

Повреждение подоцитов при сахарном диабете

Бобкова И.Н.¹, Шестакова М.В.^{1,2}, Шукина А.А.¹

¹ГБОУ ВПО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова, Москва
(ректор — член-корр. РАН П.В. Глыбочко)

²ФГБУ Эндокринологический научный центр, Москва
(директор — академик РАН И.И. Дедов)

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

Podocyte injury in diabetes mellitus

Bobkova I.N.¹, Shestakova M.V.^{1,2}, Shchukina A.A.¹

¹Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russian Federation

²Endocrinology Research Centre, Moscow, Russian Federation

The mechanisms of podocyte injury and their correlation with metabolic and haemodynamic disorders in diabetes mellitus are considered in detail; the results of the last experimental and clinical studies on this problem are presented in this review. Authors shined the biomarkers, reflecting expressiveness of podocytopathy and structural and functional glomerular changes at diabetic nephropathy. Modern possibilities of treatment for their correction to prevent diabetic nephropathy progression are discussed.

Keywords: podocytes; diabetic nephropathy; podocytopathy; nephrinuria; podocytopenia; proteinuria; microalbuminuria; glomerulosclerosis; nephroprotection

DOI: 10.14341/DM2014339-50

Сахарный диабет (СД) является заболеванием цивилизации и сопровождает человечество на протяжении всей истории его развития. Первые письменные свидетельства о СД были обнаружены в датированном 1500 годом до нашей эры древнеегипетском папирусе Эберта, в котором заболевание обозначалось как состояние, сопровождающееся обильным мочеотделением. В 30–50 годах нашей эры древнегреческий врач Аретей Каппадокийский впервые описал клиническую картину СД. Отмечая, что у таких пациентов «...жидкость не задерживается в организме, но весь организм сжигается и выходит наружу с мочой...», он назвал заболевание «диабет» (от греческого «диабайно», означающее «проходить через или насквозь»). В XVII в. в Европе английский врач Томас Уиллис впервые выявил сладкий вкус мочи у больных диабетом и предложил к названию болезни добавить «сахарный» (от латинского «mellitus, означающий «сладкий, медовый»).

XX век стал по-настоящему прорывным в истории диабетологии, периодом бурного развития знаний о патогенезе и этиологии СД, стремительного совершенствования инсулинов и средств их введения, создания новых

сахароснижающих препаратов [1–3]. Однако, несмотря на имеющиеся успехи, о решении проблемы СД пока не приходится говорить. Парадоксально, но сегодня, спустя уже более века 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 СД 1 и 2 типа и занимающей лидирующие позиции среди причин терминальной почечной недостаточности (ТПН) во всем мире [5, 6]. ТПН вследствие ДН остается основной причиной смертности больных СД 1 типа (СД1), а у больных СД 2 типа (СД2) она занимает второе место после сердечно-сосудистой патологии [5, 6]. Затраты на обеспечение заместительной почечной терапией пациентов с ТПН в исходе ДН, а также на лечение ее 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 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 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 СД1 с МАУ развивается явная протеинурия (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.

Патогенез ДН: фокус на подоциты

За многие десятилетия с момента первого классического описания Kimmelstiel P. и Wilson C. 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 эксперимен-

тальные и клинические данные, свидетельствующие о раннем накоплении мезангиального матрикса в клубочках почек у больных СД. В настоящее время этот морфологический признак, а также гипертрофию гломерул и утолщение базальной мембраны клубочков (БМК) 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 очень чувствительной к повреждению. После воздействия различных патогенных факторов (метаболических, токсических, гемодинамических) (рис. 1) 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 БМК со слущиванием их в мочевое пространство и появлением в моче как целых клеток (подоцитурия), так и его структурных белков (неффрина, 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 СД1 и СД2 подтвержден целым рядом экспериментальных и клинических работ, установлена прямая корреляция выраженности данных изменений со степенью АУ [13, 14, 15, 19].

По современным представлениям, основным барьером гломерулярного фильтра для плазменных белков являются 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 *неффрин*. С одной стороны, он участвует в связывании с актиновым цитоскелетом по-

доцитов, 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 активного 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, Pätäri A. и соавт. провели кросс-секционное исследование у больных СД1 с определением уровня экскреции с мочой нефрина методом иммуноблоттинга [16]. Авторы выявили нефринурию у 30% больных СД с нормоальбуминурией, у 17% – с МАУ, у 28% – с ПУ, тогда как в моче здоровых лиц нефрин не определялся. По данным Jim B. с соавт., нефринурия выявлялась у 100% больных СД2 с ПУ и МАУ и у 54% больных с нормоальбуминурией [23]. Результаты этих исследований позволили рассматривать повышенную нефринурию у больных 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 СД1 и СД2 было показано, что уже на ранних стадиях ДН снижается экспрессия подоцитами $\alpha_3\beta_1$ -интегринов (а в БМК – $\alpha_3\beta_1$ -интегриновых рецепторов) [27, 28], в результате чего подоциты *теряют связь с БМК*, слущиваются в мочевое пространство и экскретируются с мочой (*подоцитурия*). Увеличение подоцитурии коррелирует с ростом АУ, развитием ПУ. По данным Nakimura T. с соавт., подоциты в моче выявлялись у 53% больных СД2 с МАУ и у 80% больных СД2 с ПУ [29]. Отсоединившиеся от БМК 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 – *апоптоза*. Это еще один механизм потери подоцитов при ДН. Регуляция выживаемости и смерти подоцитов зависит от баланса про- и антиапоптотических факто-

ров [9]. Апоптоз в подоцитах активируют ангиотензин II (АТ-II), АТ₁-рецептор, трансформирующий фактор роста β_1 (TGF- β_1), Smad-7, активные кислородные радикалы, отслоение от БМК, 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 СД1 и СД2 была продемонстрирована интенсивная экспрессия подоцитами маркеров апоптоза, коррелирующая с выраженностью АУ [32]. У 37% мышей с СД1 и у 27% мышей с СД2 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 трансдифференцировки* (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 слущиванию с БМК 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. Крылатое выражение «нервные клетки не восстанавливаются» можно в полной мере применить к подоцитам. Зрелые подоциты пребывают в G₀-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 G₁-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/коллапсирующий вариант фокально-сегментарного гломерулосклероза и мезангио-капиллярный гломерулонефрит с полулуниями.

Одним из ответов подоцитов на действие повреждающих факторов является *гипертрофия* [9]. Биохимически этот процесс характеризуется вступлением подоцитов в G₁-фазу клеточного цикла, сопровождающимся увеличением в клетке белка; однако под влиянием определенных обстоятельств подоциты останавливаются в G₁/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 БМК, обнажившиеся из-за потери подоцитов. Однако по истечении определенного времени гипертрофия становится малоадаптивной, поскольку индуцирующие ее механизмы одновременно активируют процессы апоптоза в гипертрофированных и прилежащих к ним подоцитах. Было продемонстрировано *in vitro*, что гипертрофию подоцитов вызывают высокие концентрации глюкозы [37]. АТ-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 БМК оголяется, срастается с капсулой Шумлянско-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 СД. Так, Steffes и соавт. в продольном исследовании пациентов с СД1 убедительно продемонстрировали, что снижение числа по-

доцитов в клубочках прямо коррелирует с ростом ПУ, авторы показали возможность развития подоцитопении даже при небольшой длительности СД [41]. Meyer T. и соавт. в продольном исследовании популяции индейцев племени Пима, страдающих СД2, 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 СД2, Vestra M. с коллегами показали, что число подоцитов в клубочках почек у пациентов с нормоальбуминурией уменьшается при дальнейшем развитии у них ПУ [19]. В кросс-секционном исследовании биоптатов почек в популяции больных СД2 White K. с соавт. установили достоверную взаимосвязь между ПУ и снижением плотности подоцитарного слоя и уменьшением числа подоцитов в клубочках [43].

Медиаторы подоцитарного повреждения при диабетической нефропатии и возможности воздействия на них

Ренин-ангиотензин-альдостероновая система (РААС)

К началу XXI в. 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 в системном русле. Повреждающее действие активированной локально-почечной РААС наглядно проявляется в ходе развития ДН, в частности, в индукции подоцитарной дисфункции (табл. 1).

Подоциты являются одним из источников синтеза компонентов РААС в почке. Установлено, что под воздействием повреждающих факторов они экспрессируют АТ₁- и, возможно, АТ₂-рецепторы, приобретая, таким образом, способность отвечать на действие циркулирующего АТ-II. Высокие концентрации глюкозы индуцируют синтез подоцитами АТ-II через активацию экспрессии ангиотензиногена [13]. Помимо гипергликемии, продукцию АТ-II подоцитами активируют TGF-β₁, 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 АТ-II не только через традиционный сигнальный путь с прорениновым рецептором, но и посредством внеклеточной сигнал-связанной протеинкиназы (ERK). По-видимому, данным механизмом можно объяснить

Таблица 1

Медиаторы повреждения подоцитов при СД	
Повреждающий фактор	Механизмы воздействия на подоциты
АТ-II	Гипертрофия Нарушение актинового цитоскелета ↑Апоптоз ↑СОР ↑TGF-β ₁ ↑ММП ↑VEGF ↑Проницаемости щелевидной диафрагмы ↓Нефрина ↓Отрицательно заряженных протеогликанов ↓Пролиферации
TGF-β ₁	↑Синтез матриксных белков ↑Синтез провоспалительных цитокинов ↑Апоптоз ↑ЭМТ ↑ММП ↑VEGF ↓Пролиферации
VEGF	↑TGF-β ₁ ↑Синтез подоцитами α3(IV) коллагена ↑Проницаемости щелевидной диафрагмы ↓Нефрина
СОР	Повреждение ДНК подоцитов Нарушение цитоскелета Перекисное окисление липидов ↑Апоптоз ↑Проницаемости щелевидной диафрагмы
КПГ	↑Апоптоз ↑ТФР-β ₁ ↓Нефрина ↑Проницаемости щелевидной диафрагмы
Гипергликемия	↑Синтез подоцитами компонентов РААС (ангиотензиноген, АТ-II, АТ ₁ -рецепторы, проренин и др.) ↑СОР ↑КПГ ↑Проницаемости щелевидной диафрагмы
Механическое растяжение (гиперфильтрация, внутриклубочковая гипертензия)	Отщепление от БМК Гипертрофия ↑Синтез подоцитами компонентов РААС (ангиотензиноген, АТ-II, АТ ₁ - и АТ ₂ -рецепторы, проренин) ↑Апоптоз ↑Проницаемости щелевидной диафрагмы ↓Пролиферации
Дефицит адипонектина	↑Окислительный стресс ↑Апоптоз ↑Проницаемости щелевидной диафрагмы

В таблице: АТ-II – ангиотензин II, БМК – базальная мембрана клубочка, КПГ – конечные продукты гликирования, ММП – матриксные металлопротеиназы, РААС – ренин-ангиотензин-альдостероновая система, СОР – свободные окисленные радикалы, VEGF – сосудистый эндотелиальный фактор роста, TGF-β₁ – трансформирующий фактор роста β₁, ЭМТ – эпителиально-мезенхимальная трансдифференциация

дополнительное нефропротективное действие прямых ингибиторов ренина в комбинации с БРА, которое наблюдали Parving H. при лечении больных ДН при СД2 [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-β₁ активирует процессы апоптоза подоцитов через Smad-синальные пути и пода-

вление ядерного фактора транскрипции NFκB [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 стиму-

лирует синтез подоцитами матричных белков, ускоряя формирование гломерулосклероза (см. табл. 1).

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 шелевидной диафрагмы – *нефрина* (см. табл. 1). В экспериментальных исследованиях на модели ДН у крыс со стрептозотцин-индуцированным СД (модель СД1) было показано, что подавление РААС с помощью ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента (ИАПФ) или блокаторов рецепторов ангиотензина II (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 СД2 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 АТ₁- и АТ₂-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. табл. 1). 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 АТ₁-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 АТ₂-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. табл. 1), 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. табл. 1). С помощью метода микропункций было подтверждено увеличение содержания этого профиброгенного цитокина в ткани почек крыс со стрептозотциновым 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 подоцитов при СД, происходит активация клеточного трансдуктора Smad3, который транслируется 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, 58, 59]. Наконец, TGF- β_1 активирует MAPK-p38, через которую запускается 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-матричное 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 шелевидной диафрагмы, увеличением экспрессии матричных белков (коллагена, фибронектина), матричной металлопротеиназы 9, что сопровождалось ростом альбуминурии [60]. Yamaguchi Y., используя биоптаты почек и образцы мочи у больных СД2, обнаружил, что уровень FSP1 (маркера фибробластов) в подоцитах коррелировал с макроальбуминурией, отщеплением подоцитов от БМК и более выраженными склеротическими изменениями в клубочках [61].

TGF- β_1 *стимулирует экспрессию подоцитами $\alpha 3(IV)$ коллагена*, способствуя утолщению БМК 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 СД1 и СД2 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 альбумина

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 шелевой 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 β -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. 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 БМК 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 $\alpha 3$ коллагена (IV) [13].

Свободные окисленные радикалы

Гипергликемия, активация РААС инициируют оксидативный стресс и образование свободных окисленных радикалов (СОР) – O₂⁻, H₂O₂, NO, ONOO- [11]. Свободные радикалы – очень активные окислители, играющие важную роль в процессах клеточного метаболизма в физиологических условиях, а при образовании в избыточных концентрациях они дезорганизуют структуру клеток и в конечном итоге приводят к их гибели. 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 СД1 были продемонстрированы защитные свойства антиоксиданта супероксиддисмутаза, проявлявшиеся уменьшением образования СОР, восстановлением экспрессии подоцитами $\alpha 3$ -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, БМК, подоцитах), они оказывают токсические эффекты, способствующие формированию ДН. Подоциты являются мишенью для КПГ, о чем свидетельствует экспрессия ими рецепторов КПГ. Так, *in vitro* в культуре подоцитов было продемонстрировано снижение экспрессии нефрина под воздействием гликированного альбумина, который проявлял свои эффекты при соединении с рецепторами КПГ. Это было подтверждено у экспериментальных животных и у пациентов с СД [11].

Установлено, что АТ-II через АТ₂-рецепторы активирует экспрессию подоцитами рецепторов КПГ [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 КПГ.

Повреждающее действие на подоциты КПГ реализуют также путем активации апоптоза через повышение синтеза ингибитора клеточного цикла p27 [11]. В эксперименте

у крыс линии Zucker с ожирением и СД2 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 АУ 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-транспортера. 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 противовоспалительный и антиатерогенный эффекты за счет снижения синтеза ряда провоспалительных цитокинов (TNF- α , MCP-1, PAI-1). Недостаток выработки адипонектина имеет важное значение в развитии ряда органных поражений при ожирении, метаболическом синдроме, СД [72–74].

Подоциты экспрессируют два вида рецепторов адипонектина AR $_1$ и AR $_2$, что позволяет рассматривать подоциты в качестве «мишени» воздействия этого гормона. Sammisotto P.G. 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 сниже-

нием в подоцитах АМФ-активируемой протеинкиназы, увеличением НАДФ-Н оксидазы (ключевого фермента образования СОР), снижением белка ZO $_1$ 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 АУ [18, 75].

Lee с соавт. продемонстрировали, что применение БРА у экспериментальных животных с СД2 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 ПУ, сопровождающейся структурными изменениями щелевидной диафрагмы, снижением экспрессии в подоцитах нефрина и подоцина, слиянием ножковых отростков подоцитов, изменениями цитоскелета [78, 79].

Kato M. и соавт. показали, что уровень микро-РНК-192 значительно выше у животных с СД1 и СД2 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 т.ч. 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.) (рис. 1).

Заключение

Таким образом, убедительно подтверждено участие подоцитов в механизмах развития ДН. Струк-

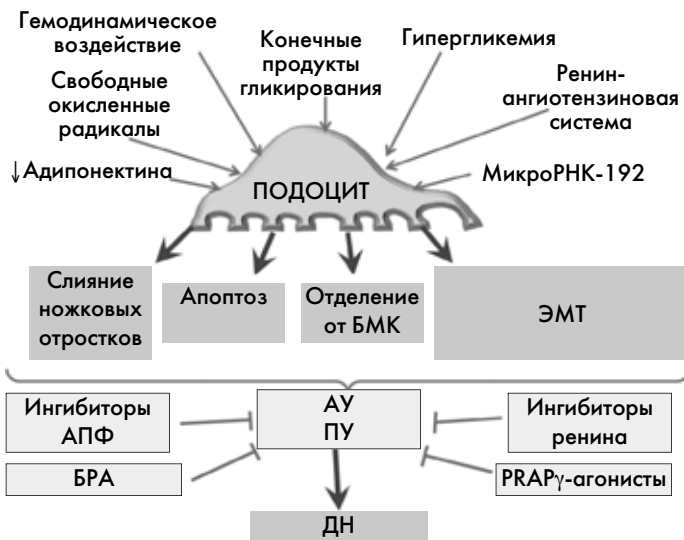


Рис. 1. Механизмы повреждения подоцитов при ДН, пути коррекции подоцитарной дисфункции.

турные и функциональные нарушения подоцитов, ассоциированные с метаболическими, эндокринными и гемодинамическими расстройствами при СД, наблюдаются уже на ранних этапах формирования ДН, предшествуя развитию клинически значимой АУ. Нарастание признаков подоцитопатии тесно связано с морфологиче-

скими и клиническими проявлениями прогрессирования ДН. В настоящее время появились доступные методы неинвазивной оценки подоцитарного повреждения с помощью мочевых тестов (в частности, определение нефринурии 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.).

Информация о финансировании и конфликте интересов

Авторы декларируют отсутствие явного и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией данной статьи.

Список литературы

1. Дедов ИИ. Сахарный диабет: развитие технологий в диагностике, лечении и профилактике (плерная лекция). Сахарный диабет. 2010;(3):6–12. [Dedov II. Diabetes mellitus: development of technologies in diagnostics, treatment and prevention. Diabetes mellitus. 2010;(3):6–13.] doi: 10.14341/2072-0351-5480
2. Шамхалова МШ, Трубицына НП, Шестакова МВ. Новые перспективы терапии пациентов с сахарным диабетом 2 типа. Сахарный диабет. 2012;(4):109–114. [Shamkhalova MS, Trubitsyna NP, Shestakova MV. New prospects in the treatment of diabetes mellitus. Diabetes mellitus. 2012;(4):109–114.] doi: 10.14341/2072-0351-5547
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. Pre-clinical markers for diagnosis of diabetic nephropathy in patients with type 1 diabetes mellitus. Diabetes mellitus. 2012;(2):38–45.] doi: 10.14341/2072-0351-5517
4. IDF Diabetes Atlas. 6-th edition. 2013. Available from: <http://www.idf.org/diabetesatlas>.
5. Дедов ИИ, Шестакова МВ. Сахарный диабет и хроническая болезнь почек. Москва: Медицинское информационное агентство; 2009. [Dedov II, Shestakova MV. Diabetes mellitus and Chronic kidney disease. Moscow: Medical news Agency; 2009.]
6. Шестакова МВ, Шамхалова МШ, Ярек-Мартынова ИЯ, Клефтортова ИИ, Сухарева ОЮ, Викулова ОК, и др. Сахарный диабет и хроническая болезнь почек: достижения, нерешенные проблемы и перспективы лечения. Сахарный диабет. 2011;(1):81–88. [Shestakova MV, Shamkhalova MS, Yarek-Martynova IY, Klefortova II, Sukhareva OY, Vikulova OK, et al. Diabetes mellitus and chronic kidney disease: achievements, unresolved problems, and prospects for therapy. Diabetes mellitus. 2011;(1):81–88.] doi: 10.14341/2072-0351-6254
7. Granier C, Makni K, Molina L, Jardin-Watelet B, Ayadi H, Jarraya F. Gene and protein markers of diabetic nephropathy. Nephrol Dial Transplant. 2008;23(3):792–799. doi: 10.1093/ndt/gfm834
8. Caramori ML, Fioretto P, Mauer M. The need for early predictors of diabetic nephropathy risk: is albumin excretion rate sufficient? Diabetes. 2000;49(9):1399–1408. doi: 10.2337/diabetes.49.9.1399
9. Shankland SJ. Podocyte's response to injury: role in proteinuria and sclerosis. Kidney Int. 2006;69(12):2131–2147. doi: 10.1038/sj.ki.5000410
10. Kimmelstiel P, Wilson C. Inter-capillary lesion in the glomeruli of the kidney. Am J Pathol. 1936;12(1):83–98.
11. Siitt-Cavanagh E, MacLeod L, Kennedy CRJ. The podocyte in diabetic kidney disease. Scientific World Journal. 2009;9:1127–1139. doi: 10.1100/tsw.2009.133
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(1):32–36. doi: 10.1097/MNH.0b013e3282f2904d
13. Wolf G, Chen S, Ziyadeh FN. From the periphery of the glomerular capillary wall toward the center of disease: podocyte injury comes of age in diabetic nephropathy. Diabetes. 2005;54(6):1626–1634. doi: 10.2337/diabetes.54.6.1626
14. Ziyadeh FN, Wolf G. Pathogenesis of podocytopathy and proteinuria in diabetic glomerulopathy. Curr Diabetes Rev. 2008;4(1):39–45. doi: 10.2174/157339908783502370

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(6):2104–2113. doi: 10.1046/j.1523-1755.2001.00725.x
16. Pätäri A, Forsblom C, Havana M, Taipale H, Groop PH, Holthöfer H. Nephriuria in diabetic nephropathy of type 1 diabetes. *Diabetes.* 2003;52(12):2969–2974. doi: 10.2337/diabetes.52.12.2969
17. Lewko B, Stepinski J. Hyperglycemia and mechanical stress: Targeting the renal podocyte. *J Cell Physiol.* 2009;221(2):288–295. doi: 10.1002/jcp.21856
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. doi: 10.1053/j.ajkd.2011.03.035
19. Dalla Vestra M, Masiero A, Roiter AM, Saller A, Crepaldi G, Fioretto P. Is podocyte injury relevant in diabetic nephropathy? Studies in patients with type 2 diabetes. *Diabetes.* 2003;52(4):1031–1035. doi: 10.2337/diabetes.52.4.1031
20. Nakatsue T, Koike H, Han GD, Suzuki K, Miyachi N, Yuan H, et al. Nephriin and podocin dissociate at the onset of proteinuria in experimental membranous nephropathy. *Kidney Int.* 2005;67(6):2239–2253. doi: 10.1111/j.1523-1755.2005.00328.x
21. Huh W, Kim DJ, Kim MK, Kim YG, Oh HY, Ruotsalainen V, et al. Expression of nephriin in acquired human glomerular disease. *Nephrol Dial Transplant.* 2002;17(3):478–484. doi: 10.1093/ndt/17.3.478
22. Ng DP, Tai BC, Tan E, Leong H, Nurbaya S, Lim XL, et al. Nephriuria associates with multiple renal traits in type 2 diabetes. *Nephrol Dial Transplant.* 2011;26(8):2508–2514. doi: 10.1093/ndt/gfq738
23. Jim B, Ghanta M, Qipo A, Fan Y, Chuang PY, Cohen HW, et al. Dysregulated nephriin in diabetic nephropathy of type 2 diabetes: a cross sectional study. *PLoS One.* 2012;7(5):e36041. doi: 10.1371/journal.pone.0036041
24. Pätäri A, Forsblom C, Havana M, Taipale H, Groop PH, Holthöfer H. Nephriuria in diabetic nephropathy of type 1 diabetes. *Diabetes.* 2003;52(12):2969–2974. doi: 10.2337/diabetes.52.12.2969
25. Koop K, Eikmans M, Baelde HJ, Kawachi H, De Heer E, Paul LC, et al. Expression of podocyte-associated molecules in acquired human kidney diseases. *J Am Soc Nephrol.* 2003;14(8):2063–2071. doi: 10.1097/01.ASN.0000078803.53165.C9
26. Benigni A, Gagliardini E, Tomasoni S, Abbate M, Ruggerenti P, Kalluri R, et al. Selective impairment of gene expression and assembly of nephriin in human diabetic nephropathy. *Kidney Int.* 2004;65(6):2193–2200. doi: 10.1111/j.1523-1755.2004.00636.x
27. Chen HC, Chen CA, Guh JY, Chang JM, Shin SJ, Lai YH. Altering expression of alpha3beta1 integrin on podocytes of human and rats with diabetes. *Life Sci.* 2000;67(19):2345–2353. doi: 10.1016/S0024-3205(00)00815-8
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(1):15–22. doi: 10.1007/s001250050637
29. Nakamura T, Ushiyama C, Suzuki S, Hara M, Shimada N, Ebihara I, et al. Urinary excretion of podocytes in patients with diabetic nephropathy. *Nephrol Dial Transplant.* 2000;15(9):1379–1383. doi: 10.1093/ndt/15.9.1379
30. Vogelmann SU, Nelson WJ, Myers BD, Lemley KV. Urinary excretion of viable podocytes in health and renal disease. *Am J Physiol Renal Physiol.* 2003;285(1):F40–48. doi: 10.1152/ajprenal.00404.2002
31. Sanchez-Niño MD, Sanz AB, Sanchez-Lopez E, Ruiz-Ortega M, Benito-Martin A, Saleem MA, et al. HSP27/HSPB1 as an adaptive podocyte antiapoptotic protein activated by high glucose and angiotensin II. *Lab Invest.* 2012;92(1):32–45. doi: 10.1038/labinvest.2011.138
32. Susztak K, Raff AC, Schiffer M, Böttinger EP. Glucose-induced reactive oxygen species cause apoptosis of podocytes and podocyte depletion at the onset of diabetic nephropathy. *Diabetes.* 2006;55(1):225–233. doi: 10.2337/diabetes.55.01.06.db05-0894
33. Verzola D, Gandolfo MT, Ferrario F, Rastaldi MP, Villaggio B, Gianiorio F, et al. Apoptosis in the kidneys of patients with type II diabetic nephropathy. *Kidney Int.* 2007;72(10):1262–1272. doi: 10.1038/sj.ki.5002531;72(10):1262-1272
34. Liu Y. New insights into epithelial-mesenchymal transition contribute in kidney fibrosis. *J Am Soc Nephrol.* 2010;21(2):212–222. doi: 10.1681/ASN.2008121226
35. Wolf G, Wenzel U, Ziyadeh FN, Stahl RA. Angiotensin converting-enzyme inhibitor treatment reduces glomerular p16 INK4 and p27Kip1 expression in diabetic BBdp rats. *Diabetologia.* 1999;42(12):1425–1432. doi: 10.1007/s001250051314
36. Griffin SV, Petermann AT, Durvasula RV, Shankland SJ. Podocyte proliferation and differentiation in glomerular disease: role of cell-cycle regulatory proteins. *Nephrol Dial Transplant.* 2003;18 Suppl 6:vi8–13. doi: 10.1093/ndt/gfg1069
37. Xu ZG, Yoo TH, Ryu DR, Cheon Park H, Ha SK, Han DS, et al. Angiotensin II receptor blocker inhibits p27Kip1 expression in glucose-stimulated podocytes and in diabetic glomeruli. *Kidney Int.* 2005;67(3):944–952. doi: 10.1111/j.1523-1755.2005.00158.x
38. Hoshi S, Shu Y, Yoshida F, Inagaki T, Sonoda J, Watanabe T, et al. Podocyte injury promotes progressive nephropathy in Zucker diabetic fatty rats. *Lab Invest.* 2002;82(1):25–35. doi: 10.1038/labinvest.3780392
39. Kriz W, LeHir M. Pathway to nephron loss starting from glomerular diseases—insights from animal models. *Kidney Int.* 2005;67(2):404–419. doi: 10.1111/j.1523-1755.2005.67097.x
40. Wiggins RC. The spectrum of podocytopathies: a unifying view of glomerular diseases. *Kidney Int.* 2007;71(12):1205–1214. doi: 10.1038/sj.ki.5002222
41. Steffes MW, Schmidt D, McCrery R, Basgen JM; International Diabetic Nephropathy Study Group. Glomerular cell number in normal subjects and in type 1 diabetic patients. *Kidney Int.* 2001;59(6):2104–2113. doi: 10.1046/j.1523-1755.2001.00725.x
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(11):1341–1344. doi: 10.1007/s00125005144
43. White KE, Bilous RW; Diabiospies Study Group. Structural alterations to the podocyte are related to proteinuria in type 2 diabetic patients. *Nephrol Dial Transplant.* 2004;19(6):1437–1440. doi: 10.1093/ndt/gfh129
44. Abbate M, Zoja C, Morigi M, Rottoli D, Angioletti S, Tomasoni S, et al. Transforming growth factor-beta1 is up-regulated by podocytes in response to excess intraglomerular passage of proteins: a central pathway in progressive glomerulosclerosis. *Am J Pathol.* 2002;161(6):2179–2193. doi: 10.1016/S0002-9440(10)64495-1
45. Durvasula RV, Petermann AT, Hiromura K, Blonski M, Pippin J, Mundel P, et al. Activation of a local tissue angiotensin system in

- podocytes by mechanical strain. *Kidney Int.* 2004;65(1):30–39. doi: 10.1111/j.1523-1755.2004.00362.x
46. Ichihara A, Kaneshiro Y, Takemitsu T, Sakoda M, Itoh H. The (pro)renin receptor and the kidney. *Semin Nephrol.* 2007;27(5):524–528. doi: 10.1016/j.semnephrol.2007.07.00
 47. Parving HH, Persson F, Lewis JB, Lewis EJ, Hollenberg NK; AVOID Study Investigators. Aliskiren combined with losartan in type 2 diabetes and nephropathy. *N Engl J Med.* 2008 5;358(23):2433–2446. doi: 10.1056/NEJMoa0708379
 48. Ding G, Reddy K, Kapasi AA, Franki N, Gibbons N, Kasinath BS, et al. Angiotensin II induces apoptosis in rat glomerular epithelial cells. *Am J Physiol Renal Physiol.* 2002;283(1):F173–180. doi: 10.1152/ajprenal.00240.2001
 49. Schiffer M, Mundel P, Shaw AS, Böttinger EP. A novel role for the adaptor molecule CD2-associated protein in transforming growth factor-beta-induced apoptosis. *J Biol Chem.* 2004;279(35):37004–37012. doi: 10.1074/jbc.M403534200
 50. Mifsud SA, Allen TJ, Bertram JF, Hulthén UL, Kelly DJ, Cooper ME, et al. Podocyte foot process broadening in experimental diabetic nephropathy: amelioration with renin-angiotensin blockade. *Diabetologia.* 2001;44(7):878–882. doi: 10.1007/s0012501100561
 51. Gross ML, El-Shakmak A, Szabó A, Koch A, Kuhlmann A, Münter K, et al. ACE-inhibitors but not endothelin receptor blockers prevent podocyte loss in early diabetic nephropathy. *Diabetologia.* 2003;46(6):856–868. doi: 10.1007/s00125-003-1106-8
 52. Flannery PJ, Spurney RF. Transactivation of epidermal growth factor receptor by angiotensin II in glomerular podocytes. *Nephron Exp Nephrol.* 2006;103(3):e109–118. doi: 10.1159/000092196
 53. Yard BA, Kahlert S, Engelleiter R, Resch S, Waldherr R, Groffen AJ, et al. Decreased glomerular expression of agrin in diabetic nephropathy and podocytes, cultured in high dglucose medium. *Exp Nephrol.* 2001;9(3):214–222. doi: 10.1159/000052614
 54. Chen S, Lee JS, Iglesias-de la Cruz MC, Wang A, Izquierdo-Lahuerta A, Gandhi NK, 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(7):1320–1328. doi: 10.1093/ndt/gfh837
 55. Wolf G. Free radical production and angiotensin. *Curr Hypertens Rep.* 2000;2(2):167–173. doi: 10.1007/s11906-000-0078-z
 56. Kritz W, LeHir M. Pathways to nephron loss starting from glomerular diseases—insights from animal models. *Kidney Int.* 2005;67(2):404–419. doi: 10.1111/j.1523-1755.2005.67097.x
 57. Böttinger EP. TGF-beta in renal injury and disease. *Semin Nephrol.* 2007;27(3):309–320. doi: 10.1016/j.semnephrol.2007.02.009
 58. Chen S, Jim B, Ziyadeh FN. Diabetic nephropathy and transforming growth factor-beta: transforming our view of glomerulosclerosis and fibrosis buildup. *Semin Nephrol.* 2003;23(6):532–543. doi: 10.1053/S0270-9295(03)00132-3
 59. Leask A, Abraham DJ. TGF-beta signaling and the fibrotic response. *FASEB J.* 2004;18(7):816–827. doi: 10.1096/fj.03-1273rev
 60. Li Y, Kang YS, Dai C, Kiss LP, Wen X, Liu Y. Epithelial-to-mesenchymal transition is a potential pathway leading to podocyte dysfunction and proteinuria. *Am J Pathol.* 2008;172(2):299–308. doi: 10.2353/ajpath.2008.070057
 61. Yamaguchi Y, Iwano M, Suzuki D, Nakatani K, Kimura K, Harada K, et al. Epithelial-mesenchymal transition as a potential explanation for podocyte depletion in diabetic nephropathy. *Am J Kidney Dis.* 2009;54(4):653–664. doi: 10.1053/j.ajkd.2009.05.009
 62. Tufro A, Veron D. VEGF and podocytes in diabetic nephropathy. *Semin Nephrol.* 2012;32(4):385–393. doi: 10.1016/j.semnephrol.2012.06.010
 63. Veron D, Bertuccio CA, Marlier A, Reidy K, Garcia AM, Jimenez J, et al. Podocyte vascular endothelial growth factor (Vegf₁₆₄) overexpression causes severe nodular glomerulosclerosis in a mouse model of type 1 diabetes. *Diabetologia.* 2011;54(5):1227–1241. doi: 10.1007/s00125-010-2034-z
 64. Kim NH, Kim KB, Kim DL, Kim SG, Choi KM, Baik SH, et al. Plasma and urinary vascular endothelial growth factor and diabetic nephropathy in Type 2 diabetes mellitus. *Diabet Med.* 2004;21(6):545–551. doi: 10.1111/j.1464-5491.2004.01200.x
 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(4):e92–e102. doi: 10.1159/000209209
 66. Foster RR, Saleem MA, Mathieson PW, Bates DO, Harper SJ. Vascular endothelial growth factor and nephrin interact and reduce apoptosis in human podocytes. *Am J Physiol Renal Physiol.* 2005;288(1):F48–57. doi: 10.1152/ajprenal.00146.2004
 67. Nakamura T, Ushiyama C, Osada S, Hara M, Shimada N, Koide H. Pioglitazone reduces urinary podocyte excretion in type 2 diabetes patients with microalbuminuria. *Metabolism.* 2001;50(10):1193–1196. doi: 10.1053/meta.2001.26703
 68. Zhang Y, Guan Y. PPAR-gamma agonists and diabetic nephropathy. *Curr Diab Rep.* 2005;5(6):470–475. doi: 10.1007/s11892-005-0057-5
 69. Benigni A, Zoja C, Tomasoni S, Campana M, Corna D, Zanchi C, et al. Transcriptional regulation of nephrin gene by peroxisome proliferator-activated receptor-gamma agonist: molecular mechanism of the antiproteinuric effect of pioglitazone. *J Am Soc Nephrol.* 2006;17(6):1624–1632. doi: 10.1681/ASN.2005090983
 70. Lennon R, Welsh GI, Singh A, Satchell SC, Coward RJ, Tavaré JM, et al. Rosiglitazone enhances glucose uptake in glomerular podocytes using the glucose transporter GLUT1. *Diabetologia.* 2009;52(9):1944–1952. doi: 10.1007/s00125-009-1423-7
 71. Zhang H, Saha J, Byun J, Schin M, Lorenz M, Kennedy RT, 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(4):F1071–1081. doi: 10.1152/ajprenal.90208.2008
 72. Крячкова АА, Савельева СА, Галлямов МГ, Шестакова МВ, Кутырина ИМ. Роль ожирения в поражении почек при метаболическом синдроме. *Нефрология и диализ.* 2010; 12(1): 34–38. [Kryachkova AA, Savelyeva SA, Gallyamov MG, Shestakova MV, Kutyrina IM. The role of obesity in renal injury in patients with metabolic syndrome. *Nefrologiia i dializ.* 2010; 12(1): 34–38.]
 73. Савельева СА, Крячкова АА, Курумова КО, Шамхалова МШ, Кутырина ИМ, Шестакова МВ. Ожирение – фактор риска поражения почек у больных сахарным диабетом 2 типа. *Сахарный диабет.* 2010; (2): 45–49. [Savel'eva SA, Kryachkova AA, Kurumova KO, Shamkhalova MS, Kutyr-

- ina IM, Shestakova MV. Obesity – a risk factor of renal pathology in patients with type 2 diabetes mellitus. *Diabetes mellitus*. 2010;(2):45–49. doi: 10.14341/2072-0351-5673
74. Сагинова ЕА, Северова ММ, Галлямов МГ, Ермаков НВ, Родина АВ, Фомин ВВ, и др. Клиническое значение адипонектинемии в формировании поражения органов-мишеней при метаболическом синдроме, ассоциированном с неалкогольной жировой болезнью печени. *Клиническая нефрология*. 2011;(6):36–41. [Saginova EA, Severova MM, Gallyamov MG, Ermakov NV, Rodina AV, Fomin VV, i dr. Klinicheskoe znachenie adiponektinemii v formirovanii porazheniya organov-misheney pri metabolicheskom sindrome, assotsirovannom s nealkogol'noy zhirovoy boleznyu pecheni. *Klinicheskaja nefrologija*. 2011;(6):36–41.]
75. Sharma K, Ramachandrarao S, Qiu G, Usui HK, Zhu Y, Dunn SR, et al. Adiponectin regulates albuminuria and podocyte function in mice. *J Clin Invest*. 2008;118(5):1645–1656. doi: 10.1172/JCI32691
76. Lee MH, Song HK, Ko GJ, Kang YS, Han SY, Han KH, et al. Angiotensin receptor blockers improve insulin resistance in type 2 diabetic rats by modulating adipose tissue. *Kidney Int*. 2008;74(7):890–900. doi: 10.1038/ki.2008.313
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(7):851–853. doi: 10.1038/ki.2008.391
78. Harvey SJ, Jarad G, Cunningham J, Goldberg S, Schermer B, Harfe BD, et al. Podocyte-specific deletion of *dicer* alters cytoskeletal dynamics and causes glomerular disease. *J Am Soc Nephrol*. 2008;19(11):2150–2158. doi: 10.1681/ASN.2008020233
79. Ho J, Ng KH, Rosen S, Dostal A, Gregory RI, Kreidberg JA. Podocyte-specific loss of functional microRNAs leads to rapid glomerular and tubular injury. *J Am Soc Nephrol*. 2008;19(11):2069–2075. doi: 10.1681/ASN.2008020162
80. Kato M, Zhang J, Wang M, Lanting L, Yuan H, Rossi JJ, et al. MicroRNA-192 in diabetic kidney glomeruli and its function in TGF-beta-induced collagen expression via inhibition of E-box repressors. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2007;104(9):3432–3437. doi: 10.1073/pnas.0611192104

Бобкова Ирина Николаевна

д.м.н., проф. кафедры нефрологии и гемодиализа института профессионального образования ГБОУ ВПО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова, Москва, Российская Федерация
E-mail: irbo.mma@mail.ru

Шестакова Марина Владимировна

член-корр. РАН, директор Института диабета ФГБУ Эндокринологический научный центр, Москва; проф., зав. кафедры эндокринологии и диабетологии педиатрического факультета ГБОУ ВПО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова, Москва, Российская Федерация

Щукина Анна Александровна

аспирант кафедры нефрологии и гемодиализа института профессионального образования ГБОУ ВПО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова, Москва, Российская Федерация