

© О.Б.Кузьмин, Н.В.Бучнева, М.О.Пугаева, 2009
УДК 616.12-008.331.1:616.61-02:612.13

О.Б. Кузьмин¹, Н.В. Бучнева¹, М.О. Пугаева¹

ПОЧЕЧНЫЕ ГЕМОДИНАМИЧЕСКИЕ МЕХАНИЗМЫ ФОРМИРОВАНИЯ ГИПЕРТОНИЧЕСКОЙ НЕФРОПАТИИ

O.B. Kuzmin, N.V. Buchneva, M.O. Pugaeva

RENAL HEMODYNAMIC MECHANISMS DEVELOPMENT OF THE HYPERTENSIVE NEPHROPATHY

¹Кафедра фармакологии Оренбургской государственной медицинской академии, Россия

РЕФЕРАТ

В обзоре рассматриваются современные представления о механизмах развития и прогрессирования гипертонической нефропатии, которая является одной из главных причин хронической болезни почек. Гипертоническая нефропатия является следствием нарушения работы почечных гемодинамических механизмов, защищающих клубочки от повреждающего действия повышенного артериального давления (АД). В результате в почках развиваются два принципиально разных патологических процесса – ишемическое и гипертрофическое повреждение клубочков, которые ведут к формированию фокально-сегментарного гломерулосклероза и нарастающей потере почечной функции. Причиной первого из них является избыточная ауторегуляторная реакция, осложняющаяся обструктивным гиалинозом афферентных артериол, ишемическим повреждением клубочков и потерей части функционирующих нефронов. Одновременно с ишемическим повреждением почек в сохранившихся нефронах развивается компенсаторный по своей природе феномен гиперfiltrации, ведущий к потере почечной ауторегуляции и стойкой гломерулярной гипертензии, которая становится главным фактором дальнейшего прогрессирования повреждения клубочков. В результате этих гемодинамических нарушений в почках развивается гипертрофический (пролиферативный) гломерулосклероз. Ключевую роль в его формировании играет гиперактивность клеточной РАС подоцитов, которая сопровождается избыточной продукцией TGF- β_1 , VEGF и PDGF, вызывающих профибротическую структурно-функциональную перестройку подоцитов и мезангиальных клеток клубочков. Существенный вклад в этот патологический процесс вносит также прямое механическое повреждение подоцитов и мезангиальных клеток, способствующее их склеротическому перерождению и развитию воспалительной реакции в окружающей мезангиальной ткани.

Ключевые слова: гипертрофическая нефропатия, почечная ауторегуляция, гломерулярная гипертензия, клубочковая РАС, подоциты, мезангиальные клетки.

ABSTRACT

In the review are examined the contemporary concepts about the mechanisms of development and progression of hypertensive nephropathy, which is of the main reasons for the chronic kidney disease. Hypertensive nephropathy is the consequence of disruption of the work of renal hemodynamic mechanisms, which protect glomeruli from the damaging action increased arterial pressure. As a result in the kidneys are developed two principally different pathologic processes – ischemic and hypertrophic damage of the glomeruli, which lead to the formation of focal-segmental glomerulosclerosis and increasing loss of renal function. The reason for the first of them is the excessive autoregulatory reaction, which is complicated by obstructive hyalinosis of afferent arterioles, by the ischemic damage of glomeruli and by the loss of the part of functioning nephrons. Simultaneously the ischemic damage of the kidney in the preserved nephrons compensating by its nature phenomenon of hyperfiltration, which leads to the loss of renal autoregulation and steadfast glomerular hypertension, which becomes the major factor for future progression of the glomerular damage, is developed. As a result these hemodynamic disturbances in the kidney is developed hypertrophic (proliferating) glomerulosclerosis. The key role in its formation plays the hyperactivity of the cellular RAS of podocytes, which accompanied by the excess produce of TGF- β_1 , VEGF and PDGF, causing profibrotic structural-functional reconstruction of podocytes and mesangial cells. The significant contribution to this pathologic process introduces also the direct mechanical damage of podocytes and mesangial cells, the facilities their sclerotic regeneration and development of inflammatory reaction in the surrounding mesangial tissue.

Key words: hypertensive nephropathy, renal autoregulation, glomerular hypertension, glomerular RAS, podocytes, mesangial cells.

Гипертоническая нефропатия (нефросклероз) – одна из наиболее частых причин развития и прогрессирования хронической болезни почек (ХБП). В классическом варианте она встречается у боль-

ных с эссенциальной артериальной гипертензией (АГ), протекая клинически и морфологически по типу доброкачественного или значительно реже – злокачественного нефросклероза. По данным, представленным в отчете Российского диализного общества за 1998–2005 гг., доля поражения почек вследствие артериальной гипертензии в струк-

Кузьмин О. Б. 460040, Оренбург, Оренбургская государственная медицинская академия, кафедра фармакологии. Тел.: (3532) 77-49-66, E-mail: o.kuzmin.orma@yandex.ru

туре причин терминальной почечной недостаточности у пациентов, получающих гемодиализную терапию, составляет в среднем 3,6%, увеличиваясь до 8,3% в возрастной группе старше 65 лет [1]. Значительно чаще повреждение почек, обусловленное повышенным АД, наблюдается у гипертензивных больных с различными почечными заболеваниями, включая диабетическую нефропатию, которая является главной причиной терминальной почечной недостаточности. Повреждение почек, вызванное у таких лиц установившейся нефрогенной АГ, ведет к резкому ускорению прогрессирования ХБП и более быстрому переходу ее в конечную стадию заболевания [2].

Гипертоническая нефропатия является следствием нарушения работы почечных механизмов, защищающих почки от повреждающего действия повышенного АД. В первую очередь это касается механизма ауторегуляции почечного кровотока, который осуществляет первичную защиту почек от АГ. В этот процесс вовлекаются также подоциты, которые, ограничивая растяжимость гломерулярной базальной мембраны (ГБМ), также защищают клубочки от механического повреждения, возникающего при избыточном увеличении давления в гломерулярных капиллярах [3, 4]. Исследования последнего времени позволили не только уточнить роль почечных гемодинамических факторов в развитии гипертонической нефропатии, но и получить представление о механизмах, опосредующих механическое повреждение клубочков при действии гломерулярной гипертензии.

Почечная ауторегуляция

Нормальная ауторегуляция почечного кровотока обеспечивает надежную защиту клубочков от повреждающего действия АГ при колебаниях среднего АД в диапазоне от 80 до 180 мм рт. ст. В этом почечном феномене участвуют миогенный рефлекс, вызывающий сужение афферентных артериол клубочков, канальцево-клубочковая обратная связь и «третий» механизм, природа которого пока недостаточно ясна. Миогенный рефлекс афферентных артериол аналогичен тому, который обнаружен в других сосудистых зонах, способных к саморегуляции органного кровотока. Он проявляется в быстром сокращении гладкой мускулатуры в ответ на усиленное растяжение сосудистой стенки, возникающее при увеличении гидростатического давления внутри просвета сосуда. Основным фактором, ослабляющим действие миогенного рефлекса и его вклад в общий механизм почечной ауторегуляции, является зависимость от оксида азота (NO) миогенная вазодилатация прегломеруляр-

ных сосудов. По сравнению с миогенным рефлексом, канальцево-клубочковая обратная связь является более сложным процессом, который участвует не столько в поддержании почечного кровотока, сколько в регуляции скорости клубочковой фильтрации (СКФ). Функцию медиатора в этом механизме выполняет аденозин, который выделяется из клеток macula densa ЮГА в ответ на увеличение концентрации хлорида натрия в канальцевой жидкости и повышает тонус прилегающих афферентных артериол клубочков, взаимодействуя с A_1 -аденозиновыми рецепторами гладкой мускулатуры. Существенное влияние на его функциональное состояние оказывают зависимые от АД сдвиги реабсорбции натрия в проксимальном сегменте нефрона. В обычных условиях вклад миогенного рефлекса в общую почечную ауторегуляцию составляет около 50%, канальцево-клубочковой обратной связи – 35-50% и «третьего» механизма – примерно 15% [5].

Нарушение почечной ауторегуляции

У большинства больных с эссенциальной АГ почечная ауторегуляция длительное время сохраняется в пределах нормы, несмотря на сдвиг нижнего и верхнего уровней ауторегуляторной кривой в сторону повышенного АД [2]. Однако у части пациентов в афферентных артериолах клубочков под влиянием АГ, дисбаланса нейрогуморальных систем, нарушения обмена липопротеидов и других факторов риска относительно быстро развиваются функциональные, а затем и патогистологические изменения, которые нарушают процессы почечной ауторегуляции.

Данные, полученные на SHR-крысах и животных с другими генетическими моделями АГ, говорят о том, что длительное воздействие высокого АД на афферентные артериолы сопровождается, как правило, избыточной ауторегуляторной реакцией сначала в виде усиления миогенного рефлекса, а впоследствии и канальцево-клубочковой обратной связи [6, 7]. В формировании этого функционального дефекта участвуют повышенная активность почечной тканевой РАС [6] и симпатических почечных нервов [8]. Впоследствии функциональные нарушения усиливаются структурными изменениями стенки афферентных артериол – миоинтимальной гиперплазией и гиалиновым артериолосклерозом, ведущими к сужению их просвета и нарастающей гломерулярной и тубулоинтерстициальной ишемии. В результате у большинства таких пациентов первоначально развивается фокальный ишемический гломерулосклероз с коллапсом сосудистого пучка, атрофией канальцев и фиб-

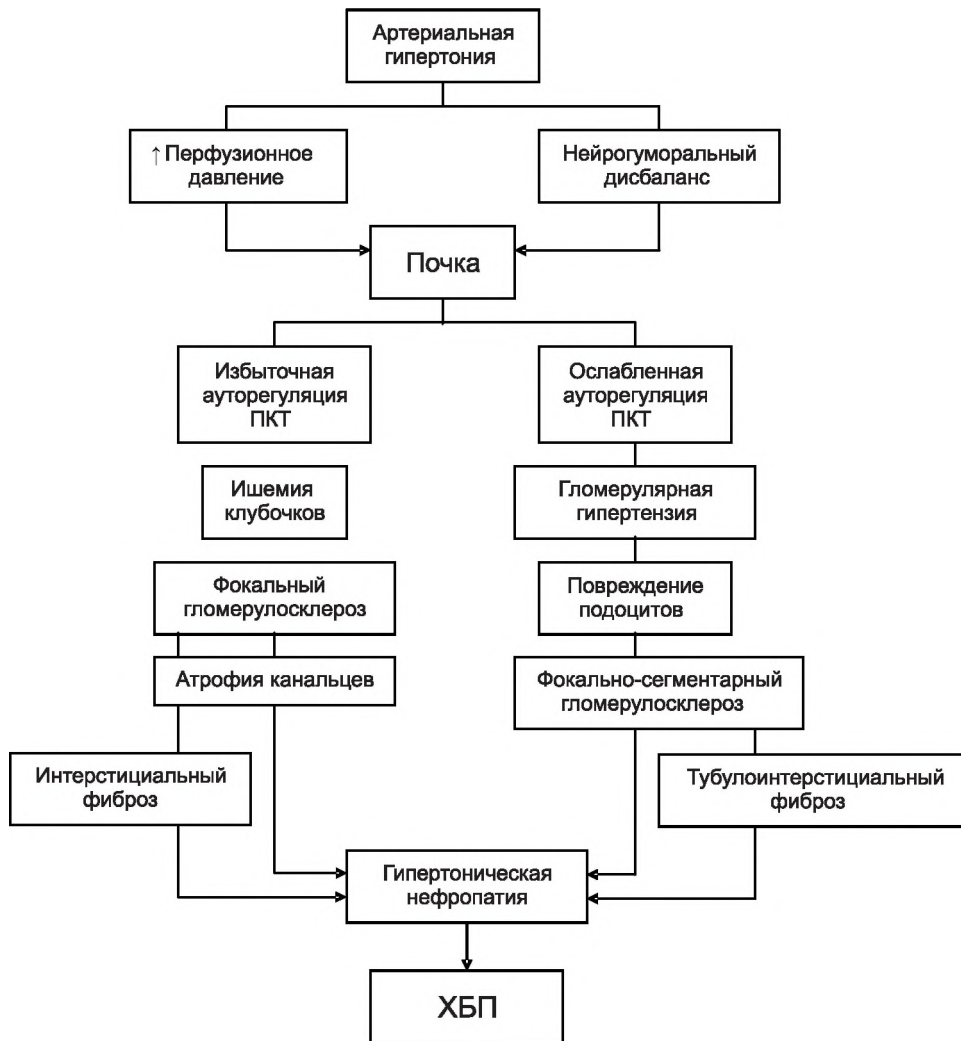


Рис. 1. Основные патогенетические звенья механизма формирования гипертонической нефропатии. ПКТ – почечный кровоток.

розом окружающей интерстициальной ткани, который длительное время протекает без видимой потери почечной функции [9]. При нарастании склеротических изменений происходит постепенное снижение общей массы функционирующих нефронов, ускоряющее дальнейшее прогрессирование ХБП. У некоторых больных, особенно пожилых лиц с явными признаками сосудистого атеросклероза, в результате избыточной деформации и сужения прегломерулярных сосудов может возникать выраженная ишемия почечной ткани, которая ведет к формированию диффузного (глобального) гломерулосклероза (рис. 1).

Параллельно ишемическому повреждению почек в части оставшихся нефронов развивается феномен гиперfiltrации, представляющий собой компенсаторную реакцию, направленную на сохранение нормального объема гломерулярной гемодинамики и СКФ. В его формировании участвует ангиотензин (Анг) II, который увеличивает фильтрационное давление в гломерулярных капиллярах, повышая преимущественно тонус гладкой муску-

латуры эфферентных артериол клубочков [10]. Благодаря этому СКФ у гипертонических больных с ХБП длительное время поддерживается на достаточно высоком уровне, снижаясь лишь при потере значительной части работающих нефронов. Однако эта компенсаторная сосудистая реакция приводит к появлению нового патологического фактора – стойкой гломерулярной гипертонии, которая вызывает склеротическое повреждение сохранившихся клубочков, оказывая механическое воздействие на подоциты, мезангиальные клетки и другие их структурные элементы.

Компенсаторное увеличение гломерулярного давления, препятствующее обструктивному ремоделированию прегломерулярных сосудов, существенным об-

разом изменяет характер нарушения почечной ауторегуляции в ишемически неповрежденных нефронах. В новых гемодинамических условиях морфологические изменения стенки афферентных артериол клубочков, вызванные гиалиновым артериолосклерозом, приводят к нарастающему ослаблению ауторегуляторной реакции с постепенной передачей повышенного АД непосредственно на гломерулярные капилляры. В результате в почках больных с эссенциальной АГ с умеренной протеинурией и/или азотемией, помимо здоровых и ишемически склерозированных клубочков, выявляется большое количество клубочков с явными признаками повышенного капиллярного давления и морфологическими изменениями, характерными для гипертрофического (пролиферативного) гломерулосклероза [11].

Таким образом, начальный этап формирования гипертонической нефропатии связан с избыточной ауторегуляторной реакцией, которая постепенно осложняется обструктивным гиалинозом афферентных артериол, ишемическим повреждением клу-

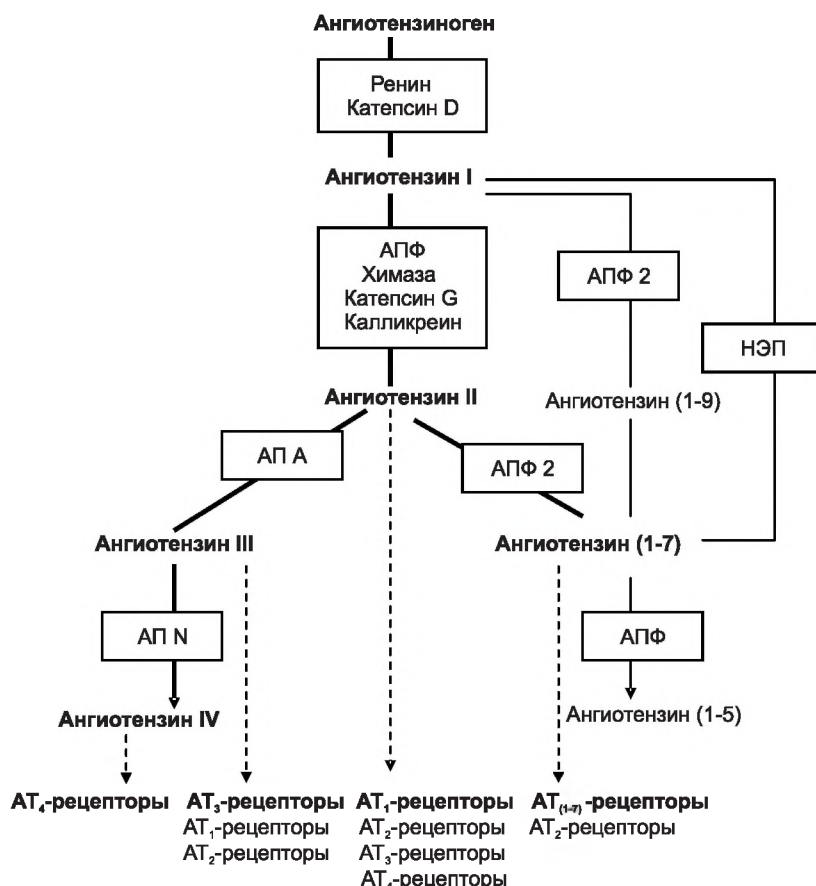


Рис. 2. Клеточная ренин-ангиотензиновая система подоцитов (адаптировано из [15]). АПФ, АПФ 2 – ангиотензин I-превращающие ферменты; НЭП – нейтральная эндопептидаза; АП А – аминопептидаза А; АП N – аминопептидаза N. Жирным шрифтом выделены подтипы AT-ангиотензиновых рецепторов, специфически чувствительные к соответствующим эффекторным пептидам РАС.

бочков и потерей части функционирующих нефронов. Основным патогенетическим фактором, определяющим дальнейшее прогрессирование склеротического повреждения почек, становится гломерулярная гипертензия, которая возникает в сохранившихся нефронах благодаря феномену гиперфльтрации и нарастающей потере ауторегуляции почечного кровотока.

Механическое повреждение клубочков

По мере увеличения гломерулярного капиллярного давления в защиту клубочков от повреждающего действия повышенного АД включается механизм вторичной защиты, главную роль в котором играют гломерулярные подоциты. Они представляют собой высоко дифференцированные эпителиальные клетки, которые осуществляют синтез матричных белков ГБМ и обеспечивают селективную проницаемость гломерулярного фильтрационного барьера. Помимо этого, подоциты выполняют еще и защитную функцию, препятствуя избыточному растяжению стенки гломерулярных капилляров и чрезмерному увеличению объема

клубочков, возникающему при пульсовых колебаниях фильтрационного давления [3, 4]. В условиях сохраненной почечной ауторегуляции колебания клубочкового давления и объема весьма невелики. Увеличение гломерулярного давления, связанное с ослаблением ауторегуляции почечного кровотока, ведет к нарастанию амплитуды циклических эпизодов напряжения/расслабления клубочков, которые вызывают механическое повреждение, дисфункцию и преждевременную гибель (апоптоз) подоцитов с развитием фокально-сегментарного гломерулосклероза [12, 13]. В механизме его формирования участвуют ряд патогенетических факторов, ведущее значение среди которых имеют избыточная активность тканевой ренин-ангиотензиновой системы (РАС) клубочков и прямое механическое повреждение подоцитов и мезангиальных клеток.

Гиперактивность клубочковой тканевой РАС

Клубочки располагают функционально активной тканевой РАС, которая генерирует Анг II в количествах, превышающих в несколько раз

его концентрацию в плазме крови [14]. Основным источником Анг II в этой гуморальной системе являются гломерулярные подоциты. В них экспрессированы все основные компоненты РАС, включая ренин, ангиотензиноген, АПФ, АПФ 2 и другие энзимы, которые осуществляют биосинтез Анг II и Анг (1–7) и их метаболизм. В мембранах этих клеток обнаружена высокая плотность AT_1 - и, в меньшей степени, AT_2 -ангиотензиновых рецепторов, которые опосредуют большинство эффектов Анг II и других эффекторных пептидов РАС (рис. 2). Благодаря этому подоциты не только поддерживают баланс между Анг II и Анг (1–7) в клубочковой тканевой РАС, но и сами являются объектом их аутокринного воздействия в физиологических и патологических условиях [15–17]. Гломерулярные мезангиальные клетки также продуцируют Анг II и Анг (1–7) с участием ренина, АПФ и АПФ 2, а в их клеточных мембранах экспрессированы оба основных подтипа AT-ангиотензиновых рецепторов [18–20].

Как показывают эксперименты *in vitro*, длительное механическое напряжение культивируемых подоцитов и мезангиальных клеток вызывает

характерную ответную реакцию в виде увеличения синтеза Анг II и гиперэкспрессии AT_1 -ангиотензиновых рецепторов в их клеточных мембранах [21–23]. Аналогичные результаты выявляются у крыс с субтотальной нефрэктомией [21] и животных с другими моделями нефросклероза, вызванного АГ и гломерулярной гипертензией [24, 25]. Сейчас становится все более очевидным, что гиперактивность тканевой РАС клубочков, ведущая к избыточной стимуляции AT_1 -ангиотензиновых рецепторов подоцитов и мезангиальных клеток, может быть ключевым фактором, определяющим развитие и прогрессирование гломерулосклероза при гипертонической нефропатии.

Прежде всего, это касается локальной РАС подоцитов, которая является естественным регулятором синтеза сигнальных белков, контролирующих процессы роста, дифференцировки и запрограммированной смерти (апоптоза) этих клеток. В ответ на избыточное возбуждение клеточной РАС подоциты выделяют профибротические и митогенные факторы, которые прямо участвуют в нарушении проницаемости гломерулярного фильтра и склеротическом повреждении клубочков [21, 26].

Трансформирующий фактор роста- β_1 . Ведущая роль среди них принадлежит трансформирующему фактору роста (TGF)- β_1 , который продуцируется подоцитами и взаимодействует с рецепторами, локализованными в их клеточных мембранах. В результате в подоцитах увеличивается синтез специфических белков-регуляторов, вызывающих структурно-функциональную перестройку этих клеток. Одним из таких сигнальных протеинов является ядерный транскрипционный фактор Snail, который запускает программу эпителиально-мезенхимальной трансформации подоцитов в клетки фибротического фенотипа, напоминающие по своим свойствам миофибробласты. Следствием этого процесса является нестабильность актинового цитоскелета, способствующая дальнейшему механическому повреждению клеток, и угнетение синтеза нефрина и некоторых других белков щелевых диафрагм, ведущее к повышению проницаемости гломерулярного фильтра. Параллельно в подоцитах возрастает экспрессия генов, продуцирующих матриксные протеины фибронектин и коллаген I типа, и увеличивается синтез металлопротеиназы 9, ускоряющей деградацию матриксных белков ГБМ [27]. Одновременно TGF- β_1 , индуцируемый под влиянием Анг II, активирует сигнальные пути, которые с участием эффекторных протеинов MAP-киназы ускоряют процесс апоптоза подоцитов, приводя к преждевременной гибели и потере этих клеток в структуре гломеру-

лярного фильтра [28, 29]. Данные, полученные у пациентов с начальной стадией гипертонической нефропатии, подтверждают существование тесной связи между динамикой содержания TGF- β_1 в сыворотке крови и степенью снижения альбуминурии при длительном лечении их ингибиторами АПФ и/или блокаторами AT_1 -ангиотензиновых рецепторов [30].

Сосудистый эндотелиальный фактор роста. Другим повреждающим фактором, выделяемым подоцитами, является сосудистый эндотелиальный фактор роста (VEGF). В обычных условиях VEGF участвует в регуляции ангиогенеза и проницаемости эндотелия гломерулярных капилляров, благодаря чему между эпителиальными клетками клубочков и эндотелиальными клетками капилляров устанавливается состояние функционального симбиоза [31, 32]. Этот фактор необходим также для роста, созревания и поддержания нормального структурно-функционального состояния других гломерулярных клеток. Прежде всего, это относится к самим подоцитам, в которых VEGF не только контролирует синтез некоторых белков щелевых диафрагм (подоцина, CD2AP), но и, замедляя скорость апоптоза, способствует повышению выживаемости и увеличению продолжительности их жизни [33]. Не менее существенное значение он имеет и для регуляции процессов миграции, дифференцировки и выживаемости мезангиальных клеток клубочков, которые осуществляют синтез и деградацию белков мезангиального матрикса [34]. Избыточная продукция этого фактора, напротив, способствует склеротическому повреждению клубочков и нарушению их функций. Установлено, что VEGF, выделяемый подоцитами под влиянием Анг II, увеличивает их фиброгенную активность, повышая продукцию этими клетками коллагена IV типа, который является одним из трех основных белковых компонентов ГБМ [35]. Одновременно под влиянием VEGF ускоряется пролиферация мезангиальных клеток клубочков и синтез ими коллагена и некоторых других белков мезангиального матрикса [36, 37]. Гиперэкспрессия гена VEGF в почке трансгенных животных ведет к повышению проницаемости гломерулярного фильтра, протеинурии и нарастающему снижению СКФ. Первоначально этим функциональным нарушениям сопутствует клубочковая гипертрофия, обусловленная пролиферацией гломерулярных капилляров, мезангиальных клеток и увеличением объема подоцитов, которая сменяется затем склерозом клубочков с коллапсом сосудистого пучка, атрофией проксимальных канальцев и фиброзом окружающей интерстициальной ткани [38].

Тромбоцитарный фактор роста. В механизм

развития гломерулосклероза при гиперактивности тканевой РАС клубочков вовлекается также тромбоцитарный фактор роста (PDGF), две изоформы которого (PDGF-B и PDGF-D) экспрессированы в подоцитах и мезангиальных клетках клубочков [39, 40]. Обе разновидности PDGF оказывают мощное стимулирующее влияние на процессы миграции и пролиферации мезангиальных клеток и рассматриваются сейчас в качестве медиаторов, участвующих в патогенезе мезангиопролиферативной гломерулопатии и интерстициального фиброза при сахарном диабете, хроническом гломерулонефрите и других почечных заболеваниях [41].

Таким образом, имеются многочисленные данные, подтверждающие участие клубочковой тканевой РАС в повышении проницаемости гломерулярного фильтра и склеротическом повреждении клубочков, возникающем при увеличении давления в гломерулярных капиллярах. Ключевым звеном этого механизма является повышенная активность клеточной РАС подоцитов, которая сопровождается избыточной продукцией TGF- β_1 , VEGF и PDGF, вызывающих патологическую структурно-функциональную перестройку самих подоцитов и мезангиальных клеток клубочков.

Прямое механическое повреждение подоцитов

В механизм дисфункции и преждевременной гибели подоцитов при увеличении давления в гломерулярных капиллярах, помимо гиперактивности их клеточной РАС, включаются и другие патогенетические факторы. Одним из них является прямое механическое повреждение подоцитов, способствующее нарушению структурного взаимодействия этих клеток между собой и ГБМ. В регуляции этого процесса участвуют различные белки-интегрины, которые, в частности, контролируют распределение нефрина и d-актина-4 в щелевых диафрагмах и обеспечивают адгезивную связь переплетающихся ножек отростков подоцитов со специализированным матриксом ГБМ [42, 43]. Длительное механическое воздействие на культивируемые подоциты ведет к угнетению синтеза интегрин $\alpha\beta_1$, нарушению адгезии и отщеплению ножек отростков от ГБМ [44], которое в экспериментальных условиях *in vivo* проявляется в увеличении проницаемости гломерулярного фильтра, развитии массивной протеинурии и ХПН [45].

Прямое механическое повреждение мезангиальных клеток

При гломерулярной гипертензии мезангиальные клетки, как и другие структурные элементы клу-

бочков, также подвергаются чрезмерному механическому воздействию пульсовых колебаний гломерулярного давления. В результате в них возрастает плотность AT $_1$ -ангиотензиновых рецепторов, повышающая чувствительность к экзогенному Анг II [22, 23], индуцируется синтез TGF- β_1 [46, 47] и VEGF [23], которые способствуют превращению этих клеток в клетки склеротического фенотипа, участвующие в развитии гломерулосклероза. Ряд данных свидетельствуют о том, что часть этих неблагоприятных эффектов не зависит от активации клубочковой тканевой РАС, а обусловлена прямым механическим повреждением самих мезангиальных клеток.

Длительное циклическое напряжение / расслабление культивируемых мезангиальных клеток вызывает гипертрофию, пролиферацию и повышенное выделение клетками фибронектина, ламинина, коллагенов I, III и IV типов с одновременным подавлением активности металлопротеиназы-2, препятствующей избыточной аккумуляции белков мезангиального матрикса [48–50]. Просклеротический сдвиг в функциональном состоянии этих клеток в значительной степени является следствием их прямого механического повреждения, в которое включаются, по крайней мере, два патологических внутриклеточных сигнальных пути.

Гиперэкспрессия GLUT-1. Один из них связан с влиянием избыточного механического напряжения на экспрессию в клеточных мембранах специфического транспортера GLUT-1, регулирующего утилизацию глюкозы клетками различных органов и тканей. Возможность участия этого метаболического механизма в развитии гломерулосклероза впервые была продемонстрирована в исследованиях, показавших, что гиперэкспрессия GLUT-1 в мезангиальных клетках ведет не только к стимуляции метаболизма глюкозы, но и повышению продукции TGF- β_1 и белков мезангиального матрикса [46, 51]. Дальнейшие работы подтвердили, что этот белок-переносчик прямо вовлекается в патогенез гломерулосклероза у животных с моделями диабетической и гипертонической нефропатии [52, 53]. Сейчас установлено, что гиперэкспрессия GLUT-1, возникающая в ответ на механическое повреждение мезангиальных клеток, запускает патологический внутриклеточный механизм, который с помощью протеинкиназы C и MAP-киназы увеличивает в клетках образование TGF- β_1 , включающегося затем в процессы их профибротического перерождения [54].

Воспалительная реакция. Другой сигнальный путь запускает в мезангиальных клетках и окружающем их мезангии воспалительную реак-

цию, которая вносит свой вклад в склеротическое повреждение клубочков при гломерулярной гипертензии. Начальным звеном этого механизма является увеличение с участием ядерного транскрипционного фактора NF-каппа В выделения мезангиальными клетками белка, привлекающего моноциты-1 (MCP-1) – провоспалительного хемокина, инфильтрирующего мезангиальную ткань макрофагами и лейкоцитами [55]. Циклическое механическое напряжение и MCP-1 независимо друг от друга индуцируют также продукцию мезангиальными клетками межклеточной молекулы адгезии-1 (ICAM-1), которая значительно повышает их адгезивную активность, ускоряя процессы воспаления в мезангиальной ткани [56, 57]. Помимо этого, MCP-1, выделяющийся из мезангиальных клеток под влиянием механического напряжения, повышенной концентрации глюкозы или других повреждающих факторов, способствует также прямому склерозу клубочков, увеличивая синтез фибронектина и некоторых других белков мезангиального матрикса [58, 59].

Вполне очевидно, что прямое механическое повреждение подоцитов и мезангиальных клеток является одним из звеньев механизма, участвующего в увеличении проницаемости гломерулярного фильтра и склеротическом повреждении клубочков при повышении в них гломерулярного капиллярного давления.

Заключение

Гипертоническая нефропатия, возникающая у пациентов с АГ, является следствием нарушения работы почечных гемодинамических механизмов, защищающих клубочки от повреждающего действия повышенного АД. В результате в почках параллельно развиваются два принципиально разных патологических процесса – ишемическое и гипертрофическое повреждение клубочков, которые в конечном итоге ведут к формированию фокально-сегментарного гломерулосклероза и потере почечной функции. Причиной первого из них является избыточная ауторегуляторная реакция, которая осложняется обструктивным гиалинозом афферентных артериол, ишемическим повреждением клубочков и потерей части функционирующих нефронов. Одновременно с ишемическим повреждением почек в сохранившихся нефронах развивается компенсаторный по своей природе феномен гиперfiltrации, который ведет к появлению стойкой гломерулярной гипертензии, нарастающей потере ауторегуляции почечного кровотока и передаче повышенного АД в гломерулярное капиллярное русло. В результате этих гемодинамических сдви-

гов в почках развивается другой патологический процесс – гипертрофический (пролиферативный) гломерулосклероз, который становится основным морфологическим субстратом дальнейшего прогрессирования гипертонической нефропатии. Главной причиной гипертрофического гломерулосклероза является механическое повреждение клубочков, возникающее в ответ на увеличение амплитуды пульсовых колебаний гломерулярного капиллярного давления. Ключевую роль в его формировании играет избыточная активность клеточной РАС подоцитов, которая сопровождается увеличением продукции TGF- β_1 , VEGF и PDGF, вызывающих патологическую структурно-функциональную перестройку самих подоцитов и мезангиальных клеток клубочков. Существенный вклад в этот патологический процесс вносит также прямое механическое повреждение подоцитов и мезангиальных клеток, способствующее их профибротическому перерождению и развитию воспалительной реакции в окружающей мезангиальной ткани.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Бикбов БТ, Томилина НА. Состояние заместительной терапии больных с хронической почечной недостаточностью в Российской Федерации в 1998–2005 гг. (Отчет по данным регистра Российского диализного общества). *Нефрология и диализ* 2007; 9 (1): 6-85
2. Bidani AK, Griffin KA. Long-term renal consequences of hypertension for normal and diseased kidney. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2002; 11 (1): 73-80
3. Kriz W, Eberhard E, Nobiling R et al. A role podocytes to counteract capillary wall distension. *Kidney Int* 1994; 45 (2): 369-376
4. Loutzenhiser R, Griffin K, Williamson G, Bidani A. Renal autoregulation: new perspectives regarding the protective and regulatory roles of the underlying mechanisms. *Am J Physiol Regul* 2006; 290 (5): R1153-R1167
5. Just A. Mechanisms of renal blood flow autoregulation: dynamics and contributions. *Am J Physiol Regul* 2007; 292 (1): R1-R17
6. Brannstrom K, Morsing P, Arendshort WJ. Exaggerated tubuloglomerular feedback activity in genetic hypertension is mediated by Ang II and AT $_1$ receptor. *Am J Physiol Renal* 1996; 270 (5): F749-F755
7. Karlsten FM, Leyssac PP, Holstein-Rathlun NH. Tubuloglomerular feedback in Dahl rats. *Am J Physiol Regul* 1998; 274 (6): R1561-R1569
8. Takabatake T, Ushioqi Y, Ohta K, Hattori N. Attenuation of enhanced tubuloglomerular feedback activity in SHR by renal denervation. *Am J Physiol Renal* 1990; 258 (4, Pt 2): F980-F985
9. Churg J, Sobin CH. Benign nephrosclerosis. In: Churg J ed. *Renal disease – classification and atlas of glomerular diseases*. Igaku-Shoin, Tokyo, 1982; 211-224
10. Raji L. The pathophysiologic basis for blocking the renin-angiotensin system in hypertensive patients with renal disease. *Am J Hypertens* 2005; 18 [suppl 4s]: 95s-99s
11. Hills GS, Heudes D, Jacquot C et al. Morphometric evidence for impairment of renal autoregulation in advanced essential hypertension. *Kidney Int* 2006; 69 (5): 823-831
12. Cortes P, Zhao X, Riser BL, Narins RG. Regulation of glomerular volume in normal and partially nephrectomized rats. *Am J Physiol Renal* 1996; 270 (2, Pt 2): F356-F370
13. Friedrich C, Endlich N, Kriz W, Endlich K. Podocytes are

- sensitive to fluid shear stress in vitro. *Am J Physiol Renal* 2006; 291 (4): F856-F865
14. Seikaky MG, Arant BS, Seney FD. Endogenous angiotensin concentrations in special intrarenal fluid compartments in the rat. *J Clin Invest* 1990; 86 (9): 1352-1357
 15. Velez JCQ, Bland AM, Arthur J et al. Characterization of renin-angiotensin system enzyme activities in cultured podocytes. *Am J Physiol Renal* 2007; 293 (1): F398-F407
 16. Wang L, Flannery PJ, Spurney RF. Characterization of angiotensin II-receptor subtypes in podocytes. *J Lab Clin Med* 2003; 142 (5): 313-321
 17. Liebau MC, Lang D, Bohm J et al. Functional expression of the renin-angiotensin system in human podocytes. *Am J Physiol Renal* 2006; 290 (3): F710-F719
 18. Singh R, Singh AK, Alavi N, Leechy D. Mechanism of increased angiotensin II levels in glomerular mesangial cells cultured in high glucose. *J Am Soc Nephrol* 2003; 14 (4): 873-880
 19. Ardaillou R, Chansel D, Chatziantoniou C, Dussaule JC. Mesangial AT1 receptors: expression, signaling and regulation. *J Am Soc Nephrol* 1999; 10 [suppl 11]: S40-S46
 20. Goto M, Mukoyama M, Sugawara A et al. Expression and role of angiotensin II type 2 receptor in the kidney and mesangial cells of spontaneously hypertensive rats. *Hypertens Res* 2002; 25 (1): 125-133
 21. Durvasula RV, Petermann AT, Hiromura K et al. Activation of local tissue angiotensin system in podocytes by mechanical strain. *Kidney Int* 2004; 65 (1): 30-39
 22. Becker BN, Yasuda T, Kondo S et al. Mechanical stretch/relaxation stimulates a cellular renin-angiotensin system in cultured rat mesangial cells. *Nephron Exp Nephrol* 1998; 6 (1): 57-66
 23. Gruden J, Thomas S, Burt D et al. Interaction of angiotensin II and mechanical stretch on vascular endothelial growth factor production by human mesangial cells. *J Am Soc Nephrol* 1999; 10 (3): 730-737
 24. Hoffman S, Podlich D, Hahnel B et al. Angiotensin II type I receptor overexpression in podocytes induces glomerulosclerosis in transgenic rats. *J Am Soc Nephrol* 2004; 15 (6): 1475-1487
 25. Obata J, Nakamura T, Takano H et al. Increased gene expression of components of the renin-angiotensin system in glomeruli of genetically hypertensive rats. *J Hypertens* 2000; 18 (9): 1247-1255
 26. Kang YS, Park YJ, Kim BK. Angiotensin II stimulates the synthesis of vascular endothelial growth factor through the p38 mitogen activated protein kinase pathway in cultured mouse podocytes. *J Mol Endocrinol* 2006; 36 (2): 377-378
 27. Liy Y, Kang YS, Dai C et al. Epithelial-to-mesenchymal transition is a potential pathway to podocytes dysfunction and proteinuria. *Am J Pathol* 2008; 172 (2): 299-308
 28. Ding G, Reddy K, Kapasi AA et al. Angiotensin II induces apoptosis in rat glomerular epithelial cells. *Am J Physiol Renal* 2002; 283 (1): F173-F180
 29. Lai XX, Ding GH, Haang CX et al. Angiotensin II-induced podocytes apoptosis: a role of MAPK subtypes. *Beijing Da Xue Bao* 2004; 36 (2): 131-134
 30. Shu S, Liu Y, Wang L, Meng QH. Transforming growth factor-beta 1 is associated with kidney damage in patients with essential hypertension: renoprotective effect of ACE inhibitor and/or angiotensin II receptor blocker. *Nephrol Dial Transplant* 2008; 23 (9): 2841-2846
 31. Hirschberg R, Wang S, Mitu GM. Functional symbiosis between endothelium and epithelial cells in glomeruli. *Cell Tissue Res* 2008; 331 (2): 485-493
 32. Eremina V, Baedle HJ, Quaggin SE. Role of the VEGF-signaling pathway in the glomerulus: evidence for crosstalk between components of glomerular filtration barrier. *Nephron Physiol* 2007; 106 (2): 32-37
 33. Guan F, Villegas G, Teichman J et al. Autocrine VEGF-A system in podocytes regulates podocin and its interaction with CD2AP. *Am J Physiol Renal* 2006; 291 (2): F422-F428
 34. Eremina V, Cui S, Gerber H et al. Vascular endothelial growth factor signaling in the podocytes-endothelial compartment is required for mesangial cell migration and survival. *J Am Nephrol* 2006; 17 (3): 724-735
 35. Chen S, Lee JS, Iglesias-de la Cruz MC et al. Angiotensin II stimulates alpha3 (IV) collagen production in mouse podocytes via TGF-beta and VEGF signaling: implication for diabetic nephropathy. *Nephrol Dial Transplant* 2005; 20 (7): 1320-1328
 36. Thomas S, Vanuystel J, Gruden G et al. Vascular endothelial growth factor receptors in human mesangium in vitro and in glomerular disease. *J Am Soc Nephrol* 2000; 11 (7): 1236-1243
 37. Amamiya T, Sasamura H, Mifune M et al. Vascular endothelial growth factor activates MAP kinase and enhances collagen synthesis in human mesangial cells. *Kidney Int* 1999; 56 (6): 2055-2063
 38. Liu E, Marimoto M, Kitajima S et al. Increased expression of vascular endothelial growth factor in kidney leads to progressive impairment of glomerular function. *J Am Soc Nephrol* 2007; 18 (7): 2094-2104
 39. Yamauchi T, Ogura T, Oishi T et al. The angiotensin 1-converting enzyme inhibitor cilazapril inhibits the platelet-derived growth factor B chain expression in glomeruli of spontaneously hypertensive rats. *Ren Physiol Biochem* 1995; 18 (5): 237-245
 40. Higuero S, Romero R. Angiotensin II requires PDGF-BB to induce DNA synthesis in rat mesangial cells cultured in exogenous insulin free medium. *Nephrol Dial Transplant* 1997; 12 (4): 694-700
 41. Floege J, Eitner F, Alpers CE. A new look at platelet-derived growth factor in renal disease. *J Am Soc Nephrol* 2008; 19 (1): 12-23
 42. Kretzler M. Regulation of adhesive interaction between podocytes and glomerular basement membrane. *Microsc Res Tech* 2002; 57 (4): 247-253
 43. Dai C, Stolz DB, Bastacky Si et al. Essential role of integrin-linked kinase in podocytes biology: bridging the integrin and slit diaphragm signaling. *J Am Soc Nephrol* 2006; 17 (8): 2164-2175
 44. Dessapt CBM, Hayward A, Viberti G, Gnudi L. TGF- β_1 and mechanical stretch reduce murine podocytes adhesion to extracellular matrix substrate and modulate β_1 integrin expression/ maturation in vitro. *Diabetologia* 2005; [suppl 1]: A28 (abstract)
 45. Kanasaki K, Kanda Y, Palmsten K et al. Integrin beta1-mediated matrix assembly and signaling are critical for the normal development and function of kidney glomerulus. *Dev Biol* 2008; 313 (2): 584-593
 46. Riser BL, Ladson-Wofford S, Sharba A et al. TGF-beta receptor expression and binding in rat mesangial cells: modulation by glucose and cyclic mechanical strain. *Kidney Int* 1999; 56 (2): 428-439
 47. Gruden G, Zonca S, Hayward A et al. Mechanical stretch-induced fibronectin and transforming growth factor-beta 1 production in human mesangial cells is p38 mitogen-activated protein kinase dependent. *Diabetes* 2000; 49 (4): 655-661
 48. Harris RC, Haralson MA, Badr KF. Continuous stretch-relaxation in culture alters rat mesangial cell morphology, growth characteristics and metabolic activity. *Lab Invest* 1992; 66 (3): 548-554
 49. Riser BL, Cortes P, Zhao X et al. Intraglomerular pressure and mesangial stretching stimulate extracellular matrix formation in the rat. *J Clin Invest* 1992; 90 (5): 1932-1943
 50. Yasuda T, Kondo S, Homma T, Harris RC. Regulation of extracellular matrix by mechanical stress in rat glomerular mesangial cells. *J Clin Invest* 1996; 98 (9): 1991-2000
 51. Heilig CW, Concepcion LA, Riser BL et al. Overexpression of glucose transporters in rat mesangial cells cultured in normal glucose milieu mimics diabetic phenotype. *J Clin Invest* 1995; 96 (8): 1802-1814
 52. Chen S, Heilig KO, Brosius FC, Heilig CW. Diabetes increases glomerular GLUT1 and antisense-GLUT1 protects against diabetic glomerulosclerosis (Abstract). *J Am Soc Nephrol* 2003; 14: 46A
 53. Gnudi L, Viberti G, Raij L et al. GLUT-1 overexpression:

link between hemodynamic and metabolic factors in glomerular injury? *Hypertension* 2003; 42 (1): 19-24

54. Gnudi L, Viberti G. The link between mechanical stretch and glucose metabolism – a conceptual advance in understanding diabetic (and nondiabetic?) renal disease. *Nephrol Dial Transplant* 2007; 22 (2): 318-321

55. Gruden G, Setti G, Hayward A et al. Mechanical stretch induces monocyte chemoattractant activity via an NF-kappa B-dependent monocyte chemoattractant protein-1-mediated pathway in human mesangial cells: inhibition by rosiglitazone. *J Am Soc Nephrol* 2005; 16 (3): 688-696

56. Riser BL, Varani J, Cortes P et al. Cyclic stretching of mesangial cells up-regulated intercellular adhesion molecule-1 and leukocyte adherence: a possible new mechanism for glomerulosclerosis. *Am J Pathol* 2001; 158 (1): 11-17

57. Giunti S, Pinach S, Arnoldi L et al. The MCP/CCR2 system has direct proinflammatory effects in human mesangial cells. *Kidney Int* 2006; 69 (5): 856-863

58. Giunti S, Tesch GH, Pinach S et al. Monocyte chemoattractant protein-1 has prosclerotic effects both in a mouse model of experimental diabetes and in vitro in human mesangial cells. *Diabetologia* 2008; 51 (1): 198-207

59. Park J, Ryu S, Li JJ et al. MCP/CCR2 system is involved in high glucose-induced fibronectin and type IV collagen expression in cultured mesangial cells. *Am J Physiol Renal* 2008; 295 (3): F749-F757

Поступила в редакцию 18.08.2009 г.

Принята в печать 23.11.2009 г.