

© В.А.Титова, 1999
УДК 611.611.018.7:616.611-004-092

В.А.Титова

РОЛЬ ПОДОЦИТОВ В РАЗВИТИИ ГЛОМЕРУЛОСКЛЕРОЗА

V.A. Titova

THE ROLE OF PODOCYTES IN THE DEVELOPMENT OF GLOMERULAR SCLEROSIS

Научно-исследовательский институт нефрологии Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им.акад. И.П.Павлова, Россия

Ключевые слова: гломерулы, подоциты, цитоскелет, сегментарный склероз.

Key words: glomeruli, podocytes, cytoskeleton, segmental glomerulosclerosis.

ВВЕДЕНИЕ

Болезни часто вызываются расстройствами основных клеточных биологических механизмов, которые регулируют работу отдельных тканей и органов. Это справедливо и в отношении почечного висцерального гломерулярного эпителия (подоцитов), функция которого хотя и остается недостаточно изученной, однако позволяет полагать, что эти клетки вносят существенный вклад в инициацию и пролонгацию гломерулярных повреждений. В предлагаемом обзоре сделана попытка обобщить накопившиеся в литературе сведения преимущественно экспериментальных исследований о вкладе подоцитов в процесс развития гломерулосклероза.

МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Методы исследования подоцитов включают эксперименты на животных и использование культуры клеток [10, 12, 13, 45, 46]. Для исследования подоцитов в эксперименте используют модели гломерулонефрита [7, 10, 26, 36], субтотальную нефрэктомия [18, 29, 31, 34, 47] как модель для исследования оставшихся нефронов, а также эксперименты на изолированных гломерулах и изолированных клетках [10, 21, 23, 24]. Структурные изменения в клетках анализируются с помощью световой микроскопии, просвечивающей и сканирующей электронной микроскопии, а также гистохимических, биохимических и иммунологических методов.

Основной проблемой при работе с культурой клеток является получение чистой культуры без примеси популяции других гломерулярных клеток. В литературе встречаются описания культуры клеток висцерального гломерулярного эпителия почки человека, свиньи, крысы, мыши. Для идентификации культуры подоцитов используются такие маркеры, как подокаликсин, человеческий эквивалент подокаликсина,

гепаран-сульфат протеогликан, TN-10 антиген, C3b-рецептор, 30 kD цитоплазматический протеин, протеин pp44, g5 ганглиозид. В перечне сложностей, возникающих в работе с культурой подоцитов на одном из первых мест стоит вопрос об отделении париетальных клеток, которые идентифицируются по выделению цитоцератина и CD24, однако имеют более высокую степень репликации и могут опережать рост висцеральных клеток [13]. В связи с этим обстоятельством некоторыми авторами высказываются сомнения в чистоте культуры и специфичности идентифицированных продуктов жизнедеятельности клеток. Основанием для этого является низкая степень воспроизводимости *in vivo* результатов, полученных *in vitro*.

Представляет интерес факт обнаружения способности трансформации париетальных клеток в так называемые париетальные подоциты, которые образуют ножковые отростки на базальной мембране капилляра. Подобные клетки описаны на экспериментальной модели кистозноперерожденной почки, а также на биопсийном материале, с этими клетками связывают появление иммунных комплексов в гломерулярной капсуле [22, 52, 53].

Вторая трудность — это быстрая дедифференциация клеток в культуре [44, 46]. При электронно-микроскопическом исследовании показано, что почти все подии дедифференцируются в культуре через 48 ч и клетки утрачивают экспрессию такого маркера как pp44 через 4 сут.

РАЗВИТИЕ И КЛЕТОЧНОЕ ДЕЛЕНИЕ

Предшественниками подоцитов являются простые недифференцированные эпителиальные клетки [13, 45, 46]. На стадии S-образного тела они имеют апикальные клеточные контакты — типичные межклеточные соединения

tight junction, а также экспрессируют подокалксин и специфический протеин плотных соединений ZO-I. В момент входа в стадию капиллярной петли подоциты теряют свою митотическую активность, но начинают обнаруживать характерный архитектурный комплекс, включая ножковые отростки и щелевые диафрагмы. На этой стадии ZO-I мигрирует от апикальной локализации вниз к уровню щелевой диафрагмы, где он наблюдается вдоль фильтрационной щели и впервые определяется его связь с протеином щелевых диафрагм 51 kD. Эта стадия совпадает с экспрессией различных важных протеинов, включая виментин, что служит маркером происхождения подоцитов из мезенхимальных клеток. Экспрессия pp44, характерного маркера, связанного у взрослых с активными филаментами отростков подоцитов, имеет место на стадии капиллярной петли. Другими словами, появление pp44 является показателем появления отростков [13].

Преобладающее большинство исследователей придерживаются мнения, что подоциты у взрослых не способны размножаться *in vivo* [13, 29]. Подтверждением этой гипотезы являются данные о том, что число ядер подоцитов не увеличивается во время постнатального роста почки и при гипертрофии. Однако в ответ на определенные стимулы, такие как FGF2 (фактор роста фибробластов), подоциты могут возвращаться к клеточному циклу и обнаруживать митозы или деление ядра, но не клеточное деление [33, 48]. Молекулярные механизмы, лежащие в основе блокирования цитокинеза *in vitro*, остаются неизвестными. В некоторых работах по степени клеточной дифференцировки и неспособности к клеточному делению проводится параллель между подоцитами и нервными клетками. Эта неспособность к цитокинезу делает подоциты уязвимыми при патологических условиях и развитии хронической почечной недостаточности. Анализируя подоциты больных гломерулонефритом, обнаруживали митотические фигуры исключительно у больных с фокальным сегментарным гломерулосклерозом (ФСГС). В небольшом числе публикаций встречаются сообщения о наличии двух ядер и более в отдельных подоцитах. Электронно-микроскопический анализ бинуклеарных подоцитов выявил гипертрофию и слияние ножковых отростков. Эти факты расценены как доказательство факта, что при наличии митозов без цитокинеза подоциты трансформируются в двуядерные клетки [16, 26, 29, 33, 48].

Гипертрофия подоцитов лежит в основе особой формы ФСГС у больных — *collapsing glomerulopathy* — гломерулопатии сдавления или коллабирующей гломерулопатии, которая опи-

сана преимущественно при нефропатии, связанной с синдромом иммунодефицита [16]. Эта форма заболевания характеризуется коллапсом и складчатостью гломерулярной базальной мембраны, облитерацией капиллярного просвета, исчезновением эндотелиальных и мезангиальных клеток и гипертрофией и гиперплазией прилежащих висцеральных эпителиальных клеток. С помощью иммуноцитохимических маркеров клеточной пролиферации получены данные, что сравнительно с типичной формой ФСГС, при гломерулопатии сдавления имеет место повышенная экспрессия пролиферативных маркеров в гломерулярных и тубулярных клетках [9, 16].

СТРУКТУРА

Гломерулярные висцеральные эпителиальные клетки, называемые подоцитами, являются наиболее высоко специализированными клетками гломерулы [46]. Образование первичной мочи в почечном клубочке осуществляется путем ультрафильтрации крови. Понятие гломерула — почечный клубочек — почечное тельце включает в себя гломерулярный tuft — конгломерат капилляров и Боуменову капсулу. В гломерулах обнаружены четыре типа клеток: эндотелиальные, мезангиальные и два типа эпителиальных клеток. Эндотелиальные клетки образуют внутреннюю выстилку капиллярных петель, мезангиальные клетки с окружающим матриксом занимают аксиальную зону капиллярной петли, гломерулярные эпителиальные клетки представлены париетальным эпителием Боуеновой капсулы и висцеральным эпителием, покрывающим снаружи капиллярные петли tuft.

Подоциты — уникальные клетки по своей клеточной организации, они уникальны и по происхождению. В отличие от других эпителиев, имеющих, как известно, эктодермальное происхождение, подоциты развиваются из мезенхимы [13]. Специфичность их происхождения установлена на культуре ткани, где иммунофлюоресцентными методами был выявлен виментин — белок промежуточных филаментов клеток мезенхимы. Уникальность цитоархитектоники подоцитов [26, 44] проявляется в наличии трех структурных и функциональных отделов: клеточного тела, главного отростка и ножковых отростков (подиев). Клеточное тело и главный отросток не имеют непосредственного контакта с гломерулярной базальной мембраной и, располагаясь в пространстве Боуеновой капсулы, формируют подподоцитарное пространство. Главный отросток отходит непосредственно от клеточного тела, разделяясь в отдельных случаях на крупные ветви, в результате чего подоцит может обслуживать более

чем одну капиллярную петлю. От главного отростка либо его первичных ветвей отходят вторичные — мелкие ножковые отростки, или подии. Подии погружены в наружный слой гломерулярной базальной мембраны на глубину 40—60 нм, дистанция между соседними отростками — от 25 до 60 нм. Ножковые отростки, располагаясь на наружной поверхности гломерулярной мембраны, формируют характерный рисунок взаимного переплетения с ножковыми отростками соседних подоцитов (*interdigital pattern*). Таким образом, соседние подии, наблюдаемые исследователями на электронограммах, всегда принадлежат отросткам не одной, а разных клеток. Между ними имеются фильтрационные щели или поры, покрытые тонким слоем мембраны, называемой щелевой диафрагмой, которая расположена на высоте 60 нм от капиллярной базальной мембраны. В центре фильтрационной диафрагмы имеется срединное утолщение около 11 нм в диаметре (оно называется еще срединным филаментом), от которого отходят пучки к плазматической мембране боковых поверхностей ножковых отростков, создавая в целом конфигурацию застежки-молнии. Роль этой структуры заключается в осуществлении избирательной проницаемости фильтрационного барьера.

Тела клеток свободно располагаются в мочевом пространстве, в то время как главные отростки посредством подиев фиксированы к капиллярной петле. Подобно другим эпителиальным клеткам, подоциты имеют полярную организацию, их мембрана разделяется на два структурных и функциональных отдела (домена): обращенный в мочевое пространство апикальный или люминальный домен и базолатеральный, погруженный в гломерулярную базальную мембрану. Каждый из доменов имеет специфические биофизические и биохимические свойства [37]. Апикальный, или люминальный, домен занимает 95% поверхности подоцита, он покрыт толстым, хорошо развитым гликокаликсом, который состоит из сиалогликопротеинов, включая подокаликсин, гепарансульфат протеогликан, подоендин, 140 кД сиалогликопротеин и другие [27, 43]. На долю подокаликсина приходится 80% сиаловых кислот гломерулы, и он является основным носителем отрицательного заряда поверхности подоцита. Сохранность отрицательного заряда является необходимым условием поддержания характерной архитектоники клетки, кроме того, целостность этого покрытия необходима как для изоляции соседствующих клеток друг от друга, так и для предохранения слипания подоцитов с париетальным эпителием Боуеновой капсулы. Люминальная базальная мембрана

включает несколько мембранных протеинов, в том числе рецептор комплемента C3b [6, 26, 56], рецептор липидов высокой плотности (LDL); рецепторы к вазоактивным субстанциям, таким как эндотелину I (ЭН I), окиси азота, ангиотензину II (АН II), брадикинину (БК), атриальному натрийуретическому предсердному пептиду (АНП) и др. [23, 24, 28, 58]; гидролитические ферменты: аминопептидаза А [42], дипептилпептидаза IV, тирозинфосфат; трансмембранный протеин 43 кД, протеины TN10, EnPOI, CALLA-NEP, gp90 и gp330 megalin (антиген нефрита Neumann), предшественник амилоида Alzheimer, протеин 103кД [26, 44]. Кроме того, в мембране обнаружены g5 ганглиозиды [59] и холестероловые комплексы [50].

Базальный домен соответствует непосредственно подошве подоцитов и таким образом погружен в гломерулярную базальную мембрану на глубину 60 нм. В этом домене, помимо сиалогликопротеинового покрытия, содержатся два специфических белка: 13А антиген [63] и 135 кД антиген [55]. Недавно в мембране базального отдела был идентифицирован специфический белок синаптоподин [43], который ранее был известен в синапсах гиппокампа, обладающих способностью образовывать цитоплазматические выросты (шипики) — структурные аналоги ножковых отростков. Кроме того, на боковых поверхностях подиев локализуется протеин плотных контактов ZO-1, связанный со щелевыми диафрагмами [44]. Функциональная роль этого белка выявляется в условиях патологии, когда клетка утрачивает подии и взамен щелевых контактов между подоцитами устанавливаются плотные контакты. Мембрана базального домена содержит значительно меньше холестероловых комплексов, чем люминальная мембрана [50]. Посредством базального домена осуществляется взаимодействие подоцита с базальной мембраной. Природа этого взаимодействия недостаточно исследована, однако известно, что в этом процессе принимают участие молекулы адгезии. Одной из адгезивных молекул, выявленной методом электронной гистохимии, является β -интегрин, иммунофлюоресцентным методом выявлено участие α -цепи. В настоящее время считается, что связь подоцитов с базальной мембраной осуществляется преимущественно за счет $\alpha_3\beta_1$ -интегрина [60], однако остается неясным, является ли интегринавая связь единственным механизмом прикрепления подоцитов. В экспериментах показано, что перфузия почек раствором хелатора кальция EDTA (этилендиаминотетрауксусной кислотой) не вызывала нарушения связи подоцита с базальной мембраной, хотя известно, что состояние интегринавой связи зависит от содержания ионов кальция. В то же

время связь подоцитов с базальной мембраной не разрывается и при воздействии специфическим белком RDGS, разрушающим связь фибронектина и других лигандов *in vitro* [44]. Эти факты позволяют авторам полагать, что интегриновые связи — отнюдь не единственный фактор стабилизации связи подоцита с базальной мембраной, возможно, в поддержании этой связи принимают участие другие молекулы и лиганды [46].

Соответственно величине тела, подоциты имеют большое ядро с выраженным ядрышком, хорошо развитый эндоплазматический ретикулум и аппарат Гольджи, что свидетельствует о высоком уровне синтетических и секреторных процессов. Подоциты имеют признаки эндоцитозной активности, что основывается не только на наличии эндоцитозных везикул, часто окаймленных, но и на большом числе мультивезикулярных и лизосомальных компонентов, количество которых резко увеличивается при патологических процессах, связанных с протеинурией. Помимо синтеза компонентов собственной клеточной мембраны и цитоскелета, в том числе маркерных протеинов, таких как 30 кД протеин [51] и pp44 цитоскелетный антиген [42], в клеточной культуре подоцитов обнаружены все компоненты гломерулярной базальной мембраны, а также шоковые протеины, сосудистый эндотелиальный фактор роста, ЭН1 [28, 58], простагландины PGE₂, PGI₂, тромбосан, гепарин-подобный ингибитор роста мезангиальных клеток, антиоксидантные ферменты, плазминогенные активаторы, продукты циклооксигеназы и липоксигеназы и др. [42]. При развитии патологического процесса выявлена экспрессия интерлейкинов IL α , IL β и IL7 [49], а также макрофаг-ассоциированных маркеров [16, 25]. В мочевое пространство подоциты секретируют комплемент CR1 [26, 54] и мембраноатакующий комплекс C5b-C9 либо его компоненты [26]. В шероховатом эндоплазматическом ретикулуме и цистернах аппарата Гольджи выявлены предшественники гепарансульфат протеогликанов наружного и внутреннего слоев гломерулярной базальной мембраны [46, 62].

ЦИТОСКЕЛЕТ

Каждый отдел подоцита (клеточное тело, главный отросток и подии) имеют специфически организованный цитоскелет [1–4]. В понятие клеточный цитоскелет включаются компоненты клетки, определяющие ее форму и подвижность: микротрубочки диаметром 25 нм, промежуточные филаменты — 10 нм и микрофиламенты диаметром 6 нм [17, 38]. Микротрубочки, помимо участия в цитоскелете, осуществляют транслокации цитоплазматических

компонентов и имеют тесные контакты с плазмалеммой. Тело клетки в основном содержит промежуточные филаменты, содержащие белки виментин и десмин, в значительно меньшем количестве в клеточном теле обнаруживаются микротрубочки. На изолированных гломерулах крыс с использованием моноклональных антител был выявлен специфический протеин, ассоциированный с промежуточными филаментами p250. В перинуклеарной зоне подоцитов крыс был обнаружен глиальный фибриллярный кислый протеин, считавшийся специфичным для нервных клеток и глии [12]. Основным компонентом главного отростка являются микротрубочки и ассоциированные с ними протеины, такие как тубулины MAP3 и MAP4, в то время как промежуточные филаменты занимают небольшую долю в этом сегменте. В ножковых отростках присутствует сложный сократительный аппарат, основу которого составляют микрофиламенты, содержащие актин, миозин II, α -актинин, талин и винкулин. Непосредственно в подошве подия определяется белок меромиозин [39]. На культуре ткани показано, что микрофиламенты определяют форму ножковых отростков, таким образом влияя на фильтрационные поры. Основная функция филаментов — осуществление ритмических сокращений тела клетки, главного отростка и педикул, т.е. подоциты играют роль помпы, способствующей продвижению ультрафильтрата через базальную мембрану. Субподоцитарное пространство необходимо как ограничивающее амплитуду сокращения подоцитов, иначе при плотном прилегании к базальной мембране каждое их сокращение приводило бы к констрикции клубочковых капилляров. Тесные топологические связи микрофиламентов с митохондриями предполагают возможность использования ими при своем сокращении энергии АТФ. Принимая во внимание плотные контакты пучков филаментов с ядерной оболочкой, можно предположить, что снабжение энергией сокращения подоцитов осуществляется за счет процессов окислительного фосфорилирования, протекающих в ядерных мембранах. Кроме того, есть данные о локализации ЛДГ, одного из специфических ферментов гликолиза, в цитоплазме подоцитов. Не исключено, что энергия обеспечения для сокращения подоцитов связана с гликолитическим фосфорилированием [1]. Маркером актиновых филаментов отростков является протеин pp44. Эта система сократительных белков прикрепляется к базальной клеточной мембране ножковых отростков посредством $\alpha\beta$ 1 интегринового комплекса [26, 60].

ФУНКЦИЯ И ДИСФУНКЦИЯ ПОДОЦИТОВ

В связи с большими техническими трудностями, возникающими при исследовании подоцитов, их функция остается недостаточно ясной. Однако по сложившимся у большинства исследователей представлениям подоциты вовлечены в ряд гломерулярных функций, включающих: 1) кругооборот вещества гломерулярной базальной мембраны; 2) участие в фильтрационном барьере и регуляции гломерулярной фильтрации; 3) поддержание структуры гломерулы — гломерулярного tuft и регуляции растяжения сосудистой стенки капилляров; 4) участие в иммунологических реакциях и межклеточных взаимодействиях. Соответственно этому перечню рассмотрим данные относительно немногочисленных исследований.

РОЛЬ ПОДОЦИТОВ В КРУГООБОРОТЕ ВЕЩЕСТВА БАЗАЛЬНОЙ МЕМБРАНЫ

Гломерулярный фильтр состоит из трех компонентов: фенестрированного эндотелия, гломерулярной базальной мембраны и ножковых отростков подоцитов, соединенных щелевыми диафрагмами [44]. Сама базальная мембрана состоит из трех слоев: средний плотный слой — lamina densa и два рыхлых слоя — lamina rara externa и lamina rara interna. У здоровых индивидуумов толщина базальной мембраны около 300 нм. В настоящее время распространено представление о том, что гломерулярную базальную мембрану продуцируют подоциты наравне с эндотелиальными клетками, есть сведения и об участии мезангиальных клеток. Однако в работах на культуре подоцитарных клеток (без мезангиальных и эндотелиальных) удалось показать, что подоциты способны синтезировать все слои базальной мембраны [13]. Белковые компоненты, синтезируемые подоцитами, включают коллаген IV типа, коллаген V типа, фибронектин, ламинин, энтактин, синдекан, а также сиалогликопротеиды — гепарансульфат протеогликан. Наружный и внутренний слои базальной мембраны имеют отрицательно заряженные участки, расположенные с интервалом около 60 нм. Показано, что анионные участки базальной мембраны состоят из гликозаминогликанов, богатых гепарансульфатом, которые играют главную роль в осуществлении избирательной проницаемости гломерулярного фильтра по заряду молекул [20, 51, 53, 57, 61, 62].

Подоциты снабжены клеточными органеллами, которые могут обеспечить высокий уровень синтетических процессов: клетки имеют хорошо развитый эндоплазматический ретикулум, интенсивно развитый аппарат Гольджи, а также «железнодорожный путь» из системы микротрубочек, который проходит от клеточного

тела к ножковым отросткам и необходим для везикулярного транспорта вновь синтезируемого материала [26].

Значительно меньше данных относительно процессов деградации вещества базальной мембраны. В культуре подоцитов описан ряд ферментов, роль которых предположительно заключается в участии в процессах лизиса базальной мембраны. Однако ни один из ферментов, обнаруженных *in vitro*, не был выявлен *in vivo*. Со структурной точки зрения, возможно допустить участие подоцитов в процессах расщепления вещества базальной мембраны, так как подоциты, судя по большому числу везикул в местах контактов подий с базальной мембраной, обнаруживают высокую эндоцитозную активность [40].

РОЛЬ ПОДОЦИТОВ В ФИЛЬТРАЦИОННОМ БАРЬЕРЕ

В предыдущем разделе было показано, что фильтрационный барьер гломерулы состоит из трех компонентов: фенестрированного эндотелия, гломерулярной базальной мембраны и ножковых отростков подоцитов со щелевыми диафрагмами [26, 44]. Диффузионные потоки следуют через фильтрационный барьер исключительно внеклеточным путем через фильтрационные щели, формируемые подоцитами. Щели между ножковыми отростками создают избирательный барьер, они в сумме занимают около 10% поверхности эпителия. Как известно, гломерулярный фильтр осуществляет отбор фильтрующихся молекул по заряду и величине. Принято считать, что барьер по заряду молекул осуществляется преимущественно отрицательным зарядом эндотелия и гломерулярной базальной мембраны и только в меньшей степени отрицательным зарядом поверхности подоцитов. Избирательность же по величине молекул — атрибут гломерулярной базальной мембраны и подоцитов (т.е. щелевых диафрагм). В условиях *in vitro* на изолированных гломерулах показано, что щелевые диафрагмы — главный барьер для молекул крупнее альбумина. Эти факты подтверждаются и экспериментальными данными: при развитии патологии появление участков гломерулярной базальной мембраны, лишенных подоцитарного покрытия, а следовательно, и барьера в виде фильтрационных щелей, связано с протеинурией и альбуминурией [5, 7, 14]. С протеинурией связан феномен так называемого слияния ножковых отростков — типичного структурного повреждения при гломерулярных болезнях [19, 20, 57]. Показано, что причиной деформации и утраты ножковых отростков может быть прямая интоксикация (в случае экспериментального воздействия пуромицина аминонуклеозидом или

адриамицина), вызывающая потерю отрицательного заряда на мембране ножковых отростков [10, 36]. В других случаях это могут быть вторичные влияния, обусловленные внедрением в клеточную мембрану подоцита мембрано-атакующего комплекса при иммунокомплексных заболеваниях (нефрит Неуманн и др. [7, 14, 20, 61]). Хотя причинно-следственные взаимоотношения между феноменом утраты подоцитами ножковых отростков и протеинурией, в особенности *in vivo*, недостаточно ясны, тем не менее их взаимосвязь не подвергается сомнениям: утрата подоцитами щелевых диафрагм как фильтрационного барьера ведет к повреждению функции всего трехкомпонентного фильтра.

Скорость гломерулярной фильтрации определяется трансмуральным давлением и ультрафильтрационным коэффициентом, который зависит от соотношения гидравлической проницаемости и фильтрационного поля [26]. Широко распространено мнение, что коэффициент фильтрации регулируется посредством изменения площади фильтрационного поля за счет активного сокращения мезангиальных клеток. Однако эта гипотеза не нашла подтверждения в экспериментальных исследованиях, в связи с чем обсуждается потенциальная роль подоцитов в этом процессе. Как описано в соответствующем разделе, подоциты имеют специализированный цитоскелет, определяющий ширину ножковых отростков и, следовательно, и ширину фильтрационных щелей. Кроме того, известно, что центральный филамент щелевой диафрагмы связан с мембраной ножковых отростков. В цитоплазме ножковых отростков содержится и специфический белок плотных контактов ZO-1. Таким образом, со структурной точки зрения, подоциты имеют потенциальную возможность изменять ширину фильтрационной щели. Косвенным доказательством таких функциональных возможностей является наличие на мембране подоцитов рецепции к вазоактивным веществам: ЭН1, БК, АНП, АНП и др. [8, 15, 21, 23, 24, 41, 58]. В отдельных исследованиях показано, что стимуляция вазоактивными веществами вызывает изменения цитоскелета. Так, при воздействии АНП *in vivo* [23, 24] получены данные об изменении плотности актиновых филаментов в ножковых отростках, в то время как на культуре ткани изменения цитоскелета выявлены при действии и других упомянутых веществ. При отведении потенциала от мембраны изолированного подоцита с использованием микроэлектродной техники зарегистрировано изменение (падение) мембранного потенциала клетки под влиянием аппликации АН II [24]. Таким образом, хотя до сих пор нет морфометрических данных, которые бы до-

стоверно показали изменение ширины фильтрационных диафрагм, теоретически такая возможность допускается.

РОЛЬ ПОДОЦИТОВ В ПОДДЕРЖАНИИ СТРУКТУРЫ ГЛОМЕРУЛЫ И ПРОТИВОДЕЙСТВИИ ПЕРЕРАСТЯЖЕНИЮ КАПИЛЛЯРНОЙ СТЕНКИ

Как и мезангий, подоциты играют важную роль в поддержании структуры гломерулы — гломерулярного tuft [26, 32, 34]. Базальная мембрана капилляра образует цилиндр, не замкнутый со стороны мезангия. Это пространство занято отростками мезангиальных клеток, которые имеют мощный сократительный аппарат и представляют первую и основную систему фиксации капилляров гломерулы. Вторая структурная стабилизирующая система, существующая наравне с первой, — это подоциты [29, 35]. Их стабилизирующий эффект наиболее достоверно выявляется в условиях тотального мезангиолизиса, при котором характерный паттерн гломерулы в основном сохраняется. Считается, что в работе подоцитов используются два механизма или две точки приложения. Во-первых, поскольку подоциты обслуживают более чем одну капиллярную петлю, они стабилизируют клубок капилляров посредством фиксации смешанных участков базальной мембраны соседних капилляров. При электронно-микроскопическом исследовании на срезах четко видно, что углы между двумя капиллярными петлями заняты расширенными отростками подоцитов, плотно заполненных микрофиламентами. В условиях тотального мезангиолизиса в экспериментах с перфузируемой почкой, когда фиксирующая роль мезангия полностью исключается, характерная структура клубочка сохраняется как раз за счет этого механизма.

Во-вторых, подоциты обеспечивают структурную стабильность гломерулярных капилляров подобно перицитам сосудов [29—35]. Структурной основой для выполнения этой функции является высоко развитый специализированный цитоскелет. Контрактильная система подоцитов состоит из малых фрагментов (ножковых отростков), которые погружены в наружный слой гломерулярной базальной мембраны и фиксированы к ней под различными углами за счет интегриновых связей. Таким образом, подоциты и базальная мембрана объединяются в единый комплекс. Экспериментальные исследования показали, что транскапиллярное давление может приводить к растяжению капиллярной стенки. Поскольку возрастание внутрикапиллярного давления не приводит к дилатации капиллярных петель при сохранности комплекса ножковые отростки

подоцитов — базальная мембрана, принято считать, что контрактильная система подоцитов, помимо фиксации капиллярного tuft, приспособлена для предохранения капиллярной стенки от избыточного перерастяжения [32]. Для иллюстрации этой гипотезы проводится параллель между системой базальная мембрана капилляра — подоцитарные отростки и воздушным баллоном, к наружной поверхности которого фиксированы полосы менее растяжимого материала. Когда шар раздувается, растяжение связанных с полосками поверхностей ограничивается. По аналогии с этой гипотетической моделью представляется, что каждый ножковый отросток представляет собой небольшую пружину, которая препятствует растяжению соответствующей площади базальной мембраны, лежащей под этим отростком. Поскольку ригидность ножковых отростков подоцитов основывается на контрактильной системе, т.е. на степени сохранности и функциональной полноценности цитоскелета, можно полагать, что состояние цитоскелета определяет противодействие силе трансакапиллярного давления. Эта система может быть приспособлена к регуляции степени растяжения гломерулярной базальной мембраны, а в связи с этим — регуляции площади фильтрации — и таким образом может влиять на коэффициент фильтрации. Хотя экспериментального подтверждения эта гипотеза до сих пор не получила, косвенным подтверждением роли цитоскелета подоцитов в стабилизации капиллярной стенки является тот факт, что при деформации и «утрате» ножковых отростков подоцитов наблюдается много дилатированных капиллярных петель [34].

РОЛЬ ПОДОЦИТОВ В ИММУНОЛОГИЧЕСКИХ РЕАКЦИЯХ

Гломерулярные эпителиальные клетки имеют те же органоиды, как и другие клетки, которым свойствен эндоцитоз: клатрин-окаймленные и не окаймленные ямки на подошве ножковых отростков, обращенной к гломерулярной базальной мембране, а также эндосомальные везикулы, лизосомы и мультивезикулярные тела [26]. Их расположение предполагает возможность заключить, что гломерулярные эпителиальные клетки обладают механизмом для передвижения реутилизированного материала, который связывается с базальной мембраной клетки на базальной и люминальной поверхности. Однако о специфических рецепторах, органеллах и их взаимодействии известно недостаточно. Хотя подоциты исходно не являются клетками, специализированными к потреблению экзогенного материала, т.е. к фагоцитозу (как это известно в отношении лейкоцитов крови и мак-

рофагов, пигментных эпителиальных клеток сетчатки, тиреоидных эпителиальных клеток, фибробластов и др.), экспериментально показано, что такая функциональная возможность для подоцитов имеет место [40]. Традиционно для идентификации некоторых эндоцитозных траектор и таким образом для демонстрации способности к фагоцитозу используется катионизированный ферритин, который утилизируется клеткой как рецептор-лигандный комплекс. Этот комплекс образуется в окаймленных клатриновых ямках, транспортируется в эндосомы и в Гольджи-сеть и от нее к лизосомам или к клеточной поверхности. При перфузии экспериментальных животных другим маркером — пероксидазой хрена выявлено, что метка поглощается несколькими клатрин-окаймленными везикулами и посредством последних переносится в мультивезикулярные тела — эндоцитоз-лизосомальные устройства подоцитов. В этих органеллах пероксидаза аккумулировалась несколько дней спустя и частично подвергалась экзоцитозу в мочевое пространство. Это показывает, что эндоцитозный путь в подоците вовлекает окаймленные ямки, везикулы и мультивезикулярные тела. Скорость распространения молекул неизвестна, возможно, что они реутилизируются клеткой, а мультивезикулярные тела выделяют содержимое в мочевое пространство. Этот путь представляет собой специализированный механизм для осуществления утилизации материалов и может активизироваться, например, при индукции иммунных комплексов либо при необходимости очищения базальной мембраны от инородного неиммунного материала, локализуемого субэпителиально. Типичные лизосомы с гомогенным содержимым, как в проксимальных канальцах, очень редки в подоцитах нормальной почки, но их становится больше в патологических условиях, например, при пуромидин-аминонуклеозидном нефрозе.

Эндоцитоз представляется нормальным свойством подоцитов. Например, LDL-рецептор, относящийся к gp 330 гликопротеинам, у контрольных животных обнаруживается не только в окаймленных ямках на подошве, но также и в мультивезикулярных телах. Функционирование эндоцитозного (фагоцитозного) механизма показано в развитии Neumann нефрита крыс — экспериментальной модели человеческой мембранозной нефропатии [26]. Эта болезнь включает: 1) образование иммунных комплексов между антителами и нефритогенным комплексом HNAS-антигеном, которые образуются в клатрин-окаймленных ямках на подошве — воротах эндоцитозного пути; 2) усиленное продвижение мембраноатакующего

комплекса МАК, образующегося внутри иммунных депозитов, с использованием базового эндоцитозного пути.

Клатрин-окаймленные ямки — высоко специализированные области клеточной мембраны, которые имеют высокую плотность рецепторных молекул к различным лигандам, таким как LDL-рецептор. Рецептор-лигандные комплексы фиксируются в окаймленных ямках и подвергаются соответственно эндоцитозу. Хотя рецепторы и лиганды остаются неизвестными, установлен один мембранный протеин gp330 (молекулярная масса 400 000 кД) нефрита Неймана. Он является гомологом LDL-рецептора, который *in vitro* связывается с различными лигандами. Установлено, что gp 330 на подошве подоцита связан с еще одним белком 44 кД и этот комплекс называется нефритогенным комплексом (HNAC). Циркулирующие антитела против нефритогенного эпитопа любой из этих двух молекул при активной форме нефрита Неймана проходят через гломерулярную базальную мембрану и связываются на уровне окаймленных ямок для образования начального иммунного комплекса. Представляется, что естественный путь при образовании иммунных комплексов — использование подоцитом эндоцитоза для очищения базальной мембраны. Однако по неясной причине (возможно, из-за фиксации иммунного комплекса к еще неизвестному компоненту базальной мембраны, который предохраняет его от утилизации), происходит рост первоначального иммунного комплекса за счет присоединения к нему вновь синтезируемого комплекса HNAC. Этот пример демонстрирует, что дисфункция естественного эндоцитозного пути подоцитов, который может исходно использоваться для дестабилизации иммунных комплексов, приводит к их образованию и росту. Причина этого феномена не ясна и не известен механизм, согласно которому HNAC идет от клеточной мембраны *vice versa*.

Однако при пассивной форме нефрита Неймана имеет место включение естественного эндоцитозного пути подоцита для утилизации C5b-9 мембраноатакующего комплекса (МАК), который генерируется внутри иммунных комплексов и является причиной гломерулярных повреждений, а также, в силу способности проникать в мембрану подоцитов, вызывает и в ней деструктивные изменения. Показано, что вслед за вторжением C5b-9 в мембрану подоцитов имеет место массивное проникновение этого комплекса через клатриновые пузырьки. Везикулярный транспорт переносит МАК в мультивезикулярные тела, число которых прогрессивно увеличивается. Затем следует экзоцитоз и

везикулярное содержимое попадает в мочевое пространство, где МАК может быть определен как в активную фазу экспериментального нефрита, так и при человеческой мембранозной нефропатии. Итак, этот эксперимент демонстрирует, что естественная способность подоцитов к фагоцитозу служит для очищения мембраны подоцита и гломерулярной базальной мембраны и может быть критической для развития гломерулярных повреждений. Если емкость трансцеллюлярного пути насыщается, МАК проникает в подоциты и активирует клетки для продуцирования ядовитых токсичных компонентов. Исследование молекулярных механизмов этого процесса представляется чрезвычайно перспективным, так как связано с возможностью регулирования процесса очищения гломерулярной базальной мембраны от иммунных комплексов и компонентов комплемента.

При стрессовых ситуациях подоциты продуцируют ряд компонентов, которые могут также участвовать в процессах очищения мембраны, например, такие как витронектиновый рецептор — $\alpha 5 \beta 3$ -интегрин, который способен связывать МАК и нейтрализовать его [26]. Кроме того, подоциты выделяют шоковый протеин hsp70 [26], CRI-рецептор для C3b [6], ферменты типа NADPH оксидоредуктазного комплекса [26], а также интерлейкины [49] и специфический фактор макрофагов [9, 16, 25, 26, 33, 54].

РОЛЬ ПОДОЦИТОВ В РАЗВИТИИ ГЛОМЕРУЛОСКЛЕРОЗА

Повреждение гломерулярной архитектоники имеет место при многих гломерулопатиях. Анализ изменений гломерулярной архитектоники при модельных экспериментах, сопровождающихся развитием ФГС (гипертензия, уни-нефрэктомия, субтотальная нефрэктомия, хронический нефрит, пурамицин-аминонуклеозидный нефроз и др.) показал, что структурные изменения обнаруживают ряд стереотипов, которые включают экспансию мезангиального поля (т.е. острое мезангиальное расширение, считающееся формой мезангиолизиса), баллонизацию капилляров и образование микроаневризм [11, 18, 25, 29, 30, 31, 33, 34]. Эти изменения могут быть интерпретированы как ответ на увеличивающийся дефект системы поддержания гломерулярного tuft, которое начинается с повреждения мезангиальной системы и продолжается в виде нарастания повреждения подоцитов. Поскольку две поддерживающие системы между собой связаны, то в условиях мезангиолизиса прежде всего увеличивается нагрузка на подоциты, окружающие мезангиальное поле, а при повреждении подоцитов в свою очередь увеличивается бремя механической нагрузки

мезангия. Это первая причина, обуславливающая стереотип повреждения. Вторая причина — в каждой из перечисленных моделей участвует фактор увеличения гидростатического давления внутри капилляров.

Гломерулярные клетки отвечают на повреждающие влияния различным путем. Мезангиальные клетки в области деструкции пролиферируют. Широко распространено мнение, что персистенция мезангиальной пролиферации и синтеза матрикса ответственна за прогрессирующий характер гломерулярных повреждений, включая развитие склероза. Однако нет убедительных гистопатологических данных, которые бы, несомненно, свидетельствовали о связи прогрессирования мезангиальной пролиферации с развитием сегментарного склероза. Более того, существует точка зрения, что мезангиальная пролиферация не всегда вовлечена в этот процесс. Эндотелиальные дефекты, вызванные увеличением транскапиллярного давления, обычно быстро восстанавливаются. Однако, если они связаны с микротромбозами, эти изменения могут персистировать и вместе с мезангиальными повреждениями сопровождаются образованием микроаневризм.

Ответы подоцитов при структурных повреждениях всегда достаточно специфичны. Поскольку у взрослых подоциты теряют способность к размножению, в ответ на раздражение они могут отвечать исключительно клеточной гипертрофией. Клеточная гипертрофия в общем представляется результатом увеличения нагрузки гиперфильтрацией. Изменения ножковых отростков, включая гипертрофию сократительного аппарата, носят адаптивный характер — адаптивная гипертрофия в условиях нарастающей механической нагрузки, в результате которой увеличивается сила сцепления подоцитов с базальной мембраной. Сокращение объема клеточного тела и образование псевдокист представляется результатом непосредственного механического растяжения. Считается, что в результате нарушения проницаемости гломерулярной базальной мембраны под истонченное клеточное тело подоцитов проникают потоки фильтрующегося белка, в силу чего деформированные клеточные тела испытывают растяжение накапливающимся фильтратом, что и приводит к образованию вначале аркадных структур, а затем псевдокист. Появление в клетках абсорбированных белковых капель и лизосом — результат усиления потока фильтрующихся протеинов. При дальнейшем развитии патологического процесса наблюдается отделение подоцитов от базальной мембраны. Причины этого явления могут быть различны: от прямых токсических повреждений при пурино-

нуклеозидном нефрозе до нарушения связи подоцит—базальная мембрана и стабильности субструктур базальной мембраны при болезнях, вызванных антителами к базальной мембране как при Masugi-нефрите. При развитии любой формы патологии представляется наиболее критичной связь подоцитов с базальной мембраной. Любое отделение подоцитов должно рассматриваться как ответ на очень сильное повреждение. Так как, однако, при патологических изменениях может повреждаться более чем одна клетка, возможности соседствующих подоцитов для компенсации обнаженной поверхности базальной мембраны весьма ограничены. Обнаженные поля гломерулярной базальной мембраны могут персистировать, обуславливая тяжесть протеинурии, также как дальнейшие связанные с отделением подоцитов от базальной мембраны повреждения. Когда обнаженная часть гломерулярной базальной мембраны приходит в контакт с париетальным эпителием, париетальные клетки стремятся к слипанию с базальной мембраной. Эти контакты являются причиной повреждения периферических капиллярных петель, тем более что баллонизация капилляров способствует ослаблению поддерживающей tuft функции подоцитов. В результате фиксации париетального эпителия к капиллярным петлям происходит адгезия tuft к Боуменову капсуле. Такие сращения являются источником для дальнейшего развития синехий, т.е. сегментарного склероза. Прогрессирование адгезии проявляется в распространении слипания капилляров. По не совсем ясной причине краевые (фланговые) подоциты имеют большую склонность к дегенерации. Высказывается точка зрения, что эти подоциты подвергаются не совсем адекватным механическим нагрузкам, так как частично связаны с относительно интактной подвижной частью tuft, не принимающей участия в адгезии. Процессы дегенерации фланговых подоцитов позволяют париетальному эпителию проникать в tuft, как бы продвигаясь вдоль обнаженной капиллярной петли к соседним капиллярам. Таким образом, площадь адгезии расширяется. Внутри растущей адгезии в избытке видны дегенеративные изменения. Капилляры коллабируются или становятся сдавленными (наблюдается окклюзия капилляров) с пристеночно расположенными отложениями гиалиновых масс либо микротромбозами. В очаге нарастающей адгезии не обнаруживается пролиферация мезангиальных клеток и увеличение синтеза матрикса. Таким образом, мезангиальные клетки не вовлечены в прогрессирование адгезии на пути к сегментарному склерозу. Развитие сегментарного склероза характеризуется увеличением разряженности кле-

ток, т.е. исчезновением типичных клеточных элементов. Сегментарный склероз в конце концов состоит из адгезированного tuft с коллабировавшими капиллярами, потери клеточных элементов, аккумуляции гиалинового материала и в меньшей степени — отложения вновь образованного коллагена.

В принципе участок сегментарного склероза может локализоваться в любой точке окружности tuft, однако в некоторых моделях он располагается преимущественно в сосудистом полюсе. Например, при Masugi-нефрите началом развития склероза являются разрывы в архитектонике tuft. Разрывы ведут к локальной баллонизации капилляров по направлению к Боуменову капсуле и обнажению этих капилляров в каком-либо месте окружности tuft, которое может явиться очагом развития сегментарного склероза. В других же моделях, сопровождающихся развитием высокого внутрикапиллярного давления (субтотальная нефрэктомия), прежде всего повреждаются подоциты, обслуживающие первые ветви афферентной артериолы, что и является предпосылкой к локализации сегментарного склероза в сосудистом полюсе. ФСГС представляет собой стереотипный тип (pattern) дегенерации в гломеруле при большой вариативности гломерулярных болезней и влечет за собой прогрессирующую потерю нефронов и, как следствие, снижение renalной функции.

Сравнительный анализ развития сегментарного склероза на разных моделях показал, что развитие ФСГС всегда следует одинаковым путем, основанным на типичных повреждениях гломерулярной архитектоники, который не зависит от природы начальных повреждающих механизмов и прежде всего основывается на невозможности замещения поврежденных подоцитов. Подоциты представляются ахиллесовой пятой гломерулы. Потеря даже одного подоцита может привести к цепи повреждений, инициирующих дегенерацию всей гломерулы.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Зайцев В.Б. Ультраструктура сократительного аппарата подоцитов почек в филогенезе позвоночных // Бюл. exper. биол.—1984.—Т. 97, № 6.—С. 750—753.
2. Зайцев В.Б. Иммуноморфологическое исследование почечных гломерул позвоночных с использованием антител к белкам промежуточных филаментов // Цитология.—1989.—Т. 31, № 1.—С. 404—409.
3. Зайцев В.Б., Гамбарян С.П. Особенности строения цитоскелета подоцитов позвоночных // Цитология.—1986.—Т. 28, № 9.—С. 926—931.
4. Зайцев В.Б., Райхлин Н.Т., Соколова И.Н. Электронно-микроскопическое исследование цитоскелета подоцитов человека // Бюл. exper. биол.—1989.—Т. 107, № 5.—С. 633—637.
5. Пальцев И.О., Иванов А.А. Возможные механизмы развития гломерулосклероза при нефропатиях различного генеза // Арх. пат.—1994.—№ 6.—С. 13—16.
6. Appay M.D., Kazatchkine M.D., Levi-Strauss M. et al. Expression of CR1 (CD35) mRNA in podocytes from adult and fetal human kidneys // *Kidney Int.*—1990.—Vol. 38, № 2.—P. 289—293.
7. Arai T., Morimoto K., Masaoka H. et al. Ultrastructural background of albuminuria in rats with passive Heymann nephritis // *Nephrol. Dial. Transplant.*—1997.—Vol. 12.—P. 2542—2548.
8. Ardaillou N., Blaise V., Costenbader K. et al. Characterization of a B2-bradykinin receptor in human glomerular podocytes // *Amer. J. Physiol.*—1996.—Vol. 271, № 3 (Pt. 2).—P. F754—761.
9. Bariety J., Nochy D., Mandet C. et al. Podocytes undergo phenotypic changes and express macrophagic-associated markers in idiopathic collapsing glomerulopathy // *Kidney Int.*—1998.—Vol. 53, № 4.—P. 918—925.
10. Bertram J.F., Messina A., Ryan G.B. In vitro effects of puromycin aminonucleoside on the ultrastructure of rat glomerular podocytes // *Cell. Tissue Res.*—1990.—Vol. 260, № 3.—P. 555—563.
11. Bohle A., Wehrmann M., Mackensen-Haen S. et al. Pathogenesis of chronic renal failure in primary glomerulopathies // *Nephrol. Dial. Transplant.*—1994.—Suppl. 3.—P. 4—12.
12. Buniatian G., Traub P., Albinus M. et al. The immunoreactivity of glial fibrillary acidic protein in mesangial cells and podocytes of the glomeruli of rat kidney in vivo and in culture // *Biol. Cell.*—1998.—Vol. 90, № 1.—P. 53—61.
13. Coers W. Pathobiology of glomerular visceral epithelial cells.—The Netherlands: Rijksuniversiteit Groningen—1994.—P. 47.
14. Cohen A.H., Mappaso F., Zamboni L. Glomerular podocyte degeneration in human renal disease/ An ultrastructural study // *Labor. investigation.*—1977.—Vol. 37, № 1.—P. 30—42.
15. Costenbader K., Ardaillou N., Marchetti J. et al. Prostaglandin E2 enhances type 2-bradykinin receptor expression in human glomerular podocytes // *Biochim. Biophys. Acta.*—1997.—Vol. 1358, № 2.—P. 142—152.
16. Detwiler R.K., Falk R.J., Hogan S.L., Jennette J.C. Collapsing glomerulopathy: A clinical and pathologically distinct variant of focal segmental glomerulosclerosis // *Kidney Int.*—1994.—Vol. 45.—P. 1416—1424.
17. Drenckhahn D., Franke R.P. Ultrastructural organization of contractile and cytoskeletal proteins in glomerular podocytes of chicken, rat and man // *Lab. Invest.*—1988.—Vol. 59, № 5.—P. 673—682.
18. Elger M., Kriz W. Podocytes and the development of segmental glomerulosclerosis // *Nephrol. Dial. Transplant.*—1998.—Vol. 13, № 6.—P. 1368—1373.
19. Faraggiana T., Grishman E., Churg J. Cell coat of podocytes in patients with nephrotic syndrome // *Histopathology.*—1982.—Vol. 6, № 3.—P. 299—307.
20. Hara M., Yanagihara T., Takada T. et al. Urinary excretion of podocytes reflects disease activity in children with glomerulonephritis // *Amer. J. Nephrol.*—1998.—Vol. 18, № 1.—P. 35—41.
21. Henger A., Huber T., Fischer K.G. et al. Angiotensin II increases the cytosolic calcium activity in rat podocytes in culture // *Kidney Int.*—1997.—Vol. 52, № 3.—P. 687—693.

22. Gibson I.W., Downie T.T., More I.A., Lindop G.B., Immune complex deposition in Bowman's capsule is associated with parietal podocytes // *J. Pathol.*—1994.—Vol. 173, № 1.—P. 53—59.
23. Gloy J., Henger A., Fischer K.G., et al. Angiotensin II depolarizes podocytes in the intact glomerulus of the rat // *J. Clin. Invest.*—1997.—Vol. 99, № 11.—P. 2772—2781.
24. Gloy J., Henger A., Fischer K.G. et al. Angiotensin II modulates cellular functions of podocytes // *Kidney Int.*—1998.—Vol. 54, Suppl.67.—P. S168—170.
25. Kemeny E., Mihatsch M.J., Durmuller U., Gudat F. Podocytes loose their adhesive phenotype in focal segmental glomerulosclerosis // *Clin. Nephrol.*—1995.—Vol. 43, № 2.—P. 71—83.
26. Kerjaschki D. Dysfunctions of cell biological mechanisms of visceral epithelial cell (podocytes) in glomerular diseases // *Kidney Int.*—1994.—Vol. 45, № 2.—P. 300—313.
27. Kershaw D.B., Thomas P.E., Wharram B.L. et al. Molecular cloning, expression, and characterization of podocalyxin-like protein 1 from rabbit as a transmembrane protein of glomerular podocytes and vascular endothelium // *J. Biol. Chem.*—1995.—Vol. 270, № 49.—P. 29439—29446.
28. Kretzler M., Schroppel B., Merkle M. et al. Detection of multiple vascular endothelial growth factor splice isoforms in single glomerular podocytes // *Kidney Int.*—1998.—Vol. 54, Suppl. 67.—P. 159—161.
29. Kriz W. Progressive renal failure-inability of podocytes to replicate and the consequences for development of glomerulosclerosis // *Nephrol. Dial. Transplant.*—1996.—Vol. 11, № 9.—P. 1738—1742.
30. Kriz W., Elger M., Nagata M. et al. The role of podocytes in the development of glomerular sclerosis // *Kidney Int.*—1994.—Suppl. 45.—P. S64—S72.
31. Kriz W., Gretz N., Lemley K.V. Progression of glomerular diseases: Is the podocyte the culprit // *Kidney Int.*—1998.—Vol. 54.—P. 687—697.
32. Kriz W., Hackenthal E., Nobiling R. et al. A role for podocytes to counteract capillary wall distension // *Kidney Int.*—1994.—Vol. 45, № 2.—P. 369—376.
33. Kriz W., Hahnel B., Rosner B., Elger M. Response of podocytes to long-term treatment with basic fibroblast growth factor (bFGF) // *J. Amer. Soc. Nephrol.*—1994.—Vol. 5.—P. 786—792.
34. Kriz W., Kretzler M., Nagata V. et al. A frequent pathway to glomerulosclerosis: deterioration of tuft architecture-podocyte damage — segmental sclerosis // *Kidney Blood Press Res.*—1996.—Vol. 19.—P. 245—253.
35. Kriz W., Mundel P., Elger M. The contractile apparatus of podocytes is arranged to counteract GBM expansion // *Contrib. Nephrol.*—1994.—Vol. 107.—P. 1—9.
36. Kubosawa H., Kondo Y. Modulation of cytoskeletal organization of podocytes during the course of aminonucleoside nephrosis in rats // *Pathol. Int.*—1994.—Vol. 44, № 8.—P. 578—586.
37. Kunz A., Brown D., Vassalli J.D. et al. Ultrastructural localization of glycocalyx domains in human kidney podocytes using the lectin-gold technique // *Lab. Invest.*—1985.—Vol. 53, № 4.—P. 413—420.
38. Kurihara H., Sunagawa N., Kobayashi T. et al. Monoclonal antibody P-31 recognizes a novel intermediate filament-associated protein (p250) in rat podocytes // *Amer. J. Physiol.*—1998.—Vol. 274, № 5 Pt 2.—P. F986—997.
39. Lachapelle M., Bendayan M. Contractile proteins in podocytes: immunocytochemical localization of actin and alpha-actinin in normal and nephrotic rat kidneys // *Virchows Arch. B Cell. Pathol. Incl. Mol. Pathol.*—1991.—Vol. 60, № 2.—P. 105—111.
40. Lewis E.J., Schwartz M.M., Pauli B.U., Sharon Z. Endocytosis: a property of the glomerular visceral epithelial cell//Nephron.—1978.—Vol. 22.—P. 91—96.
41. Mentzel S., Van Son J.P., De Jong A.S., et al. Mouse glomerular epithelial cells in culture with features of podocytes in vivo express aminopeptidase A and angiotensinogen but not other components of the renin-angiotensin system // *J. Amer. Soc. Nephrol.*—1997.—Vol. 8, № 5.—P. 706—719.
42. Mundel P., Gilbert P., Kriz W. Podocytes in glomerulus of rat kidney express a characteristic 44 KD protein // *J. Histochem. Cytochem.*—1991.—Vol. 39, № 8.—P. 1047—1056.
43. Mundel P., Heid H.W., Mundel T.M. et al. Synaptopodin: an actin-associated protein in telencephalic dendrites and renal podocytes // *J. Cell Biol.*—1997.—Vol. 139, № 1.—P. 193—204.
44. Mundel P., Kriz W. Structure and function of podocytes: an update // *Anat. Embryol. (Berl.)*—1995.—Vol. 192, № 5.—P. 385—397.
45. Mundel P., Kriz W. Cell culture of podocytes // *Exp. Nephrol.*—1996.—Vol. 4, № 5.—P. 263—266.
46. Mundel P., Reiser J., Kriz W. Induction of differentiation in cultured rat and human podocytes // *J. Amer. Soc. Nephrol.*—1997.—Vol. 8, № 5.—P. 697—705.
47. Nagata M., Kriz W. Glomerular damage after uninephrectomy in young rats. II. Mechanical stress on podocytes as a pathway to sclerosis // *Kidney Int.*—1992.—Vol. 42, № 1.—P. 148—160.
48. Nagata M., Yamaguchi Y., Komatsu Y., Ito K. Mitosis and the presence of binucleate cells among glomerular podocytes in diseased human kidneys // *Nephron.*—1995.—Vol. 70, № 1.—P. 68—71.
49. Niemir Z.I., Stein H., Dworacki G. et al. Podocytes are the major source of IL-1 alpha and IL-1 beta in human glomerulonephritides // *Kidney Int.*—1997.—Vol. 52, № 2.—P. 393—403.
50. Nishi S., Ozawa H., Arakawa M. A cytochemical study of glycocalyx and the membrane cholesterol of rat glomerular podocytes // *Arch. Histol. Cytol.*—1990.—Vol. 53, № 4.—P. 371—379.
51. Nitta K., Uchida K., Kawashima A. et al. The role of novel 30-kD protein in human podocytes: special relevance to proteinuria in glomerulonephritis // *Nippon. Jinzo Gakkai Shi.*—1993.—Vol. 35, № 11.—P. 1205—1211.
52. Ojeda J.L., Garcia-Porrero J.A. Structure and development of parietal podocytes in renal glomerular cysts induced in rabbits with methylprednisolone acetate // *Lab. Invest.*—1982.—Vol. 47, № 2.—P. 167—176.
53. Ojeda J.L., Ros A., Garcia-Porrero J.A. Structural and morphometric characteristics of the basement membrane of rabbit parietal podocytes induced by corticoids // *Acta Anat.*—1989.—Vol. 135, № 4, P. 307—317.
54. Orikasa M., Iwanaga T., Takahashi-Iwanaga H. et al. Macrophagic cells outgrowth from normal rat glomerular culture: possible metaplastic change from podocytes // *Lab. Invest.*—1996.—Vol. 75, № 5.—P. 719—733.
55. Ozaki I., Ito Y., Fukatsu A. et al. A plasma membrane antigen of rat glomerular epithelial cells. Antigenic determinants involving N-linked sugar residues in a 140-kilodalton sialoglycoprotein of the podocytes // *Lab. Invest.*—1990.—Vol. 63, № 5.—P. 707—716.
56. Pascual M., Steiger G., Sadallah S., et al. Identification of membrane-bound CR1 (CD35) in human urine: evidence for its release by glomerular podocytes // *J. Exp. Med.*—1994.—Vol. 179, № 3.—P. 889—899.

57. Pavenstadt H. The charge for going by foot: modifying the surface of podocytes // *Exp. Nephrol.*—1998.—Vol. 6, № 2.—P. 98—103.

58. Rebibou J.M., He C.J., Delarue F. et al. Functional endothelin 1 receptors on human glomerular podocytes and mesangial cells // *Nephrol. Dial. Transplant.*—1992.—Vol. 7, № 4.—P. 288—292.

59. Reivinen J., Holthofer H., Miettinen A. A cell-type specific ganglioside of glomerular podocytes in rat kidney: an O-acetylated GD3 // *Kidney Int.*—1992.—Vol. 42, № 3.—P. 624—631.

60. Regoli M., Bendayan M. Alterations in the expression of the alpha 3 beta 1 integrin in certain membrane domains of the glomerular epithelial cells (podocytes) in diabetes mellitus // *Diabetologia.*—1997.—Vol. 40, № 1.—P. 15—22.

61. Shirato I., Sakai T., Kimura K., et al. Cytoskeletal changes in podocytes associated with foot process effacement in Masugi nephritis // *Amer. J. Pathol.*—1996.—Vol. 148, № 4.—P. 1283—1296.

62. Stow J.L., Sawada H., Farquhar M.G. Basement membrane heparan sulfate proteoglycans are concentrated in the laminae rarae and in podocytes of the rat renal glomerulus // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.*—1985.—Vol. 82, № 10.—P. 3296—3300.

63. Tissari J., Holthofer H., Miettinen A. Novel 13A antigen is an integral protein of the basolateral membrane of rat glomerular podocytes // *Lab. Invest.*—1994.—Vol. 71, № 4.—P. 519—527.

Поступила в редакцию 15.03.99 г.

Дорогие коллеги, мы рады сообщить Вам, что очередной
**IV семинар в рамках программы Российско-Американского
непрерывного последипломного образования по нефрологии**

состоится 30 сентября—2 октября 1999 г. в Санкт-Петербурге,
5—6 октября 1999 года в Новосибирске.

П Р О Г Р А М М А С Е М И Н А Р А :

1-й день

- Патофизиология прогрессирования болезней почек.
- Роль гипертензии в прогрессировании болезней почек.
- Хроническая почечная недостаточность у детей: чем она отличается от ХПН взрослых.
- Патофизиология хронической почечной недостаточности.
- Основные стратегии предотвращения прогрессирования ХПН.
- Терапия артериальной гипертензии у взрослых с ХПН.
- Терапия артериальной гипертензии у детей с ХПН.
- Возможности осуществления стратегии предотвращения прогрессирования ХПН в популяции.

2-й день

- Критерии адекватного технического оснащения отделения гемодиализа.
- Диализ в педиатрии.
- Острые осложнения гемодиализа.
- Острые осложнения гемодиализа у детей.
- Долгосрочные проблемы гемодиализа у взрослых.
- Долгосрочные проблемы гемодиализа у детей.

3-й день

- Трансплантация почки у взрослых.
- Трансплантация почки у детей.
- Осложнения трансплантации: неотложные гипертензивные состояния.
- Патофизиология острого отторжения трансплантата.
- Будущее у больных с терминальной почечной недостаточностью (гемодиализ, трансплантация в США и России — долгосрочные программы).

В работе семинара примут участие ведущие нефрологи Америки:
профессора Барри Бреннер, Артур Козн, Норман Каплан, Ричард Файн, Артур Финкельштейн.

Заявки на участие в семинаре просим направлять по адресу:
**197089, Санкт-Петербург, ул. Л.Толстого, 17,
Научно-исследовательский институт нефрологии, А.М.Есаяну.**
Тел./факс (812) 234-91-91.