

Новости фундаментальных исследований

И.Р. Ярек-Мартынова, М.В. Шестакова

ФГУ Эндокринологический научный центр Росмедтехнологий, Москва
(директор – член-корр. РАМН Г.А. Мельниченко)

Epithelial-to-Mesenchymal Transition Is a Potential Pathway Leading to Podocyte Dysfunction and Proteinuria

Li Y, Kang YS, Dai C, Kiss LP, Wen X, Liu Y.

Am J Pathol. 2008 Feb;172(2):299-308. Epub 2008 Jan 17.

Дисфункция подоцитов играет ключевую роль в патогенезе протеинурии и гломерулосклероза. Однако механизмы, лежащие в основе дисфункции подоцитов при хронической патологии почек, не ясны. При проверке гипотезы, что после повреждения подоциты могут претерпевать эпителиально-мезенхимальную трансформацию, установлено, что важным звеном в осуществлении этой трансформации может быть трансформирующий фактор роста бета-1, который стимулирует экспрессию Snail – основного фактора транскрипции, инициирующего эпителиально-мезенхимальное превращение. Кроме этого, *in vivo* в подоцитах при диабетической нефропатии обнаруживались такие маркеры мезенхимальной ткани как десмин, фибробласт специфический белок 1, матриксная металлопротеиназа 9.

Pathogenesis of the podocytopathy and proteinuria in diabetic glomerulopathy

Ziyadeh FN, Wolf G.

Curr Diabetes Rev. 2008 Feb;4(1):39-45.

В последние годы утрата протеогликанов на гломерулярной базальной мембране рассматривается как возможный фактор развития альбуминурии. Недавно выполненные исследования раскрывают значение подоцитов, как главной мишени в развитии и прогрессировании диабетической микроальбуминурии. Эндотелиальный сосудистый фактор роста подоцитов, влияющий на проницаемость и ангиогенез, и чья экспрессия возрастает при поражении почек, возможно, также является главным медиатором увеличенной фильтрации белка. Основные клинические проявления подоцитопатии, проявляющиеся альбуминурией и протеинурией, связаны с уменьшением числа подоцитов в результате апоптоза или отслоения, с утолщением базальной мембраны и изменением состава матрикса клетки. Многие из этих событий опосредуются ангиотензином II (АТ II), местное содержание которого прямо коррелирует с уровнем глюкозы, силой механического растяжения и протеинурией. АТ II, в свою очередь, стимулирует выработку подоцитами ростового фактора сосудистого эндотелия, подавляет выработку нефрина и через трансформирующий фактор роста бета-1 приводит к апоптозу подоцитов и ускоряет развитие гломерулосклероза. Фармакологическая блокада АТ II замедляет прогрессирование заболевания существенно больше, чем это можно было бы объяснить снижением АД. Это подчеркивает роль других механизмов, регулируемых АТ II, в развитии и прогрессировании поражения почек при сахарном диабете. Вовлечение подоцитов в патологический процесс является одним из основных проявлений диабетической нефропатии.

Activation of a local renin angiotensin system in podocytes by glucose

Durvasula RV, Shankland SJ.

Am J Physiol Renal Physiol. 2008 Jan 23 [Epub ahead of print].

При изучении гипотезы, что высокий уровень глюкозы активирует местную выработку ангиотензина II (АТ II) в подоцитах, установлено, что гипергликемия приводит к более чем 2-кратному повышению уровня АТ II вследствие активации ренина. В клинических условиях эти данные могут соответствовать повышению активности проренинового рецептора в подоцитах уже на ранних стадиях диабета. Таким образом, активация местной РАС может способствовать нарастающему повреждению подоцитов и диабетической нефропатии.

Прогрессирование диабетической нефропатии с более значительной потерей белка может запускать в тубулярных клетках воспалительный процесс, фиброз и атрофию. Кроме этого, патофизиологические процессы на уровне ультрафильтрационного барьера приводят к повышению секреции в тубулярных клетках различных ростовых факторов, которые могут способствовать дальнейшему ухудшению функции тубулярных клеток. Вследствие высоких местных концентраций АТ II и ростового трансформирующего фактора бета-1 тубулярные клетки могут менять свой фенотип и превращаться в фибробласты.

Protocol of the Long-term Impact of RAS Inhibition on Cardiorenal Out-comes (LIRICO) randomized trial.

Maione A, Nicolucci A, Craig JC, Tognoni G, Moschetta A, Palasciano G, Pugliese G, Procaccini DA, Gesualdo L, Pellegrini F, Strippoli GF; LIRICO study group.

J Nephrol. 2007 Nov-Dec;20(6):646-55.

Активация ренин-ангиотензиновой системы (РАС) почек признана ведущим фактором развития и прогрессирования диабетического гломерулосклероза. Однако ингибиторы АПФ и блокаторы рецепторов ангиотензина II лишь замедляют прогрессирование, но не предотвращают развитие диабетической нефропатии. Среди РАС-независимых механизмов поражения почек ключевую роль играет так называемая рецептор-ассоциированная прорениновая система (РАПС). Эта система активируется двумя путями: связываясь с рецептором, проренин меняет свою конформацию и активируется, стимулируя образование ангиотензина I и ангиотензина II; комплекс проренина с рецептором включает РАС-независимые пострецепторные механизмы, которые посредством активации митоген-активируемых протеинкиназ (МАПК) в клубочках почек способствуют гипертрофии мезангиальных клеток и другим нарушениям, характерным для гломерулосклероза. Представленные экспериментальные данные в условиях стрептозотоцинового диабета показали, что длительная терапия ингибитором АПФ в дозах, достаточных для подавления ангиотензина II, уменьшает биохимические и

морфологические проявления диабетической нефропатии, но не исключает ее развития, тогда как блокатор рецептора пролина полностью предупреждает развитие гломерулосклероза. Это свидетельствует о важной роли РАС в генезе диабетического поражения почек. Проводимое в настоящий момент исследование LIRICO ставит своей целью выявить влияние терапии ингибиторами АПФ и блокаторами рецепторов ангиотензина II на отдаленные сердечно-сосудистые и почечные осложнения у больных с микро- и макроальбуминурией.

Control of glycogen synthase through ADIPOR1-AMPK pathway in renal distal tubules of normal and diabetic rats

Cammisotto PG, Londono I, Gingras D, Bendayan M.

Am J Physiol Renal Physiol. 2008 Feb 6 [Epub ahead of print].

При диабетической нефропатии характерно скопление гликогена в клетках дистальных канальцев, что возможно приводит к их апоптозу. В исследовании Camisotto проводится попытка выяснить, вовлечены ли адипонектин и аденозинмонофосфат-активированная киназа (АМПК) в регуляцию гликогенсинтазы в этих структурах. В изолированных дистальных канальцах при помощи методики Western blots обнаружены рецептор 1 адипонектина (ADIPOR1), субъединицы α_1 и α_2 каталитической АМПК, их фосфорилированные активные формы, а также гликогенсвязывающая АМПК субъединица β_2 . ADIPOR2 не был обнаружен. Экспрессия ADIPOR1, а также субъединиц α_1 , α_2 и β_2 АМПК у крыс с стрептоцизин-индуцированным диабетом была повышена, в то время как уровень фосфорилированной активной формы АМПК был значительно снижен. На внутренней поверхности дистальных отделов тубул и ТАЛ клеток было выявлено наличие рецепторов к адипонектину. Полученные результаты указывают, что в дистальных тубулярных клетках адипонектин посредством ADIPOR1, расположенного на внутренней поверхности, активирует АМПК, что приводит к блокированию гликоген синтазы. Во время гипергликемии этот механизм регуляции нарушается, что может объяснить, по крайней мере частично, накопление больших количеств гликогена.

Plasma concentration of asymmetric dimethylarginine (ADMA) predicts cardiovascular morbidity and mortality in type 1 diabetic patients with diabetic nephropathy.

Lajer M, Tarnow L, Jorsal A, Teerlink T, Parving HH, Rossing P. Diabetes Care. 2007 Dec 27 [Epub ahead of print]

Асимметричный диметиларгинин (АДМА) является эндогенным конкурентным ингибитором NO-синтазы. В концентрации от 3 до 10 мкмоль/л АДМА блокирует эндотелиальный синтез сосудорасширяющей молекулы оксида азота. Наиболее выраженное накопление АДМА в крови происходит при ХПН, поскольку нарушается его экскреция с мочой и метаболизм в почках. Дополнительными факторами, повышающими содержание АДМА в крови, являются гипергликемия, гиперхолестеринемия и гипергомоцистеинемия, которые блокируют почечный фермент, расщепляющий это соединение. Увеличение концентрации АДМА сопровождается выраженной эндотелиальной дисфункцией с нарушением эндотелий-зависимой вазодилатации и развитием вазоспастических реакций. В последние годы стали появляться первые исследования по изучению взаимосвязи между концентрацией АДМА в крови и риском сердечно-сосудистых заболеваний. Одно из таких исследований при СД 1 показало, что повышение содержания АДМА на каждые 0,1 мкмоль/л приводит к увеличению относительного риска коронарной смертности в 1,5 раза после соотнесения больных по полу, возрасту, уровню АД, холестерина, курению и другим факторам риска ИБС. На значение АДМА как неблагоприятного прогностического признака в отношении развития кардиальных осложнений указывается в исследовании, выполненном в Дании. В этом исследовании при наблюдении на протяжении 11 лет за пациентами с СД 1 и нефропатией установлено, что у пациентов с повышенным уровнем АДМА достоверно чаще возникали сердечно-сосудистые осложнения, включая инфаркт миокарда с неблагоприятным исходом. Кроме этого, повышенный уровень АДМА в плазме сопровождался более быстрым снижением скорости клубочковой фильтрации.