© Коллектив авторов, 2017
УДК 616.611-018

В.Г.Сиповский[1], Я.Ю.Пролетов[3], А.В.Смирнов[1, 3], А.И.Неворотин[2]

СТРУКТУРНО-ФУНКЦИОНАЛЬНОЕ СОСТОЯНИЕ ПОДОЦИТОВ ЧЕЛОВЕКА ПРИ ПОДОЦИТОПАТИЯХ

[1] Лаборатория клинической иммунологии и морфологии (зав. — канд. мед. наук В.Г.Сиповский), Научно-исследовательский институт нефрологии, Санкт-Петербург; [2] лаборатория электронной микроскопии отдела патологии (зав. — проф. А.И.Неворотин), Научно-исследовательский центр; [3] кафедра пропедевтики внутренних болезней (зав. — проф. А.В.Смирнов), ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П.Павлова»

Исследованы особенности ультраструктуры слияния цитоподий и протяженность оголения клубочковой базальной мембраны (КБМ) как проявлений дисфункции подоцитов (ПДЦ). Проанализированы варианты подоцитопатий: фокально-сегментарный гломерулосклероз (n=8), мембранозная нефропатия (n=17), болезнь минимальных изменений (n=12). Биоптаты почек исследовали светооптически и электронно-микроскопически с определением ряда морфометрических показателей. Морфологические данные сопоставляли с результатами стандартных лабораторных исследований функции почек. При различных вариантах подоцитопатий отмечены существенные изменения ультраструктуры ПДЦ, обусловливавшие нарушение селективной проницаемости клубочкового фильтра. Эти дисфункциональные изменения характеризовались слиянием цитоподий и оголением КБМ. Отмечена отрицательная корреляционная зависимость выраженности гломерулосклероза от скорости клубочковой фильтрации — основного показателя сохранности функции почек. Корреляционный анализ ширины цитоподий и протяженности оголения КБМ выявил статистически значимую отрицательную зависимость. Обнаруженные изменения ПДЦ, вероятно, являются адаптационной реакцией клеток, противодействующей слущиванию с поверхности КБМ в условиях стресса и действия повреждающих факторов.

Ключевые слова: *подоциты, дисфункция, слияние цитоподий, клубочковая базальная мембрана*

Подоциты (ПДЦ) являются постмитотическими клетками с узкой специализацией, во многом обусловленной уникальной структурой их цитоскелета. Считают, что ПДЦ обеспечивают по крайней мере четыре различные функции: регуляцию селективной клубочковой проницаемости [14], структурную поддержку клубочковых капиллярных сосудов [9], ремоделирование клубочковой базальной мембраны (КБМ) [13], эндоцитоз отфильтрованных в первичную мочу белков [6]. Эффективное функционирование ПДЦ зависит, в частности, от состояния сложной многокомпонентеой цитоархитектоники, включающей в себя: 1 — комплекс щелевой диафрагмы, 2 — клеточный цитоскелет с актином в основе, а также связанных с актином белков и молекул адгезии, 3 — микроокружение ПДЦ, включая КБМ, к которой они крепятся.

Под воздействием различных факторов, в том числе в условиях патологии, изменяется ультраструктура ПДЦ, в частности происходит слияние цитоподий [2, 4]. При этом нормальное трехмерное строение ПДЦ утрачивается, актиновый цитоскелет подвергается реорганизации, конденсируясь в узкой полоске цитоплазмы, прилегающей к плазмолемме, что сопровождается изменением структуры щелевых диафрагм [12]. Хотя перечисленные изменения являются обратимыми, при пролонгировании воздействия патогенного фактора они могут приводить к слущиванию ПДЦ с оголением КБМ и гломерулосклерозу (ГС) клубочков [7, 9]. Считается, что лабораторно-функциональным маркером этих процессов является протеинурия различной степени выраженности [15]. Однако существуют противоречивые данные о взаимосвязи указанных выше ультраструктурных признаков в различных патологических состояниях с лабораторными проявлениями дисфункции ПДЦ, в том числе протеинурией [5, 9, 15, 17].

В связи с этим целью настоящей работы было изучение особенностей слияния цитоподий и оголения КБМ как проявления дисфункции ПДЦ, при сопоставлении с лабораторно-функциональными показателями в условиях воздействия патогенных факторов (подоцитопатий).

Сведения об авторах:

Сиповский Василий Георгиевич (e-mail: sipovski@mail.ru), *Смирнов Алексей Владимирович* (e-mail: smirnov@nephrolog.ru), лаборатория клинической иммунологии и морфологии, Научно-исследовательский институт нефрологии, *Неворотин Алексей Иосифович* (e-mail: anevorotin@spb-gmu.ru), лаборатория электронной микроскопии отдела патологии; Научно-исследовательский центр, *Пролетов Ян Юрьевич* (e-mail: yan.proletov@gmail.com), кафедра пропедевтики внутренних болезней, Первый Санкт-Петербургский государственный университет им акад. И. П. Павлова, 197000, Сантк-Петербруг, ул. Л. Толстого, 6–8

Материал и методы. Исследованы биоптаты почек 37 пациентов (17/23 — мужчин/женщин). Материал для исследования получен в клинике пропедевтики внутренних болезней Первого Санкт-Петербургского государственного университета им акад. И.П.Павлова. На проведение данного исследования получено разрешение этического комитета (№197 от 26.06.2017 г.). С учетом различий в типе патогенного воздействия на ПДЦ были отобраны 3 варианта подоцитопатий (*рис. 1*): фокально-сегментарный гломерулосклероз (ФСГС) — 8, мембранозная нефропатия (МН) — 17, болезнь минимальных изменений (БМИ) — 12. У всех пациентов были выполнены стандартные лабораторные исследования. В частности, определяли скорость клубочковой фильтрации (СКФ) по CKD-EPI, мл/(мин•1,73 м^2); суточная потеря белка, г/сут (СПБ), альбумин сыворотки крови (АСК), г/л.

Кроме того, в соответствии с клиническими данными, но безотносительно к их полу, больные были разделены на 2 группы: 1-я — пациенты с нефротическим синдромом (НС$^+$) и 2-я — без такового (НС$^-$).

Для гистологического исследования биоптаты почки фиксировали сразу после их получения в 4% растворе параформальдегида на фосфатном буфере (pH 7,4) в течение 24 ч при комнатной температуре. После стандартной обработки из парафиновых блоков готовили серийные срезы толщиной 3–4 мкм, которые окрашивали гематоксилином — эозином, по Массону, Джонсу, конго красным, ставили ШИК-реакцию. Исследование проводили, используя светооптический микроскоп Carl Zeiss Imager Z 2 (Carl Zeiss, Германия).

Светооптические морфологические изменения оценивали количественно. Учитывали общее число клубочков, полностью склерозированных и/или с фокально-сегментарным склерозом, при этом последние рассматривали как проявления ГС.

Для электронно-микроскопического исследования биоптаты фиксировали в стандартном альдегидном фиксаторе Карновского, затем в четырехокиси осмия и заливали в эпоксидные смолы. Ультратонкие срезы контрастировали уранилацетатом и цитратом свинца. Анализ проводили в трансмиссионном микроскопе JEM 7A (JEOL, Япония).

Измерения протяженности слияния цитоподий ПДЦ проводили в соответствии с рекомендованным методом [13]. Цитоподиями считали любые сегменты ПДЦ, располагающиеся на базальной мембране между двух пор или щелевых диафрагм. Подсчитывали число цитоподий ПДЦ вдоль КБМ (*рис. 2, а*). 5–10 полей одного или двух клубочков от каждого пациента фотографировали при оригинальном увеличении 10 000. Исследование цифрового изображения электронных микрофотографий цитоподий ПДЦ и состояния щелевой диафрагмы выполняли при помощи программы ImageJ Software (NIH 1997).

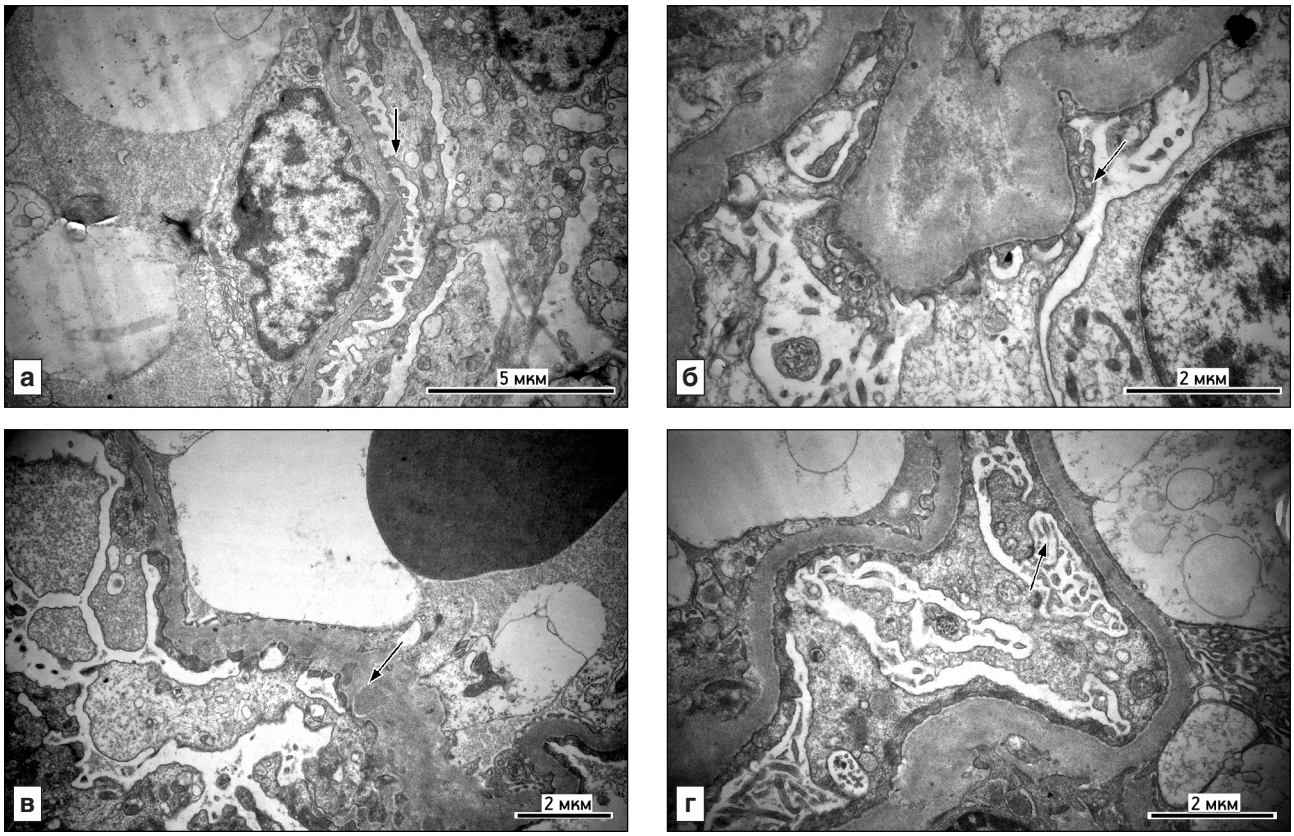

Рис. 1. Фрагменты петли клубочковой капиллярной сети условно здорового человека (а); больного с фокально-сегментарным гломерулосклерозом (б); больного с мембранозной нефропатией (в); больного с болезнью минимальных изменений (г).

а — структура цитоподий и отчетливые щелевые диафрагмы (черная стрелка) между отростками; б — массированные участки слияния (черная стрелка) и относительно сохраненные цитоподии, признаки гиперплазии и деформации гломерулярной базальной мембраны; в — участки слияния и частично сохраненные цитоподии, отложения субподоцитарных неорганизованных электронно-плотных депозитов, погружающихся в деформированную гломерулярную базальную мембрану (черная стрелка); г — участки тотального слияния цитоподий и относительно нормальной структуры гломерулярной базальной мембраны (черная стрелка). Ув.: а — 25 000; б–г — 60 000

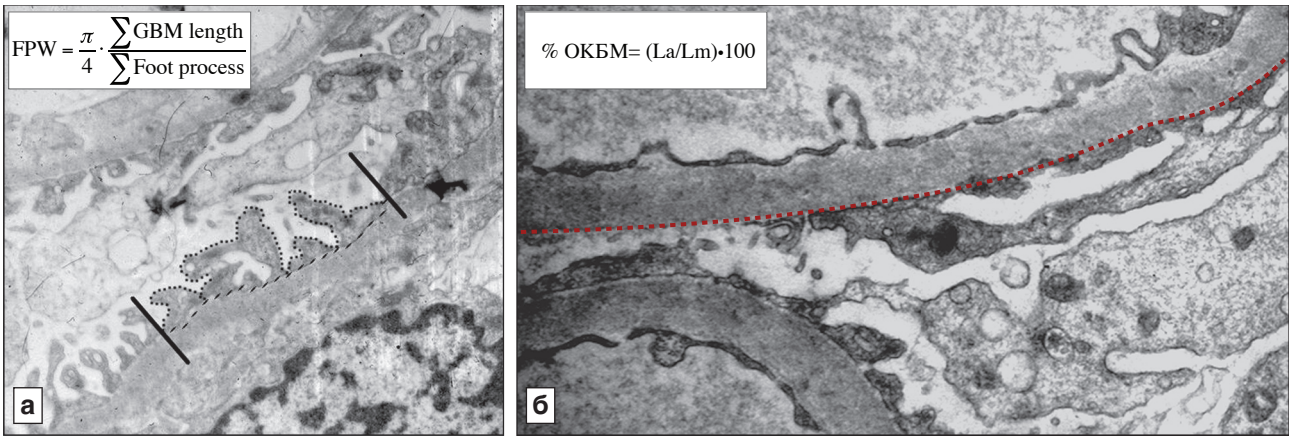

Рис. 2. Фрагмент капиллярной петли почечного клубочка больного П. с фокально-сегментарным гломерулосклерозом.

а — оценка ширины участков слияния цитоподий подоцитов количественным методом (штриховая линия — измерение длины фильтрационной поверхности базальной мембраны, пунктирная линия — цитоподии подоцитов); б — методика оценки доли оголенной клубочковой базальной мембраны; стрелка — зоны оголения; штриховая линия очерчивает измеряемую фильтрационную поверхность базальной мембраны

Ширину цитоподий (ШЦ) определяли по формуле: ШЦ=π/4×(Σ КБМ длина/Σ количества цитоподий) для каждого пациента и группы в виде медианы с межквартильным размахом. Полученные электронные микрофотографии использовали также для определения доли оголенной КБМ, т. е. участков ее наружной поверхности, на которых отсутствовали отростки ПДЦ шириной более 25–30 нм и щелевая диафрагма между соответствующими цитоподиями (см. рис. 2, б). Долю КБМ определяли по формуле: оголенная КБМ=Σ КБМ длина/Σ длина участков оголения×100 (%), аналогично методу, использованному E.J.Weil и соавт. [16] в работе по исследованию феномена слущивания ПДЦ. Определяли средние значения для каждого пациента и соответственно для каждой группы в виде медианы с межквартильным размахом. Статистическую обработку полученных данных проводили с применением стандартных пакетов программ прикладного статистического анализа (Statistica 8.0 for Windows). Использовали стандартные методы параметрической и непараметрической статистики. Данные в таблицах представлены в виде среднего значения и стандартного отклонения в случаях правильного распределения, медианы и межквартильного размаха — при неправильном. Для сравнительного анализа между группами использовали тесты Крускала—Уоллиса (Kruskal—Walis) и Манна—Уитни (Mann—Whitney) при P<0,05, соответственно корреляционный анализ посредством коэффициента ранговой корреляции Спирмена с вычислением коэффициента R при P<0,05.

Результаты исследования. Электронно-микроскопические изменения клубочковой капиллярной сети у больных с различными вариантами подоцитопатий представлены на рис. 1.

Было обнаружено, что суточная протеинурия была меньше всего при ФСГС (*табл. 1*). В то же время, СКФ, как комплексный критерий дисфункции почки, у этих пациентов была наиболее низкая, хотя и соответствовала критериям так называемой возрастной нормы.

Количество больных с $НС^+$/$НС^-$ соотносилось как 27/10 (*табл. 2*). При этом в группе $НС^-$ преобладали случаи с ФСГС (см. табл. 1).

Наибольшее количество склерозированных клубочков (*рис. 3, а*) наблюдалось при ФСГС (см. рис. 2, б), их было значимо (P<0,05) больше, чем в двух остальных подгруппах (БМИ и МН) (см. рис. 3, б).

Объединение больных с $НС^+$ и $НС^-$ значимых различий количества клубочков с ГС между группами не выявило, хотя по абсолютным показателям ГС в группе с $НС^-$ был выше. Степень выраженности ГС у всех больных имела отрицательную корреляционную зависимость с СКФ, (R=–0,45; P<0,05) и полностью отсутствовала между ГС и показателями СПБ и/или уровнями АСК. Отсутствовали корреляционные взаимосвязи между ГС и ШЦ (R=–0,23; P=0,15), а также долей оголения КБМ (R=–0,28; P=0,08).

При МН абсолютное значение ШЦ было больше чем в двух других группах больных. Вместе с тем, в этой же группе оголение КБМ было наименьшим по сравнению с таковым в остальных группах. Отмечена тенденция к отрицательной обратной зависимости между значениями ШЦ и долей оголенной КБМ и в других группах (*рис. 4*).

При анализе статистических значений ШЦ и доли оголенной КБМ в группах больных с $НС^+$ и $НС^-$ было обнаружено сходное колебание значений ШЦ и доли оголенной КБМ в других нозологических группах, причем различия ШЦ в соответствующих группах были статистически значимы (P<0,05) (*рис. 5*).

ШЦ была связана с уровнем СПБ (R=0,47; P<0,05) и АСК пациентов (R=–0,57; P<0,05) (*рис. 6*), в то время как доля оголенной КБМ была связана с АСК (R=0,35; P<0,05), но не с уровнем СПБ (R=–0,30; p=0,067).

Таблица 1

Результаты лабораторных исследований в группах больных

Показатель	Группы с различными вариантами подоцитопатий			Вся группа (n=37)
	БМИ (n=12)	ФСГС (n=8)	МН (n=17)	
Скорость клубочковой фильтрации по CKD-EPI, 61–120 мл/(мин•1,73 м²)	104±35	79±35	90±20	91±29
Суточная потеря белка (50–100 мг/сут)	9,7 (4,2–10,3)	6,08 (3,40–11,5)	7,33 (4,6–15,1)	7,3 (4,4–12,6)
Альбумин в сыворотке крови (40–50 г/л)	23±9	25±12	22±9	23±10
Нефротический синдром, %	75	50	82	73

Примечание. Нефротический синдром — состояние, характеризующееся генерализованными отеками, массивной протеинурией (свыше 50 мг/(кг•сут) или 3,5 г/сут, гипопротеинемией и гипоальбуминемией (менее 30 г/л, гиперлипидемией, холестерин выше 6,5 ммоль/л). Термин предложен Е.М.Тареевым в 1923 г. БМИ — болезнь минимальных изменений; ФСГС — фокально-сегментарный гломерулосклероз; МН — мембранозная нефропатия.

Таблица 2

Результаты основных клинико-лабораторных исследований в группах больных с нефротическим синдромом ($НС^+$) и без такового ($НС^-$)

Показатель	Группы больных	
	$НС^+$ (n=27)	$НС^-$ (n=10)
Скорость клубочковой фильтрации по CKD-EPI, 61–120 мл/(мин•1,73 м²)	93±79	86±31
Суточная потеря белка (50–100 мг/сут)	10,3 (5,70–14,9)	2,39 (1,0–4,6)
Альбумин в сыворотке крови (40–50 г/л)	17±6	36±4

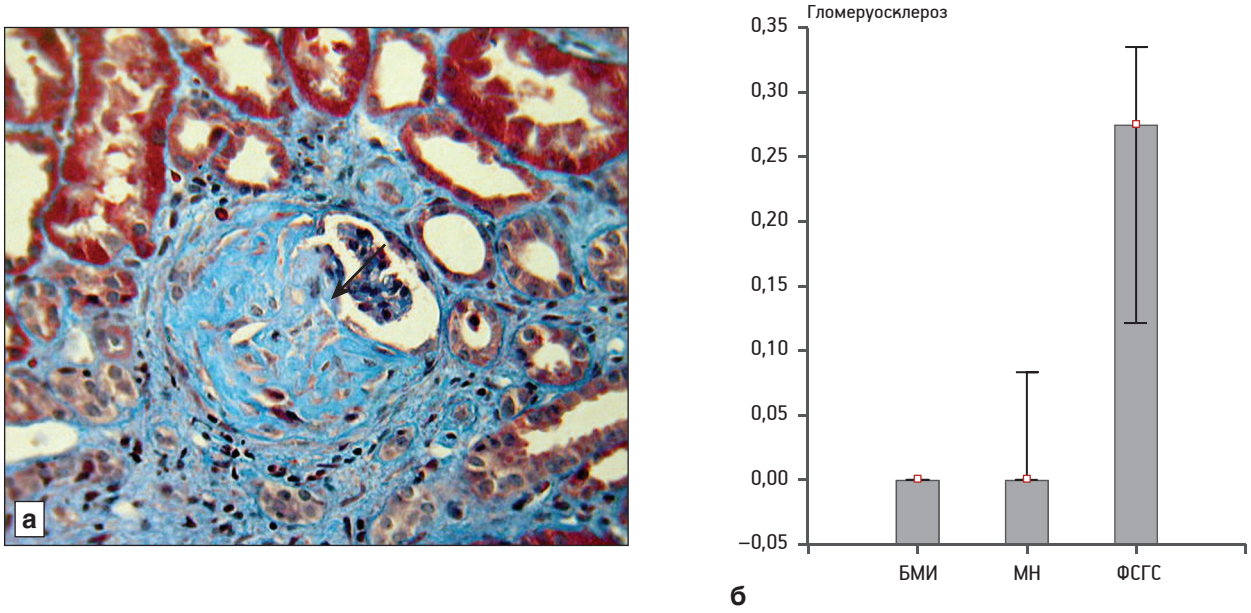

Рис. 3. Почка больных с гломерулосклерозом.

а — тотальное склерозирование клубочка (стрелка); б — сравнительный анализ количества клубочков. По оси абсцисс: *здесь и на рис. 4*: БМИ — болезнь минимальных изменений; МН — мембранозная нефропатия; ФСГС — фокально-сегментарный гломерулосклероз; по оси ординат — относительное количество склерозированных клубочков (1,0=100%). Вертикальные отрезки — межквартильный размах медианы 25–75%. а — окраска по Массону. Ув. 200

Корреляционный анализ значений ШЦ и оголения КБМ среди всех больных удостоверил статистически значимую отрицательную зависимость этих морфометрических показателей (*рис. 7*).

Обсуждение полученных данных. Как отмечал В.В.Серов [1], изменения ПДЦ обычно наблюдаются при протеинурии и НС и выражаются в гиперплазии фибриллярных структур клетки, исчезновении педикул, вакуолизации цитоплазмы и нарушении щелевой диафрагмы. Эти изменения наиболее характерны для подоцитопатий, при которых важным электронно-микроскопическим признаком является слияние

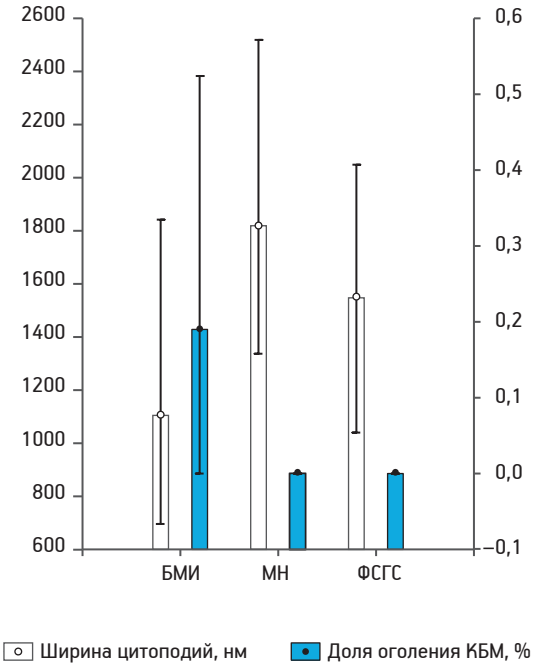

Рис. 4. Ширина цитоподий подоцитов и доля оголенной клубочковой базальной мембраны (КБМ) в группах больных (значения медианы).

По оси ординат слева: ширина цитоподий (нм); по оси ординат справа: доля оголения (%) КБМ в группах (1,0=100%). По оси абсцисс: варианты гломерулопатий

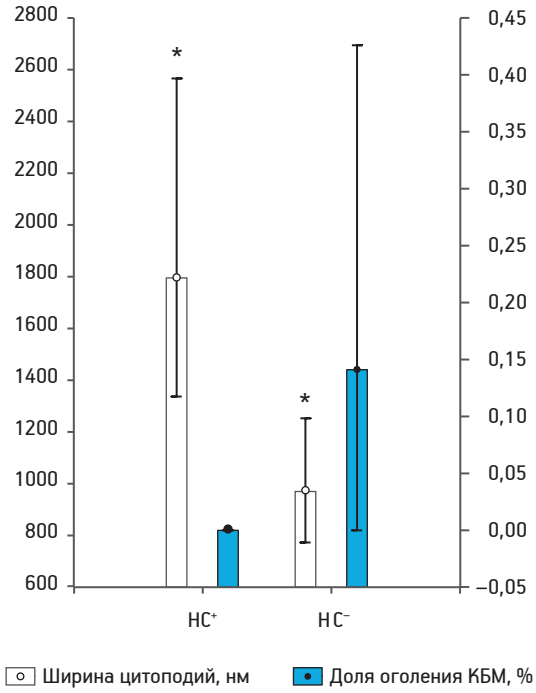

Рис. 5. Ширина цитоподий и доля оголенной клубочковой базальной мембраны (КБМ) в группах больных с нефротическим синдромом (НС+) и без него (НС–).

По оси ординат справа: доля оголения (%) КБМ в группах (1,0=100%); по оси ординат слева: ширина цитоподий (нм); по оси абсцисс: варианты гломерулопатий

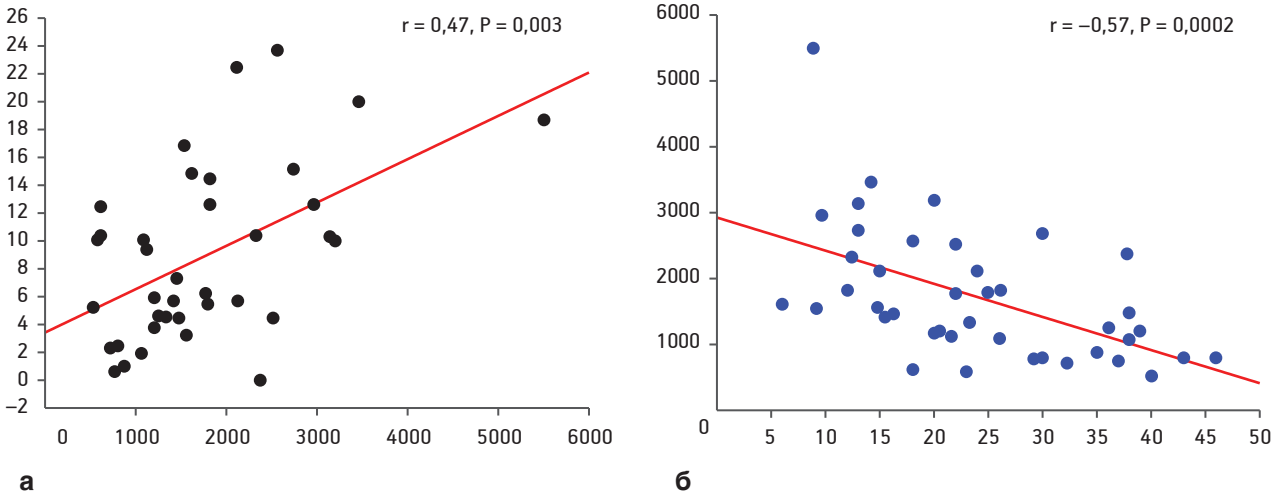

Рис. 6. Корреляционный анализ ширины цитоподий с суточной потерей белка (а) и уровнем альбумина в сыворотке крови (б).

а — по оси абсцисс: ширина цитоподий (нм); по оси ординат: суточная потеря белка с мочой (г); б — по оси абсцисс: альбумин в сыворотке крови (г/л); по оси ординат: ширина цитоподий (нм)

цитоподий [1, 4]. Однако морфофункциональный смысл данного феномена до настоящего времени остается не совсем ясным, несмотря на значительное количество проведенных исследований [8, 9, 13].

В нашей работе для анализа альтерации ПДЦ была использована методика количественного определения ШЦ, которую считают наиболее убедительным критерием степени слияния цитоподий [15] в сочетании с общеизвестными клинико-лабораторными показателями дисфункции почки (СКФ) и, в частности, клубочков (СПБ и АСК). Для объективизации получаемых данных мы исследовали почки группы людей с забо-

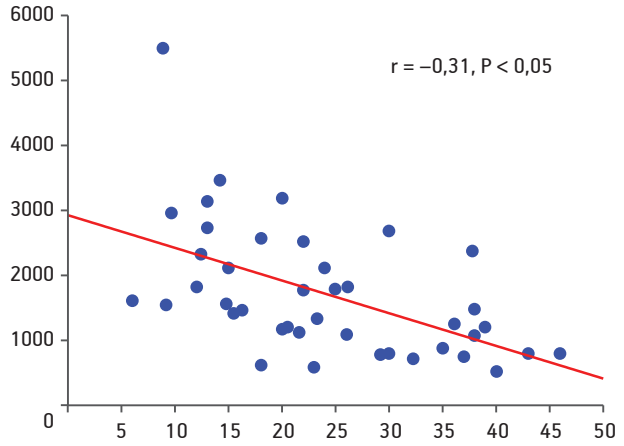

Рис. 7. Корреляционный анализ доли оголения клубочковых базальных мембран и ширины цитоподий в общей группе больных.

По оси абсцисс: доля оголения (%) клубочковой базальной мембраны в группах (1,0=100%); по оси ординат: ширина цитоподий (нм)

леваниями, входящими в число так называемых непролиферативных гломерулопатий, патогенез которых различен, т. е. было исследовано морфофункциональное состояние ПДЦ, находившихся под воздействием различных патогенных стимулов, но ультраструктурные изменения ПДЦ были сравнительно одинаковы.

Различия значений ШЦ в исследованных группами больных оказались незначимыми, но при объединенном вненозологическом корреляционном анализе была обнаружена связь между степенью выраженности ШЦ, тяжестью протеинурии и гипоальбуминемии. Это согласуется с наблюдениями одних авторов [17] и находится в явном противоречии с другими [15]. Несмотря на указанные различия, наши результаты коррелируют с признанной многими концепцией о прямой связи выраженности повреждения цитоскелета ПДЦ и зависящей от этого ШЦ [18], с одной стороны, и степенью протеинурии — с другой. При этом начальным проявлением повреждения ПДЦ при нефротическом уровне протеинурии в подавляющем большинстве случаев иммунных и неиммунных гломерулопатий является слияние цитоподий [2] как отражение, в частности, нарушений структуры цитоскелета [12].

Слияние цитоподий ПДЦ в случаях прекращения воздействия патогенных влияний обратимо [9], однако с увеличением его продолжительности они могут нарастать и становиться необратимыми с исходом в ГС [19]. По мнению ряда авторов, одним из этапов повреждения ПДЦ с высокой вероятностью развития ГС считают процесс оголения отдельных участков КБМ, который сопровождается слущиванием ПДЦ с последующим исходом в подоцитопению клубочков, причем оба эти процесса ассоциируются с массивной протеинурией [5]. Именно это обстоятельстсво побудило нас, наряду с определением ШЦ, дать еще и оценку доли оголения КБМ, имея также в виду данные о том, что избыточная протеинурия при ряде заболеваний может развиваться и без слияния цитоподий [3].

Результаты нашей работы показали отсутствие различий доли оголения КБМ у больных с разными нозологическими формами или синдромами. Не были выявлены и связи ГС с ШЦ и долей КБМ, что несколько противоречит данным других авторов [11], возможно, из-за того, что в упомянутой работе исследовали материал, полученный от больных с сахарным диабетом (в нашем исследовании — гломерулопатии). Кроме того, имелись существенные различия в методиках оценки ультраструктурных изменений. Так, мы учитывали отдельные участки оголения КБМ, а другие исследователи — образцы с тотальным слущиванием ПДЦ. Слущивание ПДЦ выявляется в экспериментах [20] и клинике у больных с идиопатическим ФСГС, при амилоидозе, диабете и ряде других заболеваний [5]. В то же время, слущивание ПДЦ практически не документировано при БМП и наследственном НС, т. е. при состояниях с $НС^{+}$ и слиянием цитоподий [16]. Полученные нами результаты свидетельствуют о наличии слабо выраженной, хотя и значимой отрицательной корреляционной зависимости между ШЦ и долей протяженности оголенной КБМ, которая в определенной мере косвенно отражает их взаимосвязь в исследованных группах больных. Мы полагаем, что эти изменения также косвенно отражают перестройку цитоскелета ПДЦ, проявляющуюся изменением ШЦ, а также соответственно и степень выраженности дисфункции.

При этом может показаться парадоксальным факт уменьшения доли оголенной КБМ при нарастании слияния цитоподий. Однако эти данные согласуются с информацией других авторов о том, что выраженность патологических изменений, таких как ШЦ и доля протяженности оголенной КБМ, не являются безусловными аналогами протеинурии как лабораторного признака, а в первую очередь зависят от патогенеза каждого конкретного заболевания [15]. Ключевыми факторами альтерации ПДЦ, на наш взгляд, являются специфика и длительность воздействия повреждающих факторов.

Отрицательную корреляцию между ШЦ и долей оголения КБМ, вероятно, можно объяснить тем, что на самых ранних этапах повреждения — «1-й этап» — между цитоподиями ПДЦ или рядом располагающихся ПДЦ появляются участки мембран, не покрытые щелевой диа-

фрагмой, так называемые участки транзиторного оголения. В случае перехода на «2-й этап» [8] слияния цитоподий при активации «распластывания» и гипертрофии ПДЦ размер этих зон уменьшается.

С общетеоретической точки зрения выявленные изменения отражают, на наш взгляд, концепцию о том, что изменение ПДЦ в виде слияния цитоподий является превентивно-адаптационной реакцией клеток на возможность слущивания с поверхности КБМ в условиях стресса и действия повреждающих факторов [8].

Таким образом, используя электронно-микроскопические методы анализа дисфункции ПДЦ, была выявлена взаимосвязь ШЦ и доля оголения КБМ при различных вариантах повреждающего воздействия (патогенеза). По нашим данным, доля оголения КБМ не является обязательным проявлением протеинурии или гипоальбуминемии — лабораторных показателей дисфункции ПДЦ.

ЛИТЕРАТУРА

1. Серов В.В. Функциональная морфология почек. Нефрология: руководство для врачей. М.: Медицина, 1995. Т. 1. С. 13–34.
2. Смирнов А.В. Лечение гломерулопатий циклоспорином: правильный подход с неверным обоснованием // Нефрология. 2010. Т. 14, № 4. С. 9–22.
3. Branten A., van den Born, Jansen J. et al. Familial nephropathy differing from minimal change nephropathy and focal glomerulosclerosis // Kidney Int. 2001. Vol. 59. P. 693–701.
4. Farquhar M.G.,Vernier R.L.,Good R.A. An electron microscope study of the glomerulus in nephrosis, glomerulonephritis and lupus erythematosis // J. Exp. Med. 1957. Vol. 106. P. 649–660.
5. Grishman E., Churg J. Focal glomerular sclerosis in nephritic patients: an electron microscopic study of glomerular podocytes // Kidney Int. 1975. Vol. 7. P. 111–122.
6. Ina K., Kitamura H., Tatsukawa S. et al. Glomerular podocyte endocytosis of the diabetic rat // J. Electron. Microsc. 2001. Vol. 51. P. 275–279.
7. Kemeny E., Mihatch M., Durmuller U., Gudat F. Podocytes loose their adhesive phenotype in focal segemental glomerulosclerosis // Clin. Nephrol. 1995. Vol. 43. P. 71–83.
8. Kriz W., Hackenthal E., Nobiling R. et al. A role for podocytes to counteract capillary wall distension // Kidney Int. 1994. Vol. 45. P. 369–376.
9. Kriz W., Shirato I., Nagata M. et al. The podocyte's response to stress: the enigma of foot process effacement // Am. J. Physiol. 2013. Vol. 304. P. F333–F347.
10. Lahdenkari A.T., Lounatmaa K., Ptrakka J. et al. Podocytes are firmly attached to glomerular basement membrane in kidney with heavy proteinuria // J. Am. Soc. Nephrol. 2004. Vol. 15. P. 2611–2618.
11. Rennke H.G., Klein P.S. Pathogenesis and significance of nonprimary focal and segmental glomerulosclerosis // Am. J. Kidney Dis. 1989. Vol. 13. P. 443–456.
12. Shirato I. Podocyte process effacement in vivo // Microsc. Res. Tech. 2002. Vol. 57. P. 241–246.
13. St John P.L., Abrahamson D.R. Glomerular endothelial cells and podocytes jointly synthesize laminin-1 and -11 chains // Kidney Int. 2001. Vol. 60. P. 1037–1046.
14. Tryggvason K., Wartiovaara J. Molecular basis of glomerular permselectivity // Curr. Opin. Nephrol. Hypertens. 2001. Vol. 10. P. 543–549.
15. Van den Berg J.G., van den Bergh W., Assman K.J.M. et al. Podocyte foot process effacement is not correlated with the level proteinuria in human glomerulopathies // Kidney Int. 2004. Vol. 66. P. P1901–1906.
16. Weil E.J., Lemley K.V., Yee B. et al. Podocyte detachment in type 2 diabetic nephropathy // Am. J. Nephrol. 2011. Vol. 33 (suppl. 1). P. 21–24.
17. Wei-wei Z., Hui-ping Ch., Yong-Chun G. et al. Ultrastructural changes in the glomerular filtration barrier and occurrence of proteinuria on Chinese patients with diabetic nephropathy // Diab. Res. Clin. Prac. 2009. Vol. 86. P. 199–207.
18. White K., Bilous R. Diabiopsies Study Group. Structural alterations to the podocyte are related to proteinuria in type 2 diabetic patients // Nephrol. Dial. Transplant. 2004. Vol. 19. P. 1437–1440.
19. Wiggins J.E., Goyal M., Sanden S.K. et al. Podocyte hypertrophy, «adaptation,» and «decompensation» associated with glomerular enlargement and glomerulosclerosis in the aging rat: Prevention by calorie restriction // J. Am. Soc. Nephrol. 2005. Vol. 16. P. 2953–2966.
20. Yu D., Peterman A., Rong S. et al. Urinary podocyte loss is a more specific marker of ongoing glomerular damage than proteinuria // J. Am. Soc.Nephrol. 2005.Vol. 16. P. 1733–1741.

Поступила в редакцию 10.10.2016
Получена после доработки 13.12.2016

STRUCTURAL AND FUNCTIONAL CHARACTERISTIC OF HUMAN PODOCYTES IN PODOCYTOPATHIES

V.G. Sipovskiy[1], Ya.Yu.Proletov[3], A.V.Smirnov[1, 3], A.I.Nevorotin[2]

Ultrastructural characteristics of the foot processes fusion and glomerular basement membrane (GBM) denudation were studied as a manifestation of podocyte (PC) dysfunction. The following variants of podocytopathies were analyzed: focal segmental glomerulosclerosis (n=8), membranous nephropathy (n=17), minimal change disease (n=12). Renal biopsy material was examined by light and electron microscopy with the determination of some morphometric indices. Morphological data were compared with the results of standard laboratory tests of renal function. In various podocytopathies significant changes in the ultrastructure of PC were observed that caused the disorders of the selective permeability the glomerular filter. These dysfunctional changes were characterized by foot process fusion and GBM denudation. Negative correlation was found between the glomerulosclerosis severity and glomerular filtration rate — the main indicator of the preservation of renal function. Correlation analysis of the width of foot processes and the extent of GBM denudation demonstrated a statistically significant negative relationship. The changes detected in PC seem to be an adaptive response of the cells, opposing the desquamation from the GBM surface under conditions of stress and action of damaging factors.

Key words: *podocytes, dysfunction, foot process fusion, glomerular basement membrane*

[1] Laboratory of Clinical Immunology and Morphology, Research Institute of Nephrology; [2] Laboratory of Electron Microscopy, Department of Pathology, Scientific Research Center; [3] Department of Propedeutics of Internal Diseases, I.P.Pavlov First St. Petersburg State Medical University