



Первый МГМУ имени И.М.Сеченова  
Кафедра нефрологии и гемодиализа  
института профессионального образования

---



**профессор БОБКОВА И.Н.**

**СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ  
О МЕХАНИЗМАХ РАЗВИТИЯ  
ПРОТЕИНУРИИ У БОЛЬНЫХ  
ОЖИРЕНИЕМ**

**10 марта 2017 г.  
Москва**

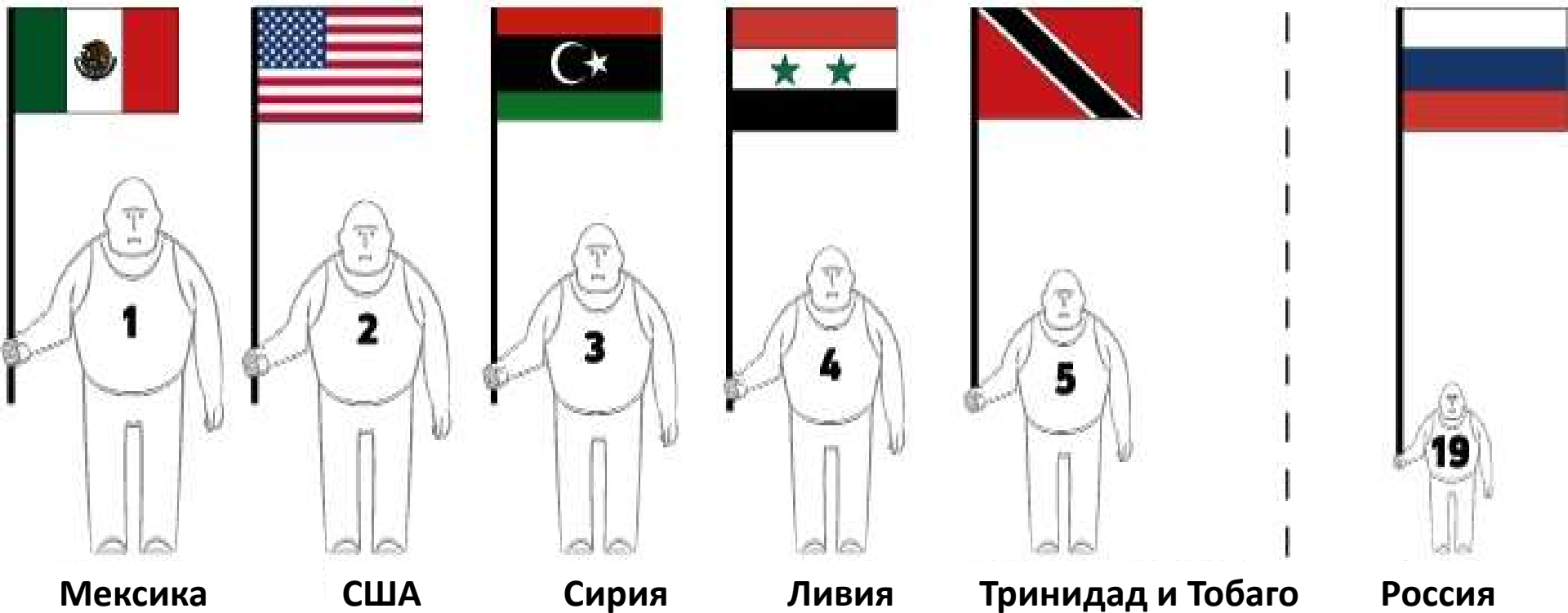
# ЭПИДЕМИЯ ОЖИРЕНИЯ В МИРЕ



**избыточная масса тела выявлена у 2,1 млрд  
взрослого населения, ожирение – у 671 млн**

**ВОЗ 2014**

# РОССИЯ ЗАНИМАЕТ 19 МЕСТО ПО РАСПРОСТРАНЕННОСТИ ОЖИРЕНИЯ



**В России около 60 % людей имеют лишний вес и ожирение, 26% - ожирение , у женщин оно выявляется в 2 раза чаще**

**46 %  
нормальный  
вес**

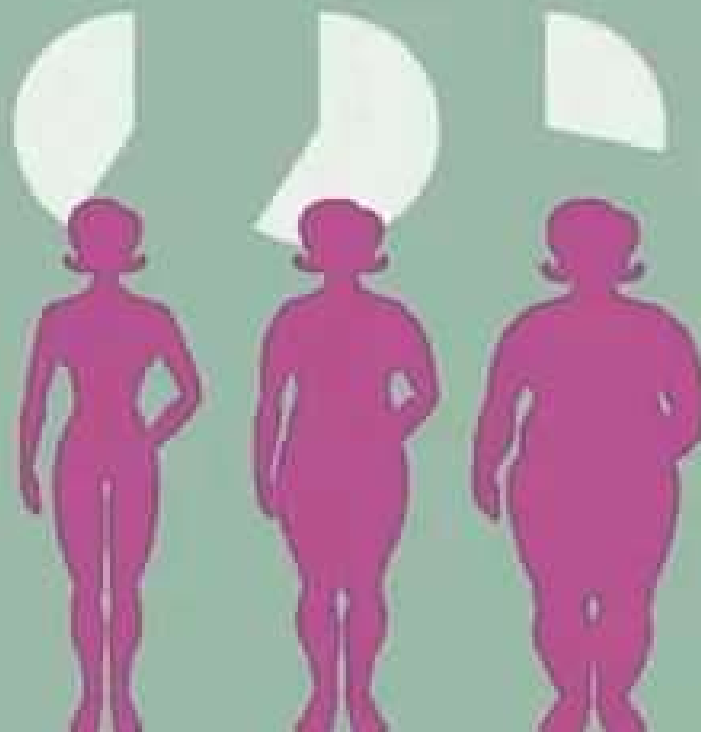
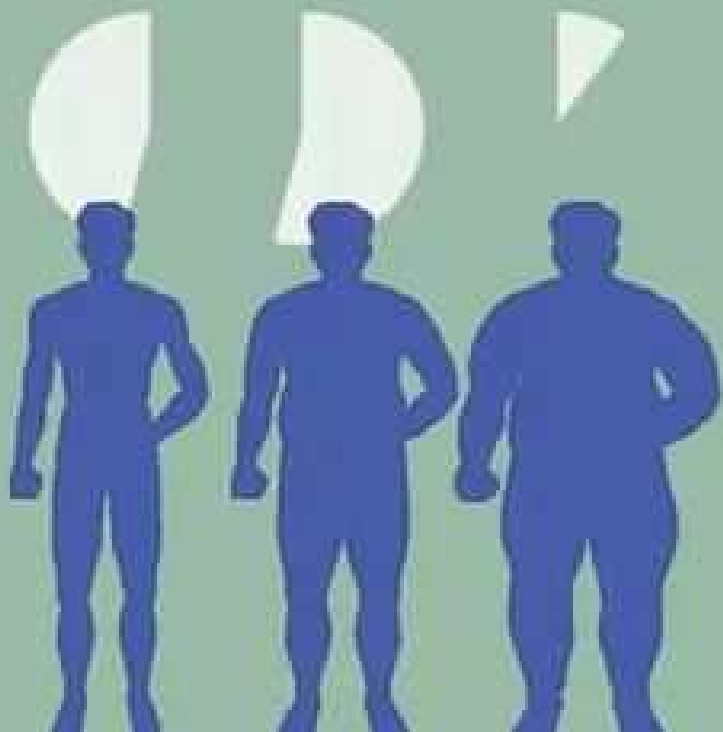
**54 %  
лишний вес  
и ожирение**

**15 %  
ожирение**

**41 %  
нормальный  
вес**

**59 %  
лишний вес  
и ожирение**

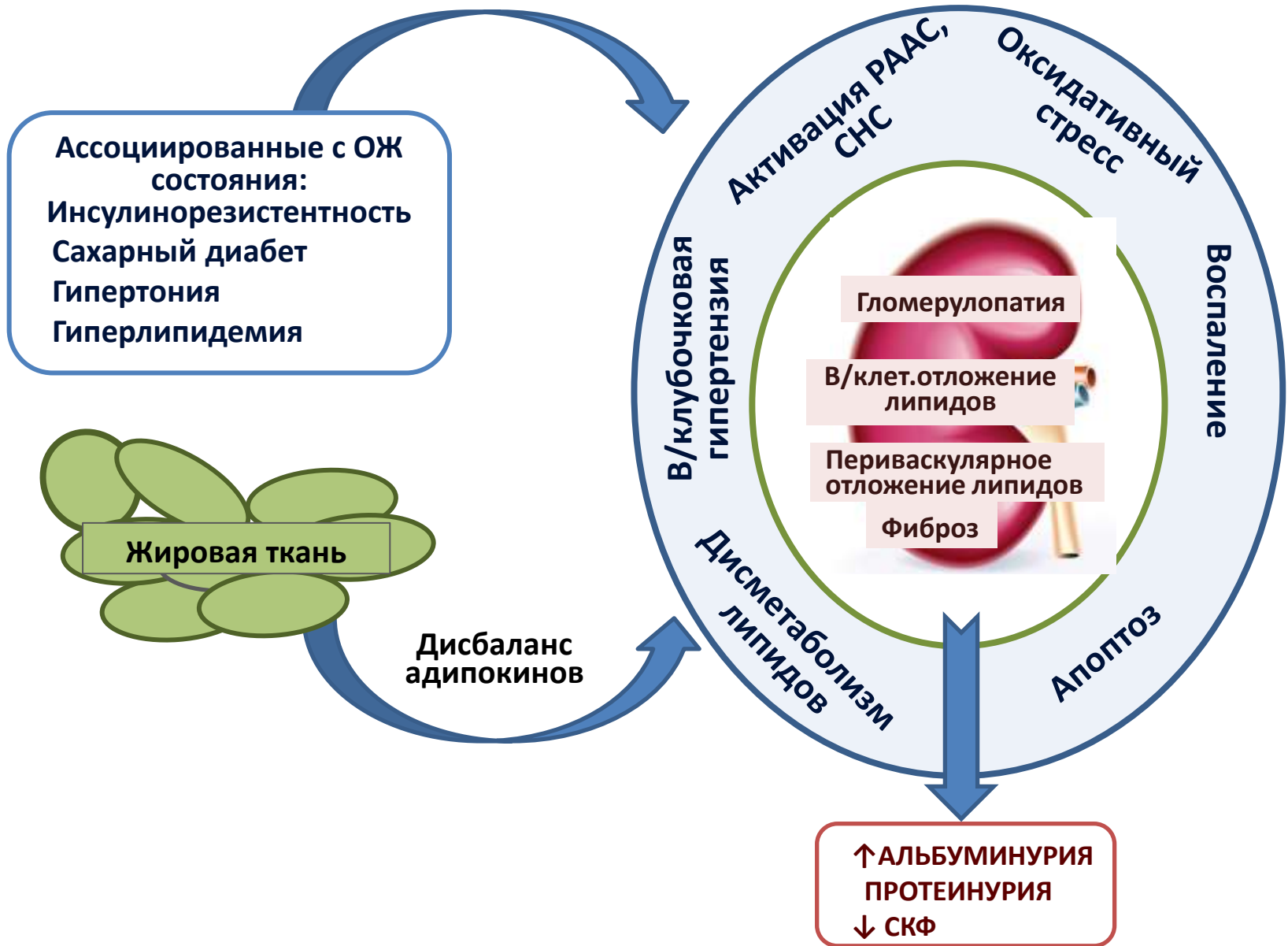
**29 %  
ожирение**



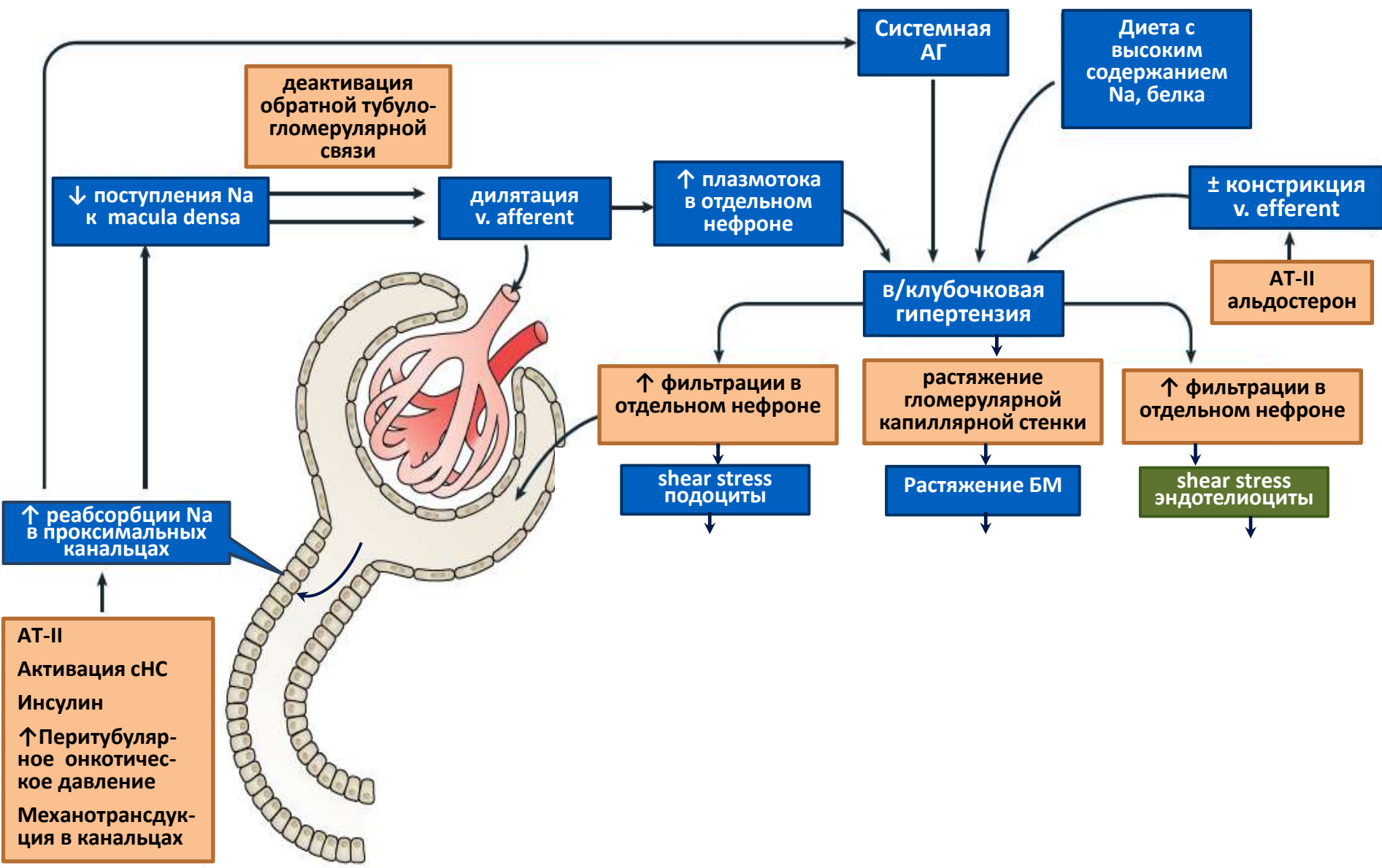
# ХБП И ДРУГИЕ ПОСЛЕДСТВИЯ ОЖИРЕНИЯ



# МЕХАНИЗМЫ ПОРАЖЕНИЯ ПОЧЕК ПРИ ОЖИРЕНИИ



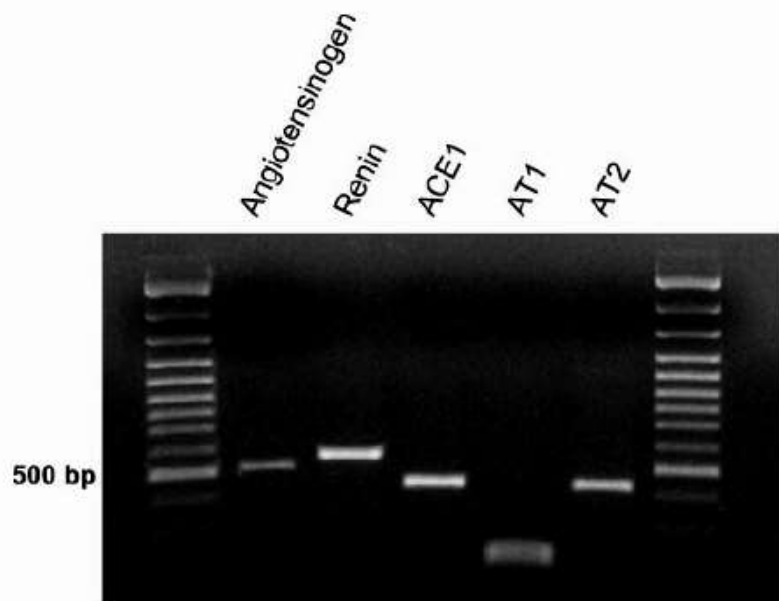
# ГЕМОДИНАМИЧЕСКИЕ МЕХАНИЗМЫ ФОРМИРОВАНИЯ ПРОТЕИНУРИИ ПРИ ОЖИРЕНИИ



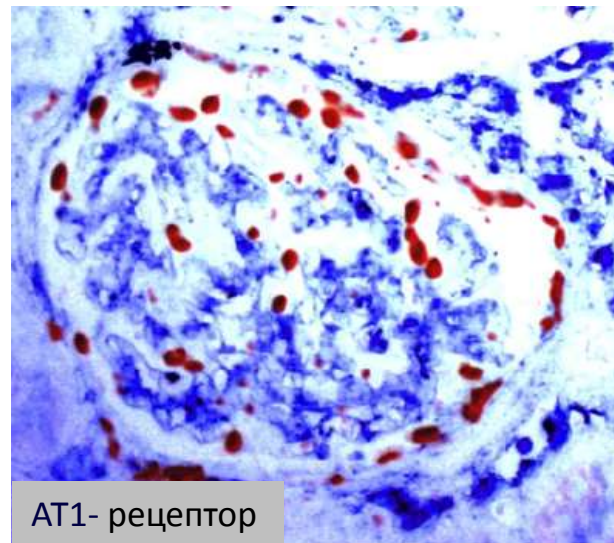


# ПРОДУКЦИЯ КОМПОНЕНТОВ РААС В ПОДОЦИТАХ

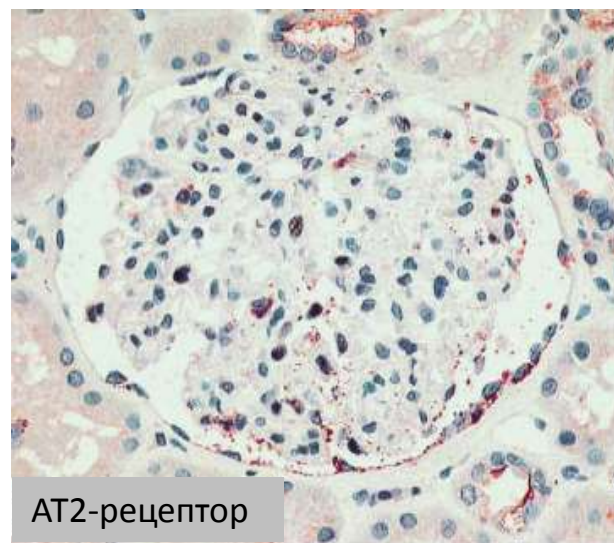
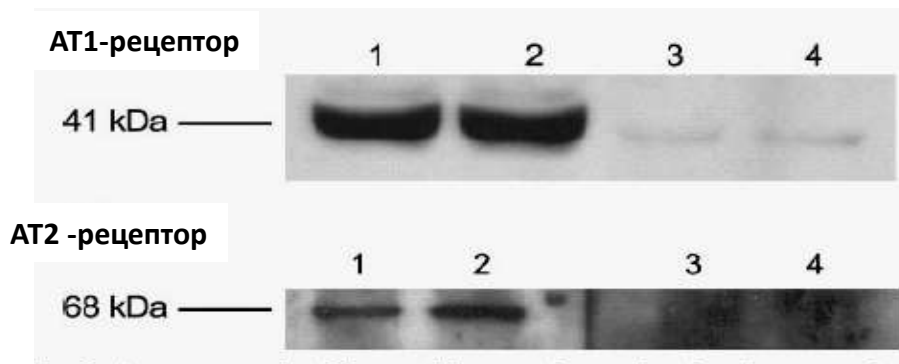
ПЦР-анализ (культура подоцитов)



Экспрессия AT-рецепторов в подоцитах (биоптаты почки)

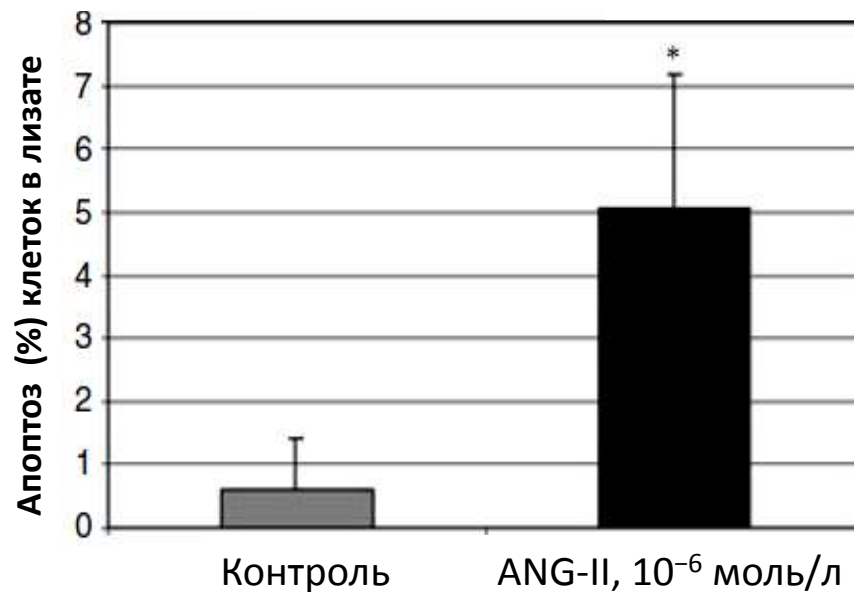
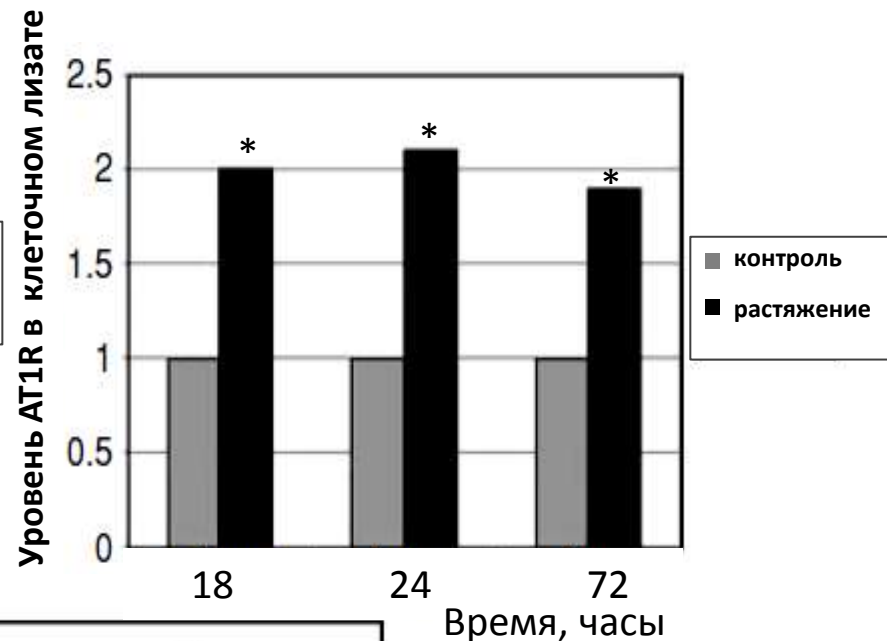
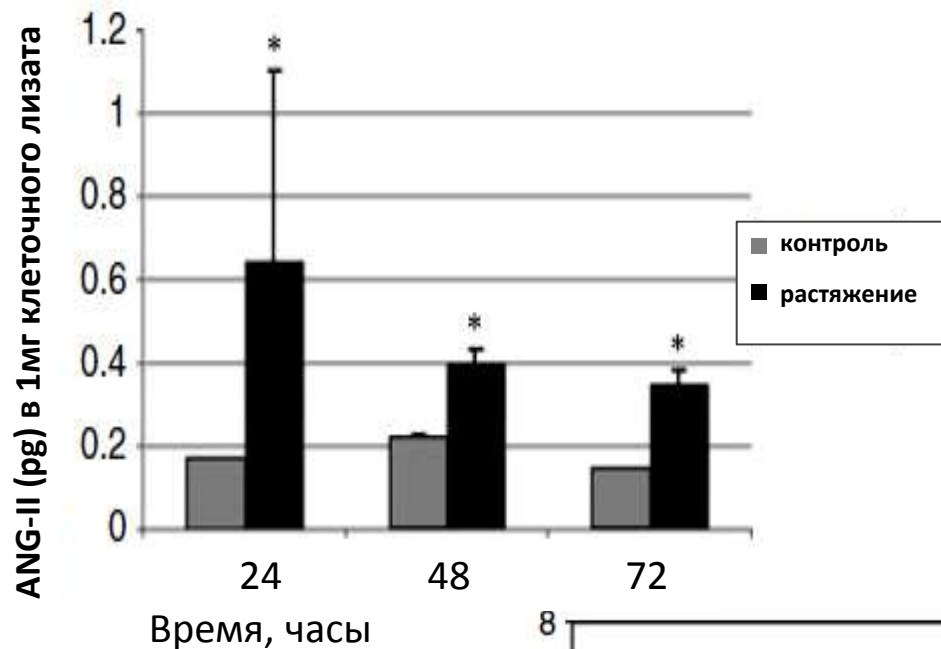


Western blot –анализ (культура подоцитов)

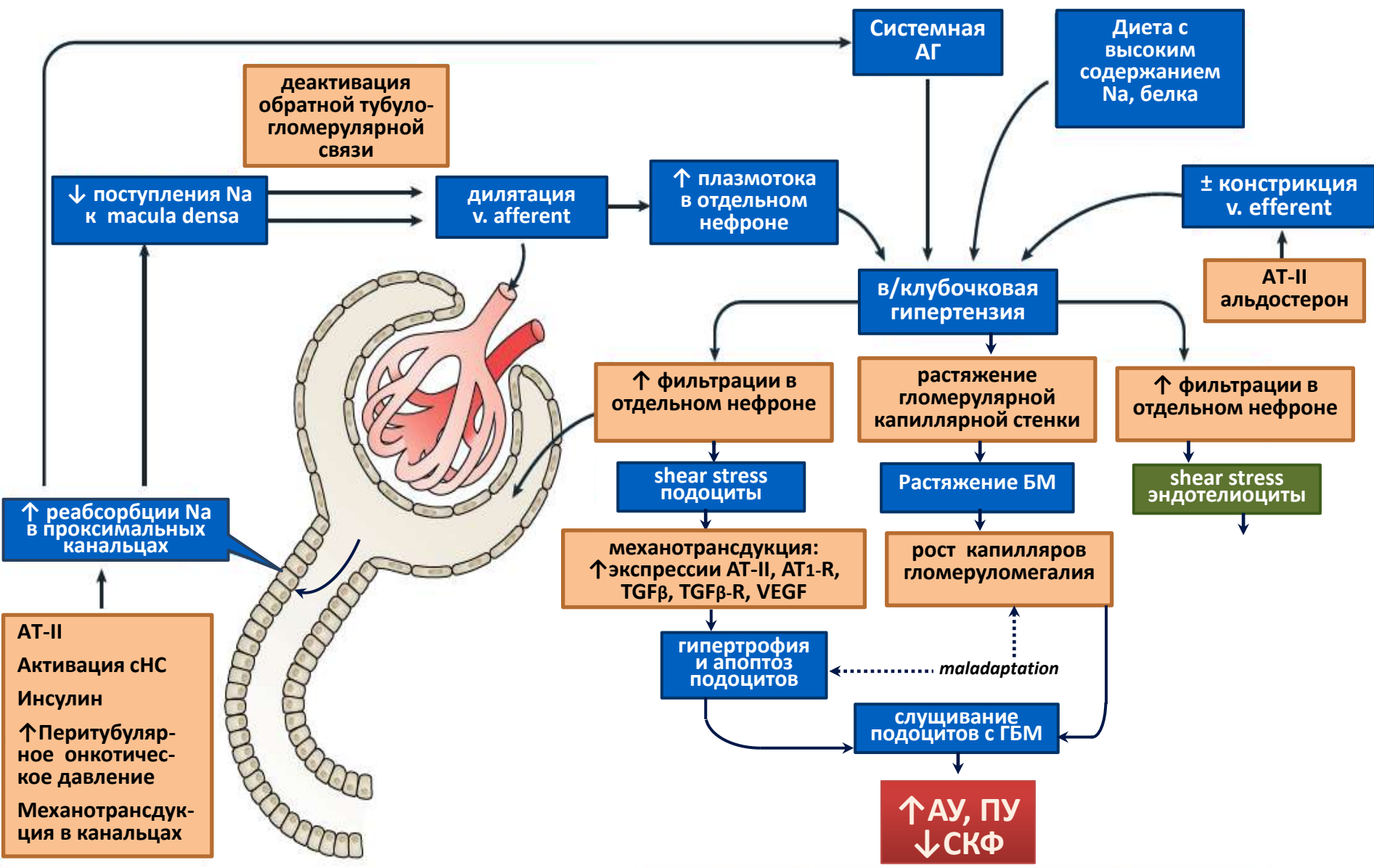




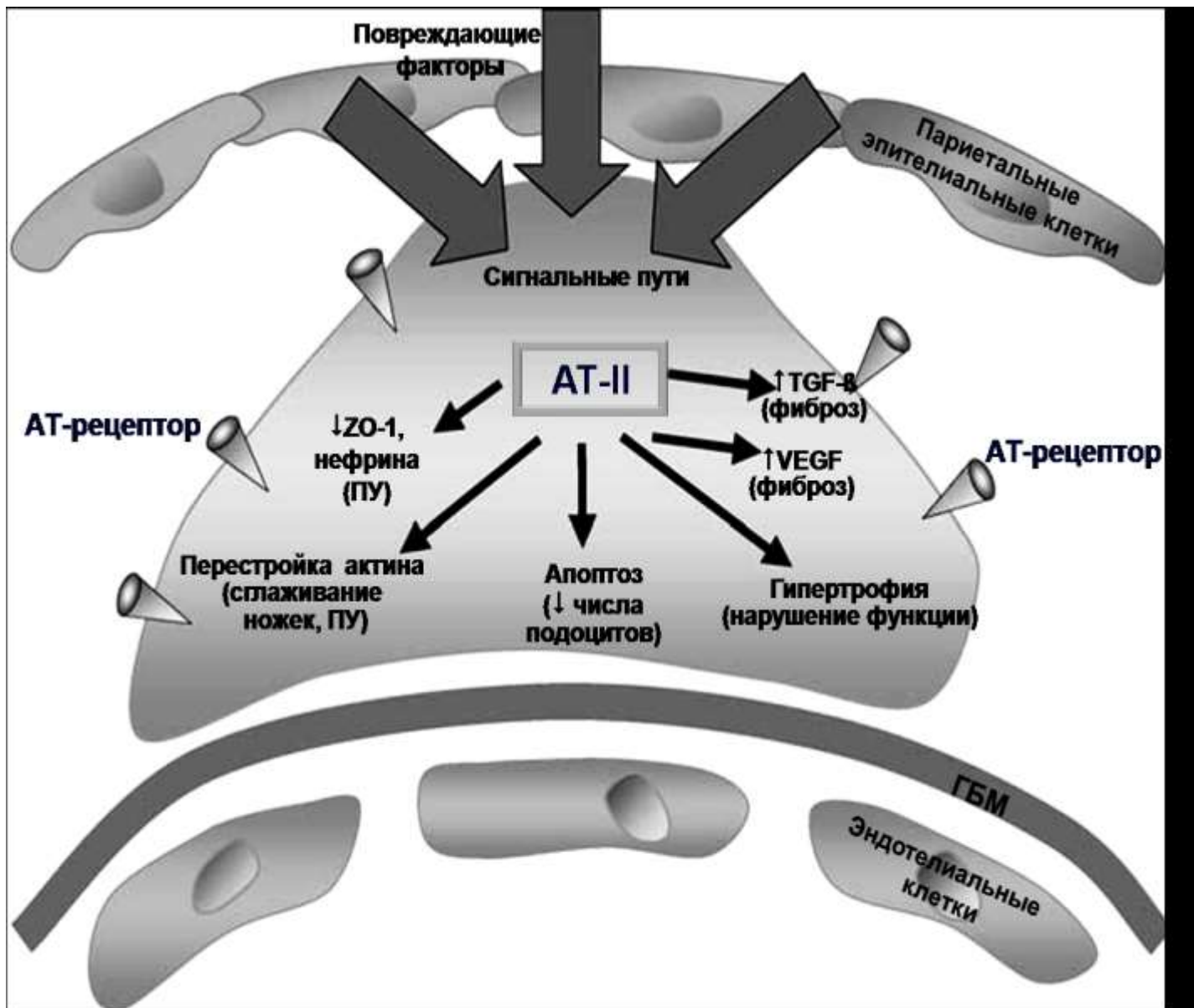
# АКТИВАЦИЯ РААС В ПОДОЦИТАХ ПРИ ВОЗДЕЙСТВИИ МЕХАНИЧЕСКОГО СТРЕССА



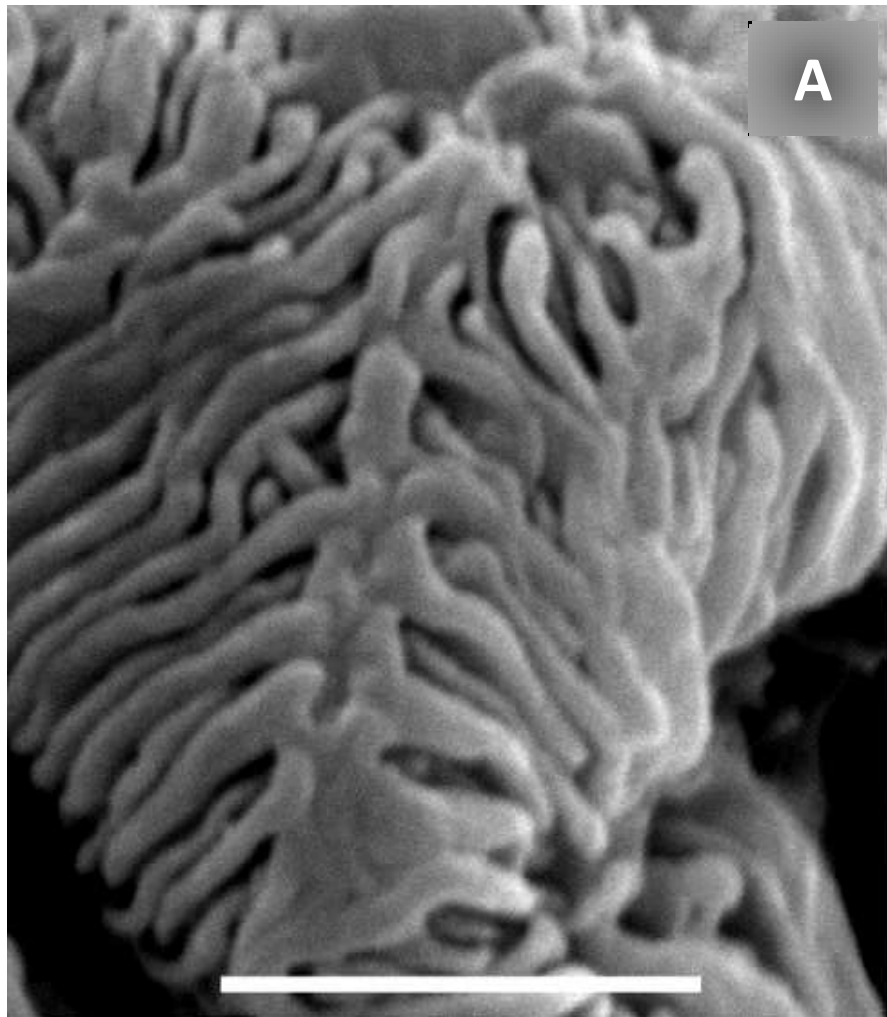
# ГЕМОДИНАМИЧЕСКИЕ МЕХАНИЗМЫ ФОРМИРОВАНИЯ ПРОТЕИНУРИИ ПРИ ОЖИРЕНИИ



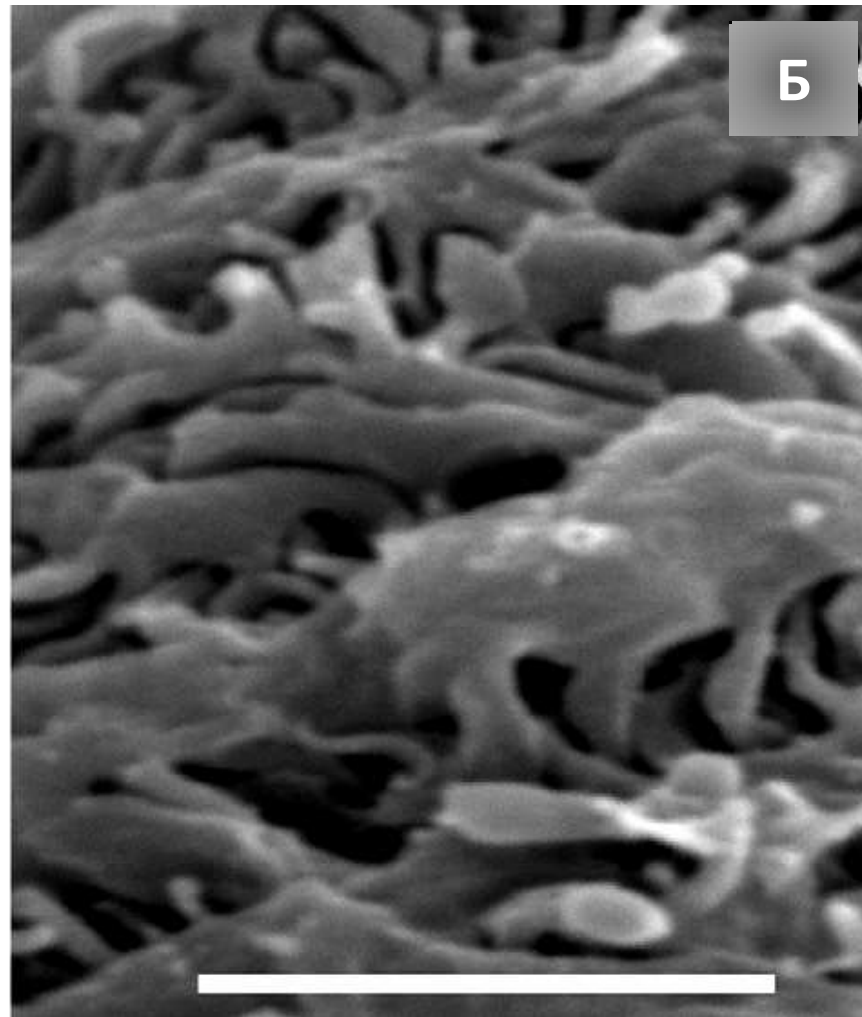
# ЭФФЕКТЫ АНГИОТЕНЗИНА II В ПОДОЦИТАХ



# ИЗМЕНЕНИЕ ПОДОЦИТОВ ПРИ ОЖИРЕНИИ (сканирующая электронная микроскопия)

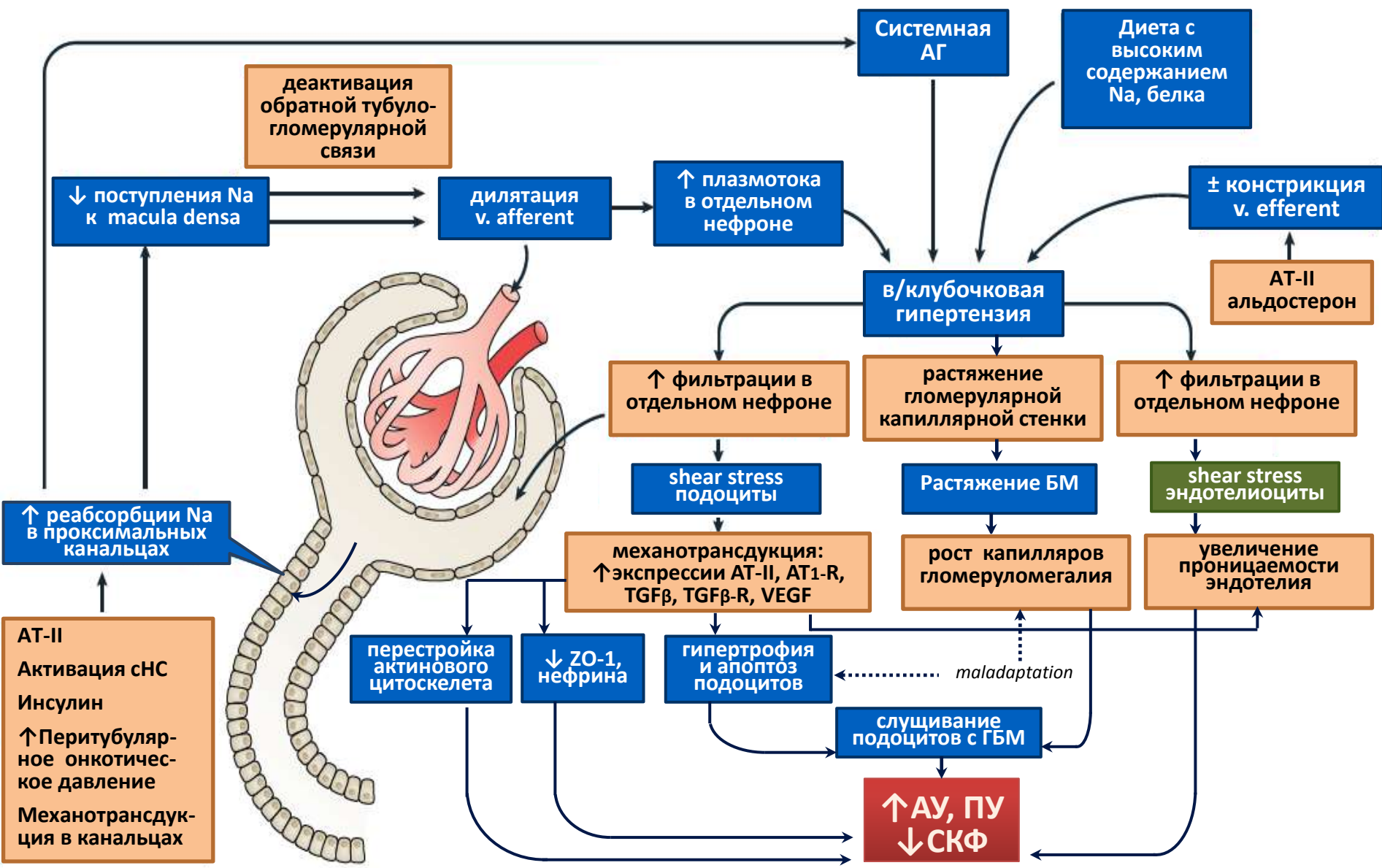


Ножки подоцитов  
Контроль



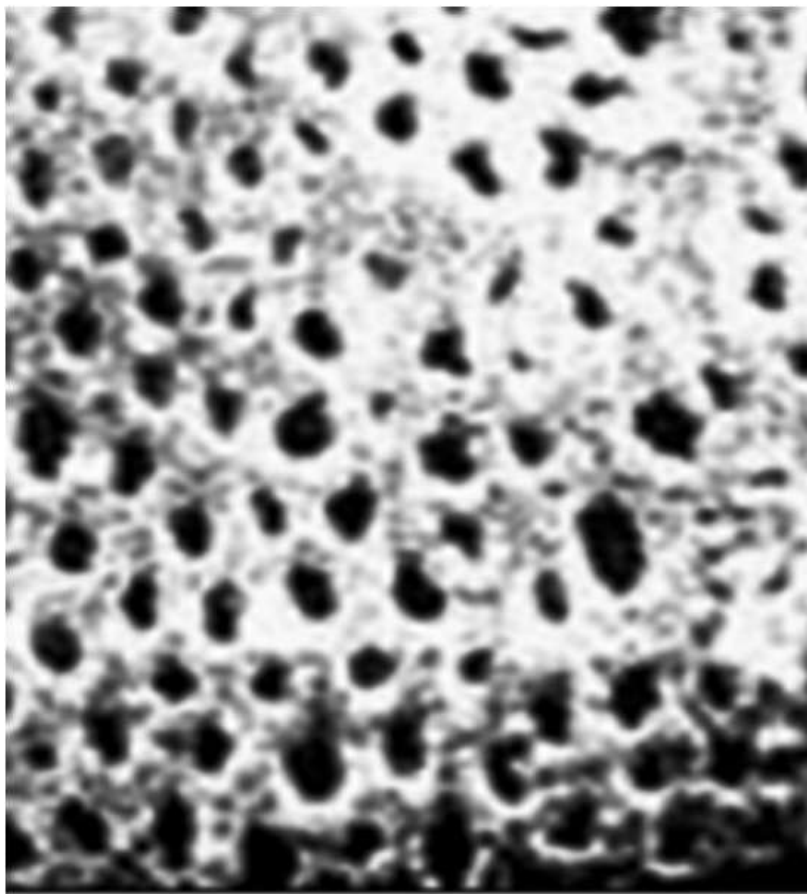
Распластанные ножки подоцитов при  
нефропатии, ассоциированной с ожирением

# ГЕМОДИНАМИЧЕСКИЕ МЕХАНИЗМЫ ФОРМИРОВАНИЯ ПРОТЕИНУРИИ ПРИ ОЖИРЕНИИ

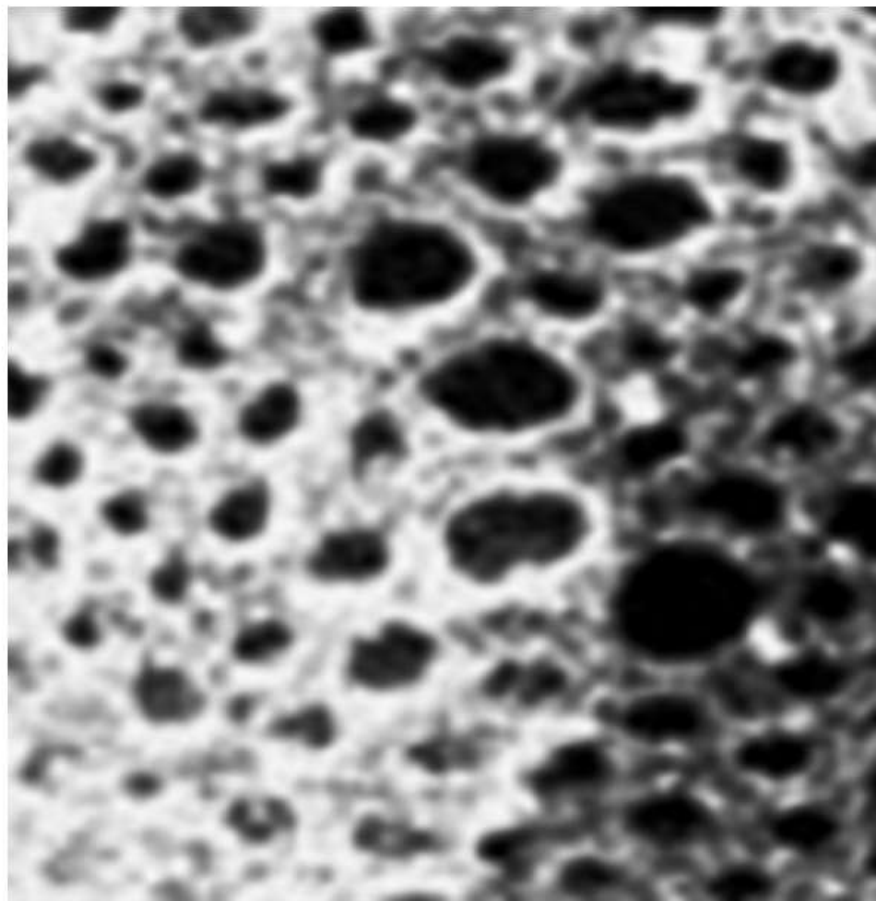




# **ФЕНЕСТРЫ В ЭНДОТЕЛИИ (сканирующая электронная микроскопия)**



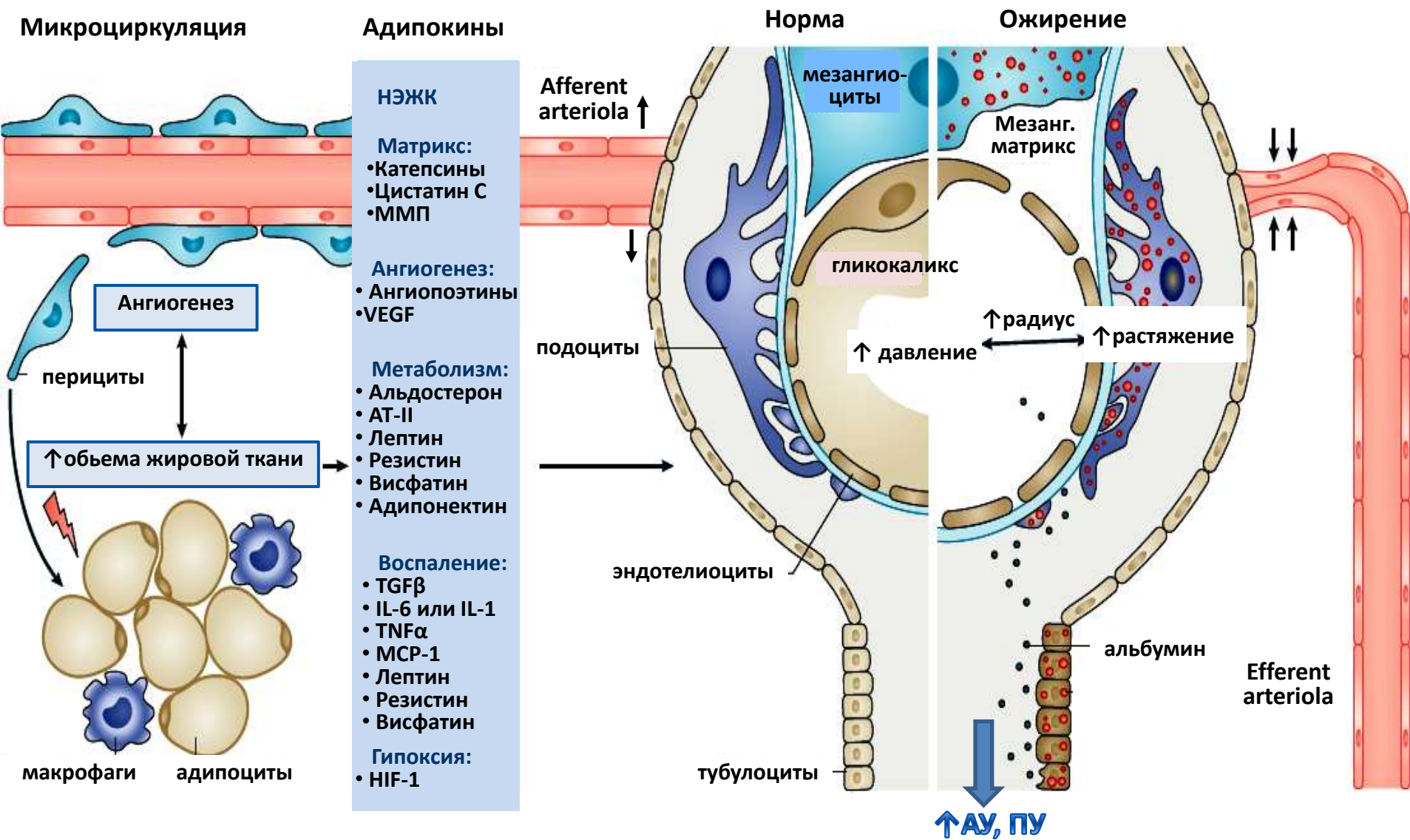
**контроль**



**при внутривеночковой гипертензии**



# ПОТЕНЦИАЛЬНАЯ РОЛЬ АДИПОКИНОВ В РАЗВИТИИ ПРОТЕИНУРИИ ПРИ ОЖИРЕНИИ

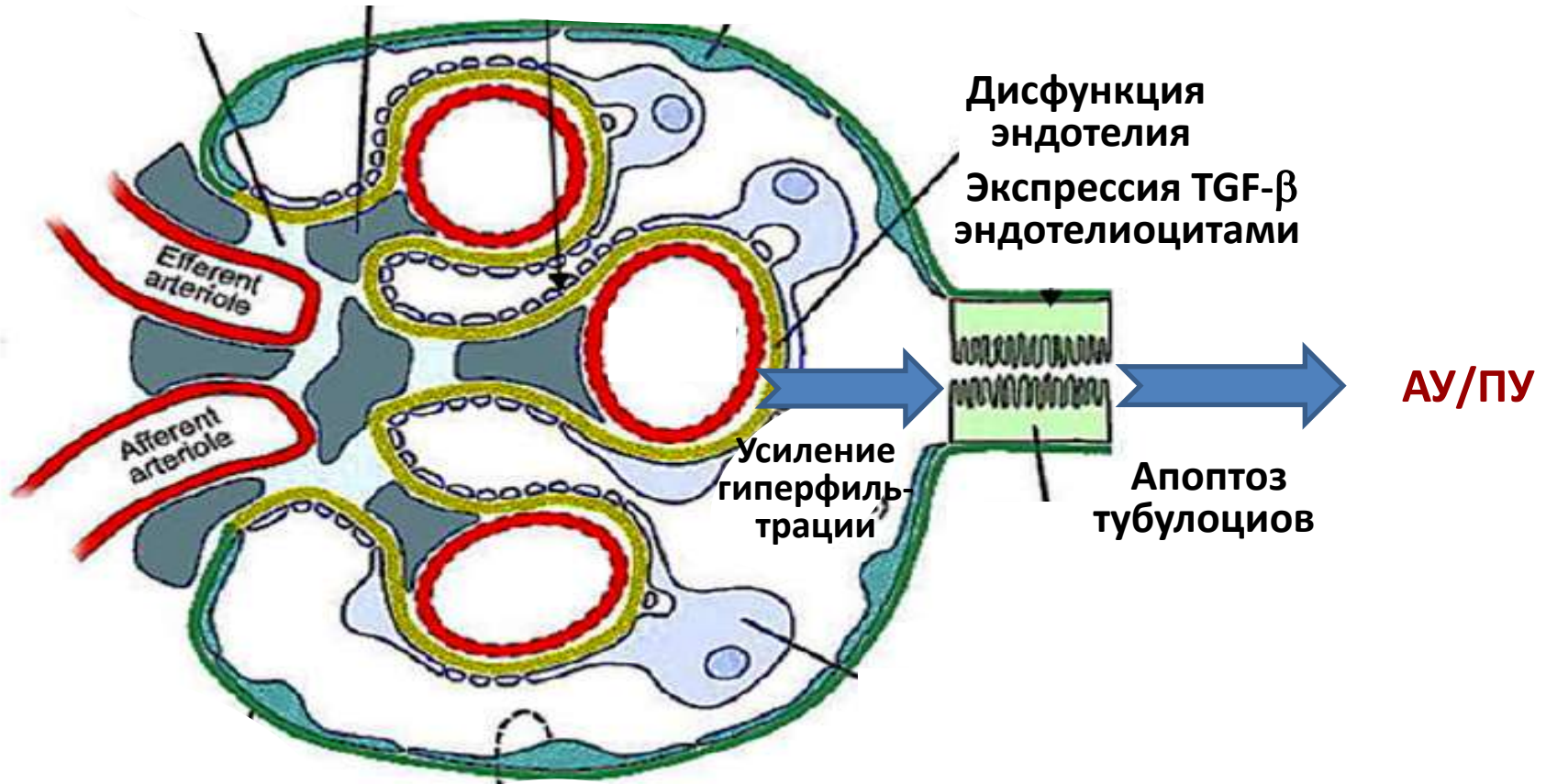


# ПОЧЕЧНЫЕ ЭФФЕКТЫ ВЫСОКОЙ КОНЦЕНТРАЦИИ ЛЕПТИНА

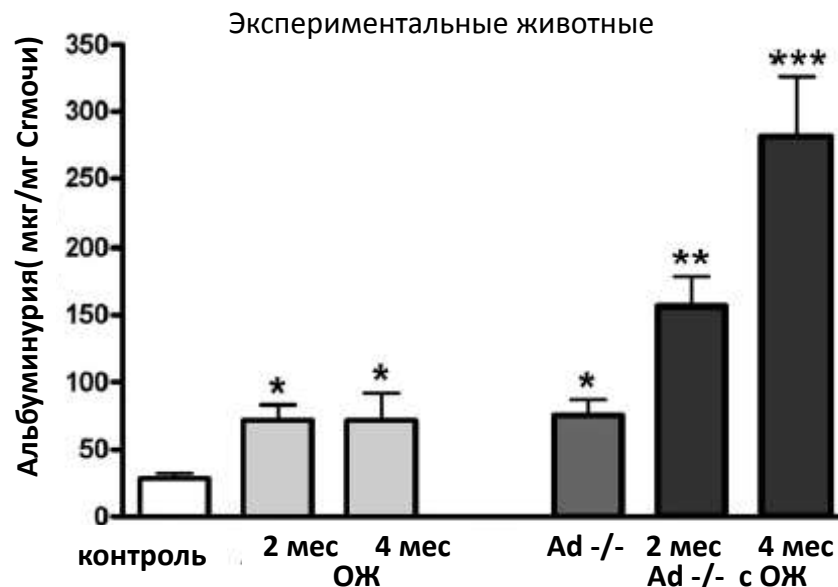
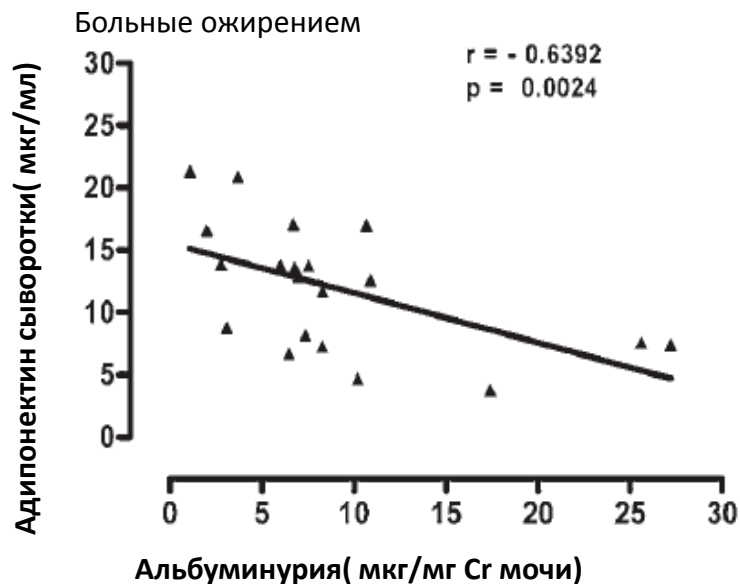
Образование  
коллагена I и IV типов

Экспрессия TGF- $\beta$   
мезангиоцитами

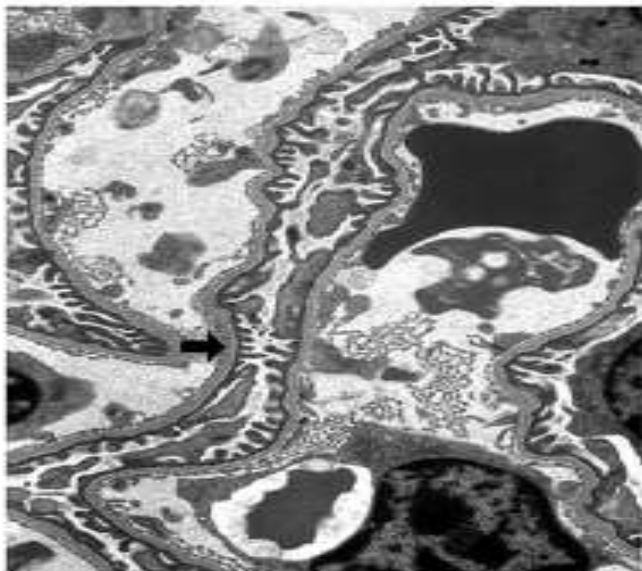
Дисфункция  
эндотелия  
Экспрессия TGF- $\beta$   
эндотелиоцитами



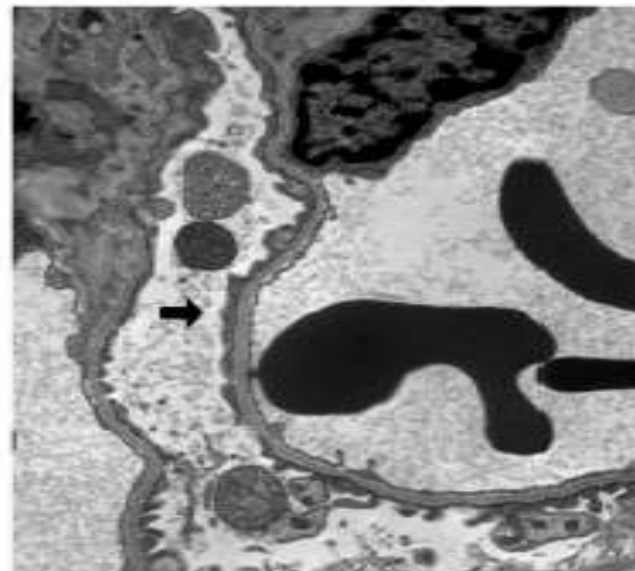
# ВЛИЯНИЕ АДИПОНЕКТИНА НА ФУНКЦИЮ ПОДОЦИТОВ И УРОВЕНЬ АЛЬБУМИНУРИИ ПРИ ОЖИРЕНИИ



Подоциты у здоровых животных

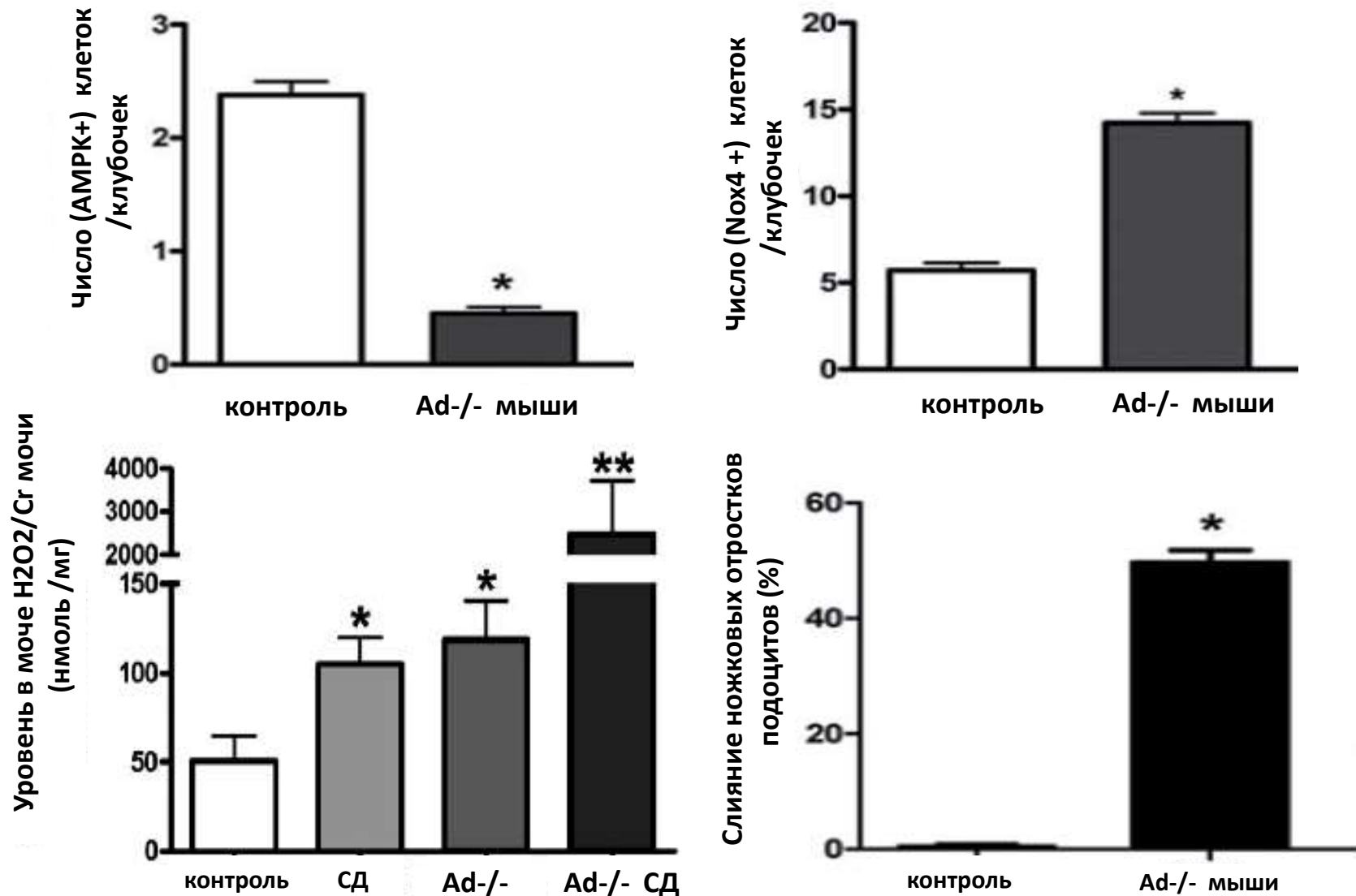


Подоциты у нокаутных по адипонектину мышей (Ad -/-).



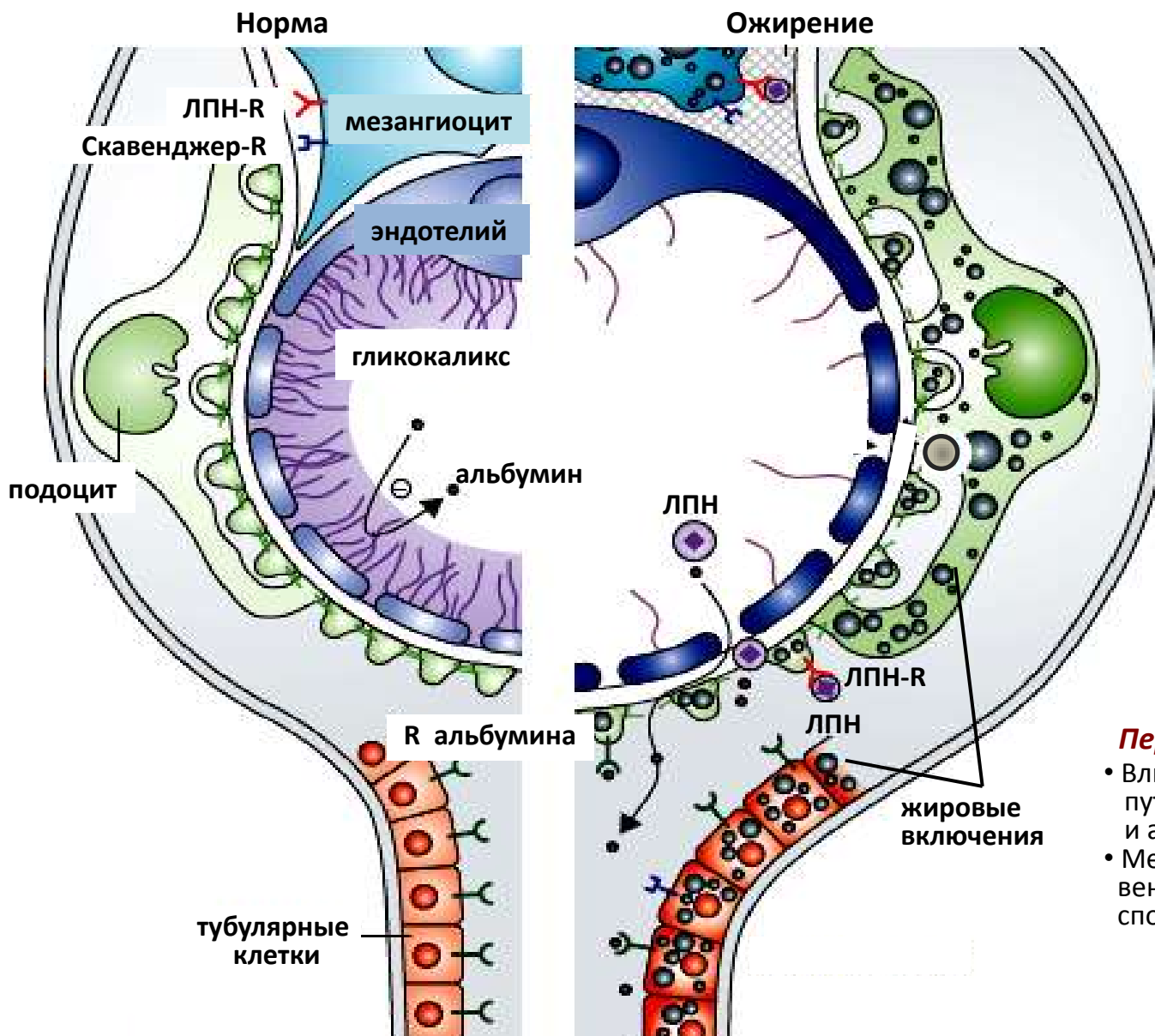
Сглаживание ножек подоцитов

# АДИПОНЕКТИН РЕГУЛИРУЕТ ФУНКЦИЮ ПОДОЦИТОВ ПУТЕМ ВЛИЯНИЯ НА АДЕНОЗИН-МОНОФOSФАТ-КИНАЗУ (АМРК), НАДРН-ОКСИДАЗУ (НОХ4) И ОКИСЛИТЕЛЬНЫЕ ПРОЦЕССЫ





# ВЛИЯНИЕ ЭКТОПИЧЕСКИХ ОТЛОЖЕНИЙ ЛИПИДОВ НА РАЗЛИЧНЫЕ КЛЕТКИ ПОЧЕК



## **Мезангиоциты:**

- Снижение контрактильности
- Нарушение формы капиллярных петель
- Способствует гломеруломегалии и гиперфилтрации

## **Подоциты:**

- Инсулинорезистентность
- Апоптоз
- Гипертрофия
- Случивание с БМК

## **Тубулярные клетки:**

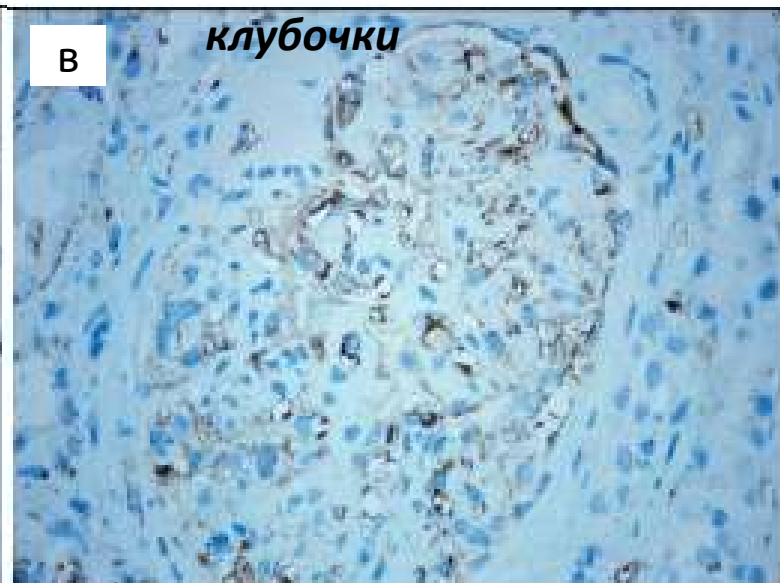
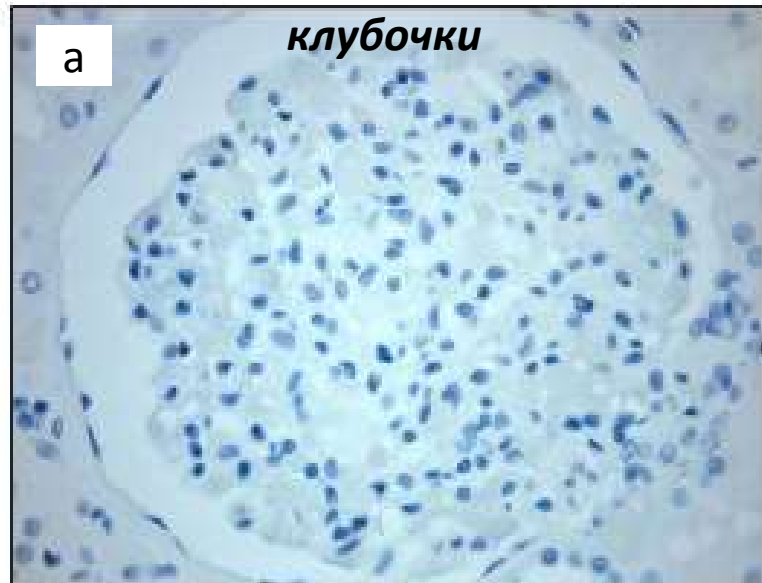
- Инсулинорезистентность
- Активация глюконеогенеза
- Тубулярная атрофия
- ТИФ

## **Периваскулярные отложения :**

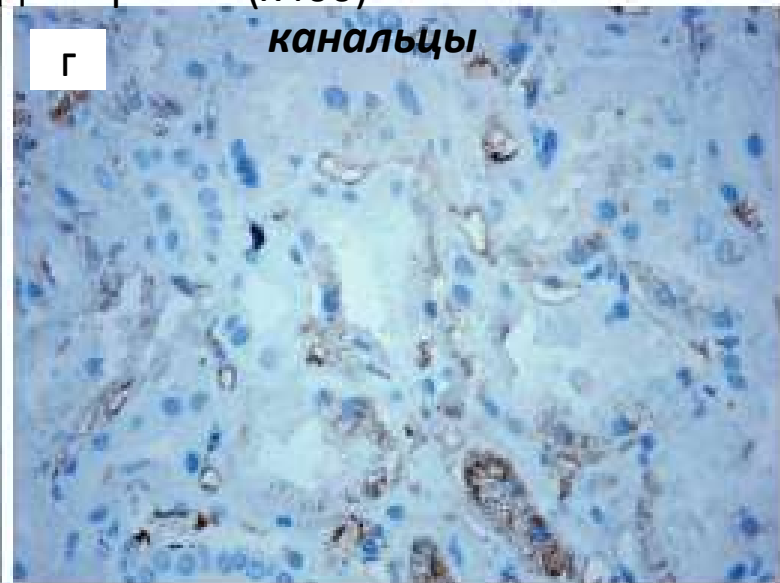
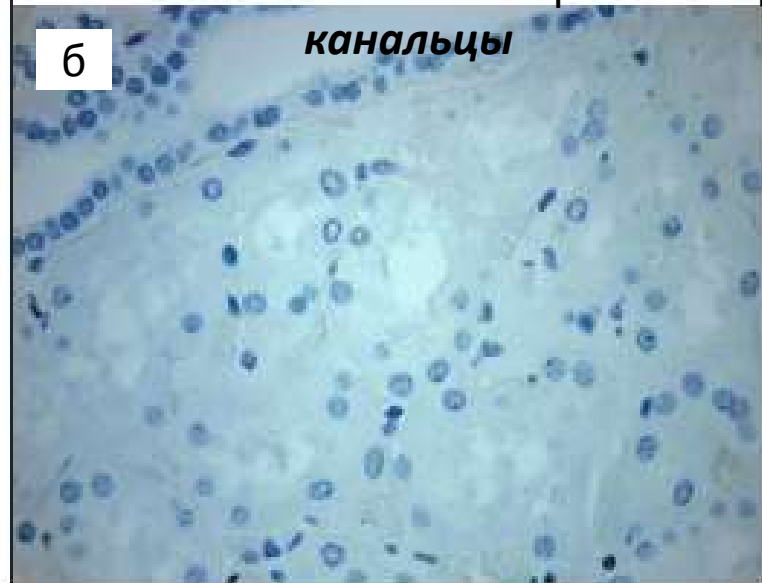
- Влияние на инсулинзависимые пути регуляции сосудистого тонуса и актиновый скелет подоцитов
- Механический эффект (сдавление вен и лимфатических сосудов), способствующий гиперфилтрации

# НАКОПЛЕНИЕ ЛИПИДОВ В СТРУКТУРАХ ПОЧЕК (ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫЕ ЖИВОТНЫЕ С ОЖИРЕНИЕМ)

ОЖИРЕНИЕ БЕЗ МЕТАБОЛИЧЕСКОГО С-МА



Окраска на адипофиллин (x400)



ОЖИРЕНИЕ + МЕТАБОЛИЧЕСКИЙ С-М

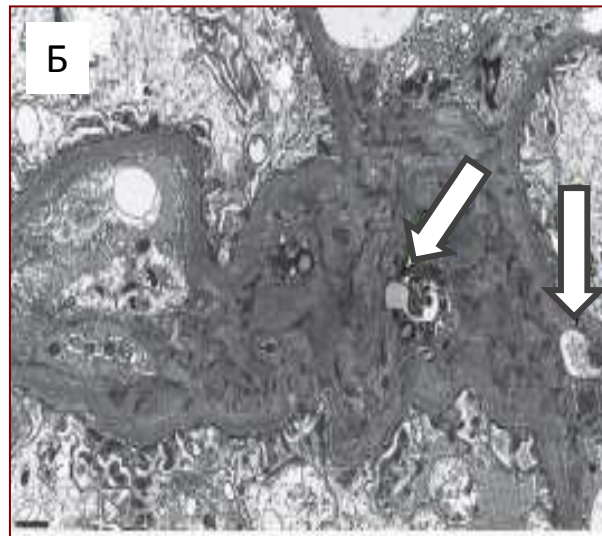


# НАКОПЛЕНИЕ ЛИПИДОВ В СТРУКТУРАХ ПОЧЕК (ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫЕ ЖИВОТНЫЕ С ОЖИРЕНИЕМ)

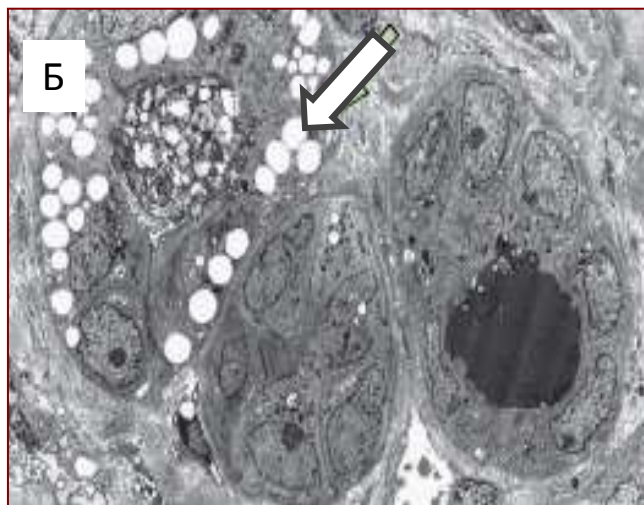
Липиды в  
цитоплазме  
подоцитов  
(×6000)



Липиды в  
цитоплазме  
мезангиоцитов  
(×10000)



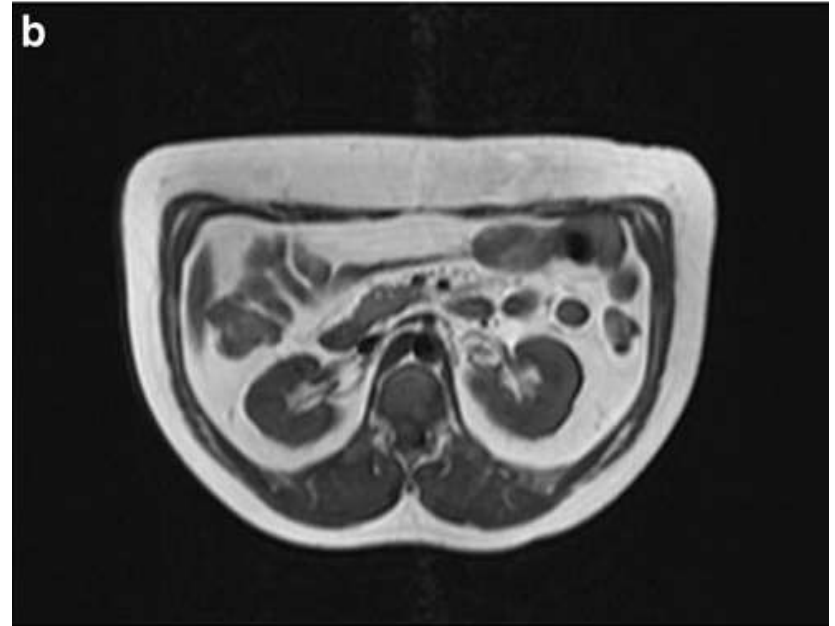
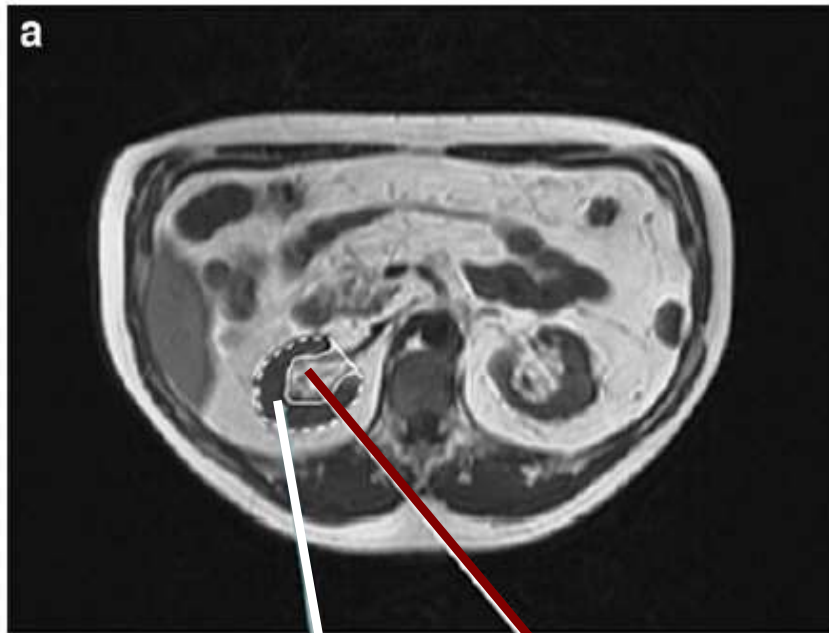
Липиды в  
цитоплазме  
тубулярных  
эпителиоцитов  
(×3000)



# НАКОПЛЕНИЕ ЖИРА В ПОЧЕЧНОМ СИНУСЕ ПРИ ОЖИРЕНИИ. СВЯЗЬ С АЛЬБУМИНУРИЕЙ.

ИМТ= 33.5 kg/m<sup>2</sup>)

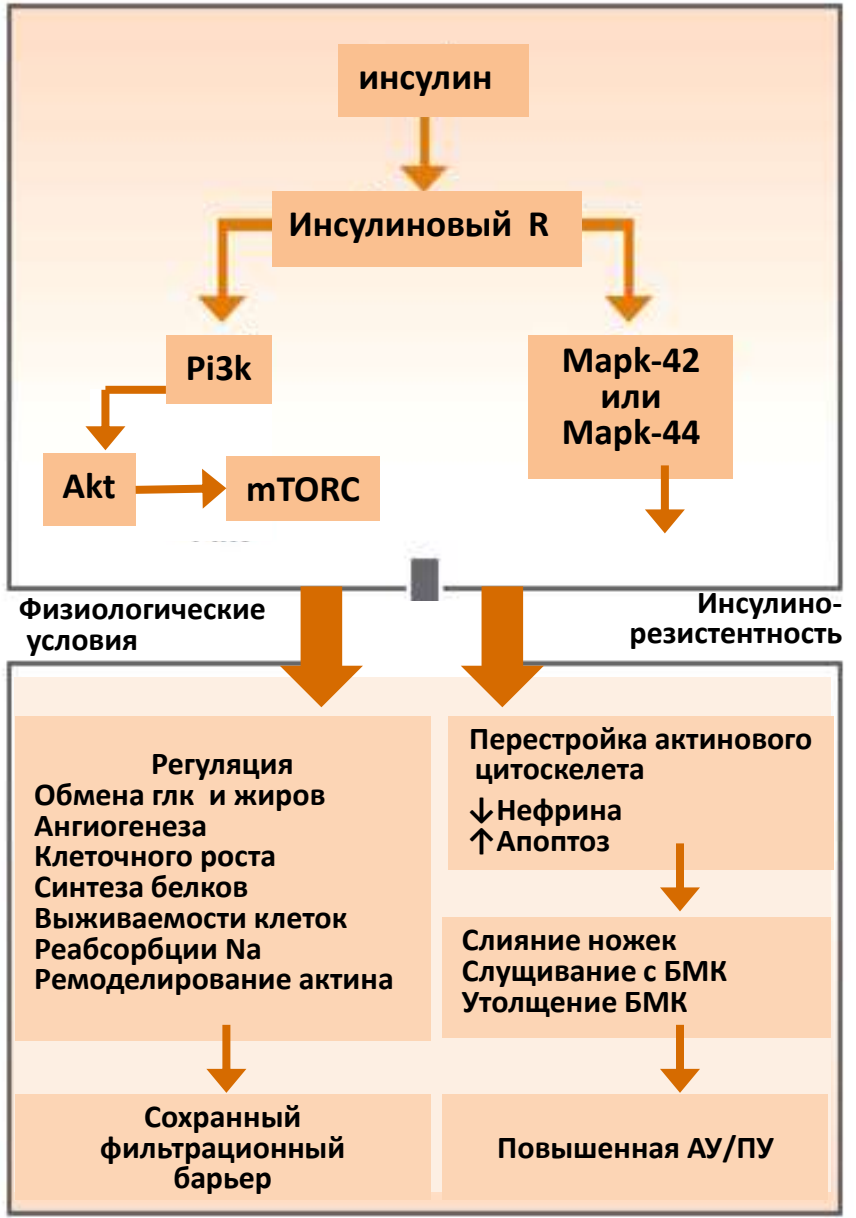
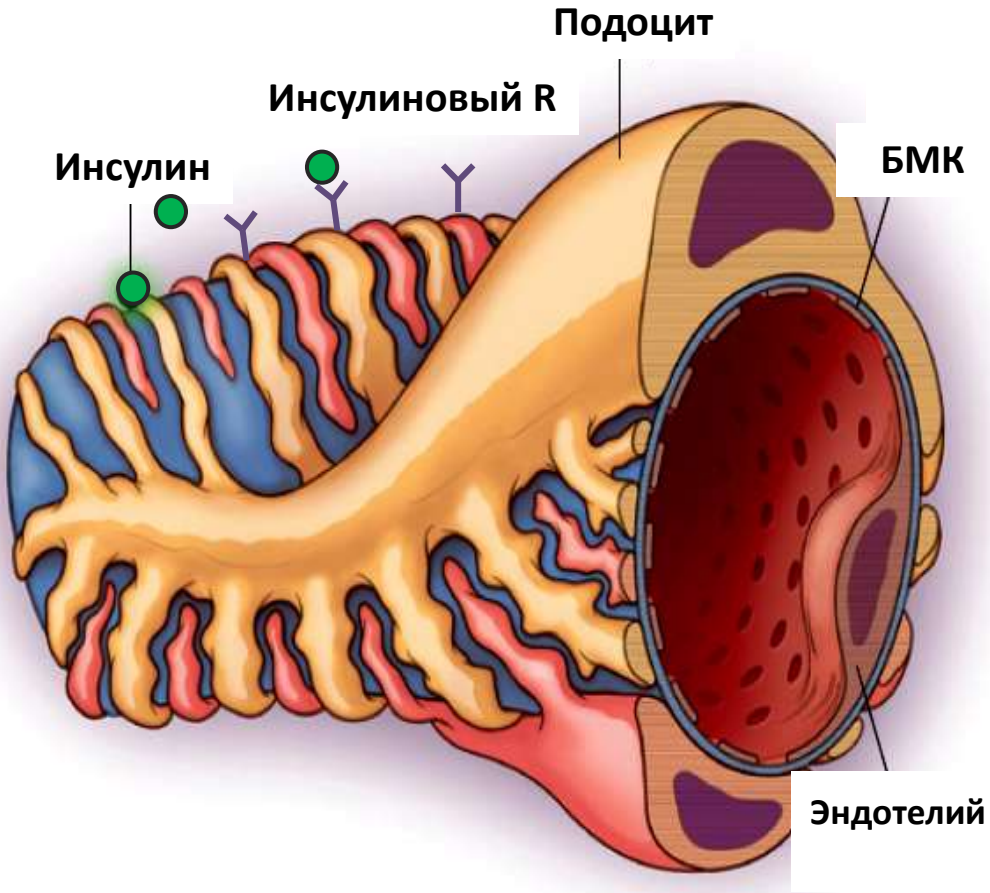
ИМТ=32.3 kg/m<sup>2</sup>



Ткань почки      Жировая ткань в синусе

146 больных ожирением без СД. Измерены АД, АУ, после нагрузки. Жировые накопления в синусе почек оказывали самостоятельное влияние на развитие АУ после физической нагрузки. Выраженность накопления жира в синусе прямо коррелировала с показателем АУ/Cr мочи

# СИГНАЛЬНЫЕ ПУТИ ИНСУЛИНА В ПОДОЦИТАХ. РОЛЬ ИНСУЛИНОРЕЗИСТЕНТНОСТИ В РАЗВИТИИ ПРОТЕИНУРИИ.



Адаптировано по

A.Fornoni et al. N Engl J Med 2010; 363(21): 2068-2069  
D'Agati et al. New Engl J Med. 2011;365(25):2398-2411

# МЕДИАТОРЫ ПОВРЕЖДЕНИЯ ПОДОЦИТОВ ПРИ ОЖИРЕНИИ (I)

ПОВРЕЖДАЮЩИЙ ФАКТОР	ВОЗДЕЙСТВИЕ НА ПОДОЦИТЫ
<p><b>Механическое растяжение</b> (гиперфилтрация, внутриклубочковая гипертензия)</p>	<p>↑Синтез подоцитами компонентов РААС (АТ-II, АТ<sub>1</sub>-рецепторы ) ↑TGFB ↑VEGF ↓Пролиферации Гипертрофия ↑Апоптоз Отщепление от ГБМ → подоцитурия</p>
<p><b>АТ-II</b></p>	<p>Гипертрофия ↑Апоптоз ↓Нефрин Нарушение актинового цитоскелета → слияние ножковых отростков ↑ROS (↑NADPH оксидазы (Nox4) ↑TGFB ↑Ингибитор циклинкиназы p27 → ↓пролиферации ↑ММП → отщепление от ГБМ → подоцитурия ↑VEGF ↓продукции и сульфатирования гепарансульфатпротеогликанов → ↓зарядоселективности</p>

# МЕДИАТОРЫ ПОВРЕЖДЕНИЯ ПОДОЦИТОВ ПРИ ОЖИРЕНИИ (II)

ПОВРЕЖДАЮЩИЙ ФАКТОР	ВОЗДЕЙСТВИЕ НА ПОДОЦИТЫ
<b>TGF-<math>\beta</math>1</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>↑Синтез матричных белков→фиброз</li><li>↑Синтез провоспалительных цитокинов→воспаление</li><li>↑Апоптоз (↑ингибитор циклинкиназы p27)</li><li>↑ЭМТ → подоцитурия- подоцитопения</li><li>↑ММП → отщепление от ГБМ</li><li>↑VEGF</li></ul>
<b>VEGF</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>↑ TGF-<math>\beta</math>1→апоптоз, синтез коллагена подоцитами и др.</li><li>↓Нефрин (↓выживаемости, ↑ потери подоцитов)</li><li>↑Синтез подоцитами <math>\alpha</math>3(IV) коллагена→утолщение ГБМ→альбуминурия/протеинурия</li><li>↑ Проницаемости эндотелия</li></ul>
<b>Свободно окисленные радикалы (ROS)</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>↑Апоптоз</li><li>Повреждение ДНК подоцитов</li><li>Нарушение цитоскелета →слияние ножковых отростков</li><li>Переокисление липидов</li><li>Экспансия мезангия</li></ul>
<b>↓Адипонектина</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>↓АМФ-активируемой протеинкиназы (AMPK) →↑ NADPH оксидазы (Nox4)→оксидативный стресс</li><li>↑Апоптоз</li><li>↓белка ZO-1 в зоне плотных контактов подоцитов →</li><li>↑ проницаемости щелевидной диафрагмы</li></ul>

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

- Ведущими патофизиологическими механизмами поражения почек и развития протеинурии при ожирении являются нарушения внутрипочечной гемодинамики с развитием гиперфльтрации и ее последствий, обусловленные наличием олигонефронии, воздействие гормонов жировой ткани и эктопическое отложение жира в почках – внутриклеточное и периваскулярное.
- Неблагоприятные последствия воздействия ожирения на почки с развитием протеинурии могут быть результатом развивающихся в дальнейшем коморбидных состояний, таких как инсулинорезистентность, метаболический синдром, сахарный диабет, гипертония, дислипидемия.





Ожирение, а также ассоциированная с ним ХБП в значительной мере предотвратимы. Просвещение и повышение информированности о рисках ожирения и о пользе здорового образа жизни, в том числе правильного питания и физической активности, могут оказать существенную помощь в профилактике ожирения и заболеваний почек.