параллельно с ростом проксимальной реабсорбции ряд исследователей отмечает также усиление функции других сегментов нефрона. В ТВЧПГ обнаружено возрастание активности буметанидин-сенситивного натрий-калий-хлоридного котранспортера (NKCC2) [20]. У пациентов с ДН после назначения амилорида значительно возрастал натрийурез, что свидетельствует о повышенной реабсорбции натрия в дистальном канальце (ДК) нефрона [21]. Сходная ситуация выявлена в экспе-

риментальных исследованиях. Введение в ПК диабетических крыс флоризина, который является ингибитором Na^+ /глюкозного котранспорта, сопровождалось снижением абсолютной и фракционной реабсорбции Na^+ , Cl^- и K^+ в начальной части дистального канальца (ДК) и было следствием усиления загрузки электролитами дистальной части нефрона при гиперфилтрации [22]. Ключевым механизмом повышения дистальной реабсорбции является нарастание уровня альдостерона вследствие активации PAC [2]. При СД введение альдостерона сопровождалось увеличением клиренса осмотически свободной воды и было связано со снижением экспрессии аквапорина-2 (AQP2) в соединительной части ДК и внутренней части СТ [23]. Не менее значимым считается также подъем уровня аргинин-вазопрессина (АВП) при СД [7]. В этой связи важным представляется вопрос: могут ли диабетические почки компенсировать потерю натрия и воды путем увеличения экспрессии субъединиц эпителиальных натриевых каналов (ENaC) и аквапоринов (AQP) [8, 24]?

Открытие аквапоринов ответило на длительно существующий вопрос – как вода пересекает биологические мембраны. В почке выявлено 7 аквапоринов, экспрессированных в различных местах [25]. AQP1 представлен в ПК и тонкой нисходящей части петли Генле (ТнНЧПП). Он является необходимым для концентрирования мочи. AQP2 экспрессируется в главных клетках соединительной части ДК и СТ и является вазопрессин-регулируемым водным каналом. AQP3 и AQP4 представлены в базолатеральной плазматической мембране главных клеток СТ и обеспечивают выход воды, реабсорбируемой через AQP2 [26]. Исследование пациентов и трансгенных мышей показало, что оба AQP2 и AQP3 являются необходимыми для концентрирования. AQP6 представлен во внутриклеточных везикулах вставочных клеток СТ, а AQP8 имеется в небольшом количестве внутри клеток ПК и главных клеток СТ, их физиологическая функция остается неизвестной. AQP7 содержится в щеточной каемке клеток ПИК и вероятно вовлечен в проксимальную реабсорбцию воды [24, 25]. Вазопрессин регулирует водную проницаемость СТ путем переноса AQP2 из внутриклеточных везикул в апикальную плазматическую мембрану [27]. Длительно существующие адаптационные изменения баланса воды в организме частично контролируются экспрессией AQP2 и AQP3. При СД повышение экспрессии AQP2 обеспечивает задержку воды [27].

В регуляции функции канальцев при СД могут принимать участие нуклеозиды. Реабсорбция нук-

леозидов в почке основывается на функционировании апикально расположенных Na^+ -зависимых концентрирующих нуклеозидных транспортеров CNT1, CNT2 и CNT3 (SLC28A1, SLC28A2 и SLC28A3). Ученые исследовали, изменяется ли экспрессия в нефроне белков семейства SLC28 при моделировании СД 1 типа. Оказалось, что у интактных крыс мРНК CNT1-3 экспрессировалась в ПК и клубочке, а CNT2 и CNT3 – соответственно в наружной медулле и кортикальной части СТ. При СД экспрессия всех CNTs снижалась, тогда как в клубочках повышалась экспрессия CNT1 и CNT3. Выявленное при СД распределение экспрессии гена SLC28 подтверждает роль аденозина в регуляции транспортных процессов в канальцах и СТ [28]. Рассматривается также участие эндотелина-1 (ET-1) в ингибировании реабсорбции натрия и воды в СТ [2, 8]. Данный эффект реализуется как вследствие прямого воздействия на клетки СТ, так и опосредованного – связанного с констрикцией кортикальных и медуллярных сосудов, сокращением мезангиальных клеток и стимуляцией продукции внеклеточного матрикса.

Классическая трактовка патогенеза канальцевых дисфункций при ДН базируется на том факте, что повышение реабсорбции натрия и воды в ПК обусловлено увеличением клубочковой фильтрации [5]. Альтернативной является точка зрения о том, что повышение СКФ является следствием усиления канальцевой реабсорбции и включения тубуло-гломерулярной обратной связи (ТГОС) [6]. Клубочковая гиперфилтрация (СКФ > 130 мл/мин $1,73\text{м}^2$) была выявлена у 25,4% пациентов с СД 1 типа [7]. При этом фракционная реабсорбция натрия в ПК в этой группе была выше, чем у пациентов с нормальной СКФ, тогда как транспорт ионов в ДК не отличался в обеих обследованных группах. Величина СКФ при СД может быть настолько высокой, что после белковой нагрузки не выявляется «почечный резерв» [8]. Есть основания полагать, что NOS, экспрессируемая в клетках плотного пятна почки, и образующийся оксид азота, действуя через ауто- и паракринные механизмы, участвуют в активации ТГОС [11]. Так, у крыс с СД повышение СКФ нивелировалось введением L-NAME. Однако инфузия L-аргинина и L-NAME не обеспечивала устранение выявленных изменений функции канальцевого аппарата почек, в частности повышения диуреза, экскреции протеинов и фракционной экскреции глюкозы. В качестве возможных механизмов гиперфилтрации рассматриваются гиперинсулинемия и повреждение сосудов клубочков [2, 4]. Альтерация структур почки может быть следствием стимуляции адренергической и ренин-

ангиотензиновой систем, повышения продукция глюкокортикоидов [4]. Некоторые активные белки, продуцируемые в жировой ткани (например, лептин), провоспалительные цитокины, ингибитор-1 активатора плазминогена, ангиотензиноген и факторы роста (в частности, трансформирующий фактор роста-1), а также адипонектин также могут способствовать повреждению сосудов клубочка [2].

У крыс с СД II типа обнаружено *снижение* активности ряда натриевых переносчиков в отделах нефрона, предшествующих плотному пятну. Так в корковом веществе натрий-фосфатный котранспортер (NaPi-2) снижен на 68%, а натрий-протонный обменник (NHE3) на 66%; в наружной медулле активность (NHE3) уменьшалась на 39% и буметанид-чувствительного Na-K-2Cl котранспортера (NKCC2) на 37% [16]. Во внутренней медулле экспрессия аквапоринов 2, 3 и 4 уменьшалась соответственно на 46, 48 и 46% [26], а апикального переносчика мочевины (UTA1) – на 52%. В противоположность этому, активность переносчиков в канальцах после плотного пятна не изменялась. Данный факт может рассматриваться как проявление защитного механизма, направленного на стабилизацию роста СКФ. Ведь выявленное селективное снижение транспортеров натрия в сегментах нефрона, предшествующих ЮГА, по сути, определяет выключение тубуло-гломерулярной связи и, вероятно, способствует снижению АД при СД [7, 13]. Этому может способствовать также активация eNOS в восходящей части петли Генле, влекущая за собой повышение продукции оксида азота и рост внутриклеточного уровня цГМФ [11]. У ряда пациентов при СД выявляется мутация гена переносчиков натрия в клетках нефрона, в частности, тиазид-чувствительного переносчика Na^+/Cl^- (NCCT) [20], что объясняет индивидуальные различия транспортных процессов в диабетической почке. Другие авторы предлагают использовать тест *in vitro* с эритроцитами, плазмолемма которых содержит Na^+/Li^+ котранспортер (SLC) для анализа функционального состояния переносчиков натрия в клетках канальцев нефрона [18, 21]. Наличие корреляционной связи между активностью SLC и уровнем белка NHE-3 в клетках ПК ($r = 0,78$) и отрицательной между SLC и NHE-1 ($r = -0,32$) обосновывает возможность прогнозирования течения ДН [16].

2. Повышение реабсорбции глюкозы в ПК

Ренальный транспорт профильтрованной глюкозы включает реабсорбцию через щеточную каемку клеток ПИК (с участием натрий-зависимого переносчика, SGLT) и вход через базолатеральную мембрану посредством облегченного GLUT-опосредуемого транспорта [20]. Транспортеры актив-

ного и облегченного переноса глюкозы имеют различное распределение вдоль ПИК, связанное с их кинетическими характеристиками. При моделировании СД 1 типа облегченный транспорт глюкозы возрастал на 67,5% вследствие встраивания GLUT2 в щеточную каемку клеток ПИК [29], что обеспечивало высокую скорость входа глюкозы в клетки ПИК при гипергликемии [30]. Эффекты длительно существующей гипергликемии на канальцевые функции остаются малоизученными. Подтверждение влияния повышенной концентрации глюкозы и фильтрационной величины Na^+ на экспрессию генов переносчиков глюкозы в канальцах почки (SGLT1, SGLT2, GLUT1 и GLUT2) можно найти в других исследованиях [31]. У крыс с СД было обнаружено повышение экспрессии SGLT2 на 36%, SGLT1 – на 20% и GLUT2 – на 100% и только экспрессия гена GLUT1 снижалась более чем на 50%. Через 8 недель после моделирования СД 1 типа у крыс [32] выявили повышение активности натрий-глюкозного котранспортера (SGLT1) (примерно в 4,5 раза). Интересно, что экспрессия генов альфа-субъединицы натриевого канала в эпителии ($\alpha\text{-ENaC}$) и аквапорина 1 (AQP1) снижались (соответственно на 20% и 30%), а активность (NHE3), Na^+/Cl^- котранспортера и AQP2 не изменялась [20]. Вероятно, стимуляция SGLT1 представляет собой *компенсаторный* механизм, ограничивающий потерю глюкозы с мочой, однако его следствием является альтерация клеток ПИК нефронов (вследствие *глюкотоксичности*) и развитие ДН. Снижение $\alpha\text{-ENaC}$ может компенсировать повышенную реабсорбцию натрия через SGLT1 и проявляется дискретным натрийурезом [33]. Наблюдаемая полиурия не связана с экспрессией AQP2. При гипергликемии активность SGLT может регулироваться ядерным фактором NF- κ B, вследствие активации свободно радикального окисления, а также под действием нарастающего уровня Анг II [2]. На ранних стадиях СД также возникают доминирующие мутации гена человеческого ядерного фактора гепатоцитов альфа (HNF1 α), который прямо контролирует экспрессию гена SGLT [34].

В настоящее время натрий-глюкозные переносчики (SGLTs), в частности SGLT2, являются мишенью при лечении СД. Установлено, что *ингибиторы* SGLT2 способны увеличивать экскрецию глюкозы и соответственно снизить ее уровень в крови без риска развития гипогликемии [35]. При этом такие ингибиторы смогли бы препятствовать формированию энергодефицита в клетках ПИК нефрона. Первые исследования в этом направлении показали, что некоторые тиагликозиды эффек-

тивно ингибируют hSGLT. В частности, тиогликозид I (фенил-1'-тио-бета-D-глюкопиранозид) снижал активность hSGLT2 сильнее, чем hSGLT1, тогда как тиогликозид VII оказывал преимущественное ингибирующее влияние на hSGLT1, но не hSGLT2 [33]. Высокоселективным ингибитором SGLT2 является также серглифлозин, который повышает экскрецию глюкозы, однако не влияет на нормогликемию и электролитный баланс [32].

3. Снижение реабсорбции альбумина в ПИК

ДН сопровождается повышением экскреции альбумина вследствие увеличения проницаемости фильтрационного барьера и/или снижения реабсорбции белка в ПИК. При альбуминурии выявлена различная степень функциональных нарушений почек [8, 10] и эндотелиальная дисфункция, одним из проявлений которой является снижение реакции сосудов на ацетилхолин [1]. Транспорт альбумина требует формирования ансамбля макромолекул, включающих: мегалин/кубулиновый рецептор, NHE3, вакуолярный тип H^+ -АТФазы, хлорный канал (ClC-5), которые взаимодействуют с активным цитоскелетом [14, 20]. Мегалин, являясь рецептором эндоцитоза на апикальной мембране клеток ПИК почек, вовлечен в реабсорбцию и метаболизм различных белков профильтровавшихся в клубочке [36]. Через 2 недели после моделирования СД I типа у крыс реабсорбция альбумина в ПИК снижалась на 30,8% [37]. В эндосомах и лизосомах S_1 сегмента ПИК транспорт альбумина ингибировался соответственно в 1,8 и 3,2 раза. При этом в апикальной мембране клеток ПИК уменьшалась экспрессия мегалина и существенно повышалось свободно радикальное окисление липидов [36]. Таким образом, альбуминурия на ранней стадии СД может объясняться снижением эндоцитоза альбумина вследствие ингибирования экспрессии мегалина и повышением ПОЛ в клетках ПИК.

Пациенты с СД, особенно 2 типа, или метаболическим синдром имеют повышенный уровень в плазме гликозилированных конечных продуктов обмена, ангиотензина II, инсулина, лептина и др. веществ, причем метаболизм этих белков в почке существенно повышен [2, 14]. Некоторые из этих белков сами по себе являются нефротоксичными, тогда как другие – переносят токсичные молекулы (в частности, мегалин участвует в захвате переносимых белков клетками ПИК). Японские исследователи предположили, что опосредуемая мегалином метаболическая нагрузка ПИК приводит к компенаторной гипертрофии клеток и поддержанию высокой реабсорбции Na^+ , тем самым, вызывая системную гипертензию и клубочковую ги-

перфильтрацию через ТГООС [36]. Данная гипотеза получила название «протеин метаболической перегрузки» [27]. Нарушение метаболизма таких биологически активных белков, как ангиотензин II и инсулин, может усиливать гипертрофию ПИК и/или реабсорбцию Na^+ . Дальнейшее исследование внутриклеточного сигнального пути, связанного с мегалин-опосредованными метаболическими путями, может изменить стратегию лечения ДН. Оказалось, что ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента (АПФ) могут восстанавливать реабсорбцию альбумина в ПИК на ранней стадии СД [37]. Это было связано с нормализацией экспрессии мегалина [38]. Имеются доказательства того, что NHE3 принимает участие в рецептор-опосредованном захвате альбумина в ПИК [16]. NHE3 существует в двух функционально различных мембранных доменах, один из которых вовлечен в реабсорбцию Na^+ , а другой – в захват альбумина [14]. При СД, вероятно, имеет место разобщение субъединиц NHE3, что приводит к увеличению реабсорбции натрия и протеинурии [20].

Перспективным методом лечения протеинурии у пациентов с СД является применение агонистов пероксисомных рецепторов, активирующих пролиферацию (PPAR γ). Изоформы PPAR γ являются транскрипционными факторами из суперсемейства ядерных рецепторов для гормонов, регулирующих метаболизм клетки [39]. Активация PPAR γ рецепторов приводит к снижению пролиферации мезангиальных клеток вследствие стимуляции апоптоза, уменьшает альбуминурию у пациентов с СД и ограничивает тубуло-гломерулярное повреждение [40]. Синтетические агонисты данных рецепторов, в частности *тиазолидинедионы* (TZDs) или глитазоны, могут использоваться для лечения СД 2 типа. Они обладают широкими терапевтическими возможностями, поскольку вызывают снижение инсулиновой резистентности и гипергликемии, гипертензии и микроальбуминурии, а также обеспечивают противовоспалительный эффект [41]. Этот класс препаратов ослабляет активацию симпатической нервной системы, снижает уровень внутриклеточного Ca^{2+} , корригирует эндотелиальную дисфункцию. К неблагоприятным эффектам глитазонов относится задержка воды в организме, которая может приводить к отекам и застойной сердечной недостаточности. Частота периферических отеков достигает 5%, когда использовали TZDs, и 15%, когда его назначали в комбинации с инсулином [42]. Отеки вызванные TZDs, в основном, периферические, могут быть обусловлены изменениями гемодинамики под влиянием молекул, регулирующих клеточную и тканевую прони-

цаемость (сосудистый эндотелиальный фактор роста и ПКС-β) [43]. Предклинические и пилотные клинические данные подтверждают, что частично задержка жидкости является прямым следствием эффекта TZDs на реабсорбцию натрия в медуллярной части СТ, которая является чувствительной к диуретикам. Розиглитазон (еще один агонист PPAR-γ рецепторов) также активирует процессы реабсорбции натрия и воды в почке, поскольку увеличивает содержание белка α₁-субъединицы Na-K-АТФазы, буметанидин-сенситивного Na-K-2Cl котранспортера (NKCC2), натрий-протонного обменника (NHE3), аквапоринов-2 и -3 и eNOS [44].

Приведенные в данном обзоре факты открывают новую страницу в молекулярной биологии транспортных процессов в почке, в частности при сахарном диабете. Более того, их можно рассматривать в качестве отправной точки в коррекции метаболических процессов в почке и организме в целом в условиях СД. Выяснение механизмов молекулярного ремоделирования канальцев почки, инициируемого патогенетическими факторами СД, позволяет разработать тактику диагностики ДН на предклинической стадии и определить новую стратегию профилактики и коррекции тубулярных дисфункций при ДН.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Нефрология. Под ред. И.Е. Тареевой. М, 2000: 448-453
2. Ossman SS. Diabetic Nephropathy: Where we have been and where we are going. *Diabetes Spectrum* 2006; 19: 153-156
3. Wei P, Lane PH, Lane JT, Padanilam BJ. Glomerular structural and functional changes in a high fat diet mousy model of early stages Type 2 diabetes. *Diabetologia* 2004; 47: 1541-1549
4. Rebsomen L, Raccach D, Tsimaratos M. Diabetes mellitus and renal tubule functions. *Nephrol Ther* 2006; 2 [Suppl 1]: S28-31
5. Evangelista C, Rizzo M, Cantone A. Glomerulo-tubular balance in diabetes mellitus: molecular evidence and clinical consequences. *G Ital Nefro* 2006; 23 [Suppl 34]: S16-20
6. Vallon V, Richter K, Blantz RC et al. Glomerular hyperfiltration in experimental diabetes mellitus: potential role of tubular reabsorption. *J Am Soc Nephrol* 1999; 10 (12): 2569-2576
7. Vervoort G, Veldman B, Berden JH. Glomerular hyperfiltration in type 1 diabetes mellitus results from primary changes in proximal tubular sodium handling without changes in volume expansion. *Eur J Clin Invest* 2005; 35 (5): 330-336
8. Rajic M, Ilic S, Vlajkovic M et al. Radionuclide staging of renal function in type 1 diabetes mellitus. *Ren Fail* 2007; 29 (6): 685-691
9. Levine DZ, Iacovitti M, Robertson SJ, Mokhtar GA. Modulation of single-nephron GFR in the db/db mouse model of type 2 diabetes mellitus. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2006; 290 (4): R975-R981
10. Futrakul N, Vongthavarawat V, Sirisalipotch S. Tubular dysfunction and hemodynamic alteration in normoalbuminuric type 2 diabetes. *Clin Hemorheol Microcirc* 2005; 32 (1): 59-65
11. Suanarunsawat T, Klongpanichapak S, Chaiyabutr N. Role of nitric oxide in renal function in rats with short and prolonged periods of streptozotocin-induced diabetes. *Diabetes Obes Metab* 1999; 1 (6): 339-346
12. Satriano J, Vallon V. Primary kidney growth and its consequences at the onset of diabetes mellitus. *Amino Acids* 2006; 31 (1): 1-9
13. Siragy HM. Angiotensin II compartmentalization within the kidney: effects of salt diet and blood pressure alterations. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2006; 15 (1): 50-53
14. Zhang Y, Wada J. Collectrin, a homologue of ACE2, its transcriptional control and functional perspectives. *Biochem Biophys Res Commun* 2007; 363 (1): 1-5
15. Ina K, Kitamura H, Nagai K et al. Ultrastructural and functional changes of the proximal tubular epithelial cells in the renal cortex from spontaneously diabetic KKAy mice. *J Electron Microsc* 1999; 48 (4): 443-448
16. Klisic J, Nief V, Reyes L, Ambuhl PM. Acute and chronic regulation of the renal Na/H(+) exchanger NHE3 in rats with STZ-induced diabetes mellitus. *Nephron Physiol* 2005; 102 (2): p27-p35
17. Capasso G, Evangelista C, Zacchia M. Acid-base transport in Henle's loop: the effects of reduced renal mass and diabetes. *J Nephrol* 2006; 19 [Suppl 9]:S11-S17
18. Kim YH, Kwon TH, Christensen BM et al. Altered expression of renal acid-base transporters in rats with lithium-induced NDI. *Am J Physiol Renal Physiol* 2003; 285 (6): F1244-F1257
19. Hakam AC, Siddiqui AH, Hussain T. Renal angiotensin II AT2 receptors promote natriuresis in streptozotocin-induced diabetic rats. *Am J Physiol Renal Physiol* 2006; 290 (2): F503-F508
20. O'Neill H, Lebeck J, Collins PB. Aldosterone-mediated apical targeting of ENaC subunits is blunted in rats with streptozotocin-induced diabetes mellitus. *Nephrol Dial Transplant* 2007; 19 (5): 1208-1217
21. Bickel CA, Knepper MA, Verbalis JG, Ecelbarger CA. Dysregulation of renal salt and water transport proteins in diabetic Zucker rats. *Kidney Int* 2002; 61 (6): 2099-2110
22. Vidotti DB, Arnoni CP, Boim MA. Effect of long-term type 1 diabetes on renal sodium and water transporters in rats. *Am J Nephrol* 2008; 28 (1): 107-114
23. Nielsen J, Kwon TH, Praetorius J. Aldosterone increases urine production and decreases apical AQP2 expression in rats with diabetes insipidus. *Am J Physiol Renal Physiol* 2006; 290 (2): F438-449
24. Hryciw DH, Lee EM, Pollock CA, Poronnik P. Molecular changes in proximal tubule function in diabetes mellitus. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 2004; 31 (5-6): 372-379
25. Nielsen S, Marples D, Kwon TH et al. Aquaporins in the kidney: from molecules to medicine. *Physiol Rev* 2002; 82 (1): 205-244
26. Bedford JJ, Leader JP, Walker RJ. Aquaporin expression in normal human kidney and in renal disease. *J Am Soc Nephrol* 2003; 14(10): 2581-2587
27. Noda Y, Sasaki S. Regulation of aquaporin-2 trafficking and its binding protein complex. *Biochim Biophys Acta* 2006; 1758 (8): 1117-1125
28. Rodríguez-Mulero S, Errasti-Murugarren E. Expression of concentrative nucleoside transporters SLC28 (CNT1, CNT2, and CNT3) along the rat nephron: effect of diabetes. *Kidney Int* 2005; 68 (2): 665-672
29. Marks J, Carvou NJ, Debnam ES. Diabetes increases facilitative glucose uptake and GLUT2 expression at the rat proximal tubule brush border membrane. *J Physiol* 2003; 553 (Pt 1): 137-145
30. Linden KC, DeHaan CL, Zhang Y et al. Renal expression and localization of the facilitative glucose transporters GLUT1 and GLUT2 in animal models of hypertension and diabetic nephropathy. *Am J Physiol Renal Physiol* 2006; 290 (1): F205-213
31. Vestri S, Okamoto MM, Nunes MT. Changes in sodium or glucose filtration rate modulate expression of glucose transporters in renal proximal tubular cells of rat. *J Membr Biol* 2001; 182 (2): 105-112
32. Katsumoto K, Fujimori Y, Takemura Y. Serrgliflozin, a novel selective inhibitor of low-affinity sodium glucose cotransporter (SGLT2), validates the critical role of SGLT2 in renal glucose

reabsorption and modulates plasma glucose level. *J Pharmacol Exp Ther* 2007; 320 (1): 323-330

33. Ueta K, Yoneda H, Oku A, Nishiyama S. Reduction of renal transport maximum for glucose by inhibition of NA(+)-glucose cotransporter suppresses blood glucose elevation in dogs. *Biol Pharm Bull* 2006; 29 (1): 114-118

34. Pontoglio M, Prié D, Cheret C et al. HNF1alpha controls renal glucose reabsorption in mouse and man. *EMBO Rep* 2000; 1 (4): 359-365

35. Isaji M. Sodium-glucose cotransporter inhibitors for diabetes. *Curr Opin Investig Drugs* 2007; 8 (4): 285-292

36. Saito A, Takeda T, Hama H et al. Role of megalin, a proximal tubular endocytic receptor, in the pathogenesis of diabetic and metabolic syndrome-related nephropathies: protein metabolic overload hypothesis. *Nephrology* 2005; 10 Suppl: S26-S31

37. Tojo A, Onozato ML, Ha H. Reduced albumin reabsorption in the proximal tubule of early-stage diabetic rats. *Histochem Cell Biol* 2001; 116 (3): 269-276

38. Tojo A, Onozato ML, Kurihara H, Sakai T. Angiotensin II blockade restores albumin reabsorption in the proximal tubules of diabetic rats. *Hypertens Res* 2003; 26 (5): 413-419

39. Sarafidis PA, Lasaridis AN. Actions of peroxisome

proliferator-activated receptors-gamma agonists explaining a possible blood pressure-lowering effect. *Am J Hypertens* 2006; 19 (6): 646-653

40. Castaneda F, Burse A, Boland W, Kinne RK. Thioglycosides as inhibitors of hSGLT1 and hSGLT2: potential therapeutic agents for the control of hyperglycemia in diabetes. *Int J Med Sci* 2007; 4 (3): 131-139

41. Kikuchi Y, Kobayashi S, Hemmi N. Galectin-3-positive cell infiltration in human diabetic nephropathy. *Nephrol Dial Transplant* 2004; 19 (3): 602-607

42. Karalliedde J, Buckingham RE. Thiazolidinediones and their fluid-related adverse effects: facts, fiction and putative management strategies. *Drug Saf* 2007; 30 (9): 741-753

43. Sarafidis PA, Nilsson PM. The effects of thiazolidinediones on blood pressure levels – a systematic review. *Blood Press* 2006; 15 (3): 135-150

44. Song J, Knepper MA, Hu X, Verbalis JG, Ecelbarger CA. Rosiglitazone activates renal sodium- and water-reabsorptive pathways and lowers blood pressure in normal rats. *J Pharmacol Exp Ther* 2004; 308 (2): 426-433

Поступила в редакцию 30.01.2008 г.

Принята в печать 17.04.2008 г.