



УДК 616.61:616.379-008.64-092:611.018.7

THE CONTEMPORARY NOTIONS ABOUT PATHOGENETIC ROLE OF PODOCYTES IN DEVELOPMENT AND PROGRESSION OF DIABETIC NEPHROPATHY. THE REVIEW**СУЧАСНІ УЯВЛЕННЯ ПРО ПАТОГЕНЕТИЧНУ РОЛЬ ПОДОЦИТІВ У РОЗВИТКУ І ПРОГРЕСУВАННІ ДІАБЕТИЧНОЇ НЕФРОПАТІЇ. ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ****Chernyshov V.A. / Чернишов В.А.***DM, PhD. / д.мед.н.**L.T.Malaya Therapy National Institute of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine, Kharkiv, Lubov Malaya's Avenue, 2-a, 61039**ДУ «Національний інститут терапії ім. Л.Т. Малої НАМН України», Харків, проспект Любові Малої, 2-а, 61039***Bogun L.V. / Богун Л.В.***s.m.s., as.prof. / к.мед.н., доц.**ORCID ID: 0000-0002-7993-3772**V. N. Karazin Kharkiv National University, Kharkiv, Svobody Sq. 4, 61022**Харківський національний університет імені В.Н. Каразіна, Харків, пл. Свободи 4, 61022*

Анотація. В оглядовій статті надано сучасні дані експериментальних і клінічних досліджень стосовно участі подоцитів в патогенезі діабетичної нефропатії (ДН). В ній упевнено підтверджено участь подоцитів в механізмах розвитку ДН. Детально висвітлено структурні й функціональні порушення в подоцитах, які асоціюються з метаболічними, ендокринними і гемодинамічними розладами при цукровому діабеті (ЦД). Наведено дані, які свідчать, що ці порушення спостерігаються вже на ранніх етапах формування ДН, передуючи розвитку клінічно значимої альбумінурії. Обговорюються результати досліджень, які доводять, що наростання ознак подоцитопатії тісно пов'язано з морфологічними і клінічними проявами прогресування ДН. Наголошується на сучасні доступні методи неінвазивної оцінки подоцитарного пошкодження за допомогою сечових тестів (визначення нефринурії, подоцитурії) та їх використання для ранньої діагностики, моніторингу перебігу й оцінки ризику прогресування ДН. Підкреслюється, що розкриття механізмів реалізації подоцитарного пошкодження при ЦД розширює показання для використання вже відомих засобів нефропротекції зокрема, з метою усунення несприятливих ефектів активованої ренін-ангіотензин-альдостеронової системи на подоцити. Обговорюються перспективні нові підходи до гальмування ДН шляхом цілеспрямованого впливу на окремі медіатори й сигнальні шляхи подоцитарної дисфункції (VEGF, TGF- β 1, PPAR γ , адипокіни та ін.), які дозволять запобігти виникненню гломерулосклерозу. В контексті мітохондріальної дисфункції як ключової ланки патогенезу пошкодження подоцитів при ДН, обговорюються лікарські засоби з позитивним впливом на функціональний стан мітохондрій та їхня роль в корекції подоцитарної дисфункції. Наголошується, що сьогодні потрібні дослідження по вивченню механізмів впливу окремих лікарських засобів (антагоністів рецепторів до ендотеліну (типу А), інгібіторів натрій залежного котранспортеру глюкози 2) на функціональний стан мітохондрій в подоцитах, уражених ЦД. Повідомляється про патогенетичне значення епігенетичних пошкоджень дезоксирибонуклеїнової кислоти (ДНК) при ЦД та його ускладненнях. Наголошується на епігенетичні зміни в подоцитах, які безпосередньо асоціюються з хронічною хворобою нирок, в тому числі з ДН. Розглядаються пошкодження ДНК, особливо її метилування в подоцитах, які є важливими не тільки в оцінці ренального прогнозу, але й в розробці цільових терапевтичних втручань, спрямованих на гальмування подальшого прогресування ДН і гломерулосклерозу.



Ключові слова: діабетична нефропатія, подоцити, подоцитопатія, протеїнурія, мітохондріальна дисфункція, епігенетичні пошкодження, гломерулосклероз, нефропротекція.

Вступ.

Добре відомо, що найбільша небезпека цукрового діабету (ЦД) пов'язана з його судинними ускладненнями, серед яких діабетична нефропатія (ДН), що розвивається у 30-40% пацієнтів з ЦД 1 і 2 типу, займає провідні позиції серед причин термінальної хронічної ниркової недостатності (ХНН). Остання є основною причиною смертності серед хворих на ЦД 1 типу, а у осіб з ЦД 2 типу вона посідає друге місце після серцево-судинних захворювань (ССЗ) [26].

З урахуванням прогресуючого перебігу ДН і обмеження спроможностей її лікування особливо на клінічно явних стадіях ХНН, особливу актуальність надбає раннє виявлення ДН на етапі ще потенційно зворотних змін в нирках та своєчасний початок нефропротекції. Найбільш поширеним методом ранньої діагностики ДН є виявлення мікроальбумінурії (МАУ). Однак цей тест не можна вважати інформативним для доклінічної діагностики, оскільки початкові структурні й функціональні порушення в нирках виникають задовго до підвищення екскреції альбуміну з сечею. Більш того, МАУ може виявлятися при багатьох патологічних станах, в тому числі при ССЗ, супутніх до ЦД і часто ускладнюючих його клінічний перебіг. Сьогодні отримано упевнені дані про те, що МАУ є мало інформативною не тільки як ранній маркер розвитку ДН, але й як предиктор її прогресування [17]. Звідси виникає проблема пошуку маркерів, які є інформативними для ранньої діагностики, моніторингу перебігу й оцінки прогнозу ДН.

Сучасні досягнення молекулярної медицини й експериментальної нефрології дозволяють сьогодні розширити уявлення про механізми, які призводять до виникнення МАУ і протеїнурії (ПУ). Ключова роль в цих процесах відводиться сьогодні подоцитах – основним компонентам щільної діафрагми (ЩД) клубочків нирок [4]. На сучасному етапі предметом пильної уваги діабетологів і нефрологів є вивчення механізмів пошкодження подоцитів та їх участі в патогенезі ДН, уточнення взаємозв'язку пошкодження подоцитів з метаболічними і гемодинамічними порушеннями, пошук біомаркерів подоцитарної дисфункції та структурно-функціональних змін в нефроні й розробка методів корекції подоцитарних порушень з метою запобігання прогресування ДН. Сьогодні поглиблено досліджуються мітохондріальна дисфункція й епігенетичні зміни в подоцитах в умовах ЦД.

Мета теперішнього огляду літератури – надати сучасні дані експериментальних і клінічних досліджень стосовно участі подоцитів в патогенезі ДН. Для досягнення поставленої мети було здійснено пошук даних в інформаційних системах PubMed, Medline і Scopus за період 2017- серпень 2024 рр. за ключовими словами: diabetic nephropathy, podocytes, podocytopeny, proteinuria, mitochondrial dysfunction, epigenetic alterations, glomerulosclerosis, nephroprotection. Для аналізу даних відібрано 35 статей.



Основний текст.

Загальні уявлення про подоцити і подоцитопатії та їхню роль в патогенезі ДН

Подоцит має складну структурну побудову, яка забезпечує широкий набір його функцій і пристосовних реакцій в фізіологічних умовах, але в той же час робить цю клітину дуже чутливою до пошкодження. Після впливу різних патогенних факторів (метаболічних, токсичних, гемодинамічних) подоцити підпадають під структурно-функціональні зміни (так звана «подоцитопатія») [3]. Ознаками подоцитопатії є згладжування ніжок подоцитів з порушенням проникності ЩД, гіпертрофія, апоптоз, відшарування подоцитів від базальної мембрани клубочка (БМК) зі злушенням їх в сечовий простір і появою в сечі як цілих клітин (подоцитурія), так і їх структурних білків (нефрину, подоцину та ін.), зменшення кількості подоцитів в клубочці (подоцитопенія) [16].

Феномен згладжування ніжок всіх відростків подоцитів уявляє собою неспецифічну реакцію епітеліальної клітини на дію патогенного фактора. Цей феномен зумовлюється порушеннями актинового цитоскелету подоциту з реорганізацією його в щільну сіть, що призводить до дислокації ЩД в напрямку апікальної поверхні подоциту, злиттю фільтраційних щілин і збільшенню проникності гломерулярного фільтру. Феномен згладжування відростків ніжок подоцитів при ЦД 1 і 2 типів підтверджено низкою експериментальних і клінічних робіт, в яких встановлено пряму кореляцію виразності даних змін зі ступенем альбумінурії (АУ) [16].

За сучасними уявленнями, головним бар'єром гломерулярного фільтру для білків плазми крові є міжподоцитарна ЩД. Відростки ніжок подоцитів мають складну молекулярну організацію. Сьогодні ідентифіковано особливі адгезивні сполуки, які утворюють фільтраційні щілини, основним компонентом котрих є трансмембранний білок нефрин. Нефрин бере участь у сполученні з актиновим цитоскелетом подоцитів і у формуванні міжподоцитарної ЩД через взаємодію екстрацелюлярних доменів між собою. В експериментальних дослідженнях на моделі імунного пошкодження подоцитів (Хеймановський нефрит) було продемонстровано, що в результаті дії мембраноатакуючого комплексу (C5b-9) на подоцит відбувається ушкодження його актинового цитоскелету, відщеплення екстрацелюлярної частини молекули нефрину й екскреція її з сечею (нефринурія) [7]. За даними електронної мікроскопії, в тканині нирки ще до виникнення ПУ візуалізуються фокуси деструкції ЩД, які відповідають ділянкам згладжування відростків подоцитів, і зниженої експресії нефрину. У разі розвитку масивної ПУ кількість цих дефектів різко зростає, вони розподіляються нерівномірно, чергуються з ділянками збереженої ЩД [25]. Подібні ознаки подоцитопатії з нефринурією спостерігаються також при ЦД [29]. Нефринурія виявляється у 30% хворих на ЦД з нормаальбумінурією, у 17% - з МАУ, у 28% - з ПУ, тоді як в сечі здорових осіб нефрин не визначається [6]. За повідомленнями інших дослідників, при ЦД 2 типу нефринурія виявляється в 100% пацієнтів з ПУ і МАУ та у 54% хворих з нормаальбумінурією [7]. Наведені дані дозволяють розглядати нефринурію у осіб з ЦД в якості раннього маркеру розвитку ДН. Дані пункційної біопсії



нирок тварин з експериментально відтвореним ЦД та осіб, хворих на ЦД, підтверджують зменшення експресії нефрину в клубочках та демонструють взаємозв'язок цих порушень зі структурними змінами відростків ніжок подоцитів [10].

Подоцитарне пошкодження супроводжується появою в сечі не тільки структурно-функціональних білків, але й самих подоцитів. На експериментальних моделях ураження нирок при ЦД 1 і 2 типів продемонстровано, що вже на ранніх стадіях ДН знижується експресія подоцитами $\alpha 3\beta$ -інтергінів, а в БМК – відповідних $\alpha 3\beta$ -інтегринових рецепторів [15], в результаті чого подоцити втрачають зв'язок з БМК, відбувається їх злушення в сечовий простір і екскреція з сечею (подоцитурія). Підвищена кількість подоцитів в сечі корелює з ростом АУ і розвитком ПУ. Підтвердженням цього є результати клінічних досліджень, в яких подоцитурія виявлялася у 53% хворих на ЦД 2 типу з МАУ і у 80% пацієнтів з ЦД 2 типу та ПУ [21]. Відшаровані від БМК подоцити внаслідок порушення клітинно-матриксних взаємозв'язків, необхідних для збереження їх життєздатності, гинуть. В той же час в експериментальних дослідженнях продемонстровано можливість злушення в сечу ще життєздатних подоцитів [22]. При тривалій і/або суттєвій дії факторів, які пошкоджують подоцит, відбувається активація запрограмованої загибелі подоцитів – апоптоз. Це також один із механізмів втрати подоцитів при ДН. Виживе чи загине подоцит – залежить від балансу про- і антиапоптотичних факторів [3].

Активаторами апоптозу в подоцитах виступають: ангіотензин II (АТII), АТ1-рецептор, трансформуючий фактор росту- $\beta 1$ (TGF- $\beta 1$), сигнальна молекула Smad7, активні радикали кисню (АРК), відшарування подоцитів від БМК, механічне розтяження, зниження активності інгібіторів активованих циклічних кіназ – p27 і p21, основний фактор росту фібробластів, апоптоз-індукуючий фактор.

Антиапоптотичною дією володіють: циклін I, подоцитарні білки – нефрин і CD2AP, внутрішньоклітинний інгібітор апоптозу Bcl2, збережені клітинно-клітинні контакти, судинний ендотеліальний фактор росту (VEGF), фактор росту гепатоцитів, інсуліноподібний фактор, білок теплового шоку 27 та ін. [4].

Експериментальні моделі ДН при ЦД 1 і 2 типів на мишах продемонстрували інтенсивну експресію подоцитами маркерів апоптозу, яка корелює з виразністю АУ. У 37% мишей з ЦД 1 типу і у 27% мишей з ЦД 2 типу активація апоптозу передувала втраті подоцитів в ниркових клубочках [25]. Значення апоптозу в механізмах розвитку ДН підтверджено сьогодні в експериментальних і клінічних дослідженнях [29].

Втраті подоцитів в клубочках нирок сприяє активація механізмів епітеліально-мезенхімальної трансдиференціровки (ЕМТД) [10]. В експериментах на моделях тварин і в культурі епітеліальних клітин встановлено, що під впливом головного індуктора ЕМТД – TGF- $\beta 1$ подоцити втрачають здатність до експресії специфічних подоцитарних білків (нефрину, подоцину, Р-кадирина, ZO-1 та ін.), змінюють епітеліальний фенотип і починають експресувати маркери мезенхімальних клітин (FSP-1, десмін,



матриксну металопротеїназу-9(MMP-9), PAH-2 та ін.). В результаті цих процесів подоцити втрачають нормальну структуру цитоскелету, клітинну полярність, міжклітинні контакти, стають рухомими, що призводить до їх посиленого злушення з БМК і розвитку подоцитурії. Як і фібробласти, транс диференційовані подоцити надбають здатність продукувати матриксні білки (фібронектин, колаген та ін.), прискорюючи, таким чином, формування гломерулосклерозу.

Подоцити є високоорганізованими, диференційованими клітинами, які в процесі еволюції втратили спроможність до поділу. Зрілі подоцити перебувають в G₀-фазі клітинного циклу. Клітинний цикл регулюється системою білків циклінів і ферментів – циклінзалежних кіназ та білків-інгібіторів, які регулюють активність клітинного циклу. Синтез низки білків клітинного циклу в зрілих подоцитах є репресованим, тому поділ клітин є обмеженим. Зокрема, встановлено високу експресію подоцитами інгібіторів клітинного циклу p57 і p27, причому гіперглікемія додатково стимулює синтез в подоцитах p27 [22]. Для проліферації подоцитами необхідно диференціюватися в незрілі форми і тільки потім вступати в G₁-фазу клітинного циклу і далі в S-фазу синтезу дезоксирибонуклеїнової кислоти (ДНК) і M-фазу мітозу. На підставі зв'язку між диференціовкою й проліферацією виділено певні варіанти перебігу подоцитопатій. При одному з них подоцити зберігаються диференційованими, неспроможними до проліферації, в цьому разі захворювання перебігає зі зменшенням кількості подоцитів в клубочках нирок. До цієї групи нефропатій належать практично всі прогресуючі форми гломерулярних хвороб, включаючи ДН. За другим сценарієм з недиференціовкою, патологічною проліферацією і збільшенням кількості подоцитів в ниркових клубочках перебігає менша група подоцитопатій – клітинний (колапсуючий варіант фокально-сегментарного гломерулосклерозу і мезангіо-капілярний гломерулонефрит з полулуніями [16].

Однією із відповідей подоцитів на дію факторів пошкодження є гіпертрофія [25]. Біохімічно цей процес характеризується вступом подоцитів в G₁-фазу клітинного циклу, що супроводжується збільшенням кількості білка в середині клітини. Однак під впливом певних обставин, подоцити зупиняються в G₁/S точці клітинного циклу, за якою не настає збільшення синтезу ДНК, властивого для S-фази клітинного циклу. Саме ці внутрішньоклітинні події визначають збільшення розмірів (а не кількості) подоцитів. Гадають, що на початковому етапі пошкодження гіпертрофія подоцитів носить адаптивний характер, однак в подальшому стає мало адаптивною, оскільки механізми, які її індукують, одночасно активують процеси апоптозу в гіпертрофованих і сусідніх з ними подоцитах. В експериментах *in vitro* продемонстровано, що гіпертрофію подоцитів спричиняє гіперглікемія [1]. АТІ індукує гіпертрофію подоцитів і регулює її інтенсивність шляхом збільшення синтезу інгібіторів циклінзалежних кіназ p21 і p27, що підтверджують результати досліджень *in vitro* та *in vivo* при ЦД [34]. В умовах обмеженої спроможності подоцитів до проліферації посилена подоцитурія призводить до зменшення кількості подоцитів в клубочці нирки – подоцитопенії. Подоцитопенія посилює



порушення гломерулярної проникності. На місці втрати подоциту БМК оголяється, зрощується з капсулою Шумлянського-Боумена [16]. Встановлено, що втрата 20-40% подоцитів в клубочці супроводжується утворенням синехій з капсулою, при втраті 40-60% подоцитів розвивається гломерулосклероз, виражене виснаження подоцитів $> 60\%$ призводить до незворотного дефекту гломерулярного фільтра з персистенцією високої ПУ і до глобального гломерулосклерозу з редукцією ниркової функції [25].

Сьогодні є достатньо клінічних даних, які свідчать про те, що кількість подоцитів в клубочці є важливою детермінантою прогресування ураження нирок при ЦД. Так, при ЦД 1 типу зниження кількості подоцитів в клубочках прямо корелює з ростом ПУ, при цьому подоцитопенія може спостерігатися навіть при невеликій тривалості ЦД [21]. При ЦД 2 типу із всіх морфологічних характеристик кількість подоцитів в клубочці є найбільш вірогідним предиктором прогресування ДН – прискорений ріст ПУ і зниження функції нирок спостерігаються у хворих з більш виразною подоцитопенією. При ЦД 2 типу кількість подоцитів в клубочках нирок пацієнтів з нормоальбумінурією зменшується при подальшому розвитку у них ПУ. Гістологічні дослідження біоптатів нирок у хворих на ЦД 2 типу свідчать про вірогідний взаємозв'язок між ПУ і зниженням щільності подоцитарного шару та зменшенням кількості подоцитів в клубочках [29].

Фактори, через які опосередковується пошкодження подоцитів при ДН та спроможності їх корекції

Ренін-ангіотензин-альдостеронова система (РААС)

Добре відомо, що компоненти РААС синтезуються локально в тканинах різних органів, в тому числі в нирках. Саме цим пояснюється патогенетична роль РААС в ураженні органів-мішеней навіть при нормальній або низькій її активності в системному руслі. Уражуючий вплив активованої локально ниркової РААС під час розвитку ДН проявляється в індукції подоцитарної дисфункції [3].

Дослідження показали, що подоцити являються одним із джерел синтезу компонентів РААС в нирці. Встановлено, що під впливом пошкоджуючих факторів вони експресують АТ1 і, імовірно, АТ2 рецептори, надбаючи, таким чином, спроможність відповідати за дію циркулюючого в плазмі крові АТІІ. Високі сироваткові концентрації глюкози індукують синтез подоцитами АТІІ через активацію експресії ангіотензиногена [18]. Окрім гіперглікемії, продукцію АТІІ подоцитами активують TGF- β 1, АРК, механічне розтяження, компоненти ПУ [8].

Отримано дані про експресію подоцитами рецептора прореніну, що дозволяє припустити прямий модулюючий вплив цього компоненту РААС на подоцити [15]. Рецептори прореніну можуть сполучатися як з прореніном, так і з реніном, що відкриває перспективи впливу на подоцитарну дисфункцію за допомогою інгібіторів реніну. Експериментальні дослідження встановили, що прямий інгібітор реніну аліскірен може пригнічувати продукцію подоцитами АТІІ не тільки через традиційний сигнальний шлях з прореніновим рецептором, але й через позаклітинну сигнал-пов'язану протеїнкіназу (ERK). Імовірно, що



саме цим механізмом можна пояснити додаткову нефропротективну дію прямих інгібіторів реніну та блокаторів рецепторів до АТІІ (БРАІІ) при ДН [26].

Подоцити експресують також мінералокортикоїдні рецептори, які необхідні для зв'язку з ще одним компонентом РААС – альдостероном для реалізації системних і плейотропних ефектів. Звідси застосування антагоністів альдостерону може бути ще одним із шляхів корекції подоцитарних порушень, але це питання потребує подальшого поглибленого вивчення [25].

АТІІ безпосередньо або опосередковано через TGF- β 1 активує процеси апоптозу подоцитів через Smad-сигнальні шляхи і пригнічує нуклеарний фактор транскрипції NF κ B [14]. Вище відмічалось, що подоцити уявляють собою клітини з закінченою диференцировкою, які неспроможні до клітинного поділу, що обумовлюється високою активністю в подоцитах інгібіторів клітинного циклу p57 і p27. АТІІ, гіперглікемія додатково активують синтез в подоцитах інгібітору циклінкінази p27 [16], внаслідок чого подоцити із-за стійкої супресії механізмів проліферації не можуть компенсувати свої втрати, що сприяє розвитку подоцитопенії.

Під впливом АТІІ подоцит продукує низку прозапальних цитокінів і, таким чином, бере участь в локальній запальній реакції. АТІІ також стимулює синтез подоцитами матричних білків, прискорюючи формування гломерулосклерозу [30].

Дослідження з клітинною культурою продемонстрували спроможність АТІІ спричиняти деполаризацію подоцитів, сприяючи порушенню їх бар'єрної функції. АТІІ також модулює дисфункцію подоцитів завдяки пригніченню експресії важливого структурного білка ЦД – нефрину. В експериментальних дослідженнях на моделі ДН у щурів зі стрептозотоцин-індукованим ЦД (модель ЦД 1 типу) встановлено, що пригнічення РААС за допомогою інгібіторів ангіотензинперетворюючого ферменту (ІАПФ) або БРАІІ чинить захисну дію на подоцити, відновлюючи нормальну експресію нефрину та запобігаючи втраті подоцитів [3,6]. Подібні дані отримано і в клінічних умовах – терапія ІАПФ у хворих на ЦД 2 типу гальмувала зниження експресії нефрину в подоцитах і зменшувала виразність подоцитурії [26,35]. Молекулярні механізми АТІІ-індукованої супресії нефрину, які призводять до втрати подоцитів, до кінця не розкриті. Обговорюється роль процесів транс активації рецептора епідермального фактора росту через АТ1 і АТ2 рецептори подоцитів з втягуванням через ці сигнальні шляхи мітоген-активованої протеїнкінази (МАРК) [4].

Вибірчій проникності гломерулярного фільтра сприяє негативний заряд його структурних компонентів, в тому числі подоцитів. Зниження продукції протеїнгліканів призводить до втрати зарядоселективності фільтраційного бар'єра і розвитку ПУ. Дослідження з використанням клітинної культури подоцитів людини продемонстрували значне зниження в подоцитах після експозиції з АТІІ негативно зарядного протеїнглікана агрина [7]. Ці результати можуть почасти пояснити антипротеїнуричний ефект ІАПФ і БРАІІ при ДН.

АТІІ, сполучаючись з АТ1 рецепторами на подоцитах, індукує синтез імі VEGF-медіатора, який відіграє важливу роль у формуванні судинних



ускладнень при ЦД, в тому числі в механізмах підвищеної гломерулярної проникності у пацієнтів з ДН [6]. Через АТ2 рецептори, що експресуються на поверхні подоцитів, здійснюється стимуляція синтезу фактора - 1α (HIF- 1α), яка відбувається в умовах гіпоксії. В свою чергу, HIF- 1α регулює синтез VEGF. АТІІ через активацію нікотинамід- аденозин-динуклеотид-фосфат-Н (НАДФ-Н) оксидази сприяє утворенню АРК, які ініціюють при ДН цілу низку патологічних процесів в подоцитах з наступною їх загибеллю [8].

Трансформуючий фактор росту- $\beta 1$ (TGF- $\beta 1$)

TGF- $\beta 1$ відіграє важливу роль в патогенезі ДН. За допомогою метода мікропункцій підтверджено збільшення вмісту цього профіброгенного цитокіну в тканині нирок щурів зі стрептозотоциновим ЦД. Гіперглікемія, АТІІ, кінцеві продукти глікірування (КПГ), компоненти ПУ(переважно альбумін) активують синтез подоцитами TGF- $\beta 1$ [23]. Значне підвищення TGF- $\beta 1$ в подоцитах індукує процеси їх апоптозу, що сприяє виникненню подоцитурії й подоцитопенії. TGF- $\beta 1$ регулює процеси апоптозу через Smad-сигнальні шляхи. Так при стимуляції рецепторів до TGF- $\beta 1$, які в значній кількості експресуються на поверхні подоцитів при ЦД, відбувається активація клітинного трансдуктора Smad3, котрий транслокується до ядра подоцита і стимулює низку проапоптотичних сигнальних молекул. Крім того, TGF- $\beta 1$ через Smad3 активує Smad7 сигнальний шлях, який, в свою чергу, пригнічує нуклеарний фактор NF- κB , що кодує синтез окремих факторів клітинної життєздатності [15]. TGF- $\beta 1$ також активує MAPK- $p38$, через котру запускається низка проапоптотичних факторів. Наслідком цих подій є активація каспаз, які руйнують нуклеарний матеріал подоцитів з наступною клітинною загибеллю. TGF- $\beta 1$ є ключовим медіатором ЕМТД, оскільки ініціює всі властиві для неї процеси, включаючи руйнування демосом, клітинно-матриксне ремоделювання, утворення стресових волокон внаслідок ремоделювання F-актина, активацію факторів прогеніторних клітин [21]. Відома також важлива роль TGF- $\beta 1$ як профіброгенного цитокіну й індуктору ЕМТД при цілій низці захворювань нирок, в тому числі ДН [10]. Під впливом TGF- $\beta 1$ може змінюватися фенотип подоцитів зокрема, може знижуватися експресія їми основних білків ЩД, збільшуватися експресія матриксних білків (колагена, фібронектина), MMP-9, що супроводжується ростом АУ [16]. Так, вміст маркера фібробластів FSP-1 в подоцитах тісно корелює з макроальбумінурією, відшаруванням подоцитів від БМК і більш виразними склеротичними змінами в клубочках нирок [17]. TGF- $\beta 1$ стимулює експресію подоцитами $\alpha 3$ (IV) колагена, сприяючи потовщенню БМК і розвитку гломерулосклерозу. Цей цитокін також стимулює експресію в подоцитах VEGF, який аутокринно збільшуючи свою активність, чинить пошкоджуючу дію в нирках [15].

Судинний ендотеліальний фактор росту (VEGF)

VEGF добре відомий як фактор виживання ендотеліальних клітин і головний регулятор ангіогенезу. Саме йому в останні роки надається велике значення в розвитку судинних ускладнень ЦД, в тому числі ДН [3,34]. На експериментальних моделях тварин з ДН в умовах відтвореного ЦД 1 і 2 типів продемонстровано чіткий взаємозв'язок підвищеної експресії VEGF в нирках з



розвитком ПУ. При цьому встановлено, що нейтралізація VEGF шляхом введення антитіл до цього фактора сприяє зниженню екскреції альбуміну з сечею, що може свідчити про участь VEGF в механізмах підвищення проникності гломерулярного фільтра [6]. Найбільш виразна експресія цього фактора при ДН спостерігається саме в подоцтах вже на ранніх стадіях пошкодження нирок і вона помітно знижується в ділянках гломерулосклерозу, що, імовірно, пов'язано з розвитком подоцитопенії. Підвищена екскреція VEGF з сечею також спостерігається у хворих на ЦД з ДН [16,34].

В дослідженнях *in vitro* та *in vivo* продемонстровано, що факторами активації синтезу VEGF в подоцитах виступають: високі концентрації глюкози, АТІІ (через АТ1 і АТ2 рецептори), TGF- β 1, HIF-1 α (через АТІІ і АТ2 рецептори), КПП, АРК [8]. В фізіологічних умовах утворений в подоцитах VEGF, сполучаючись зі своїми рецепторами VEGFR2, спричиняє аутокринну активацію сигнальних шляхів власного виживання подоцитів. Крім того, рецептори VEGFR2 утворюють зв'язки з актином і нефрином, а VEGF, сполучаючись з комплексом VEGFR2-нефрин-актин, активує його і регулює таким чином розміри й форму подоцитів [15]. Нефрин, окрім своєї ролі головної структурно-функціональної одиниці ЩД, чинить антиапоптотичний ефект і діє як аутокринний фактор виживання подоциту. В експерименті встановлено, що антиапоптотична дія нефрину пов'язана з його фосфорилуванням під впливом VEGF [7]. Фосфорилування цитоплазматичного домена нефрину за допомогою VEGF забезпечує, в свою чергу, фосфорилування протективних антиапоптотичних молекул (обговорюється активація протеїну Bel-2) і підвищення життєздатності подоцитів. І навпаки, зменшення фосфорилування нефрину сприяє його сполучанню з β -арестином-2, ендцитотозу сформованого комплексу, послабленню сигналу й створенню умов для апоптозу подоцитів [21].

Сьогодні відомо, що при ЦД порушується ауторегуляція VEGF-сигнальних шляхів. Так, VEGF пригнічує утворення нефрину в подоцитах, сприяючи, таким чином, порушенню функції відростків ніжок. Зниження продукції VEGF послаблює виживання подоцитів, прискорюючи розвиток подоцитопенії [3,34]. Отримано дані, які свідчать про те, що VEGF стимулює продукцію подоцитами α 3 ланцюга колагена IV типу, причому цей ефект реалізується через VEGFR1-сигнальні шляхи [3]. Продукція подоцитами колагена сприяє потовщенню БМК і порушенню її проникності, а також формуванню вогнищ гломерулосклерозу. Припускають також, що синтез подоцитами колагена IV типу опосередковується через TGF- β 1 і фактор росту сполучної тканини (СТGF), утворення котрих, в свою чергу, активує VEGF [4]. Підтверджують існування такого механізму результати експериментальних досліджень, в яких додавання до культури мишиних подоцитів специфічного інгібітору рецептора VEGF призводить до зниження на 50% TGF- β 1-індукованої продукції подоцитами α 3 колагена (IV) [34].

Активні радикали кисню (АРК)

Гіперглікемія, активація РААС ініціюють оксидативний стрес і утворення АРК – O₂⁻, H₂O₂, NO, ONOO⁻ [2]. АРК – це дуже активні окиснювачі, які



відіграють важливу роль в процесах клітинного метаболізму в фізіологічних умовах, а в надлишкових концентраціях вони дезорганізують структуру клітин і в решті решт призводять до їх загибелі. В експерименті на мишиних моделях ДН продемонстровано індукцію в подоцитах під впливом АРК процесів полімеризації актинових волокон з наступним пошкодженням цитоскелету і злиттям відростків ніжок подоцитів, активацію механізмів відшарування подоцитів від БМК (вплив на $\alpha\beta 1$ -інтегрини) і їх апоптозу [30]. Встановлено, що утворення АРК в подоцитах відбувається при участі НАДФ-Н оксидази. Так, у мишей зі стрептозотоциновим ДЦ виявлено високу експресію в тканині нирки НАДФ-Н оксидази й інтенсивна ниркова продукція АРК [8]. В той же час пригнічення активності НАДФ-Н оксидази апоциніном призводить до зменшення ознак пошкодження подоцитів і зниження АУ [6]. В експерименті на моделі ДН у мишей при ЦД 1 типу продемонстровано захисні властивості антиоксиданта супердисмутази, які проявляються зменшенням утворення АРК, відновленням експресії подоцитами $\alpha 3$ -інтегринів, зниженням АУ [30].

Кінцеві продукти глікірування (КПГ)

КПГ, які утворюються при неферментативній глікації й окисленні білків, є біомаркерами метаболічного стресу. Накопичуючись в судинах і різних структурах нирок (мезангії, ендотелії, БМК, подоцитах), вони чинять токсичні ефекти, що сприяють формуванню ДН. Подоцити уявляють собою мішень для КПГ, про що свідчить експресія подоцитами рецепторів до КПГ. Так, *in vitro* в культурі подоцитів спостерігається зниження експресії нефрину під впливом глікірованого альбуміну, котрий виявляє свої ефекти при сполученні з рецепторами до КПГ. Це підтверджується як на експериментальних моделях, так і у пацієнтів з ЦД [17,30].

Відомо, що АТІ через АТ2 рецептори активує експресію подоцитами рецепторів до КПГ [4]. Ці сигнальні шляхи можуть уявляти інтерес як потенціальний об'єкт для дії препаратів, що блокують РААС, так і з точки зору нових аспектів нефропротекції при ЦД – зменшення токсичних ефектів КПГ [6,26].

КПГ реалізують свій пошкоджуючий вплив на подоцити шляхом активації апоптозу через підвищення синтезу інгібітору клітинного циклу p27 [2]. В експерименті з пацюками лінії Zucker з ожирінням і ЦД 2 типу упевнено продемонстровано, що інгібітори КПГ (КІОМ-79, АЛТ-711, LR-90) гальмують прогресування ДН, в тому числі, шляхом пригнічення апоптозу [17]. Цей напрямок терапевтичного втручання при ЦД уявляється перспективним і потребує подальшого поглибленого вивчення.

Рецептори, активовані проліфераторами пероксисом (PPAR γ)

Рецептори, активовані проліфераторами пероксисом (PPAR), - група нуклеарних рецепторів, які функціонують у якості фактора транскрипції [1]. Підтип цих рецепторів γ (PPAR γ) відіграє важливу роль в регуляції жирового обміну і запалення, яке спричиняється ліпідами. Низка синтетичних лігандів PPAR γ є ефективними засобами лікування ЦД і корекції дисліпопротеїдемії. Зокрема, розиглітазон (агоніст PPAR γ) корегує інсулінорезистентність (ІР) гіперінсулінемію, гіперглікемію [19,28]. В клінічних дослідженнях



продемонстровано, що агоністи PPAR γ знижують АУ у пацієнтів з ДН [6,26]. Сьогодні отримано дані, які пояснюють подібний ефект агоністів PPAR γ , в тому числі, шляхом впливу на подоцити. Встановлено, що препарати цієї групи посилюють експресію подоцитами нефрину [19,35]. Обговорюється імовірність безпосередньої взаємодії PPAR γ як транскрипційного фактора з промотором гена нефрину. Подоцити є інсулін-чутливими клітинами і спроможні переносити глюкозу за допомогою GLUT1-транспортера. Продемонстровано, що цей процес залежить від продукції нефрину, котрий є необхідним для транслокації GLUT1 в подоцити [18,19]. Окрім впливу на експресію нефрину, підтверджено спроможність агоністів PPAR γ гальмувати апоптоз подоцитів і оксидативний стрес [19,35].

Адипонектин

Адипонектин, який продукується жировою тканиною, уявляє собою важливий пептидний гормон, який регулює обмін глюкози і катаболізм жирів. Він виконує захисну функцію проти гіперглікемії, ІР, чинить протизапальний і антиапоптотичний ефекти за рахунок зниження синтезу низки прозапальних цитокінів (TNF- α , MCP-1, PAI-1). Недостача продукції адипонектину має значення в розвитку низки органних уражень при ожирінні, метаболічному синдромі, ЦД [18]. Подоцити експресують два типи рецепторів до адипонектину AR1 і AR2, що дозволяє розглядати подоцити у якості мішені для дії цього гормону. Зокрема, продемонстровано, що стимуляція рецептора до адипонектину в подоцитах призводить до активації аденозин-монофосфат (АМФ) активованої протеїнкінази, котра, як відомо, контролює оксидативний стрес і апоптоз клітин [30].

В експериментальних дослідженнях на мишах продемонстровано, що у разі неспроможності жирової тканини продукувати адипонектин, у мишей розвивається тяжка ПУ і подоцитарне пошкодження, яке пов'язано зі зниженням вмісту в подоцитах АМФ-активованої протеїнкінази, збільшенням концентрації НАДФ-Н оксидази (ключового ферменту утворення АРК), зниженням вмісту білка ZO1 в подоцитах з руйнуванням їх міжклітинних контактів. При електронній мікроскопії тканини нирок виявляється злиття ніжок подоцитів. В той же час введення цим мишам рекомбінантного адипонектину супроводжується відновленням активності АМФ-активованої протеїнкінази, зниженням вмісту в подоцитах НАДФ-Н оксидази і зменшенням АУ [28,34].

Експериментальне застосування БРАІІ у тварин з ЦД 2 типу супроводжується зменшенням ІР, збільшенням в жировій тканині кількості малих диференційованих адипоцитів – продуцентів адипонектину, а також підвищенням сироваткового рівня адипонектину і зниженням сироваткового вмісту прозапальних цитокінів [35]. Отримані дані характеризують ще один бік проективної дії препаратів – блокаторів РААС і розширюють сферу їх застосування.

Мікро-рибонуклеїнові кислоти (Мікро-РНК)

Мікро-РНК – це клас одноланцюжних РНК, які не кодуються, але приєднуються до довгих молекул РНК і не дають їм транслюватися в білки,



регулюючи, таким чином, біологічні функції організму. Для нирок сьогодні ідентифіковано п'ять специфічних мікро-РНК, котрі об'єднано в два класи за місцем локалізації – переважно в корковому чи мозковому шарі.

Накопичуються дані про важливу роль мікро-РНК в регуляції функції подоцитів. В експерименті на моделях транс генних мишей продемонстровано, що пригнічення активності мікро-РНК в подоцитах призводить до розвитку тяжкої ПУ, яка супроводжується структурними змінами ЦД, зниженням експресії в подоцитах нефрину й подоцину, злиттям відростків ніжок подоцитів, змінами цитоскелету [12].

Подальше вивчення механізмів регуляції біологічних процесів в нирці при участі мікро-РНК розкриває можливості їх використання в якості біомаркерів пошкодження нирок, в тому числі при ДН [34]. Перспективними уявляються розробки нових методів лікування ЦД і ДН на підставі регуляції за допомогою мікро-РНК синтезу окремих білків (інсуліну, прозапальних, профіброгенних цитокінів, факторів апоптозу та ін.) [35].

Роль мітохондріальної дисфункції в пошкодженні подоцитів

Подоцити, як відомо, багаті на мітохондрії й дуже залежать від них в енергопостачанні для підтримання нормальних функцій. Мітохондріальна дисфункція (МД) розглядається сьогодні як ключова ланка патогенезу пошкодження подоцитів при ДН. Вона призводить до енергетичної кризи в подоцитах, оксидативному стресу, запаленню та загибелі клітин [9,20]. Найважливішим етіологічним МД є гіперглікемія, при якій спостерігається гіперпродукція АРК, що чинять пошкоджуючий вплив на структуру й функцію мітохондрій [23]. АРК, в свою чергу, здатні спричинити оксидативний стрес, запалення й клітинний апоптоз. В пошкодженні подоцитів мають значення гіперпродукція мітохондріями АРК, незбалансована мітохондріальна динаміка та знижений мітохондріальний біогенез. Глюкотоксичність може чинити незворотний вплив на мітохондрії й навіть сприяти епігенетичному репрограмуванню подоцитів [27]. МД вважається провідним чинником апоптозу подоцитів внаслідок незворотного порушення енергозабезпечення, необхідного для збереження клітинної морфології. Мутації мітохондріальної ДНК можуть стати причиною подоцитарної дисфункції з порушенням гломерулярного фільтраційного бар'єра [2,9].

Лікарські засоби, які позитивно впливають на функціональний стан мітохондрій, можуть опинитися корисними в корекції подоцитарної дисфункції. Так, антиоксиданти протидіють продукції АРК мітохондріями і корегують МД. Коензим (Co)Q10 (убіхінон) є головним компонентом мітохондріального респіраторного ланцюга з високою антиоксидантною потужністю, який забезпечує перехід електронів між комплексами I-II-III в електронному транспортному ланцюгу. Виключення генів, залучених в кодування біосинтезу CoQ10 в гломерулярних подоцитах, є достатнім для виникнення нефротичного синдрому й фокально-сегментарного гломерулосклерозу. Застосування CoQ10 у експериментальних гризунів з відтвореною ДН суттєво знижує АУ, попереджає МД в подоцитах і чинить позитивний протекторний вплив на гломерулярний фільтраційний бар'єр



[32,33]. Подальші експериментальні дослідження з більш розчинною і гідрофільною 2,4-дигідроксібензойною кислотою продемонстрували її потужний корегуючий ефект на дисфункцію подоцитів і профілактичний ефект в запобіганні виникнення хвороби нирок, яка спричиняється первинною дисфункцією біосинтезу CoQ10 [32,33]. Механізми, що сприяють таким позитивним ефектам 2,4-дигідроксібензойної кислоти потребують поглибленого вивчення. Отримано дані про важливий антиапоптотичний ефект пригнічення мікро-РНК-21 [5,32]. Ладемірсен – антисенсорний олігонуклеотид, який пригнічує мікро-РНК-21, підвищує мітохондріальну функцію в подоцитах, запобігаючи їх апоптозу [5,31].

Антрасентан – антагоніст рецепторів до ендотеліну (типу А) в дослідженні SONAR (Study of Diabetic Nephropathy with Antrasentan) знижував ризик ренальних подій на 35% у пацієнтів з ДН [11]. Аналіз сечових метаболітів від пацієнтів з ДН свідчить про спроможність антрасентану запобігати прогресуванню МД [24]. Подібні результати отримано при дослідженні сечових метаболітів пацієнтів з ДН, які приймали інгібітори натрій залежного котранспортера глюкози 2 (ІНЗКТГ2) – допагліфлозин, канагліфлозин і емпагліфлозин [20,35]. Сьогодні потрібні дослідження по вивченню механізмів впливу як антагоністів рецепторів до ендотеліну (типу А), так і ІНЗКТГ2 на функціональний стан мітохондрій в подоцитах.

Епігенетичне пошкодження подоцитів

Сьогодні епігенетичним пошкодженням надається певна патогенетична роль при ЦД та його ускладненнях. Вище відмічалось, що подоцити – епітеліальні гломерулярні клітини, які формують щільну мембрану – бар'єр для ПУ є клітинами із закінченою диференцировкою, неспроможними до клітинного поділу та реплікації. Звідси випливає, що пошкодження подоцитів належить до ключових факторів, які визначають ренальний прогноз. Сьогодні встановлено, що епігенетичні зміни в подоцитах асоціюються з ХХН, в тому числі з ДН. Зокрема, продемонстровано асоціацію між репарацією пошкодженої ДНК і епігенетичними змінами подоцитів, уражених ЦД. Виявлення пошкодженої ДНК і епігенетичних змін в людських подоцитах, які містяться в сечі або досліджуються при біопсії ниркової тканини, є стратегією для оцінки ниркового пошкодження і ренального прогнозу у пацієнтів з ЦД. Цільове виявлення епігенетичних змін в подоцитах і асоційованого з ними пошкодження ДНК може стати новим терапевтичним напрямком в запобіганні прогресування ХХН до термінальної стадії та імовірним прогностичним маркером ДН [27].

Як відомо, епігенетика вивчає спадкові зміни в фенотипі (зовнішньому вигляді) або в експресії генів, що зумовлені іншими механізмами, ніж зміна послідовності нуклеотидів ДНК. Такі зміни можуть залишатися видимими протягом декількох клітинних поколінь чи навіть кількох поколінь живих організмів. Зміни в послідовності нуклеотидів ДНК не відбуваються, натомість інші генетичні фактори змушують гени виявляти себе інакше. Відомі епігенетичні механізми включають: метилювання ДНК, ремоделювання хроматину (метилювання), ацетилювання та деацетилювання гістонів, РНК-



інтерференцію, пріонізацію білків, інактивацію Х-хромосоми [13].

Метилування ДНК в подоцитах при ДН є більш стабільним, ніж інші типи епігенетичних модифікацій, і може робити внесок в стійкі зміни генної експресії. Нуклеарна ДНК, як відомо, міститься в гістон-протеїновому комплексі, що має назву хроматин. В свою чергу, функціональною одиницею хроматину є нуклеосома, яка складається із приблизно 147 пар нуклеотидів подвійної спіралі ДНК і гістонового октамеру, що містить дві копії кожного ядра пістону.

Останнім часом повідомляється про важливу роль гістонової модифікації в подоцитах, змінених ЦД, в розвитку ДН. Сіртуїн1(SIRT1)-нікотинамід динуклеотид (НАД⁺) залежна диацетилаза, як свідчать результати досліджень, є одним із найбільш важливих чинників, залучених в патогенез ДН, що відіграє надзвичайну роль в регуляції метилування пістонів і ДНК за рахунок забезпечення надходження до хроматину інших нуклеарних ферментів. Ці епігенетичні зміни пошкоджують метаболізм і функцію подоцитів через морфологічні відхилення. Так, наприклад, зниження вмісту SIRT1 в змінених ЦД подоцитах спричиняє ацетилювання гістонів, стимулює експресію гена Claudin-1, яка сприяє розриву щільної мембрани і виникненню ПУ. Призначення нікотинамід мононуклеотиду відновлює цілісність щільної мембрани і усуває ПУ [27]. Подальші дослідження пошкоджень ДНК особливо її метилування в подоцитах можуть опинитись корисними в оцінці ренального прогнозу і розробці цільових терапевтичних втручань, спрямованих на гальмування подальшого прогресування ДН.

Висновки.

Отже, упевнено підтверджено участь подоцитів в механізмах розвитку ДН. Структурні й функціональні порушення подоцитів, які асоціюються з метаболічними, ендокринними і гемодинамічними розладами при ЦД, спостерігаються вже на ранніх етапах формування ДН, передуючи розвитку клінічно значимої АУ. Наростання ознак подоцитопатії тісно пов'язано з морфологічними і клінічними проявами прогресування ДН. В теперішній час з'явилися доступні методи неінвазивної оцінки подоцитарного пошкодження за допомогою сечових тестів (визначення нефринурії, подоцитурії), їх використання для ранньої діагностики, моніторингу перебігу й оцінки ризику прогресування ДН уявляє великий інтерес і має певні перспективи.

Розкриття механізмів реалізації подоцитарного пошкодження при ЦД розширює показання до використання вже відомих засобів нефропротекції зокрема, з метою усунення несприятливих ефектів активованої РААС на подоцити. Перспективними виявляються нові підходи до гальмування ДН шляхом цілеспрямованого впливу на окремі медіатори й сигнальні шляхи подоцитарної дисфункції (VEGF, TGF- β 1, адипокіни, PPAR γ та ін.). Лікарські засоби, які позитивно впливають на функціональний стан мітохондрій можуть також опинитись корисними в корекції подоцитарної дисфункції. Сьогодні потрібні дослідження по вивченню механізмів впливу як антагоністів рецепторів до ендотеліну (типу А), так і ІНЗКТГ2 на функціональний стан мітохондрій в подоцитах. Подальші дослідження пошкоджень ДНК особливо її



метилювання в подоцитах є важливими в оцінці ренального прогнозу і розробці цільових терапевтичних втручань, спрямованих на гальмування подальшого прогресування ДН.

Література:

1. Agrawal S., He J.C., Tharaux P.L. Nuclear receptors in podocyte biology and glomerular disease // *Nat. Rev. Nephrol.* – 2021. – Vol. 17. – P. 185-204. DOI: 10.1038/s41581-020-00339-6.

2. Audzeyenka I., Rachubik P., Typiak M. et al. Hyperglycemia alters mitochondrial respiration efficiency and mytopathy in human podocytes // *Exp. Cell Res.* – 2021. – Vol. 407. – article 112758. DOI: 10.1016/j.yexcr.2021.112758.

3. Barutta F., Bellini S., Gruden G. Mechanisms of podocyte injury and implications for diabetic nephropathy // *Clinical Science.* – 2022. – Vol. 136. – P. 493-520. DOI: 10.1042/CS20210625.

4. Bobkova I., Chebotareva N., Schukina A. et al. New insights into the molecular mechanisms of podocyte injury in diabetes // *Journal of Clinical and Experimental Nephrology.* – 2018. Vol. 3, № 3. – Article 17. DOI: 10.21767/2472-5056.-100068.

5. Chen X., Zhao L., Xing Y. et al. Down-regulation of microRNA-21 reduces inflammation and podocyte apoptosis in diabetic nephropathy by relieving the repression of TIMP3 expression // *Biomed. Pharmacother.* – 2018. – Vol. 108. – P 7-14. DOI: 10.1016/j.biopha.2018.09.007.

6. Daehn I.S., Duffield J.S. The glomerular filtration barrier: a structural target for novel kidney therapies // *Nat. Rev. Drug Discov.* – 2021. – Vol. 20. – P. 770-778. DOI: 10.1038/s41573-021-00242-0.

7. Eftekhari A., Vached S.Z., Kavetsky T. et al. Cell junction proteins: crossing the glomerular filtration barrier in diabetic nephropathy // *International Journal of Biological Micromolecules.* – 2020. – Vol. 148. – P. 475-482. DOI: 10.1016/j.ijbiomac.-2020.01.168.

8. Fakhruddin S., Alanazi W., Jackson K.E. Diabetes induced reactive oxygen species: mechanisms of their generation and role in renal injury // *J. Diabetes Res.* – 2017. – Vol. 2017. – P. 1-30. DOI: 10.1155/2017/8379327.

9. Forbes J.M., Thorburn D.R. Mitochondrial dysfunction in diabetic kidney disease // *Nat. Rev. Nephrol.* – 2018. – Vol. 14. – P. 291-312. DOI: 10.1038/nrneph.2018.9.

10. Gil C.L., Hooker E., Larivec B. Diabetic kidney disease, endothelial damage, and podocyte-endothelial crosstalk // *Kidney Medicine.* – 2021. – Vol. 3, № 1. – P. 105-115. DOI: 10.1016/j.xkme.2020.10.005.

11. Heerspink H.J.L., Parving H.H., Andress D.L. et al. Antrasentan and renal events in patients with type 2 diabetes and chronic kidney disease (SONAR): a double-blind, randomized, placebo-controlled trial // *Lancet.* – 2019. – Vol. 393. – P. 1937-1947. DOI: 10.1016/S0140-6736(19)30772-X.

12. Ishi H., Kaneko Sh., Yanai K. et al. MicroRNA in podocyte injury in diabetic nephropathy // *Front. Genet.* – 2020. – Vol. 11. – Article 993. DOI: 10.3389/fgene.2020.00993.



13.Kato M., Natarajan R. Epigenetics and epigenomics in diabetic kidney disease and metabolic memory // *Nat. Rev. Nephrol.* – 2019. – Vol. 15, № 6. – P. 327-345. DOI: 10.1038/s41581-019-0135-6.

14.Ke G., Chen X., Liao R. et al. Receptor activator of NF-kb mediates podocyte injury in diabetic nephropathy // *Kidney Int.* – 2021. – Vol. 100, № 2. – P. 377-390. DOI: 10.1016/j.kint.2021.04.036.

15.Khoury C.C., Chen S., Ziyadeh F.N. Pathophysiology of diabetic nephropathy // *Chronic Renal Disease Academic Press.* – 2020. – P. 279-296. DOI: 10.1016/B978-0-12-815876-0.00019-X.

16.Kopp J.B., Anders H.J., Susztak K. et al. Podocytopathies // *Nat. Rev. Dis. Primers.* – 2020. – Vol. 6, № 1. – P. 68. DOI: 10.1038/s41572-020-0196-7.

17.Kravets I., Mallipattu S.K. The role of podocytes and podocyte-associated biomarkers in diagnosis and treatment of diabetic kidney disease // *Journal of Endocrine Society.* – 2020. – Vol. 4, № 4. – P. 1-11. DOI: 10.1210/jendso/bvaa029.

18.Lehtonen S. Metformin protects against podocyte injury in diabetic kidney disease // *Pharmaceuticals.* – 2020. – Vol. 13, № 12. – Article 452. DOI: 10.3390/ph13120452.

19.Li S-Y., Susztak K. The role of peroxisome proliferator-activated receptor γ coactivator 1 α (PGC-1 α) in kidney disease // *Semin. Nephrol.* – 2018. – Vol. 38. – P. 121-126. DOI: 10.1016/j.semnephrol.2018.01.003.

20.Liu S., Yuan Y., Xue Y. et al. Podocyte injury in diabetic kidney disease: a focus on mitochondrial dysfunction // *Front. Cell Dev. Biol.* – 2022. – Vol. 10. – e832887. DOI: 10.3389/fcell.2022.832887.

21.Maestroni S., Zerbini G. Diabetic nephropathy – research // *Microvascular Disease in Diabetes.* – 2020. – P. 97-109. DOI: 10.1002/9781119309642.ch8.

22.Mahtal N., Lenoir O., Tharaux P-L. Glomerular endothelial cell crosstalk with podocytes in diabetic kidney disease // *Front. Med.* – 2021. – Vol. 8. – Article 659013. DOI: 10.3389/fmed.2021.659013.

23.Nakamichi R., Hayashi K., Itoh H. Effects of high glucose and lipotoxicity on diabetic podocytes // *Nutrients.* – 2021. – Vol. 13. – Article 241. DOI: 10.3390/nu13010241.

24.Pena M.J., de Zeeuw D., Andress D. et al. The effects of antrasentan on urinary metabolites in patients with type 2 diabetes and nephropathy // *Diabetes Obes. Metab.* – 2017. – Vol. 19. – P. 749-753. DOI: 10.1111/dom.12864.

25.Royal V., Zee J., Hu Q. et al. Ultrastructural characterization of proteinuric patients predicts clinical outcomes // *J. Am. Soc. Nephrol.* – 2020. – Vol. 31, № 4. – P. 841-854. DOI: 10.1681/ASN.2019080825.

26.Selby N.M., Taal M.W. An updated overview of diabetic nephropathy: diagnosis, prognosis, treatment goals and latest guidelines // *Diabetes, Obesity and Metabolism.* – 2020. – Vol. 22. – P. 3-15. DOI: 10.1111/dom.14007.

27.Sugita E., Hayashi K., Hishikawa A., Itoh H. Epigenetic alterations in podocytes in diabetic nephropathy // *Front. Pharmacol.* – 2021. – Vol. 12. – e.759299. DOI: 10.3389/fphar.2021.759299.

28.Sun Y., Cui S., Hou Y., Yi F. The updates of podocyte lipid metabolism in proteinuric kidney disease // *Kidney Dis.* – 2021. – Vol. 7. – P. 438-451. DOI:



10.1159/000518132.

29. Vincenzo A.D., Bettini S., Russo L. et al. Renal structure in type 2 diabetes: facts and misconceptions // Journal of Nephrology. – 2020. – Vol. 33. – P. 901-907. DOI: 10.1007/s40620-020-00797-y.

30. Vodosek Hojs N., Bevc S., Ekart R. et al. Oxidative stress markers in chronic kidney disease with emphasis on diabetic nephropathy // Antioxidants. – 2020. – Vol. 9, № 10. – Article 925. DOI: 10.3390/antiox9100925.

31. Wang J., Shen L., Hang H. et al. Antrasentan alleviates high glucose induced podocyte injury by the microRNA-21 forkhead box O1 axis // Eur. J. Pharmacol. – 2019. – Vol. 852. – P. 142-150. DOI: 10.1016/j.ejphar.2019.03.013.

32. Widmeier E., Airik M., Hugo H. et al. Treatment with 2,4-dihydroxybenzoic acid prevents FSGS progression and renal fibrosis in podocyte-specific Coq6 knockout mice // Jasn. – 2019. – Vol. 30. – P. 393-405. DOI: 10.1681/ASN.2018060625.

33. Widmeier E., Yu S., Nag A. et al. ADCK4 deficiency destabilizes the coenzyme Q complex, which is rescued by 2,4-dihydroxybenzoic acid treatment // Jasn. – 2020. – Vol. 31. – P. 1191-1211. DOI: 10.1681/ASN.2019070756.

34. Zhang L., Wen Z., Han L. et al. Research progress on the pathological mechanisms of podocytes in diabetic nephropathy // Journal of Diabetes Research. – 2020. – Vol. 2020. – Article ID 7504798, 15 pages. DOI: 10.1155/2020/7504798.

35. Zoja C., Xinaris C., Macconi D. Diabetic nephropathy: novel molecular mechanisms and therapeutic targets // Front. Pharmacol. – 2020. – Vol. 11. – Article 586892. DOI: 10.3389/fphar.2020.586892.

Abstract. *The contemporary data of experimental and clinical investigations concerned a participation of podocytes in pathogenesis of diabetic nephropathy (DN) are presented in the review. A convincing confirmation of podocytes' participation in the mechanisms of DN development is given in the article. The structural and functional impairments in podocytes associated with metabolic, endocrine and hemodynamic disorders existing in diabetes mellitus (DM) are elucidated in detail. The data evidenced that the changes in podocytes are observed already in early stages of DN formation before development of clinically significant albuminuria are adduced. The results of investigations evidenced that a growth of signs of podocytopathy was connected with morphological and clinical manifestations of DN progression are discussed. Some contemporary available methods of noninvasive evaluation of podocyte injury with a help of urinary tests such as detection of nephrinuria and podocyturia and their use for early diagnostics, monitoring of clinical course and estimation of risk of DN progression are accented. A discovery of the mechanisms of podocyte injury realization in DM that extended the indications for use of already known nephroprotective agents in particular, for a purpose of elimination of unfavorable effects of activated renin-angiotensin-aldosterone system on podocytes is emphasized. The new perspective approaches to hindering of DN due to direct influence on some mediators and signal ways of podocyte dysfunction such as VEGF, TGF- β 1, PPAR γ , adipokines and others allowed to prevent of glomerulosclerosis formation are discussed. In the context of mitochondrial dysfunction as a key link of podocyte injury pathogenesis in DN pharmacological agents with a positive influence on mitochondrial functional state and their role in correction of podocyte dysfunction are discussed. It's emphasized that today the investigations aimed to study of mechanisms due which some pharmacological agents (type A endothelin receptor antagonists, inhibitors of sodium dependent glucose cotransporter 2) influence on functional state of mitochondria in podocytes injured by DM are necessary. It's reported about pathogenetical significance of epigenetic alterations of desoxyribonucleic acid (DNA) in DM and its complications. Epigenetic changes in*



podocytes directly associated with chronic kidney disease in particular with DN are accentuated. DNA alterations particularly its methylation in podocytes which are important not only in estimation of renal prognosis but in elaboration of aimed therapeutical interventions directed to hindering of further DN progression and glomerulosclerosis formation are considered.

Key words: *diabetic nephropathy, podocytes, podocytopathy, proteinuria, mitochondrial dysfunction, epigenetic alterations, gromerulosclerosis, nephroprotection.*

Статья отправлена: 22.10.2024 г.

© Чернишов В.А.,

Богун Л.В.