

© И.Н.Бобкова, М.В.Шестакова, А.А.Щукина, 2015
УДК [616.379-008.64:616.6]-06:611.018.7-001

И.Н. Бобкова^{1,2}, М.В. Шестакова³, А.А. Щукина²

ДИАБЕТИЧЕСКАЯ НЕФРОПАТИЯ – ФОКУС НА ПОВРЕЖДЕНИЕ ПОДОЦИТОВ

¹Отдел нефрологии Научно-исследовательского института профессионального образования, ²кафедра нефрологии и гемодиализа Первого Московского государственного медицинского университета им. И.М. Сеченова, ³Эндокринологический научный центр, Москва, Россия

I.N. Bobkova^{1,2}, M.V. Shestakova³, A.A. Schukina²

DIABETIC NEPHROPATHY – FOCUS ON PODOCYTES DAMAGE

¹Department of nephrology research center, ²department of nephrology and hemodialysis I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, ³Endocrinologically research center, Moscow, Russia

РЕФЕРАТ

В настоящем обзоре подробно рассмотрены механизмы повреждения подоцитов при сахарном диабете, их взаимосвязь с метаболическими и гемодинамическими нарушениями, представлены результаты последних экспериментальных и клинических исследований по данным вопросам. Авторами освещены биомаркеры, отражающие выраженность подоцитарной дисфункции и структурно-функциональных изменений в нефроне при диабетической нефропатии, обсуждены современные возможности коррекции данных нарушений с целью предупреждения прогрессирования поражения почек.

Ключевые слова: подоциты, диабетическая нефропатия, подоцитопатия, нефринурия, подоцитопения, протеинурия, микроальбуминурия, гломерулосклероз, нефропротекция.

ABSTRACT

Present review describes the mechanisms of podocytes damage at diabetes, their relationship with metabolic and hemodynamic disorders, the results of recent experimental and clinical studies on these issues are presented. The authors present biomarkers reflecting the intensity of podocyturia dysfunction and structural-functional changes in the nephron in diabetic nephropathy, modern opportunities of such disorders correction to prevent the progression of kidney injury are discussed.

Keywords: podocytes, diabetic nephropathy, podocytopenia, nephrinuria, podocytopenia, proteinuria, microalbuminuria, glomerulosclerosis, nephroprotection.

ВВЕДЕНИЕ

Сахарный диабет (СД) является заболеванием цивилизации и сопровождает человечество на протяжении всей истории его развития. XX век стал по-настоящему прорывным в развитии знаний о патогенезе и этиологии СД, совершенствовании инсулинов и средств их введения, создании новых сахароснижающих препаратов [1–3]. Однако, несмотря на имеющиеся успехи, о решении проблемы СД не приходится говорить и в начале XXI века. Парадоксально, но сегодня, спустя более 100 лет с момента разработки первых методов лечения СД, это заболевание не только остается одной из крупнейших мировых проблем, но и приобретает все большее распространение, принимая характер пандемии [4].

Наибольшая опасность СД связана с его сосудистыми осложнениями, в частности, с *диабетической нефропатией* (ДН), развивающейся у 30–40% больных с СД 1-го и 2-го типа и занимающей лидирующие позиции среди причин хронической почечной недостаточности (ХПН) во всем мире [5, 6]. Терминальная ХПН вследствие ДН остается основной причиной смертности больных с СД 1-го типа, а у больных с СД 2-го типа она занимает второе место после сердечно-сосудистой патологии [5, 6]. Затраты на обеспечение заместительной почечной терапией пациентов с терминальной ХПН в исходе ДН, а также на лечение её осложнений постоянно растут и тяжким бременем ложатся на бюджет здравоохранения в разных странах, в том числе в России.

В силу прогрессирующего характера течения ДН и ограниченных возможностей ее лечения на

Бобкова И.Н. 143090, Московская обл., г. Краснознаменск, ул. Гагарина, д.11-а, кв. 23. Тел.: 8-917-559-71-43, e-mail: irbo.mma@mail.ru

клинически явных и уже продвинутых стадиях особую актуальность приобретают раннее выявление нефропатии на этапе потенциально обратимых изменений в почках и своевременное начало нефропротекции. Единственным используемым в настоящее время методом ранней диагностики ДН является определение микроальбуминурии (МАУ). Однако, как показали морфологические исследования, у больных с СД с МАУ (и даже у некоторых с нормоальбуминурией) уже выявляются характерные изменения в ткани почек [7]. Положительный тест на МАУ «пропускает» начальные структурные и функциональные нарушения, которые развиваются задолго до повышения экскреции альбумина с мочой, поэтому его нельзя считать информативным для доклинической диагностики ДН. Кроме того, МАУ выявляется при целом ряде патологических состояний, в том числе при сердечно-сосудистой патологии, часто сопутствующей и осложняющей течение СД. Также получены убедительные данные о том, что МАУ малоинформативна не только как ранний маркер развития ДН, но и как предиктор ее прогрессирования [7, 8]. Только у 30–45% больных с СД 1-го типа с МАУ развивается явная ПУ через 10 лет течения болезни, в то время как у 30% пациентов с МАУ она сохраняется или снижается до нормоальбуминурии. В этой связи остро назрела проблема поиска маркеров, информативных для ранней диагностики, мониторинга течения и оценки прогноза ДН.

Современные достижения молекулярной медицины и экспериментальной нефрологии позволили расширить представления о механизмах, приводящих к развитию МАУ и протеинурии (ПУ). Подтверждена ключевая роль в этих процессах *подоцитов* – основных компонентов щелевой диафрагмы клубочков [9]. Изучение механизмов повреждения подоцитов при СД, уточнение их взаимосвязи с метаболическими и гемодинамическими нарушениями, поиск биомаркеров, отражающих выраженность подоцитарной дисфункции и структурно-функциональных изменений в нефроне, разработка методов коррекции подоцитарных нарушений с целью предупреждения прогрессирования ДН являются сегодня предметом пристального внимания диабетологов и нефрологов.

В настоящем обзоре представлены новые данные экспериментальных и клинических исследований по данным вопросам.

Патогенетические аспекты повреждения подоцитов при сахарном диабете

За многие десятилетия с момента первого классического описания Р. Kimmelstiel и С. Wilson в

1936 г. [10] поражения почек при СД был достигнут большой прогресс в понимании природы этого грозного осложнения. Еще несколько десятков лет назад внимание исследователей было сосредоточено на роли мезангиальных клеток в механизмах повреждения почек при СД («мезангиоцентрическая» концепция развития ДН). Предпосылками к такому направлению работ послужили экспериментальные и клинические данные, свидетельствующие о раннем накоплении мезангиального матрикса в клубочках почек у больных с СД. В настоящее время этот морфологический признак, а также гипертрофию клубочков и утолщение гломерулярной базальной мембраны (ГБМ) рассматривают в качестве характерных изменений в почках при ДН.

В последние годы появились экспериментальные и клинические работы, продемонстрировавшие тесную взаимосвязь роста альбуминурии (АУ) с ультраструктурными и функциональными нарушениями в подоцитах [11–13]. Было показано, что эти изменения предшествуют выявлению МАУ и могут обнаруживаться даже при непродолжительном течении СД [14–16]. Полученные данные свидетельствуют о раннем вовлечении подоцитов в процессы инициации почечного повреждения при СД, что и сфокусировало интерес к этим клеткам с целью разработки информативных методов доклинической диагностики и способов торможения ДН.

Сложное структурное устройство подоцита обеспечивает широкий набор его функций и приспособительных реакций в физиологических условиях, но в то же время делает эту клетку его очень чувствительной к повреждению. После воздействия различных патогенных факторов (метаболических, токсических, гемодинамических) (рисунок) подоциты подвергаются структурно-функциональным изменениям (так называемая «*подоцитопатия*») [9, 14, 17, 18]. Признаками подоцитопатии являются сглаживание ножек подоцитов с нарушением проницаемости щелевидной диафрагмы, гипертрофия, апоптоз, отслоение подоцитов от ГБМ со смещением их в мочевое пространство и появлением в моче как целых клеток (подоцитурия), так и его структурных белков (нефрина, подоцина и др.), уменьшение количества подоцитов в клубочке (подоцитопения).

В настоящее время установлено, что феномен *сглаживания ножковых отростков* представляет собой неспецифическую реакцию эпителиальной клетки на действие патогенного фактора. Он обусловлен нарушениями актинового цитоскелета подоцита с реорганизацией его в плотную сеть, что ведет к дислокации щелевидной диафрагмы к

апикальной поверхности подоцита, слиянию фильтрационных щелей и увеличению проницаемости гломерулярного фильтра. Феномен сглаживания ножковых отростков подоцитов при СД 1-го и 2-го типов подтвержден целым рядом экспериментальных и клинических работ, установлена прямая корреляция выраженности данных изменений со степенью АУ [13–15, 19].

По современным представлениям, основным барьером гломерулярного фильтра для плазменных белков является межподоцитарная щелевая диафрагма. С открытием большого количества подоцитарных белков расшифрована сложная молекулярная организация ножковых отростков подоцитов. Идентифицированы особые адгезивные соединения, образующие фильтрационные щели, основным компонентом которых является трансмембранный белок *нефрин*. С одной стороны, он участвует в связывании с актиновым цитоскелетом подоцитов, с другой стороны – через взаимодействие экстрацеллюлярных доменов между собой – в формировании межподоцитарной щелевой диафрагмы.

В эксперименте на модели иммунного повреждения подоцитов (Хеймановский нефрит) было показано, что при воздействии мембраноатакующего комплекса (С5в-9) на подоцит происходит повреждение его актинового цитоскелета, отщепление экстрацеллюлярной части молекулы нефрина и экскреция ее с мочой (*нефринурия*) [20]. При этом в ткани почки еще до развития ПУ при электронной микроскопии отчетливо визуализируются фокусы деструкции щелевидной диафрагмы, соответствующие участкам сглаженных отростков подоцитов и сниженной экспрессии нефрина. В более поздний период, при развитии массивной ПУ количество этих дефектов резко возрастает, они распределяются неравномерно, чередуются с областями сохранной щелевидной диафрагмы [21]. Подобные признаки подоцитопатии с нефринурией обнаруживаются и при СД [16, 22, 23]. Так, A. Pätäri и соавт. провели кросс-секционное исследование у больных с СД 1-го типа с определением уровня экскреции с мочой нефрина методом иммуноблоттинга [16]. Авторы выявили нефринурию у 30% больных с СД с нормоальбуминурией, у 17% – с МАУ, у 28% – с ПУ, тогда как в моче здоровых лиц нефрин не определялся. По данным В. Jim и соавт., нефринурия выявлялась у 100% больных с СД 2-го типа с ПУ и МАУ и у 54% больных с нормоальбуминурией [23]. Результаты этих исследований позволили рассматривать повышенную нефринурию у больных с СД в качестве раннего маркера развития ДН. При

изучении биоптатов почек у животных моделей и у больных с СД было выявлено *уменьшение экспрессии нефрина* в клубочках, установлена взаимосвязь этих нарушений со структурными изменениями ножковых отростков подоцитов [23–26].

Подоцитарное повреждение сопровождается появлением в моче не только структурно-функциональных белков, но и самих подоцитов. В экспериментальных моделях поражения почек при СД 1-го и СД 2-го типов было показано, что уже на ранних стадиях ДН снижается экспрессия подоцитами $\alpha_3\beta_1$ -интегринов (а в ГБМ $\alpha_3\beta_1$ -интегриновых рецепторов) [27, 28], в результате чего подоциты *теряют связь с ГБМ*, слущиваются в мочевое пространство и экскретируются с мочой (*подоцитурия*). Увеличение подоцитурии коррелирует с ростом АУ, развитием ПУ. По данным Т. Nakimura и соавт., подоциты в моче выявлялись у 53% больных с СД 2-го типа с МАУ и у 80% больных с СД 2-го типа с ПУ [29]. Отсоединившиеся от ГБМ подоциты вследствие нарушения клеточно-матриксных взаимосвязей, необходимых для сохранения их жизнеспособности, погибают. Хотя была продемонстрирована возможность слущивания в мочу еще жизнеспособных подоцитов [30].

При длительном и/или выраженном воздействии повреждающего фактора происходит активация запрограммированной гибели подоцитов – *апоптоз*. Это еще один механизм потери подоцитов при ДН. Регуляция выживаемости и смерти подоцитов зависит от баланса про- и антиапоптотических факторов [9]. Апоптоз в подоцитах активируют ангиотензин II (АТ-II), АТ₁-рецептор, трансформирующий фактор роста β_1 (TGF- β_1), Smad-7, активные кислородные радикалы, гипергликемия, отслоение от ГБМ, механическое растяжение, снижение ингибиторов активированных циклических киназ – p27 и p21, основной фактор роста фибробластов, апоптоз-индуцирующий фактор. Антиапоптотическим действием обладают циклин-I, подоцитарные белки нефрин и CD2AP, внутриклеточный ингибитор апоптоза Bcl-2, сохраненные клеточно-клеточные контакты, сосудистый эндотелиальный фактор роста (VEGF), фактор роста гепатоцитов, инсулиноподобный фактор, белок теплового шока 27 и др. [9, 31].

В эксперименте на мышинных моделях ДН при СД 1-го и 2-го типов была продемонстрирована интенсивная экспрессия подоцитами маркеров апоптоза, коррелирующая с выраженностью АУ [32]. У 37% мышей с СД 1-го типа и у 27% мышей с СД 2-го типа активация апоптоза предшествовала потере подоцитов в клубочках. Роль апоптоза в

механизмах развития ДН подтверждена сегодня в экспериментальных и клинических исследованиях [33].

Потере подоцитов способствует активация механизмов *эпителиально-мезенхимальной трансдифференциации* (ЭМТ) [34]. В эксперименте на животных моделях и в культуре эпителиальных клеток показано, что под воздействием главного индуктора ЭМТ – TGF- β 1 подоциты утрачивают способность экспрессировать специфические подоцитарные белки (нефрин, подоцин, Р-кадгерин, ZO-1 и др.), меняют эпителиальный фенотип и начинают экспрессировать маркеры мезенхимальных клеток (FSP-1, десмин, MMP-9, PAX-2 и др.). В результате этих процессов подоциты теряют нормальную структуру цитоскелета, клеточную полярность, межклеточные контакты, становятся подвижными, что приводит к их усиленному сливанию с ГБМ и развитию подоцитурии. Подобно фибробластам, трансдифференцированные подоциты приобретают способность продуцировать матриксные белки (фибронектин, коллаген и др.), ускоряя таким образом формирование гломерулосклероза.

Подоциты являются высокоорганизованными, конечно-дифференцированными клетками, утратившими в процессе эволюции способность к делению. Зрелые подоциты пребывают в G_0 -фазе клеточного цикла. Прохождение фаз клеточного цикла клеток управляется системой, состоящей из тесно взаимодействующих белков циклинов и циклинзависимых киназ, а также регулирующих их активность ингибиторов. Синтез ряда белков клеточного цикла в зрелых подоцитах репрессирован, поэтому *деление их ограничено*. В частности, показана высокая экспрессия подоцитами ингибиторов клеточного цикла p57 и p27, и установлено, что гипергликемия дополнительно индуцирует синтез в подоцитах p27 [35, 36]. Для того, чтобы подоциты смогли пролиферировать, им необходимо дедифференцироваться в незрелые формы и только потом вступить в G_1 -фазу клеточного цикла, за которой последуют S-фаза синтеза ДНК, M-фаза митоза. Основываясь на связи между дифференцировкой и пролиферацией подоцитов, были выделены варианты течения подоцитопатий. При одном из них подоциты сохраняются дифференцированными, не способными к пролиферации, и заболевание протекает с уменьшением числа подоцитов в клубочках. К этой группе нефропатий относят практически все прогрессирующие формы гломерулярных болезней, включая ДН. По второму сценарию с дедифференцировкой, патологической пролиферацией

и увеличением количества подоцитов протекает меньшая группа подоцитопатий – клеточный/коллагенирующий вариант фокально-сегментарного гломерулосклероза и мезангиокапиллярный гломерулонефрит с полулуниями.

Одним из ответов подоцитов на действие повреждающих факторов является *гипертрофия* [9]. Биохимически этот процесс характеризуется вступлением подоцитов в G_1 -фазу клеточного цикла, сопровождающимся увеличением в клетке белка; однако под влиянием определенных обстоятельств подоциты останавливаются в G_1/S -точке, за которой не следует свойственное S-фазе увеличение синтеза ДНК. Именно эти внутриклеточные события определяют увеличение размеров (но не числа) подоцитов. Полагают, что на начальном этапе повреждения гипертрофия подоцитов носит адаптивный характер. Таким способом близлежащие к месту повреждения эпителиальные клетки пытаются «залатать» участки ГБМ, обнажившиеся из-за потери подоцитов. Однако по истечении определенного времени гипертрофия становится малоадаптивной, поскольку индуцирующие её механизмы одновременно активируют процессы апоптоза в гипертрофированных и прилежащих к ним подоцитах. Было продемонстрировано *in vitro*, что гипертрофию подоцитов вызывают высокие концентрации глюкозы [37]. AT-II индуцирует гипертрофию подоцитов и регулирует ее интенсивность посредством увеличения синтеза ингибиторов циклинзависимых киназ p21 и p27, что было подтверждено в работах *in vitro* и *in vivo* при диабете [37, 38].

В условиях ограниченной способности подоцитов к пролиферации усиленная подоцитурия приводит к уменьшению количества подоцитов в клубочке – *подоцитопении*. Подоцитопения усугубляет нарушения гломерулярной проницаемости. На месте потери подоцита ГБМ оголяется, срашивается с капсулой Шумлянского–Боумана [39]. Показано, что потери 20–40% подоцитов в клубочке сопровождаются образованием синехий с капсулой, при потере 40–60% подоцитов развивается гломерулосклероз, выраженное истощение подоцитов >60% приводит к необратимому дефекту гломерулярного фильтра с персистенцией высокой ПУ и к глобальному гломерулосклерозу с редукцией почечной функции [40].

Накоплено большое число клинических данных, свидетельствующих о том, что число подоцитов в клубочке является важной детерминантой прогрессирования поражения почек у больных с СД. Так, Steffes и соавт. в продольном исследовании пациентов с СД 1-го типа убедительно продемонстри-

ровали, что снижение числа подоцитов в клубочках прямо коррелирует с ростом ПУ, авторы показали возможность развития подоцитопении даже при небольшой длительности СД [41]. Т. Meyer и соавт. в продольном исследовании популяции индейцев племени пима, страдающих СД 2-го типа, установили, что из всех морфологических характеристик число подоцитов в клубочке является наиболее достоверным предиктором прогрессирования ДН – ускоренный рост ПУ и снижение функции почек отмечались у больных с более выраженной подоцитопенией [42]. Обследовав европейскую когорту больных с СД 2-го типа, М. Vestra и соавт. показали, что число подоцитов в клубочках почек у пациентов с нормоальбинурией уменьшается при дальнейшем развитии у них ПУ [19]. В кросс-секционном исследовании биоптатов почек в популяции больных с СД 2-го типа К. White и соавт. установили достоверную взаимосвязь между ПУ и снижением плотности подоцитарного слоя и уменьшением числа подоцитов в клубочках [43].

Медиаторы подоцитарного повреждения при сахарном диабете, пути коррекции.

Ренин-ангиотензин-альдостероновая система (РААС)

К началу XXI века было достоверно установлено, что компоненты РААС синтезируются локально в тканях различных органов, в том числе в почках. Именно это обстоятельство объясняет во многом патогенетическую роль РААС в поражении органов-мишеней даже при нормальной или низкой ее активности системном в русле. Повреждающее действие активированной локально-почечной РААС наглядно проявляется в ходе развития ДН, в частности, в индукции подоцитарной дисфункции.

Подоциты являются одним из источников синтеза компонентов РААС в почке (таблица).

Установлено, что под воздействием повреждающих факторов они экспрессируют AT_1 - и возможно AT_2 -рецепторы, приобретая, таким образом, способность отвечать на действие циркулирующего $AT-II$. Высокие концентрации глюкозы индуцируют синтез подоцитами $AT-II$ через активацию экспрессии ангиотензиногена [13]. Помимо гипергликемии, продукцию $AT-II$ подоцитами активируют $TGF-\beta 1$, реактивные кислородные радикалы (РОС), механическое растяжение, компоненты протеинурии [44, 45].

Недавно получены данные об экспрессии подоцитами рецептора проренина, предполагающие прямое модулирующее действие этого компонента РААС на подоциты [46]. Показана возможность рецептора проренина связываться с проренином

и ренином. Эти данные раскрывают перспективы воздействия на подоцитарную дисфункцию с помощью ингибиторов ренина. Было также продемонстрировано, что прямой ингибитор ренина алискирен может подавлять продукцию подоцитами $AT-II$

Таблица

Медиаторы повреждения подоцитов при сахарном диабете

Повреждающий фактор	Механизмы воздействия на подоциты
$AT-II$	Гипертрофия Нарушение актинового цитоскелета ↑ Апоптоз ↑ СОР ↑ $TGF-\beta 1$ ↑ ММП ↑ VEGF ↑ Проницаемости щелевидной диафрагмы ↓ Нефрина ↓ Отрицательно заряженных протеогликанов ↓ Пролиферации
$TGF-\beta 1$	↑ Синтез матричных белков ↑ Синтез провоспалительных цитокинов ↑ Апоптоз ↑ ЭМТ ↑ ММП ↑ VEGF ↓ Пролиферации
VEGF	↑ $TGF-\beta 1$ ↑ Синтез подоцитами $\alpha 3(IV)$ коллагена ↑ Проницаемости щелевидной диафрагмы ↓ Нефрина
СОР	Повреждение ДНК подоцитов Нарушение цитоскелета Перекисное окисление липидов ↑ Апоптоз ↑ Проницаемости щелевидной диафрагмы
КПГ	↑ Апоптоз ↑ ТФР- $\beta 1$ ↓ Нефрина ↑ Проницаемости щелевидной диафрагмы
Гипергликемия	↑ Синтез подоцитами компонентов РААС (ангиотензиноген, $AT-II$, AT_1 -рецепторы, проренин и др.) ↑ СОР ↑ КПГ ↑ Проницаемости щелевидной диафрагмы
Механическое растяжение (гиперфильтрация, внутриклубочковая гипертензия)	Отщепление от ГБМ Гипертрофия ↑ Синтез подоцитами компонентов РААС (ангиотензиноген, $AT-II$, AT_1 - и AT_2 -рецепторы, проренин) ↑ Апоптоз ↑ Проницаемости щелевидной диафрагмы ↓ Пролиферации
Дефицит адипонектина	↑ Оксидативный стресс ↑ Апоптоз ↑ Проницаемости щелевидной диафрагмы

Примечание. $AT-II$ – ангиотензин-II, ГБМ – гломерулярная базальная мембрана, КПГ – конечные продукты гликирования, ММП – матричные металлопротеиназы, РААС – ренин-ангиотензин-альдостероновая система, СОР – свободные окисленные радикалы, VEGF – сосудистый эндотелиальный фактор роста, $TGF-\beta 1$ – трансформирующий фактор роста $\beta 1$, ЭМТ – эпителиально-мезенхимальная трансдифференциация.

не только через традиционный сигнальный путь с прорениновым рецептором, но и посредством внеклеточной сигнал-связанной протеинкиназы (ERK). По-видимому, данным механизмом можно объяснить дополнительное нефропротективное действие прямых ингибиторов ренина в комбинации с БРА, которое наблюдали Н. Parving и соавт. при лечении больных с ДН при СД 2-го типа [47].

Подоциты экспрессируют минералокортикоидные рецепторы, необходимые для связи с еще одним компонентом РААС – альдостероном. Это подразумевает реализацию через данную связь его системных и плейотропных эффектов. Применение антагонистов альдостерона может быть еще одним из путей коррекции подоцитарных нарушений, что нуждается в дальнейшем изучении.

АТ-II прямо или через TGF- β_1 активирует процессы *апоптоза подоцитов* через Smad-сигнальные пути и подавление ядерного фактора транскрипции NF κ B [48, 49]. Выше указывалось, что подоциты являются конечно дифференцированными клетками, неспособными к клеточному делению, что обусловлено высокой активностью в них ингибиторов клеточного цикла p57 и p27. АТ-II, гипергликемия дополнительно активируют синтез в подоцитах ингибитора циклинкиназы p27 [35], в результате чего подоциты из-за стойкой супрессии механизмов пролиферации не могут восполнить свои потери. Эти процессы способствуют развитию подоцитопении.

Под воздействием АТ-II подоцит продуцирует ряд *провоспалительных цитокинов*, участвуя, таким образом, в местной воспалительной реакции. АТ-II также стимулирует *синтез подоцитами матриксных белков*, ускоряя формирование гломерулосклероза (см. таблицу).

Исследованиями в клеточной культуре продемонстрировано, что АТ-II вызывает *деполяризацию* подоцитов, способствуя нарушению их барьерной функции.

АТ-II модулирует дисфункцию подоцитов, *подавляя экспрессию* важного структурного белка щелевидной диафрагмы – *нефрина* (см. таблицу). В экспериментальных исследованиях на модели ДН у крыс со стрептозотоцин-индуцированным СД (модель СД 1-го типа) было показано, что подавление РААС с помощью ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента (ИАПФ) или блокаторов рецепторов ангиотензина (БРА) оказывало защитное действие на подоциты, восстанавливая нормальную экспрессию нефрина, предупреждая потерю подоцитов [50, 51]. Подобные данные были получены и в клинических условиях – терапия ИАПФ больных

с СД 2-го типа тормозила снижение экспрессии нефрина в подоцитах [25] и уменьшала выраженность подоцитурии [29]. Молекулярные механизмы АТ-II индуцированной супрессии нефрина, приводящие к потере подоцитов, до конца не расшифрованы. Обсуждается роль процессов трансактивации рецептора эпидермального фактора роста с помощью АТ $_1$ - и АТ $_2$ -рецепторов подоцитов с вовлечением через эти сигнальные пути митоген-активированной протеинкиназы (МАРК) [52].

Избирательной проницаемости гломерулярного фильтра способствует отрицательный заряд его структурных компонентов, в том числе подоцитов. *Снижение продукции протеогликанов* приводит к утрате зарядоселективности фильтрационного барьера и развитию ПУ (см. таблицу). Исследования с использованием клеточной культуры подоцитов человека продемонстрировали значительное снижение в подоцитах после экспозиции с АТ-II отрицательно заряженного протеогликана агрина [53]. Эти результаты могут отчасти объяснять антипротеинурический эффект ИАПФ и БРА при ДН.

АТ-II, связываясь с АТ $_1$ -рецепторами на подоцитах, *индуцирует синтез* ими VEGF медиатора, играющего важную роль в формировании сосудистых осложнений при СД, в том числе, в механизмах повышенной гломерулярной проницаемости у пациентов с ДН [54]. Через экспрессируемые подоцитами АТ $_2$ -рецепторы осуществляется стимуляция синтеза в подоцитах индуцируемого гипоксией фактора 1 α (HIF-1 α), регулирующего синтез VEGF.

АТ-II через активацию НАДФ-Н оксидазы способствует *образованию свободных окисленных радикалов* (СОР) [55], которые инициируют при ДН целый ряд патологических процессов в подоцитах (см. таблицу), приводящих в конечном итоге к их потере [56].

Трансформирующий фактор роста β_1 (TGF- β_1)

TGF- β_1 играет важную роль в патогенезе ДН (см. таблицу, рисунок). С помощью метода микропункций было подтверждено увеличение содержания этого профиброгенного цитокина в ткани почек крыс со стрептозотоциновым СД. Гипергликемия, АТ-II, конечные продукты гликирования (КПГ), компоненты ПУ (преимущественно альбумин) активируют синтез подоцитами TGF- β_1 [14, 57, 58].

Значительное повышение TGF- β_1 в подоцитах *индуцирует процессы их апоптоза*, что способствует развитию подоцитурии и подоцитопении. TGF- β_1 регулирует процессы апоптоза через Smad-сигнальные пути. Показано, что при стимуляции рецепторов TGF- β_1 , которые в значительном количестве экспрессируются на поверхности подо-

цитов при СД, происходит активация клеточного трансдуктора Smad3, который транслоцируется в ядро подоцита и стимулирует ряд проапоптотических сигнальных молекул. Кроме того, TGF- β_1 через Smad3 активирует Smad7 сигнальный путь, который, в свою очередь, ингибирует NF- κ B, кодирующий синтез отдельных факторов клеточной выживаемости [13, 14, 57–59]. Наконец, TGF- β_1 активирует MAPK-p38, через которую запускаются ряд проапоптотических факторов. В итоге активируются каспазы, разрушающие ядерный материал подоцитов с последующей клеточной гибелью.

TGF- β_1 является *ключевым медиатором ЭМТ*, поскольку индуцирует все характерные для нее процессы, включая разрушение десмосом, клеточно-матриксное ремоделирование, образование стрессовых волокон (ремоделирование F-актина), активацию факторов прогениторных клеток [57, 59]. В ряде исследований была показана важная роль TGF- β_1 как профиброгенного цитокина и индуктора ЭМТ при целом ряде заболеваний почек, в том числе ДН [34]. В работе Li и соавт. продемонстрировано изменение фенотипа подоцитов под воздействием TGF- β_1 , характеризующееся снижением экспрессии ими основных белков щелевидной диафрагмы, увеличением экспрессии матриксных белков (коллагена, фибронектина), матриксной металлопротеиназы 9, что сопровождалось ростом альбуминурии [60]. Yamaguchi, используя биоптаты почек и образцы мочи у больных с СД 2-го типа, обнаружил, что уровень FSP1 (маркера фибробластов) в подоцитах коррелировал с макроальбуминурией, отщеплением подоцитов от ГБМ и более выраженными склеротическими изменениями в клубочках [61].

TGF- β_1 *стимулирует экспрессию подоцитами $\alpha 3(IV)$ коллагена*, способствуя утолщению ГБМ и развитию гломерулосклероза. Этот цитокин также стимулирует экспрессию в подоцитах VEGF, который, аутокринно увеличивая свою активность, оказывает повреждающее действие в почках [13].

Сосудистый эндотелиальный фактор роста (VEGF)

VEGF хорошо известен как фактор выживаемости эндотелиальных клеток и основной регулятор ангиогенеза. В последние годы ему придается большое значение в развитии сосудистых осложнений СД, в том числе ДН [62]. В эксперименте на животных моделях ДН при СД 1-го и 2-го типов была показана четкая взаимосвязь повышенной экспрессии VEGF в почках с развитием ПУ, в то время как нейтрализация VEGF путем введения антител к этому фактору снижала экскрецию аль-

бумина с мочой [13]. Эти данные свидетельствуют об участии VEGF в механизмах повышения проницаемости гломерулярного фильтра.

Наиболее выраженная экспрессия этого фактора при ДН наблюдалась именно в подоцитах [13]. Она выявлялась уже на ранних стадиях поражения почек и значительно снижалась в очагах гломерулосклероза, что, по-видимому, связано с развитием подоцитопении [13]. У экспериментальных животных и у больных с ДН также была выявлена повышенная экскреция VEGF с мочой [63, 64].

In vitro и in vivo было показано, что синтез VEGF в подоцитах активируют высокие концентрации глюкозы, АТ-II (через АТ₁- и АТ₂-рецепторы), TGF- β_1 , HIF-1 α (через АТ-II и АТ₂-рецепторы), конечные продукты гликирования, свободные окисленные радикалы [13].

В физиологических условиях синтезируемый в подоцитах VEGF, соединяясь со своими рецепторами VEGFR₂, вызывает аутокринную активацию сигнальных путей собственной выживаемости. Кроме того, VEGFR₂ образует связь с нефрином и актином, а VEGF, соединяясь с комплексом VEGFR₂-нефрин-актин, активирует его и регулирует таким образом размеры и форму подоцитов [13, 62]. Нефрин, кроме своей роли как основной структурно-функциональной единицы щелевой диафрагмы, оказывает антиапоптотический эффект и действует как аутокринный фактор выживаемости подоцита. В эксперименте установлено, что антиапоптотическое действие нефрина связано с его фосфорилированием под влиянием VEGF [62, 65]. Фосфорилирование цитоплазматического домена нефрина с помощью VEGF обеспечивает, в свою очередь, фосфорилирование протективных антиапоптотических молекул (обсуждается активация протеина Bcl-2) и повышение жизнеспособности подоцитов. Напротив, уменьшение фосфорилирования нефрина способствует его связыванию с b-аррестином-2, эндоцитозу сформированного комплекса, ослаблению сигнала и созданию условий для апоптоза подоцитов [66].

При СД нарушается ауторегуляция VEGF-сигнальных путей. Так, VEGF *ингибирует образование нефрина в подоцитах*, способствуя, таким образом, нарушению функции ножковых отростков (см. таблицу). А снижение VEGF *ослабляет выживаемость подоцитов* [62], ускоряя развитие подоцитопении.

Сегодня получены данные, свидетельствующие о том, что VEGF *стимулирует продукцию подоцитами $\alpha 3$ цепи коллагена IV типа*, эффект этот реализуется через VEGFR₁-сигнальные пути [13].

Продукция подоцитами коллагена способствует утолщению ГБМ и нарушению ее проницаемости, а также формированию очагов гломерулосклероза. Полагают также, что синтез подоцитами коллагена IV типа медируют TGF- β_1 и фактор роста соединительной ткани (CTGF), образование которых, в свою очередь, активирует VEGF [62]. В подтверждение существования такого механизма добавление к культуре мышинных подоцитов специфического ингибитора рецептора VEGF приводило к снижению на 50% TGF- β_1 -индуцированной продукции подоцитами α_3 -коллагена (IV) [13].

Свободные окисленные радикалы.

Гипергликемия, активация РААС инициируют окислительный стресс и образование свободных окисленных радикалов (СОР) – O_2^- , H_2O_2 , NO, ONOO $^-$ [11]. Свободные радикалы – очень активные окислители, играющие важную роль в процессах клеточного метаболизма в физиологических условиях, а при образовании в избыточных концентрациях, в частности при сахарном диабете, они дезорганизуют структуру клеток и, в конечном итоге, приводят к их гибели (см. таблицу). В эксперименте на мышинных моделях ДН была продемонстрирована индукция в подоцитах под воздействием СОР процессов полимеризации актиновых волокон с последующим повреждением

цитоскелета и слиянием ножковых отростков, активация механизмов отщепления подоцитов от БМК (воздействуя на $\alpha_3\beta_1$ -интегрины) и их апоптоза [11, 13]. Установлено, что образование СОР в подоцитах происходит при участии НАДФ-Н оксидазы. Так, у мышей со стрептозотоциновым СД выявлялись высокая экспрессия в ткани почки НАДФ-Н-оксидазы и интенсивная почечная продукция СОР [11]. В то же время, ингибирование активности НАДФ-Н-оксидазы с помощью апоцинина у мышей со стрептозотоциновым СД приводило к уменьшению признаков повреждения подоцитов и снижению альбуминурии [11]. В эксперименте на мышинной модели ДН при СД 1-го типа были продемонстрированы защитные свойства антиоксиданта супероксиддисмутазы, проявлявшиеся уменьшением образования СОР, восстановлением экспрессии подоцитами α_3 -интегринов, снижением альбуминурии [13].

Конечные продукты гликирования

Конечные продукты гликирования (КПГ), образующиеся при неферментативной гликации и окислении белков, являются биомаркерами метаболического стресса. Накапливаясь в сосудах и различных структурах почек (мезангии, эндотелии, ГБМ, подоцитах), они оказывают токсическое действие, способствующие формированию ДН. По-

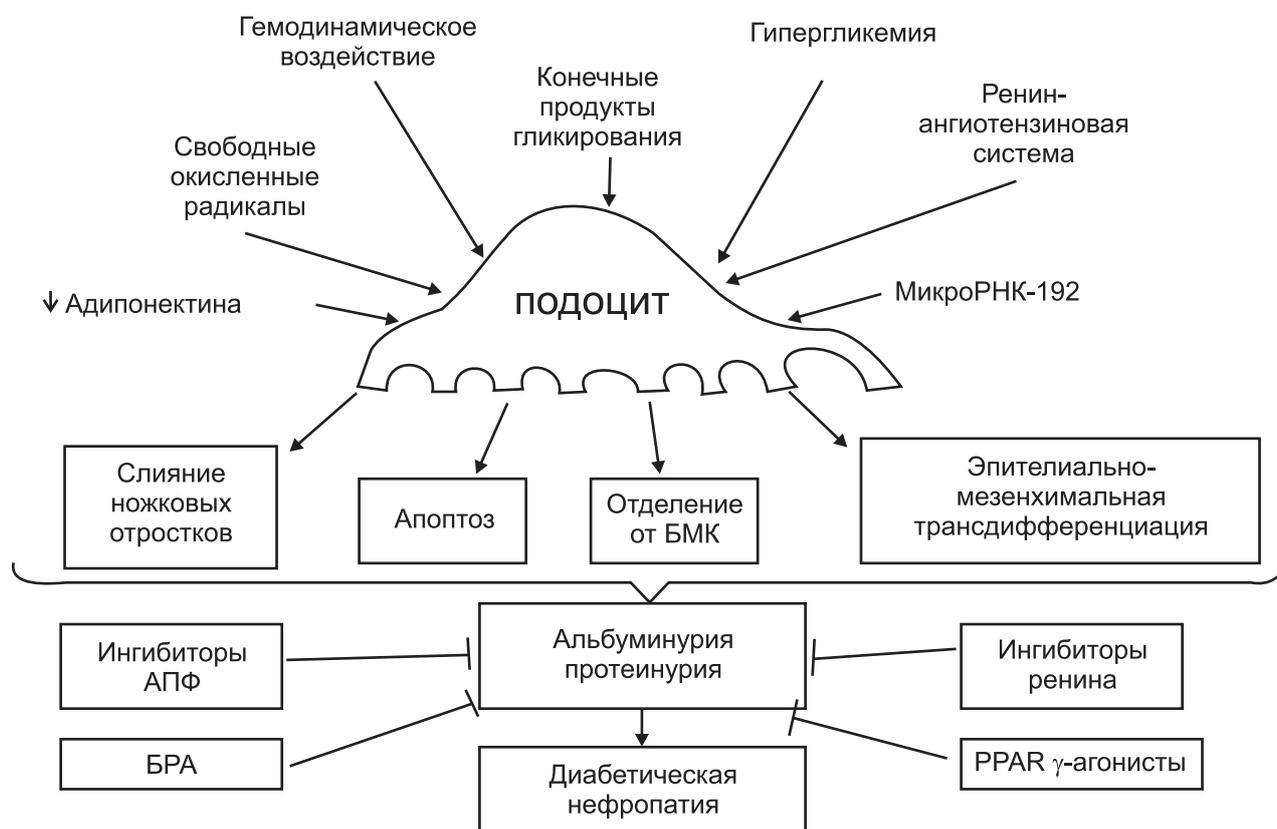


Рисунок. Механизмы повреждения подоцитов при диабетической нефропатии, пути коррекции подоцитарной дисфункции.

доциты являются мишенью для КПП (см. таблицу, рисунок), о чем свидетельствует экспрессия ими рецепторов КПП. Так, *in vitro* в культуре подоцитов было продемонстрировано снижение экспрессии нефрина под воздействием гликированного альбумина, который проявлял свои эффекты при соединении с рецепторами КПП. Это было подтверждено у экспериментальных животных и у пациентов с СД [11].

Установлено, что АТ-II через АТ₂-рецепторы активирует экспрессию подоцитами рецепторов КПП [11]. Эти сигнальные пути могут представлять интерес как потенциальный объект воздействия препаратов, блокирующих РААС, и с точки зрения новых аспектов нефропротекции при СД – уменьшение токсических эффектов КПП.

Повреждающее действие на подоциты КПП реализуется также путем активации апоптоза через повышение синтеза ингибитора клеточного цикла p27 [11]. В эксперименте у крыс линии Zucker с ожирением и СД 2-го типа убедительно показано, что ингибиторы КПП (КИОМ-79, ALT-711, LR-90) тормозили прогрессирование ДН, в том числе путем подавления апоптоза [11]. Это направление терапевтического воздействия при СД представляется перспективным и нуждается в дальнейшем исследовании.

Рецепторы, активируемые пролифераторами пероксисом (PPAR γ)

Рецепторы, активируемые пролифераторами пероксисом (PPAR) – группа ядерных рецепторов, функционирующих в качестве фактора транскрипции. Субтип PPAR γ играет важную роль в регуляции жирового обмена, а также индуцируемого липидами воспаления. Ряд синтетических лигандов PPAR γ являются эффективными средствами для лечения дислипидемии и диабета. В частности, розиглитазон (агонист PPAR γ) корригирует инсулинорезистентность, гиперинсулинемию, гипергликемию.

В ряде клинических исследований было продемонстрировано, что агонисты PPAR γ снижают альбуминурию у пациентов с ДН [67, 68]. Сегодня получены данные, объясняющие подобный эффект агонистов PPAR γ , в том числе путем воздействия на подоциты. Так было показано, что препараты этой группы усиливают экспрессию подоцитами нефрина [69], обсуждается возможность прямого взаимодействия PPAR γ , как транскрипционного фактора, с промотором гена нефрина. Подоциты являются инсулин-чувствительными клетками и способны переносить глюкозу с помощью GLUT₁-транспортёра. Показано, что этот процесс зависит от продукции нефрина, который необходим для транслокации GLUT₁ в подоциты [70].

Помимо влияния на экспрессию нефрина, подтверждена способность агонистов PPAR γ тормозить апоптоз подоцитов и оксидативный стресс [71].

Адипонектин

Продуцируемый жировой тканью адипонектин является важным пептидным гормоном, регулирующим обмен глюкозы и катаболизм жиров.

Он выполняет защитную функцию против гипергликемии, инсулинорезистентности, оказывает противовоспалительное и антиатерогенное действие за счет снижения синтеза ряда провоспалительных цитокинов (TNF- α , MCP-1, PAI-1). Недостаток выработки адипонектина имеет важное значение в развитии ряда органических поражений при ожирении, метаболическом синдроме, СД [72–74].

Подоциты экспрессируют два вида рецепторов адипонектина AR₁ и AR₂, что позволяет рассматривать подоциты в качестве «мишени» воздействия этого гормона. P.G. Cammisotto и соавт. продемонстрировали, что стимуляция рецептора адипонектина в подоцитах приводит к активации аденозинмонофосфат (АМФ)-активированной протеинкиназы, которая контролирует оксидативный стресс и апоптоз клеток [11].

В эксперименте показано, что у мышей, не способных синтезировать адипонектин, развивается тяжелая ПУ и подоцитарное повреждение, связанное со снижением в подоцитах АМФ-активируемой протеинкиназы, увеличением НАДФ-Н-оксидазы (ключевого фермента образования СОР), снижением белка ZO₁ в подоцитах с разрушением их межклеточных контактов. При электронной микроскопии ткани почек выявлялось слияние ножек подоцитов. В то же время, введение этим мышам рекомбинантного адипонектина сопровождалось восстановлением активности АМФ-активируемой протеинкиназы, снижением НАДФ-Н-оксидазы и уменьшением альбуминурии [18, 75].

Lee и соавт. продемонстрировали, что применение БРА у экспериментальных животных с СД 2-го типа сопровождалось уменьшением инсулинорезистентности, увеличением в жировой ткани числа малых дифференцированных адипоцитов – продуцентов адипонектина, а также ростом сывороточного уровня адипонектина и снижением провоспалительных цитокинов [76, 77]. Данные результаты характеризуют еще одну сторону протективного действия препаратов, блокирующих РААС, и расширяют область их применения.

Микро-РНК

Микро-РНК – класс некодирующих одноцепочечных РНК, которые присоединяются к длинным

молекулам РНК и не дают им транслироваться в белки, регулируя, таким образом, биологические функции организма. В настоящее время идентифицировано пять специфичных для почек микро-РНК, которые объединены в два класса по месту локализации – преимущественно в корковом слое и преимущественно в мозговом.

Накапливаются данные о важной роли микро-РНК в регуляции функции подоцитов. Так, в эксперименте на моделях трансгенных мышей было продемонстрировано, что подавление в подоцитах активности микро-РНК приводило к развитию тяжелой протеинурии, сопровождающейся структурными изменениями щелевидной диафрагмы, снижением экспрессии в подоцитах нефрина и подоцина, слиянием ножковых отростков подоцитов, изменениями цитоскелета [78, 79].

М. Kato и соавт. показали, что уровень микро-РНК-192 значительно выше у животных с СД 1-го и 2-го типов по сравнению со здоровыми особями. Повышенный уровень микро-РНК-192 прямо коррелировал с уровнем профиброгенного TGF- β_1 и коллагена 1 α 2 [80].

Дальнейшее изучение механизмов регуляции биологических процессов в почке при участии микро-РНК раскрывает возможности их использования в качестве биомаркеров повреждения почек, в том числе при СД. Перспективными представляются разработки новых методов лечения СД и ДН на основе регуляции с помощью микро-РНК синтеза отдельных белков (например, инсулина, провоспалительных, профиброгенных цитокинов, факторов апоптоза и др.).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, убедительно подтверждено участие подоцитов в механизмах развития ДН. Структурные и функциональные нарушения подоцитов, ассоциированные с метаболическими, эндокринными и гемодинамическими расстройствами при СД, наблюдаются уже на ранних этапах формирования ДН, предшествуя развитию клинически значимой альбуминурии. Нарастание признаков подоцитопатии тесно связано с морфологическими и клиническими проявлениями прогрессирования ДН. В настоящее время появились доступные методы неинвазивной оценки подоцитарного повреждения с помощью мочевых тестов (в частности, определение нефринуррии и подоцитурии), их использование для ранней диагностики, мониторинга течения и оценки риска прогрессирования ДН представляет большой интерес и несомненно имеет перспективы.

Расшифровка механизмов реализации подоцитарного повреждения при СД расширяет показания к назначению уже традиционно применяемых диабетологами средств нефропротекции, в частности, с целью нивелирования неблагоприятных эффектов активированной РААС на подоциты. Перспективными представляются новые подходы к торможению ДН путем целенаправленного воздействия на отдельные медиаторы и сигнальные пути подоцитарной дисфункции (VEGF, TGF- β_1 , адипокины, PPAR γ и др.).

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Дедов ИИ. Сахарный диабет: развитие технологий в диагностике, лечении и профилактике (пленарная лекция). *Сахарный диабет* 2010; 3: 6-12 [Dedov II. Saharny'ï diabet: razvitie tekhnologii v diagnostike, lechenii i profilaktike (plenarnaia lektiia). Saharny'ï diabet 2010; 3: 6-12]
2. Шамхалова МШ, Трубицына НП, Шестакова МВ. Новые перспективы терапии пациентов с сахарным диабетом 2 типа. *Сахарный диабет* 2012; 4: 109-114 [Shamhalova MSh, Trubitsy'na NP, Shestakova MV. Novy'e perspektivy' terapii patsientov s saharny'm diabetom 2 tipa. Saharny'ï diabet 2012; 4: 109-114]
3. Лебедева НО, Викулова ОК. Маркеры доклинической диагностики диабетической нефропатии у пациентов с сахарным диабетом 1 типа. *Сахарный диабет* 2012; 2: 38-45 [Lebedeva NO, Vikulova OK. Markery' doclinicheskoi' diagnostiki diabeticheskoi' nefropatii u patsientov s saharny'm diabetom 1 tipa. Saharny'ï diabet 2012; 2: 38-45]
4. International Diabetes Federation. *Diabetes Atlas*. Sixth edition; 2013
5. Дедов ИИ, Шестакова МВ. *Сахарный диабет и хроническая болезнь почек*. Медицинское информационное агентство, М., 2009 [Dedov II, Shestakova MV. Saharny'ï diabet i khronicheskaiia bolezn' pochek. Meditsinskoe informatcionnoe agentstvo, M., 2009]
6. Шестакова МВ, Шамхалова МШ, Ярек-Мартынова ИЯ и др. Сахарный диабет и хроническая болезнь почек: достижения, нерешенные проблемы и перспективы лечения. *Сахарный диабет* 2011; 1: 81-88 [6. Shestakova MV, Shamhalova MSh, Iarek-Martynova IIA i dr. Saharny'ï diabet i khronicheskaiia bolezn' pochek: dostizheniia, nereshenny'e problemy' i perspektivy' lecheniia. Saharny'ï diabet 2011; 1: 81-88]
7. Granier C, Makni K, Molina L et al. Gene and protein markers of diabetic nephropathy. *Nephrol Dial Transplant* 2008; 23: 7922-8799
8. Caramori ML, Fioretto P, Mauer M. The need for early predictors of diabetic nephropathy risk: is albumin excretion rate sufficient? *Diabetes* 2000; 49: 1399-1408
9. Shankland SJ. Podocyte's response to injury: role in proteinuria and sclerosis. *Kidney Int* 2006; 69: 2131-2147
10. Kimmelstiel P, Wilson C. Inter-capillary lesion in the glomeruli of the kidney. *Am J Pathol* 1936; 12: 82-97
11. Stitt-Cavanagh E, MacLeod L, Kennedy CRJ. The podocyte in diabetic kidney disease. *The Scientific World Journal* 2009; 9: 1127-1139
12. Reddy GR, Kotlyarevska K, Ransom RF. The podocyte and diabetes mellitus: is the podocyte key to the origins of diabetic nephropathy? *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2008; 17: 32-36
13. Wolf G, Chen S, Ziyadeh FN. From the periphery of glomerular capillary wall toward the center of disease. Podocyte injury comes of age in diabetic nephropathy. *Diabetes* 2005; 54(6): 1626-1634
14. Ziyadeh FN, Wolf G. Pathogenesis of podocytopathy and proteinuria in diabetic glomerulopathy. *Current Diabetes Reviews* 2008; 4: 39-45

15. Steffes MW, Schmidt D, McGregory R, Basgen JM. Glomerular cell number in normal subject and in type 1 diabetic patients. *Kidney Int* 2001; 59: 2104-2113
16. Pätäri A, Forsblom C, Havana M et al. Nephriuria in diabetic nephropathy of type 1 diabetes. *Diabetes* 2003; 52: 2969-2974
17. Lewko B, Stepinski J. Hyperglycemia and mechanical stress: Targeting the renal podocyte. *J Cell Physiol* 2009; 221(2): 288-295
18. Diez-Sampedro A, Lenz O, Fornoni A. Podocytopathy in diabetes: a metabolic and endocrine disorder. *Am J Kidney Dis* 2011; 58(4): 637-646
19. Vestra MD, Masiero A, Roiter AM et al. Is podocyte injury relevant in diabetic nephropathy? Studies in patients with type 2 diabetes. *Diabetes* 2003; 52:1031-1035
20. Nakatsue T, Koike H, Han GD et al. Nephriin and podocin dissociate at the onset of proteinuria in experimental membranous nephropathy. *Kidney Int* 2005; 67: 2239-2253
21. Huh W, Kim DJ, Kim M-K et al. Expression of nephriin in acquired human glomerular disease. *Nephrol Dial Transplant* 2002; 17: 478-484
22. Ng DPK, Tai BC, Tan E et al. Nephriuria associates with multiple renal traits in type 2 diabetes. *Nephrol Dial Transplant*. 2010; 26: 2508-2514.
23. Jim B, Ghanta M, Qipo A et al. Dysregulated nephriin in diabetic nephropathy of type 2 diabetes: A cross Sectional study. *PLoS ONE* 2012; 7(5): e36041
24. Doublrier S, Salvidio G, Lupia E et al. Nephriin expression is reduced in human diabetic nephropathy of type 1 diabetes. *Diabetes* 2003; 52: 2969-2974
25. Koop K, Eikhmans M, Baelde HJ et al. Expression of podocyte-associated molecules in acquired human kidney diseases. *Am J Soc Nephrol* 2003; 14: 2063-2071
26. Benigni A, Gagliardini E, Tomasoni S et al. Selective impairment of gene expression and assembly of nephriin in human diabetic nephropathy. *Kidney Int* 2004; 65: 2193-2200
27. Chen HC, Chen CA, Guh JY et al. Altering expression of alpha3beta1 integrin on podocytes of human and rats with diabetes. *Life Sci* 2000; 67:2345-2353
28. Regoli M, Bendayan M. Alteration in the expression of alpha3beta1 integrin in certain membrane domains of the glomerular epithelial cells (podocytes) in diabetes mellitus. *Diabetologia* 1997; 40: 15-22
29. Nakamura T, Ushiyama C, Suzuki S et al. Urinary excretion of podocytes in patients with diabetic nephropathy. *Nephrol Dial Transplant* 2000; 15:1379-1383
30. Wogelmann SU, Nelson WJ, Myers BD et al. Urinary excretion of podocytes in health and renal disease. *Am J Physiol Renal Physiol* 2003; 285: F40-F48
31. Sanches-Nino MD, Sanz AB, Sanches-Lopes E et al. HSP27/HSPB1 as an adaptive podocyte antiapoptotic protein activated by high glucose and angiotensin II. *Laboratory Investigation* 2012; 92: 32-45
32. Susztac K, Raff AC, Schiffer M et al. Glucose-induced reactive oxygen species cause apoptosis of podocytes and podocyte depletion at the onset of diabetic nephropathy. *Diabetes* 2006; 55: 226-233
33. Versola D, Gandolfo MT, Ferrario F et al. Apoptosis in the kidney of the patients with type 2 diabetic nephropathy. *Intern Soc Nephrol*. 2007; 72: 1262-1272.
34. Liu Y. New insights into epithelial-mesenchymal transition contribute in kidney fibrosis. *J Am Soc Nephrol* 2010; 21: 212-222
35. Wolf G, Wenzel U, Ziadeh FN et al. Angiotensin converting-enzyme inhibitor treatment reduces glomerular p16^{INK4} and p27^{Kip1} expression in diabetic BBdp rats. *Diabetologia* 1999; 42: 11425-11432
36. Griffin SV, Peterman AN, Durvasula RV et al. Podocyte proliferation and differentiation in glomerular disease: role of cell-cycle regulatory proteins. *Nephrol Dial Transplant* 2003; 18(6): 8-13
37. Xu ZG, Yoo TH, Ryu DR et al. Angiotensin II receptor blocker inhibits p27Kip1 expression in glucose stimulated podocytes and in diabetic glomeruli. *Kidney Intern* 2005; 67: 944-952
38. Hoshi S, Shu Y, Yoshida F et al. Podocyte injury promotes progressive nephropathy in Zucker diabetic fatty rats. *Lab Invest* 2002; 82: 25-35
39. Kriz W, Le Hir M. Pathway to nephron loss starting from glomerular diseases-insights from animal models. *Kidney Intern* 2005; 67:404-419
40. Wiggins RC: The spectrum of podocytopathies: A unifying view of glomerular diseases. *Kidney Int* 2007; 71: 1205-1214
41. Steffes MW, Schmidt D, Mc Grery R et al. Glomerular cell number in normal subjects and in type 1 diabetic patients. *Kidney Intern* 2001; 59: 2104-2113
42. Meyer TW, Bennett PH, Nelson RG et al. Podocyte number predicts long-term urinary albumin excretion in Pima Indians with type II diabetes and microalbuminuria. *Diabetologia* 1999; 42:1341-1344
43. White KE, Bilous RW. Structural alterations to the podocyte are related to proteinuria in 2 type diabetic patients. *Nephrol Dial Transplant* 2004; 9:1437-1440
44. Abbate M, Zoja C, Morigi M et al. Transforming growth factor-beta 1 is upregulated by podocytes in response to excess intraglomerular passage of proteins: a central pathway in progressive glomerulosclerosis. *Am J Pathol* 2002; 161: 2179-2193
45. Durvasula RV, Petermann AT, Hiromura K et al. Activation of local tissue angiotensin system in podocytes by mechanical strain. *Kidney Intern* 2004; 65: 309
46. Ichihara A, Kaneshiro Y, Takemuro T et al. The (pro)renin receptor and the kidney. *Sem Nephrol* 2007; 27: 524-528
47. Parving HH, Persson P, Lewis EJ et al. Aliskiren combined with losartan in type 2 diabetes and nephropathy. *N Eng J Med* 2008; 358:2433-2446
48. Ding G, Reddy K, Kapasi AA et al. Angiotensin II induces apoptosis in rat glomerularepithelial cells. *Am J Physiol Renal Physiol*. 2002; 283: F173-180
49. Schiffer M, Mundel P, Shaw AS et al. A novel role for the adapter molecule CD2-associated protein in transforming growth factor-beta-1-induced apoptosis. *J Biol Chem* 2004; 279: 37004-37012
50. Mifsud SA, Allen TJ, Bertram JF et al. Podocyte foot process broadening in experimental diabetic nephropathy: amelioration with renin-angiotensin blockade. *Diabetologia* 2001; 44: 878-882
51. Gross ML, El-Shakmak A, Szabo A et al. ACE-inhibitor but not endothelin receptor blockers prevent podocyte loss in early nephropathy. *Diabetologia* 2003; 46: 856-868
52. Flannery PJ, Spurney RF. Transactivation of epidermal growth factor receptor by angiotensin II in glomerular podocytes. *Nephrol Exp Nephrol* 2006; 103: e109-1018
53. Yard BA, Kahlert S, Engelleiter R et al. Decreased glomerular expression of agrin in diabetic nephropathy and podocytes, cultured in high dglucose medium. *Exp Nephrol* 2001; 9: 214-222
54. 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 signalling: implications for diabetic glomerulopathy. *Nephrol Dial Transplant* 2005; 20: 1320-1328
55. Wolf G. Free radical production and angiotensin. *Curr Hypertens Rep*. 2000; 2:167-173.
56. Kriz W, LeHir M. Pathways to nephron loss starting from glomerular diseases-insights from animal models. *Kidney Intern* 2005; 67: 404-419
57. Böttinger EP. TGF-beta in renal injury and disease. *Semin Nephrol* 2007; 27(3):309-320
58. Chen S, Jim B, Ziyadeh FN. Diabetic nephropathy and transforming growth factor-beta: transforming our view of glomerulosclerosis and fibrosis buildup. *Sem Nephrol* 2003; 23:532-543
59. Leask A, Abraham DJ. TGF-beta signaling and the fibrotic response. *FASEB Journal* 2004; 18 (7): 816-827
60. Li Y, Kang YS, Dai C et al. Epithelial-to-mesenchymal transition is a potential pathway leading to podocyte dysfunction

and proteinuria. *Am J Pathol* 2008; 172: 299-308

61. Yamaguchi Y, Iwano M, Suzuki D et al. Epithelial-mesenchymal transition as a potential explanation for podocyte depletion in diabetic nephropathy. *Am J Kidney Dis* 2009; 54(4): 653-664

62. Tufro A. VEGF and podocytes in diabetic nephropathy. *Sem Nephrol* 2012; 32 (4): 385-393

63. Veron D, Bertuccio CA, Marlier A et al. Podocyte vascular endothelial growth factor (Vegf164) overexpression causes severe nodular glomerulosclerosis in a mouse model of type 1 diabetes. *Diabetologia* 2011; 54: 1227-1241

64. Kim NH, Kim KB, Kim DL et al. Plasma and urinary vascular endothelial growth factor and diabetic nephropathy in type 2 diabetes mellitus. *Diabet Med* 2004; 21: 545-551

65. Fan Q, Xing Y, Ding J, Guan N. Reduction in VEGF protein and phosphorylated nephrin associated with proteinuria in adriamycin nephropathy rats. *Nephron Exp Nephrol* 2009; 111: e92

66. Foster RR, Saleem MA, Mathieson PW et al. Vascular endothelial growth factor and nephrin interact and reduce apoptosis in human podocyte. *Am J Physiol Renal Physiol* 2005; 288: F48-57

67. Nakamura T, Ushiyama C, Osada S et al. Pioglitazone reduces urinary podocyte excretion in type 2 diabetes patients with microalbuminuria. *Metabolism* 2001; 50: 1193-1196

68. Zhang Y, Guan Y. PPAR-gamma agonists and diabetic nephropathy. *Curr Diab Rep* 2005; 5: 470-475

69. Benigni A, Zoja C, Tomasoni S et al. Transcriptional regulation of nephrin gene by peroxisome proliferator-activated receptor- γ agonist: molecular mechanism of the antiproteinuric effect of pioglitazone. *J Am Soc Nephrol* 2006; 17: 1624-1632

70. Lennon R, Welsh GI, Singh A. Rosiglitazone enhances glucose uptake in glomerular podocytes using the glucose transporter GLUT1. *Diabetologia* 2009; 52: 1944-1952

71. Zhang H, Saha J, Byun J et al. Rosiglitazone reduces renal and plasma markers of oxidative injury and reverses urinary metabolite abnormalities in the amelioration of diabetic nephropathy. *Am J Physiol Renal Physiol* 2008; 295: F1071-F1081

72. Крячкова АА, Савельева СА, Галлямов МГ и др. Роль ожирения в поражении почек при метаболическом синдроме. *Нефрология и диализ* 2010 12(1): 34-38 [Kriachkova AA, Savel'eva SA, Galliamov MG i dr. Rol' ozhireniia v porazhenii pochetk pri metabolicheskom sindrome. *Nefrologiia i dializ* 2010

12(1): 34-38]

73. Савельева СА, Крячкова АА, Курумова КО и др. Ожирение – фактор риска поражения почек у больных сахарным диабетом 2 типа. *Сахарный диабет* 2010; 2: 45-50 [Savel'eva SA, Kriachkova AA, Kurumova KO i dr. Ozhirenie – faktor riska porazheniia pochetk u bol'ny'kh saharny'm diabetom 2 tipa. *Saharny'ï diabet* 2010; 2: 45-50]

74. Сагинова ЕА, Северова ММ, Галлямов МГ и др. Клиническое значение адипонектинемии в формировании поражения органов-мишеней при метаболическом синдроме, ассоциированном с неалкогольной жировой болезнью печени. *Сеченовский вестн* 2011; 1-3: 18-25 [Saginova EA, Severova MM, Galliamov MG i dr. Clinicheskoe znachenie adiponektinemii v formirovanii porazheniia organov-mishenei' pri metabolicheskom sindrome, assotcirovannom s nealkogol'noi' zhirovoi' bolezn'iu pecheni. *Sechenovskii' vestneyk* 2011; 1-3: 18-25]

75. Sharma K, Ramachandrarao S, Qiu G et al. Adiponectin regulates albuminuria and podocyte function in mice. *J Clin Invest* 2008; 118: 1645-1656

76. Lee MH, Song HK, Ko GJ et al. Angiotensin receptor blockers improve insulin resistance in type 2 diabetic rats by modulating adipose tissue. *Kidney Int* 2008; 74: 890-900

77. Lenz O, Fornoni A. Renin-angiotensin system blockade and diabetes: moving the adipose organ from the periphery to the center. *Kidney Int* 2008; 74: 851-853

78. Harvey SJ, Jarad G, Cunningham J et al. Podocyte-specific deletion of dicer alters cytoskeletal dynamics and causes glomerular disease. *J Am Soc Nephrol* 2008; 19: 2150-2158

79. Ho J, Ng KH, Rosen S et al. Podocyte-specific loss of functional microRNAs leads to rapid glomerular and tubular injury. *J Am Soc Nephrol* 2008; 19: 2069-2065

80. Kato M, Zhang J, Wang M et al. MicroRNA-192 in diabetic kidney glomeruli and its function in TGF-beta-induced collagen expression via inhibition of E-box repressors. *Proc Nat Acad Sci USA* 2007; 104: 3432-3437

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Поступила в редакцию: 13.09.2014 г.

Принята в печать: 14.01.2015 г.