

Роль подоцитарной дисфункции в прогрессировании хронического гломерулонефрита

Н.В. ЧЕБОТАРЕВА, И.Н. БОБКОВА, Л.В. ЛЫСЕНКО

ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Россия

Аннотация

В обзоре рассмотрены механизмы повреждения подоцитов, лежащие в основе развития протеинурии и прогрессирования гломерулосклероза при хроническом гломерулонефрите, представлены результаты экспериментальных и клинических исследований по данному вопросу. Описывается, как под действием различных иммунных и неиммунных факторов подоциты формируют стереотипный ответ на повреждение, заключающийся в перестройке актинового цитоскелета, сглаживании ножковых отростков, отшелении подоцитов с гломерулярной базальной мембраны и появлении в моче специфических подоцитарных белков и/или целых клеток (подоцитурия). Массивная подоцитурия при ограниченной пролиферативной способности подоцитов способствует снижению их общей массы в клубочке (подоцитопении) и развитию гломерулосклероза. Авторами описан спектр маркеров подоцитарного повреждения, освещены методы их инвазивной и неинвазивной оценки, проанализирована взаимосвязь их уровня с выраженностью протеинурии и дисфункции почек, рассмотрены перспективы исследования подоцитарных белков в моче для оценки тяжести гломерулярного повреждения, риска развития гломерулосклероза.

Ключевые слова: подоцитурия, нефринурия, подоцитарная дисфункция, подоцитопения, хронический гломерулонефрит.

The role of podocytes dysfunction in chronic glomerulonephritis progression

N.V. CHEBOTAREVA, I.N. BOBKOVA, L.V. LYSENKO

I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia

In the review, the mechanisms of podocytes damage underlying the development of proteinuria and progression of glomerulosclerosis in chronic glomerulonephritis are discussed in detail. The results of experimental and clinical studies are presented. Under the different immune and non-immune factors the podocytes form a stereotyped response to damage consisting in the reorganization of the actin cytoskeleton, foot process effacement, the detachment of podocytes from the glomerular basement membrane, and the appearance of specific podocyte proteins and whole cells (podocyturia) in the urine. Massive podocyturia in a limited proliferative capacity of podocytes leads to reduce their total count in the glomerulus (podocytopenia) and the development of glomerulosclerosis. The authors describe the line of markers of the podocyte injury and invasive and non-invasive methods of their assessment. In addition, the relationship of podocyturia level with proteinuria and renal dysfunction are discussed, the prospects of assessment the podocyte proteins in urine for assessing of glomerular damage severity and glomerulosclerosis risk are examined.

Keywords: podocyturia, nephrinuria, podocyte dysfunction, podocytopenia, chronic glomerulonephritis.

ГБМ – гломерулярная базальная мембрана

ГН – гломерулонефрит

ММТ – матриксные металлопротеиназы

НС – нефротический синдром

ПУ – протеинурия

ХГН – хронический гломерулонефрит

ЭМТ – эпителиально-мезенхимальная трансдифференциация

VEGF – сосудистый эндотелиальный фактор роста

Хронический гломерулонефрит (ХГН) – заболевание, при котором воспаление развивается в клубочках и прогрессирует в результате ограниченных возможностей гломерулярных структур к регенерации. Центральным звеном развития протеинурии (ПУ), выраженность которой по-прежнему рассматривается как клинический эквивалент активности/прогрессирования ХГН, является повреждение подоцита – ключевого компонента фильтрационного барьера [1, 2]. Выполняя важную роль в поддержании структуры и функции почечного клубочка в норме, подоциты имеют первостепенное значение при его повреждении и прогрессировании заболевания почек. В 2002 г. M.R. Pollak объединил группу врожденных заболеваний, протекающих с первичным повреждением подоцитов и нефротическим синдромом (НС), термином «истинные подоцитопатии» [3]. К «истинным подоцитопатиям» относят болезнь минимальных изменений, фокальный сегментарный гломерулосклероз и мембранозную нефропатию. В настоящее время показано, что изменения структуры и функции подоцита выявляются при различных морфологических формах гломе-

рулонефрита (ГН), протекающих с большой ПУ [4]. Стереотипной реакцией подоцита на разнообразные повреждающие факторы (иммунные, гемодинамические, метаболические) является снижение экспрессии структурных белков щелевой диафрагмы, что приводит к изменениям цитоскелета, формы подоцита, нарушению адгезии к гломерулярной базальной мембране (ГБМ) со слущиванием подоцитов в мочевое пространство, в результате чего нарушается барьерная функция гломерулярного фильтра и развивается ПУ [5, 6].

Основные функции подоцитов

Гломерулярный фильтрационный барьер имеет первостепенное значение в ограничении гломерулярной проницаемости, в первую очередь, для альбумина и других белков плазмы крови. Он состоит из базальной мембраны капилляров, монослоя эндотелиальных клеток, выстилающих гломерулярный фильтр изнутри, и слоя подоцитов, которые выстилают гломерулярный фильтр снаружи, со сторо-

ны мочевого пространства [7]. Подоцитами и подоцит-ассоциированными молекулам придают в настоящее время наиболее важное значение в механизмах нарушения проницаемости гломерулярного фильтра и развития ПУ [8]. Помимо формирования фильтрационного барьера, подоциты выполняют ряд других важных функций: участвуют в поддержании структуры капиллярных петель, противодействуют внутрикапиллярному гидростатическому давлению; обеспечивают эндоцитоз фильтрующихся белков и иммуноглобулинов; участвуют в процессах синтеза коллагена IV типа и репарации ГБМ; принимают участие в иммунном ответе путем экспрессии Toll-R4, B7.1 (CD80); обеспечивают нормальную функцию других клеток клубочка (мезангиальных, эндотелиальных) за счет продукции ряда факторов роста, в частности, сосудистого эндотелиального фактора роста (VEGF) [2, 7, 9–11].

Ответ подоцитов на повреждение

Повреждение подоцитов, которое в соответствии с расположением этих клеток снаружи капиллярной стенки ведет к нарушению ГБМ, лежит в основе развития ПУ и НС [12].

Структурными признаками повреждения подоцитов являются утрата ими малых отростков (распластывание ножек), микровиллезная трансформация апикальной поверхности, гипертрофия, эпителиально-мезенхимальная трансдифференциация, апоптоз клетки.

Наиболее ранним признаком подоцитарного повреждения, определяемым только при электронной микроскопии, является *распластывание ножек подоцита*. Этот процесс осуществляется за счет перестройки актинового цитоскелета, перераспределения актиновых микрофиламентов, вследствие чего отростки подоцитов теряют свою форму. В результате распастьвания ножек/отростков подоцитов щелевая диафрагма растягивается, межподоцитарное пространство увеличивается, возникает ПУ. Существует точка зрения, что распастьвание ножек подоцитов является адаптивной реакцией, позволяющей ограничить гломерулярную проницаемость для белка и препятствовать более серьезному повреждению – формированию «оголенных» участков ГБМ [5, 13].

Распастьвание ножек подоцитов происходит в два этапа. На первом этапе отростки подоцитов теряют форму [14]. Происходит потеря щелевой диафрагмы или ее апикальное перемещение. Этот этап является потенциально обратимым, так как в опытах на культуре клеток после прекращения воздействия повреждающего фактора происходит быстрое восстановление формы подоцитов [15]. На втором этапе исчезает субподоцитарное пространство, подоциты тесно прилегают к ГБМ [6]. Это было показано в эксперименте на животных моделях и при ГН у человека, включая болезнь минимальных изменений, мембранозную нефропатию и IgA-нефропатию [16]. На данном этапе наблюдаются полная утрата ножковых отростков подоцитов, их слияние с телом клетки, что приводит к широкому распастьванию подоцита в виде диска, который, покрывая большую площадь оголенной ГБМ, препятствует проникновению белка через гломерулярный фильтр. Однако процесс распастьвания не мо-

жет в полной мере предотвратить проникновение белка через гломерулярный фильтрационный барьер, меняются структура и функции щелевой диафрагмы, что в конечном итоге приводит к появлению ПУ.

При распастьвании подоциты формируют длинные апикальные микроворсинки – процесс, обозначаемый как «*микроворсинчатая трансформация*». Микроворсинки обладают способностью прикрепляться к гломерулярной или париетальной базальной мембране [17]. Их появление может свидетельствовать о попытке поврежденного подоцита найти место прикрепления к ГБМ в других, менее поврежденных зонах. Данный механизм является способом защиты подоцита от его гибели. Распастьвание ножек подоцитов и «микроворсинчатая трансформация» в большинстве случаев предшествуют частичному или полному отслоению клетки от ГБМ.

Одним из ответов подоцитов на действие повреждающих факторов является *гипертрофия*. На начальном этапе повреждения гипертрофия подоцитов носит адаптивный характер, наблюдается активация метаболических процессов, синтеза внутриклеточных белков, но без изменения функции подоцитов. За счет увеличения размера подоциты закрывают близлежащие области повреждения гломерулярного барьера (компенсация утраты клеток) [18, 19]. Но по истечении определенного времени гипертрофия становится маладаптивной, в гипертрофированных клетках наблюдается снижение синтеза подоцитарных белков, происходит реорганизация цитоскелета, что способствует их отслоению от ГБМ и развитию *подоцитурии* [18, 20]. Дальнейшие воздействия на гипертрофированные подоциты активируют в них процессы *апоптоза*. Отсоединившиеся от ГБМ подоциты вследствие нарушения клеточно-матричных взаимосвязей, необходимых для сохранения их жизнеспособности, погибают, хотя было показано, что некоторые слущенные подоциты еще «жизнеспособны» и могут образовывать контакты с другими клетками в культуре [21]. Апоптоз в подоцитах активируют ангиотензин II, трансформирующий фактор роста β_1 , активные кислородные радикалы, отслоение от ГБМ, механическое растяжение, снижение ингибиторов активированных циклических киназ p27 и p21 и др. Антиапоптотическим действием обладают подоцитарные белки (в частности, нефрин), внутриклеточный ингибитор апоптоза Bcl-2, сохраненные клеточно-клеточные контакты, VEGF. VEGF необходим для нормального фосфорилирования белка щелевой диафрагмы нефрина. Так, нарушение фосфорилирования нефрина при дефиците VEGF ослабляет связывание нефрина с подоцитом, приводит к отщеплению экстрацеллюлярной части молекулы нефрина от мембраны подоцита и повышению его экскреции с мочой. Повреждение эндотелия и подоцитов со снижением экспрессии белков щелевой диафрагмы и возникновением ПУ при дефиците VEGF было впервые показано у женщин с преэклампсией [22]. В эксперименте было показано, что создание дефицита VEGF при анти-ГБМ-нефрите приводит к более тяжелому течению с нарушением функции белков щелевой диафрагмы, потере ножек подоцитов и ПУ [23].

Потере подоцитов способствует активация механизмов *эпителиально-мезенхимальной трансдифференциации* (ЭМТ). В эксперименте на животных моделях и в культуре

Сведения об авторах:

Бобкова Ирина Николаевна – д.м.н., проф. каф. внутренних, профессиональных болезней и пульмонологии медико-профилактического факультета

Лысенко Лидия Владимировна – д.м.н., проф. каф. внутренних, профессиональных болезней и пульмонологии медико-профилактического факультета

Контактная информация:

Чеботарева Наталья Викторовна – к.м.н., доц. каф. внутренних, профессиональных болезней и пульмонологии медико-профилактического факультета; тел. +7(905)543-42-50; e-mail: natasha_tcheb@mail.ru; ORCID 0000-0003-2128-8560

эпителиальных клеток показано, что под воздействием главного индуктора ЭМТ – трансформирующего фактора роста 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 [24]. В результате этих процессов подоциты теряют нормальную структуру цитоскелета, клеточную полярность, межклеточные контакты, становятся подвижными, что приводит к их усиленному слущиванию с ГБМ и развитию подоцитирии.

Возможны и механические причины отслоения подоцитов от ГБМ, такие как внутривисочечная гипертензия, гиперфильтрация, которые приводят к растяжению капиллярных петель и увеличению скорости движения ультрафильтрата [25].

М. Нага и соавт. [26–28], используя антитела к подоцитарным белкам подокаликсину, подоцину, нефрину, синаптоподину, выявили подоциты и их фрагменты в моче больных с различными гломерулярными заболеваниями. Выраженность экскреции подоцитов с мочой нарастала параллельно степени ПУ и отражала активность ГН, в то время как у здоровых лиц и пациентов с ремиссией ХГН подоциты в моче определялись в небольшом количестве. Повреждение подоцитов и появление подоцитирии наблюдаются при многих гломерулопатиях (в том числе при фокальном сегментарном гломерулосклерозе, мембранозной нефропатии, мезангиокапиллярном ГН, волчаночном нефрите, IgA-нефропатии), коррелируя с активностью заболевания [29–31]. Полагают, что повреждение подоцитов при ряде форм ХГН, не являющихся истинными подоцитопатиями, может быть результатом воздействия активированной ренин-ангиотензин-альдостероновой системы и реакцией на повышение внутригломерулярного давления. Обсуждается также роль механического воздействия на подоциты в условиях изменения архитектоники клубочка при первичном повреждении мезангиальных клеток. Так, при Thy-1-нефрите изменение формы капиллярных петель за счет повреждения мезангиальных клеток (мезангиолизиса) приводит к протрузии капиллярных петель в мочевое пространство. Подоциты в этом случае подвергаются shear stress (напряжению сдвига), вытягиваются, в них ослабляется связь с ГБМ, активируются процессы апоптоза, таким образом, они становятся более подверженными слущиванию. В повреждении подоцитов не исключена роль активации комплемента и мембраноатакующего комплекса C5b-9 [32].

В результате массивного повреждения подоцитов развивается ПУ, которая является клиническим эквивалентом активности ХГН. Однако исследованиями последних лет показано, что ПУ не всегда в полной мере отражает активность повреждения клубочка, в то время как подоцитирия является, вероятно, более точным маркером этого процесса. Так, в двух экспериментальных моделях гломерулярного повреждения, как первичного (РАN-нефроз), так и вторичного ГН (анти-Thy1.1-нефрит), на ранней стадии было установлено одновременное появление подоцитирии и ПУ. Однако в более поздней стадии экспериментального нефрита отмечалось исчезновение подоцитирии (активного повреждения), в то время как ПУ продолжала персистировать. Авторы полагают, что подоцитирия является более специфичным показателем активного гломерулярного повреждения, чем ПУ, и позволяет выявить различия между хроническим дефектом гломерулярного барьера и активным повреждением почечных клубочков. Следует отметить, что в модели анти-Thy1.1-нефрита первичное повреждение затрагивает мезангиальные клетки клубочка,

однако вторично возникает повреждение подоцитов с развитием ПУ [33, 34].

Одной из стереотипных реакций подоцита на повреждение (воздействие гемодинамических или провоспалительных факторов) считается появление в моче разных структурно-функциональных белков подоцитов и белков щелевой диафрагмы (нефрина, подоцина и др.). Нефрин, с одной стороны, формирует связи с актиновыми волокнами цитоскелета подоцитарной клетки, а с другой – молекулы нефрина, взаимодействуя между собой, образуют межподоцитарную щелевую диафрагму. В эксперименте было убедительно показано, что повышение уровня нефрина в моче (**нефринурия**) при НС является следствием повреждения подоцитов и тесно связанной с ними щелевой диафрагмы [35], и впервые было продемонстрировано значение нефринирии как важного условия развития ПУ [36]. В исследовании Р. Luimula и соавт. [37] на модели РАN-нефроза у крыс показано повышение экскреции нефрина с мочой на пике ПУ. В экспериментальной модели мембранозной нефропатии (Хеймановский нефрит) внедрение в мембрану подоцитов компонентов комплемента (C5b-9) приводило к повреждению F-актина и отщеплению молекулы нефрина от подоцита с последующей экскрецией с мочой [38].

В клинических исследованиях у больных активными формами ХГН выявлена повышенная экскреция с мочой нефрина [4, 8, 39], а в ткани почки больных нефропатиями с ПУ, независимо от их морфологической формы, – уменьшение экспрессии нефрина [37, 40–42]. При электронной иммуномикроскопии ткани почки у пациентов еще до развития ПУ обнаруживались участки разрушения щелевой диафрагмы, соответствующие областям сниженной экспрессии нефрина. При далеко зашедшем процессе в случае развития высокой ПУ количество этих участков значительно увеличивается, причем они характеризуются неравномерным распределением и чередуются с абсолютно сохраненными областями щелевой диафрагмы [43].

В наших более ранних работах показано, что у больных ХГН, клинически протекающим преимущественно с ПУ и нефротическим синдромом, независимо от морфологического варианта нефрита, выявляется повреждение подоцитов, сопровождающееся подоцитирией и экскрецией с мочой структурного белка щелевой диафрагмы – нефрина. Выраженность этих изменений зависела от уровня ПУ, выраженности НС, наличия дисфункции почек [44]. У больных с массивной ПУ и НС отмечалось уменьшение количества подоцитов в клубочках почек – подоцитопения, коррелирующая с величиной подоцитирии и выраженностью почечной дисфункции [45]. В исследовании Я.Г. Пролетова и соавт. [46] снижение уровня ПУ и нефринирии в динамике наблюдалось после успешного лечения больных циклоспорином. Влияние подоцитарной дисфункции на характер течения ХГН наглядно прослеживалось при анализе эффекта иммуносупрессивной терапии: у больных с высоким исходным уровнем нефринирии и подоцитирии ответ на терапию был значительно хуже [46].

Участие подоцитов в механизмах формирования нефросклероза

Накоплены экспериментальные и клинические данные, свидетельствующие о том, что число подоцитов в клубочке является важной детерминантой развития гломерулосклероза; показано, что прогрессирующие формы ХГН сопровождаются **подоцитопенией** [47].

В условиях нормального развития ткани почки закладывается большое количество нефронов, которое превы-

шает достаточное для функционирования почки количество. Это способствует адаптации почки к повышающимся потребностям в условиях растущего организма и у взрослого человека [48, 49]. После 60 лет количество нефронов сокращается на 50%, и в этом случае исходная олигонефрония является одной из ведущих причин формирования почечной недостаточности при заболеваниях почек. Но даже в условиях нормального количества нефронов при рождении важное значение в развитии почечной недостаточности имеет потеря подоцитов при первичных и вторичных гломерулопатиях. Общее количество подоцитов в клубочке определяется балансом процессов их пролиферации и потери.

Зрелые подоциты – высокодифференцированные клетки, практически не делящиеся, с малым пролиферативным потенциалом. В настоящее время благодаря достижениям экспериментальной нефрологии и современным клеточным технологиям убедительно показано, что потеря подоцитов может быть отчасти возмещена благодаря стволовым клеткам – предшественникам подоцитов, которые локализуются на мочевом полюсе клубочка в области соединения гломерулярного и канальцевого эпителия и вдоль боуеновой капсулы [50]. Клетки-предшественники могут мигрировать на оголенные участки ГБМ, что было показано в некоторых экспериментальных моделях ХГН. Также было установлено, что париетальные эпителиальные клетки капсулы Боуена экспрессируют маркеры стволовой клетки CD24 и CD133. По мере приближения к сосудистому полюсу клубочка они постепенно теряют эти маркеры, приобретают подоцитарные маркеры и дифференцируются в зрелые подоциты. Предположительно, другим источником обновления подоцитов в клубочке могут являться стволовые клетки костного мозга [51]. Однако работ, подтверждающих это предположение в клинических условиях у человека, нет. Отсутствуют также данные и о том, что в клубочке человека существуют условия для запрограммированной миграции клеток-предшественников в «оголенные» области ГБМ в норме или при потере подоцитов. Наконец, постоянное движение ультрафильтра в боуеновом пространстве также препятствует прикреплению и делению этих клеток. Таким образом, подоциты как высокодифференцированные клетки не способны к пролиферации и замещению, поэтому прогрессирующая потеря этих клеток в клубочке почки влечет за собой оголение ГБМ и запускает процессы гломерулосклероза [1, 52].

Важным механизмом потери подоцитов является активация процесса *апоптоза*, способствующего отслоению подоцитов от ГБМ и экскреции в мочевое пространство [53, 54]. Обсуждаются также процессы *маладаптивной гипертрофии* подоцитов и ЭМТ, которые уменьшают адгезивные свойства клетки и способствуют слущиванию подоцитов [55–57]. Так, в культуре клеток показано, что реакцией подоцита на механическое растяжение является гипертрофия, в частности, за счет активации ингибиторов клеточного цикла [58]. В этом случае достаточно часто наблюдается деление ядра, в то время как полного деления клетки не происходит, доказательством чему служит появление двуядерных и многоядерных подоцитов [59]. Параллельно гипертрофии подоцитов наблюдается снижение адгезивных свойств клеток, отделение их от ГБМ и слущивание в мочу [60].

Потере подоцитов способствует активация механизмов *эпителиально-мезенхимальной трансдифференциации*. В процессе ЭМТ происходят дедифференциация подоцитов и приобретение ими маркеров мезенхимальных клеток, в том числе экспрессия матриксных металлопротеиназ

(ММП) [61]. ММП-2 и ММП-9 локализуются в зонах ЭМТ, индуцируя появление миофибробластов [62, 63]. Повышение экспрессии ММП стимулирует разрушение ГБМ, а также миграцию клеток, подвергшихся трансформации в миофибробласты [64]. Подобно фибробластам, трансдифференцированные подоциты приобретают способность продуцировать матриксные белки (фибронектин, коллаген и др.), ускоряя таким образом формирование гломерулосклероза.

Уменьшение числа подоцитов приводит к «оголению» отдельных участков ГБМ, потере формы капиллярных петель с образованием локальных выпячиваний базальной мембраны. При контакте этих «выбуханий» с париетальными клетками клубочка формируются синехии между капиллярными петлями и боуеновой капсулой клубочка, что является пусковым механизмом для начала склерозирования клубочков [65]. Показано, что потери подоцитов в клубочке до 20% сопровождаются мезангиальной экспансией, 20–40% – образованием синехий с капсулой, при потере 40–60% подоцитов развивается гломерулосклероз, выраженное истощение подоцитов >60% приводит к глобальному гломерулосклерозу. Критическое снижение количества подоцитов в клубочках является основным фактором прогрессирования гломерулосклероза и снижения скорости клубочковой фильтрации [47].

Перспективы неинвазивной оценки подоцитарного повреждения

Учитывая важную роль повреждения подоцитов в развитии ПУ и прогрессировании гломерулосклероза, в последние годы значительно возрос интерес к «мочевым» биомаркерам, количественное определение которых позволяет неинвазивно мониторировать выраженность структурно-функциональных нарушений подоцитов. Для определения выраженности повреждения гломерулярного фильтра у больных с различными формами ГН в настоящее время применяются разные методы – создание культуры клеток для определения в моче «жизнеспособных» подоцитов и подоцитов в состоянии апоптоза, оценка иммуноферментным методом уровня структурных белков подоцитов и щелевой диафрагмы (нефрина, подоцина, синаптоподина, подокаликсина и др.), цитофлуометрия в мочевом осадке меченных антителами к подокаликсину подоцитов, а также иммуноблоттинг мочи для выявления мРНК этих белков [61, 66].

В последние годы получены данные о том, что большинство применяемых в лечении ГН иммуносупрессивных препаратов помимо системного действия оказывают влияние непосредственно на подоцит, именно этот механизм является определяющим в уменьшении ПУ и купировании НС [67, 68]. Таким образом, перспективным направлением является разработка препаратов таргетного действия, направленного на восстановление структуры и функции подоцита.

Заключение

Таким образом, структурно-функциональные нарушения подоцитов (подоцитопатия), ранее считавшиеся специфическим признаком болезни минимальных изменений, мембранозной нефропатии и фокального сегментарного гломерулосклероза, встречаются при различных вариантах ХГН, протекающих с ПУ и НС.

Несмотря на то что протениурические формы гломерулярного поражения почек различаются по этиологии, пато-

генезу и клиническому течению, их объединяет наличие общего фенотипа повреждения подоцитов: изменение структуры и апикальное перемещение межподоцитарной щелевой диафрагмы, реорганизация актинового цитоскелета подоцитов с развитием эффекта сглаживания ножковых отростков, отслойка подоцитов от ГБМ с появлением их в моче (подоцитурия) и последующим уменьшением их количества в клубочке (подоцитопения).

Изменения подоцитов, ассоциированные с иммунными и гемодинамическими нарушениями при ХГН, могут предшествовать развитию большой ПУ, а их нарастание тесно

связано с морфологическими и клиническими проявлениями прогрессирования ХГН.

В настоящее время появились доступные методы неинвазивной оценки подоцитарного повреждения с помощью мочевых тестов. Определение подоцитурии и уровня экскреции с мочой подоцитарных белков (нефрина, подоцина и др.) представляются перспективным для определения тяжести гломерулярного повреждения, оценки риска развития гломерулосклероза и прогнозирования эффективности терапии ХГН.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Shankland SJ. The podocyte's response to injury: role in proteinuria and glomerulosclerosis. *Kidney Int.* 2006;69:2131-47. doi:10.1038/sj.ki.5000410
- Pavenstadt H, Kriz W, Kretzler M. Cell biology of the glomerular podocyte. *Physiol Rev.* 2003;83:253-307. doi: 10.1152/physrev.00020.2002
- Pollak MR. Inherited Podocytopathies: FSGS and Nephrotic Syndrome from a Genetic Viewpoint. *J Am Soc Nephrol.* 2002;13:3016-23. doi: 10.1097/01.ASN.0000039569.34360.5E
- Koop K, Eikmans M, Baelde HJ, Kawachi H, de Heer E, Paul LC, Bruijn JA. Expression of podocyte-associated molecules in acquired human kidney diseases. *J Am Soc Nephrol.* 2003;14:2063-71. doi: 10.1097/01.ASN.0000078803.53165.C9
- Patrakka J, Tryggvason K. New insights into the role of podocytes in proteinuria. *Nat Rev Nephrol.* 2009;5:463-8. doi:10.1038/nrneph.2009.108
- Kriz W, Shirato I, Nagata M, Le Hir M, Lemley KV. The podocyte's response to stress: The enigma of foot process effacement. *Am J Physiol Renal Physiol.* 2013;304:333-47. doi: 10.1152/ajprenal.00478.2012
- Neal CR. Podocytes: What's under yours? (Podocytes and foot processes and how they change in nephropathy). *Front Endocrinol.* 23 February 2015. Available from: <https://doi.org/10.3389/fendo.2015.00009>
- Huber TB, Bensing T. The slit diaphragm: a signaling platform to regulate podocyte function. *Curr Opin Nephrol Hypertens.* 2005;14 (3):211-6.
- Trimarchi H. Podocyturia: what is in a name? *J Transl Int Med.* 2015;3(2):51-6. doi: 10.1515/jtım-2015-0003
- Barisoni L, Schnaper HW, Kopp JB. A Proposed Taxonomy for the Podocytopathies: A Reassessment of the Primary Nephrotic Diseases. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2007;2:529-42. doi: 10.2215/CJN.04121206
- Greka A, Mundel P. Cell biology and pathology of podocytes. *Ann Rev Physiol.* 2012;74:299-323. doi: 10.1146/annurev-physiol-020911-153238
- Couser WG. Basic and translational concepts of immune-mediated glomerular diseases. *J Am Soc Nephrol.* 2012;23:381-99. doi: 10.1681/ASN.2011030304
- Jefferson JA, Shankland SJ, Pichler RH. Proteinuria in diabetic kidney disease: A mechanistic viewpoint. *Kidney Int.* 2008;74:22-36. doi: 10.1038/ki.2008.128
- George B, Verma R, Soofi A, Garg P, Zhang J, Park TJ, Giardino L, Ryzhova L, Johnstone D, Wong H, Nihalani D, Salant D, Hanks S, Curran T, Rastaldi M, Holzman L. Crk1/2-dependent signaling is necessary for podocyte foot process spreading in mouse models of glomerular disease. *J Clin Invest.* 2012;122:674-92. doi: 10.1172/JCI160070
- Reiser J, von Gersdorff G, Loos M, Oh J, Asanuma K, Giardino L, Rastaldi M, Calvaresi N, Watanabe H, Schwarz K, Faul C, Kretzler M, Davidson A, Sugimoto H, Kalluri R, Sharpe A, Kreidberg J, Mundel P. Induction of B7-1 in podocytes is associated with nephrotic syndrome. *J Clin Invest.* 2004;113:1390-7. doi: 10.1172/JCI20402
- Shirato I. Podocyte process effacement in vivo. *Microsc Res Tech.* 2002;57:241-6. doi: 10.1002/jemt.10082
- Le Hir M, Keller C, Eschmann V, Hähnel B, Hosser H, Kriz W. Podocyte bridges between the tuft and Bowman's capsule: an early event in experimental crescentic glomerulonephritis. *J Am Soc Nephrol.* 2001;12:2060-71.
- Nagata M. Podocyte injury and its consequences. *Kidney Int.* 2016 Jun; 89(6):1221-30. doi: 10.1016/j.kint.2016.01.012
- Neal C, Crook H, Bell E, Harper S, Bates D. Three-dimensional reconstruction of glomeruli by electron microscopy reveals a distinct restrictive urinary subpodocyte space. *J Am Soc Nephrol.* 2005;16:1223-35. doi: 10.1681/ASN.2004100822
- Liapis H, Romagnani P, Anders HJ. New insights into the pathology of podocyte loss: mitotic catastrophe. *Am J Pathol.* 2013;183:1364-74. doi: 10.1016/j.ajpath.2013.06.033
- 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):40-8. doi: 10.1152/ajprenal.00404.2002
- Garovic VD, Wagner SJ, Petrovic LM, Gray CE, Hall P, Sugimoto H, Kalluri R, Grande JP. Glomerular expression of nephrin and synaptopodin but not podocin is decreased in kidney sections from women with preeclampsia. *Nephrol Dial Transplant.* 2007;22:1136-43. doi: 10.1093/ndt/gfl711
- Hara A, Wada T, Furuchi K, Sakai N, Kawachi H, Shimizu F, Shibuya M, Matsushima K, Yokoyama H, Egashira K, Kaneko S. Blockade of VEGF accelerates proteinuria via decrease in nephrin expression in rat crescentic glomerulonephritis. *Kidney Int.* 2006;69(11):1986-95. doi: 10.1038/sj.ki.5000439
- Liu Y. New insights into epithelial-mesenchymal transition contribute in kidney fibrosis. *J Am Soc Nephrol.* 2010;21:212-22. doi: 10.1681/ASN.2008121226
- Kriz W, Lemley K. A potential role for mechanical forces in the detachment of podocytes and the progression of CKD. *J Am Soc Nephrol.* 2015;26:258-69. doi: 10.1681/ASN.2014030278
- Hara M, Yanagihara T, Kihara I. Urinary podocytes in primary focal segmental glomerulosclerosis. *Nephron.* 2001;89:342-7. doi: 10.1159/000046097
- Hara M, Yanagihara T, Kihara I, Higashi K, Fujimoto K, Kajita T. Apical cell membranes are shed into urine from injured podocytes: A novel phenomenon of podocyte injury. *J Am Soc Nephrol.* 2005;16:408-16. doi: 10.1681/ASN.2004070564
- Hara M, Yanagihara T, Kihara I. Cumulative excretion of urinary podocytes reflects disease progression in IgA nephropathy and Schönlein-Henoch purpura nephritis. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2007;2:231-8. doi: 10.2215/CJN.01470506
- Sato Y, Wharram BL, Lee SK, Wickman L, Goyal M, Venkatarreddy M, et al. Urine podocyte mRNAs mark progression of renal disease. *J Am Soc Nephrol.* 2009;20:1041-52. doi: 10.1681/ASN.2007121328
- Nakamura T, Ushiyama C, Suzuki S, Hara M, Shimada N, Sekizuka K, et al. Urinary podocytes for the assessment of disease activity in lupus nephritis. *Am J Med Sci.* 2000;320:112-6. doi: 10.1097/00000441-200008000-00009
- Mansur JB, Sabino AR, Nishida SK, Kirsztajn GM. Is there a role for urinary podocyte excretion assessment in lupus nephritis? *Ren Fail.* 2016;38(4):643-7. doi: 10.3109/0886022X.2016.1150099
- Xu L, Yang H-C, Hao C-M, Lin S-T, Gu Y, Ma J. Podocyte number predicts progression of proteinuria in IgA nephropathy. *Modern Pathology.* 2010;23:1241-50. doi: 10.1038/modpathol.2010.110

33. Morioka Y, Koike H, Ikezumi Y, Ito Y, Oyanagi A, Gejyo F, Shimizu F, Kawachi H. Podocyte exacerbate mesangial proliferative glomerulonephritis. *Kidney Int.* 2001;60(6):2192-204. doi: 10.1046/j.1523-1755.2001.00047.x
34. Yu D, Petermann A, Kunter U, Rong S, Shankland SJ, Floege J. Urinary podocyte loss is a more specific marker of ongoing glomerular damage than proteinuria. *J Am Soc Nephrol.* 2005;16:1733-41. doi: 10.1681/ASN.2005020159
35. Doublier S, Ruotsalainen V, Salvidio G, Lupia E, Biancone L, Conaldi PG, Reponen P, Tryggvason K, Camussi G. Nephlin redistribution on podocytes is a potential mechanism for proteinuria in patients with primary acquired nephritic syndrome. *Am J Pathol.* 2001;158(5):1723-31. doi: 10.1016/S0002-9440(10)64128-4
36. Yuan H, Takeuchi E, Taylor GA, McLaughlin M, Brown D, Salant DJ. Nephlin dissociates from actin, and its expression is reduced in early experimental membranous nephropathy. *J Am Soc Nephrol.* 2002;13:946-56.
37. Luimula P, Aaltonen P, Ahola H, Palmén T, Holthofer H. Alternatively spliced nephrin in experimental glomerular disease of the rat. *Pediatr Res.* 2000;48:759-62. doi: 10.1203/00006450-200012000-00010
38. Nakatsue T, Koike H, Han GD, Suzuki K, Miyauchi N, Yuan H, Salant DJ, Gejyo F, Shimizu F, Kawachi H. Nephlin and podocin dissociate at the onset of proteinuria in experimental membranous nephropathy. *Kidney Int.* 2005;67:2239-53. doi: 10.1111/j.1523-1755.2005.00328.x
39. Benzing T. Signaling at the slit diaphragm. *J Am Soc Nephrol.* 2004;15:1382-91. doi: 10.1097/01.ASN.0000130167.30769.55
40. Gadliardini E, Benigni A, Tomasoni S, Abbate M, Kalluri R, Remuzzi G. Targeted downregulation of extracellular nephrin in human IgA nephropathy. *Am J Nephrol.* 2003;23:277-86. doi: 10.1159/000072281
41. Patrakka J, Ruotsalainen V, Ketola I, Holmberg C, Heikinheimo M, Tryggvason K, Jalanko H. Expression of nephrin in pediatric kidney diseases. *J Am Soc Nephrol.* 2001;12:289-96.
42. Яркова Н.А. Непфрин – ранний маркер повреждения почек при сахарном диабете 2-го типа. *Лабораторная диагностика.* 2017;2(47):101-3 [Yarkova NA. Nephlin is an early marker of kidney damage in type 2 diabetes mellitus. *Laboratornaya Diagnostika.* 2017;2(47):101-3 (In Russ.)]. doi: 10.21145/2499-9954-2017-2-101-103
43. Huh W, Kim DJ, Kim M-K, Kim YG, Oh H-Y, Ruotsalainen V, Tryggvason K. Expression of nephrin in acquired human glomerular disease. *Nephrol Dial Transplant.* 2002;17:478-84 doi: 10.1093/ndt/17.3.478
44. Чеботарева Н.В., Бобкова И.Н., Козловская Л.В. Непфринурия как показатель структурно-функциональных нарушений гломерулярного фильтра у больных протеинурическими формами нефрита. *Клиническая нефрология.* 2010;(4):45-51 [Chebotareva IN, Bobkova LV, Kozlovskaya LV. Nephlinuria as a marker of structure-functional glomerular dysfunction in patients with proteinuric glomerulonephritis forms. *Klinicheskaya Nefrologiya = Clinical Nephrology.* 2010;(4):45-51 (In Russ.)].
45. Чеботарева Н.В., Бобкова И.Н., Непринцева Н.В., Козловская Л.В., Малкандуева З.Т. Мочевые биомаркеры подоцитарного повреждения, значение для оценки течения и прогноза хронического гломерулонефрита. *Терапевтический архив.* 2015;(6):34-9 [Chebotareva NV, Bobkova IN, Nprintseva NV, Kozlovskaya LV, Malkandueva ZT. Urinary biomarkers for podocyte injury: Significance for evaluating the course and prognosis of chronic glomerulonephritis. *Terapevticheskiy Arkhiv.* 2015;(6):34-9 (In Russ.)]. doi: 10.17116/terarkh.201587634-39
46. Proletov I, Galkina O, Bogdanova E, Zubina I, Sipovskii V, Smirnov A. Clinical significance of podocyte injury markers evaluation in patients with primary glomerulopathies. *Nephrol Dial Transplant.* 2014;29:iii193.
47. Kriz W, Greitz N, Lemley KV. Progression of glomerular diseases: is the podocyte the culprit? *Kidney Int.* 1998;54:687-97. doi: 10.1046/j.1523-1755.1998.00044.x
48. Luyckx VA, Brenner BM. The clinical importance of nephron mass. *J Am Soc Nephrol.* 2010;21:898-910. doi: 10.1681/ASN.2009121248
49. Romagnani P, Lasagni L, Remuzzi G. Renal progenitors: An evolutionary conserved strategy for kidney regeneration. *Nat Rev Nephrol.* 2013;9:137-46. doi: 10.1038/nrneph.2012.290
50. Angelotti ML, Ronconi E, Ballerini L, Peired A, Mazzinghi B, Sagrinati C, et al. Characterization of renal progenitors committed toward the tubular lineage and their regenerative potential in renal tubular injury. *Stem Cells.* 2012;30:1714-25. doi: 10.1002/stem.1130
51. Ronconi E, Sagrinati C, Angelotti ML, Lazzeri E, Mazzinghi B, et al. Regeneration of glomerular podocytes by human renal progenitors. *J Am Soc Nephrol.* 2009;20(2):322-32. doi: 10.1681/asn.2008070709
52. Pavenstadt H. Roles of the podocyte in glomerular function. *Am J Physiol.* 2000;278:173-9. doi: 10.1152/ajprenal.2000.278.2.F173
53. Schiffer M, Bitzer M, Roberts IS. Apoptosis in podocytes induced by TGF-beta and Smad7. *J Clin Invest.* 2001;108:807-16. doi: 10.1172/JCI12367
54. Kim YH, Goyal M, Kurnit D. Podocyte depletion and glomerulosclerosis have a direct relationship in the PAN-treated rat. *Kidney Int.* 2001;60:957-68. doi: 10.1046/j.1523-1755.2001.060003957.x
55. Yamaguchi Y, Iwano M, Suzuki D. Epithelial-mesenchymal transition as a potential explanation for podocyte depletion in diabetic nephropathy. *Am J Kidney Dis.* 2009;54:653-64. doi: 10.1053/j.ajkd.2009.05.009
56. Miyauchi M, Toyoda M, Kobayashi K. Hypertrophy and loss of podocytes in diabetic nephropathy. *Intern Med.* 2009;48:1615-20. doi: 10.2169/internalmedicine.48.2137
57. Reidy K, Susztak K. Epithelial-mesenchymal transition and podocyte loss in diabetic kidney disease. *Am J Kidney Dis.* 2009;54:590-3. doi: 10.1053/j.ajkd.2009.07.003
58. Petermann AT, Pippin J, Durvasula R, Pichler R, Hiromuda K, Monkawa T, Couser WG, Shankland SJ. Mechanical stretch induces podocyte hypertrophy in vitro. *Kidney Int.* 2005;67(1):157-66. doi: 10.1111/j.1523-1755.2005.00066.x
59. Petermann A, Floege J. Podocyte damage resulting in podocyturia: a potential diagnostic marker to assess glomerular disease activity. *Nephron Clin Pract.* 2007;106(2):61-6. doi: 10.1159/000101799
60. Colucci G, Floege J, Schena FP. The urinary sediment beyond light microscopic examination. *Nephrol Dial Transplant.* 2006;21(6):1482-5. doi: 10.1093/ndt/gfl223
61. 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
62. Cheng S, Lovett DH, Gelatinase A. (MMP-2) is necessary and sufficient for renal tubular cell epithelial-mesenchymal transformation. *Am J Pathol.* 2003;162:1937-49. doi: 10.1016/S0002-9440(10)64327-1
63. Tan TK, Zheng G, Hsu TT, Wang Y, Lee VW, Tian X, Wang Y, Cao Q, Wang Y, Harris DC. Macrophage matrix metalloproteinase-9 mediates epithelial-mesenchymal transition in vitro in murine renal tubular cells. *Am J Pathol.* 2010;176:1256-70. doi: 10.2353/ajpath.2010.090188
64. Cheng S, Pollock AS, Mahimkar R, Olson JL, Lovett DH. Matrix metalloproteinase 2 and basement membrane integrity: a unifying mechanism for progressive renal injury. *FASEB J.* 2006;20:1898-900. doi: 10.1096/fj.06-5898fj
65. Lemley KV, Lafayette A, Safai G, Derby G, Blouch K, Squarer A, Myers BD. Podocytopenia and disease severity in IgA nephropathy. *Kidney Int.* 2002;61:1475-85. doi: 10.1046/j.1523-1755.2002.00269.x
66. Patari A, Forsblom C, Havana M, et al. Nephlinuria in diabetic nephropathy of type 1 diabetes. *Diabetes.* 2003;52:2969-74. doi: 10.2337/diabetes.52.12.2969
67. Mallipattu SK, He JC. The podocyte as a direct target for treatment of glomerular disease? *Am J Physiol Renal Physiol.* 2016;311(1):F46-F51. doi: 10.1152/ajprenal.00184.2016
68. Müller-Deile J, Schiffer M. Podocytes from the diagnostic and therapeutic point of view. *Pflugers Arch.* 2017;469(7-8):1007-15. doi: 10.1007/s00424-017-1993-z

Поступила 29.01.2018