



СЕЧЕНОВСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ



текулярт механизмы нефросклероза

доклад Сейлановой Нины

7гр 3к лечебный факультет

9 апреля 2018г

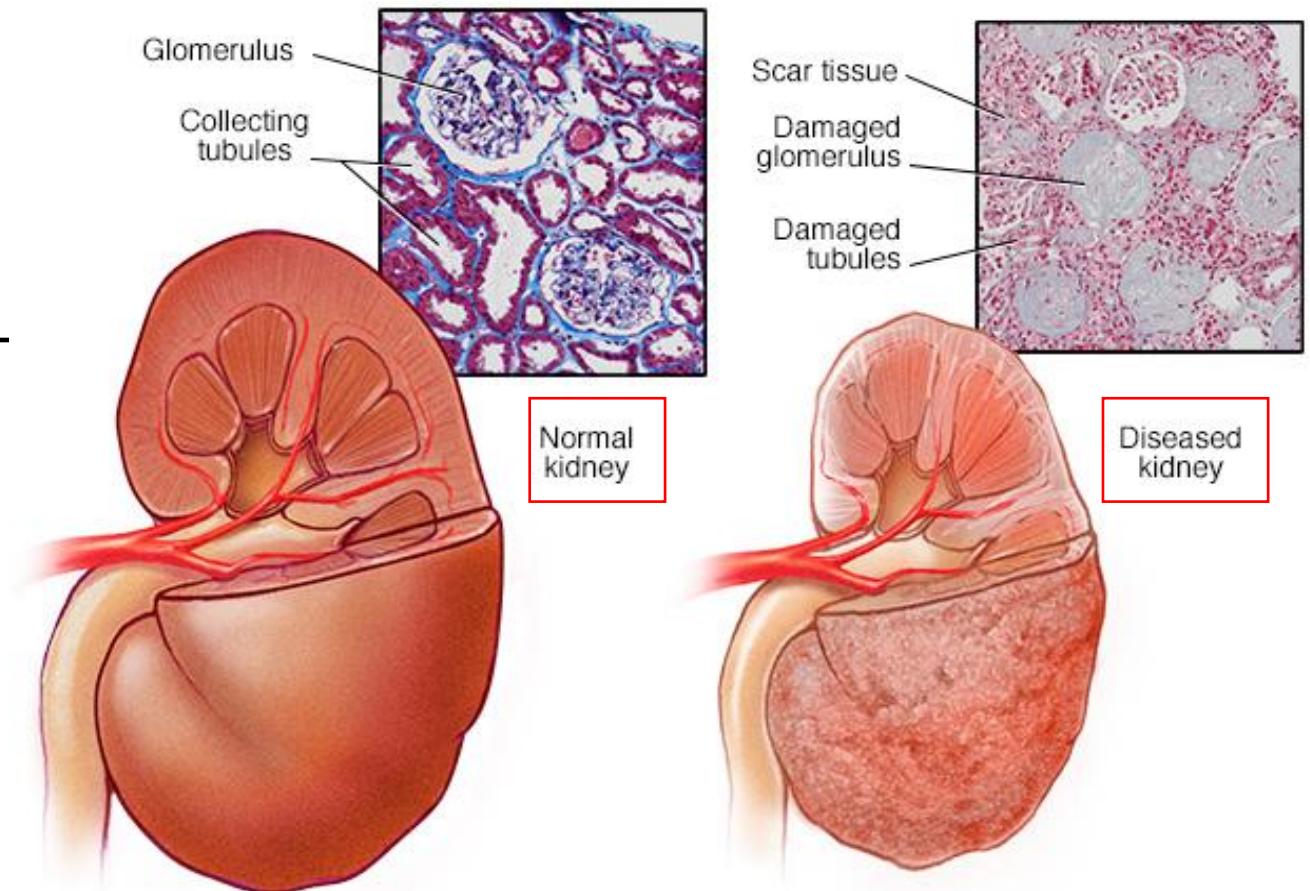
Определение нефросклероза (НС)

НС - патологическое состояние, при котором ткань почки заменяется соединительной тканью, при этом нарушаются её функции вплоть до полного прекращения работы органа

Другие названия:

- Уплотнение почки
- Первично/вторично сморщенная почка

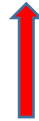
Морфологический исход ХБП



Причины развития нефросклероза

- НС не является самостоятельным заболеванием
- Различные этиологические факторы
- Гипертоническая болезнь и сахарный диабет – 2/3 случаев

Первично сморщенная почка



Артериальная гипертензия

Атеросклероз
Инфаркт почки

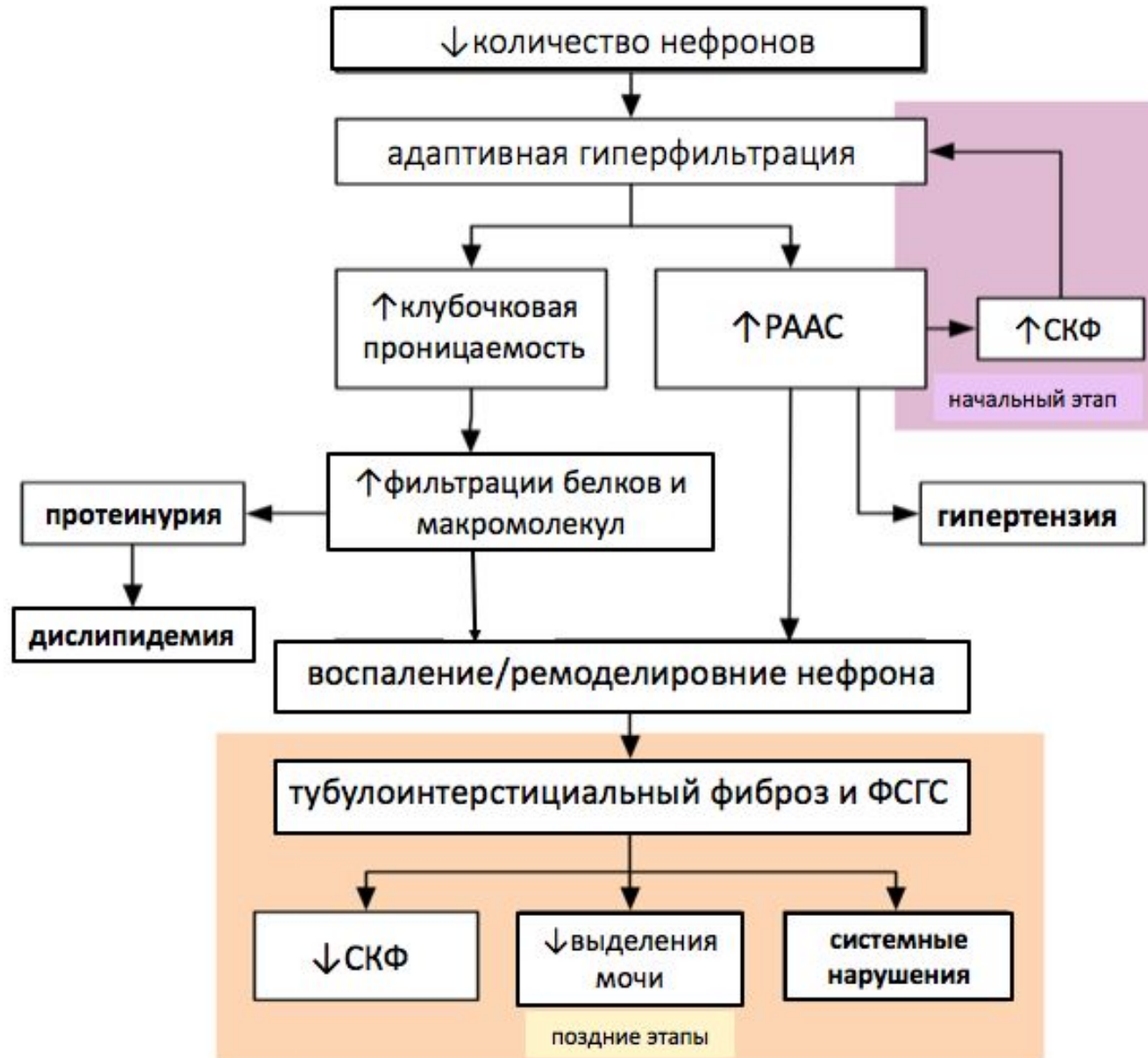
Вторично сморщенная почка



Сахарный диабет

Гломерулонефрит
Туберкулез почки
Рефлюкс-нефропатия
Поликистоз почек
Системная красная волчанка и
др. системные заболевания

От частной патологии к общему патологическому



Фиброзная геномная программа

рецепторы с тирозинкиназной активностью (гены *Gdnf*, *Ret*)

гены ренин-ангиотензиновой системы (гены *Agt*, *Ren*, *Agtr1*, *Agtr2*)

ядерный рецептор ретиноевой кислоты (гены *Rara*, *Rarb*)

сигнальная система *Wnt* (гены *Ctnnb1*, *Wnt7b*, *Wnt9b*, *Fzd1*)

сигнальная система *Hedgehog* (гены *Shh*, *Gli3*, *Smo*, *Tshz3*)

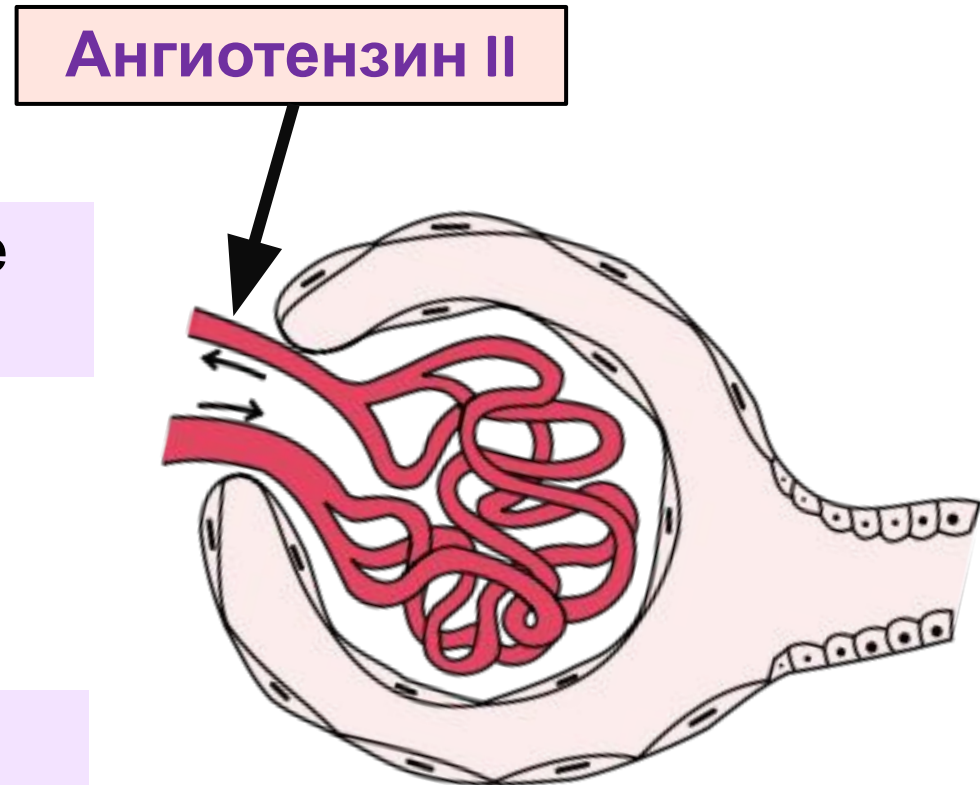
сигнальная система *TGF- β* (трансформирующий фактор роста β ; гены *Bmp4*, *Smad4*)

Ангиотензин II – вазоактивный пептид

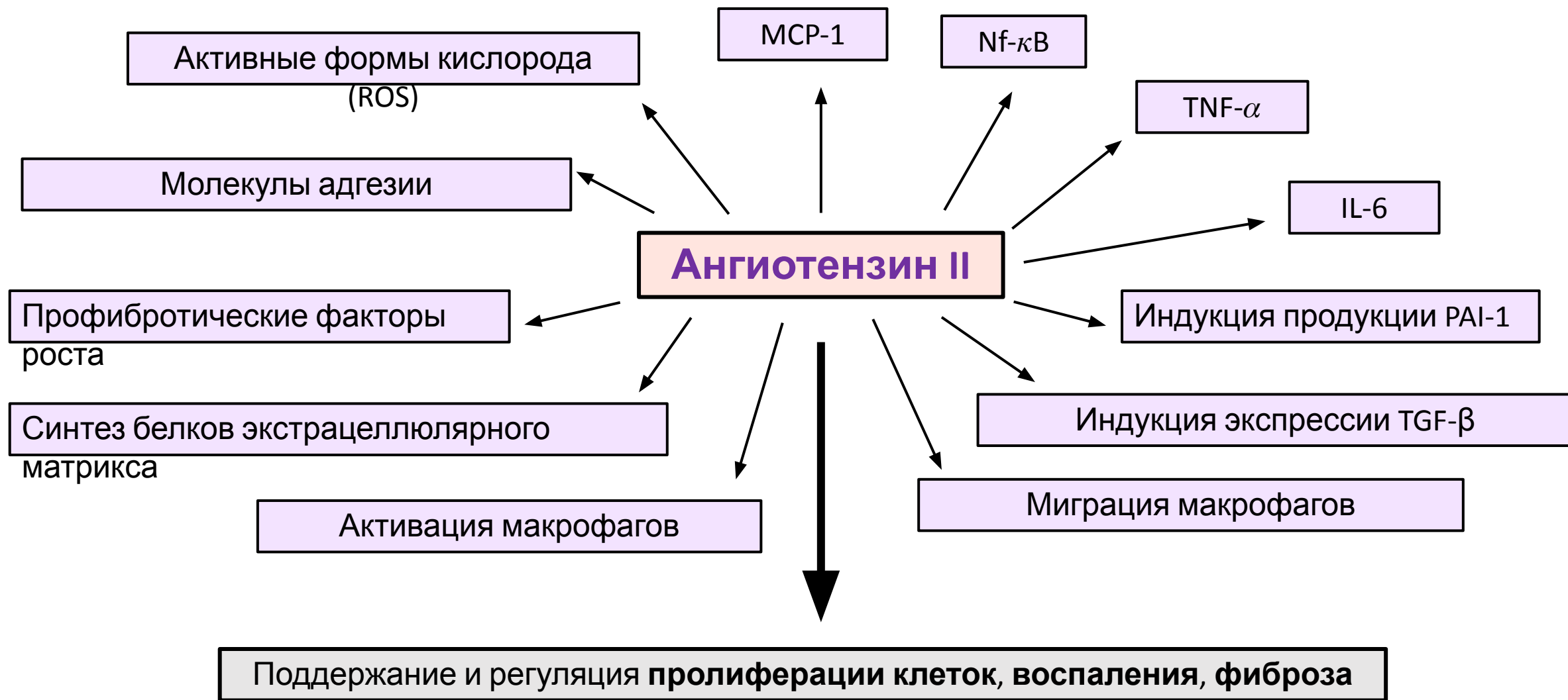
- Вазоконстриктор (выносящие артериолы)

- ↑ Гидравлического давления

- Ультрафильтрация белков плазмы

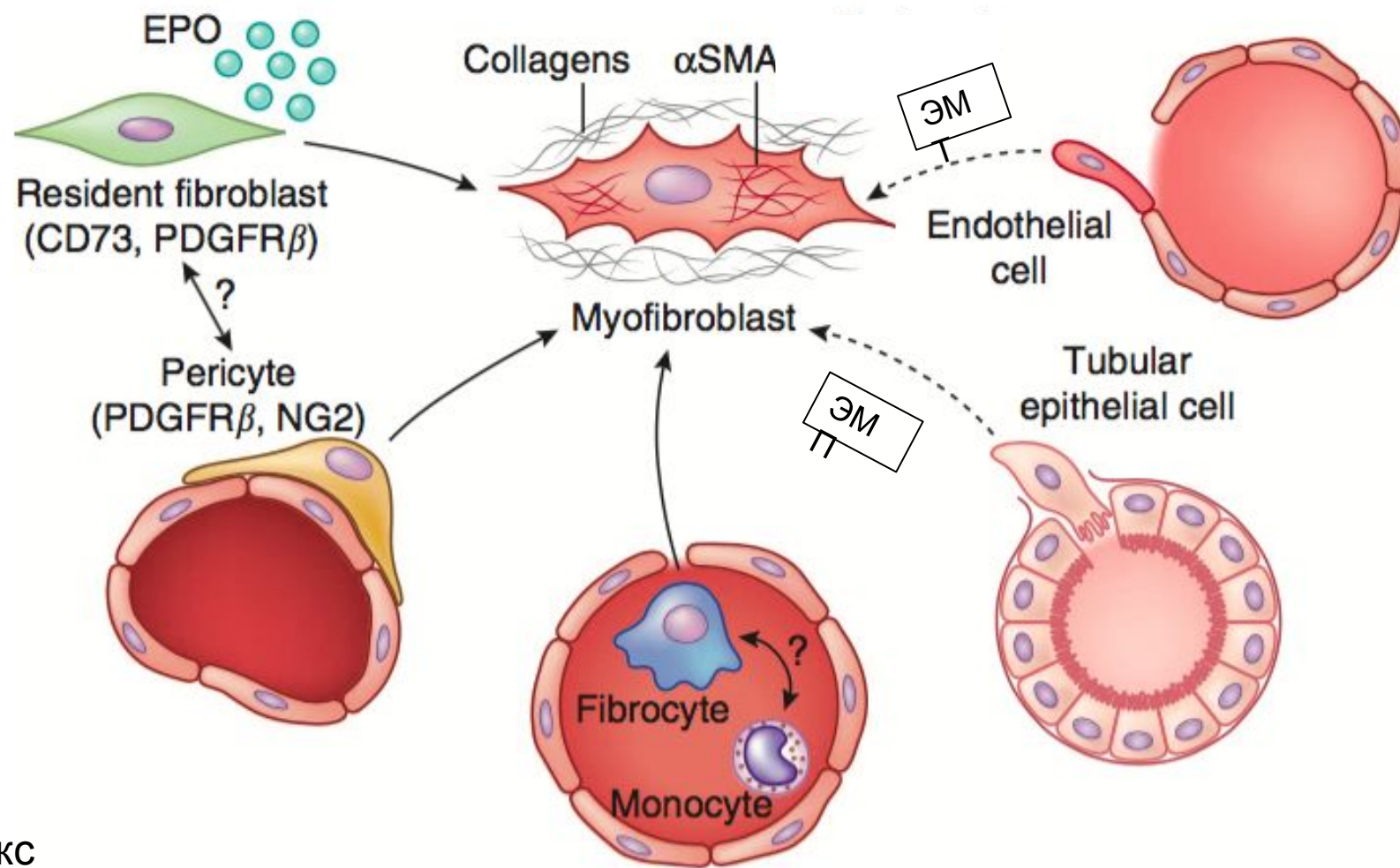


Ангиотензин II – медиатор воспаления



Миофибробласты

- Сходны с фибробластами
- Продуцируют широкий спектр компонентов ЭЦМ
- Избыточное накопление этих компонентов ЭЦМ ведет к развитию фиброза



α -SMA – α -Гладкомышечный актин

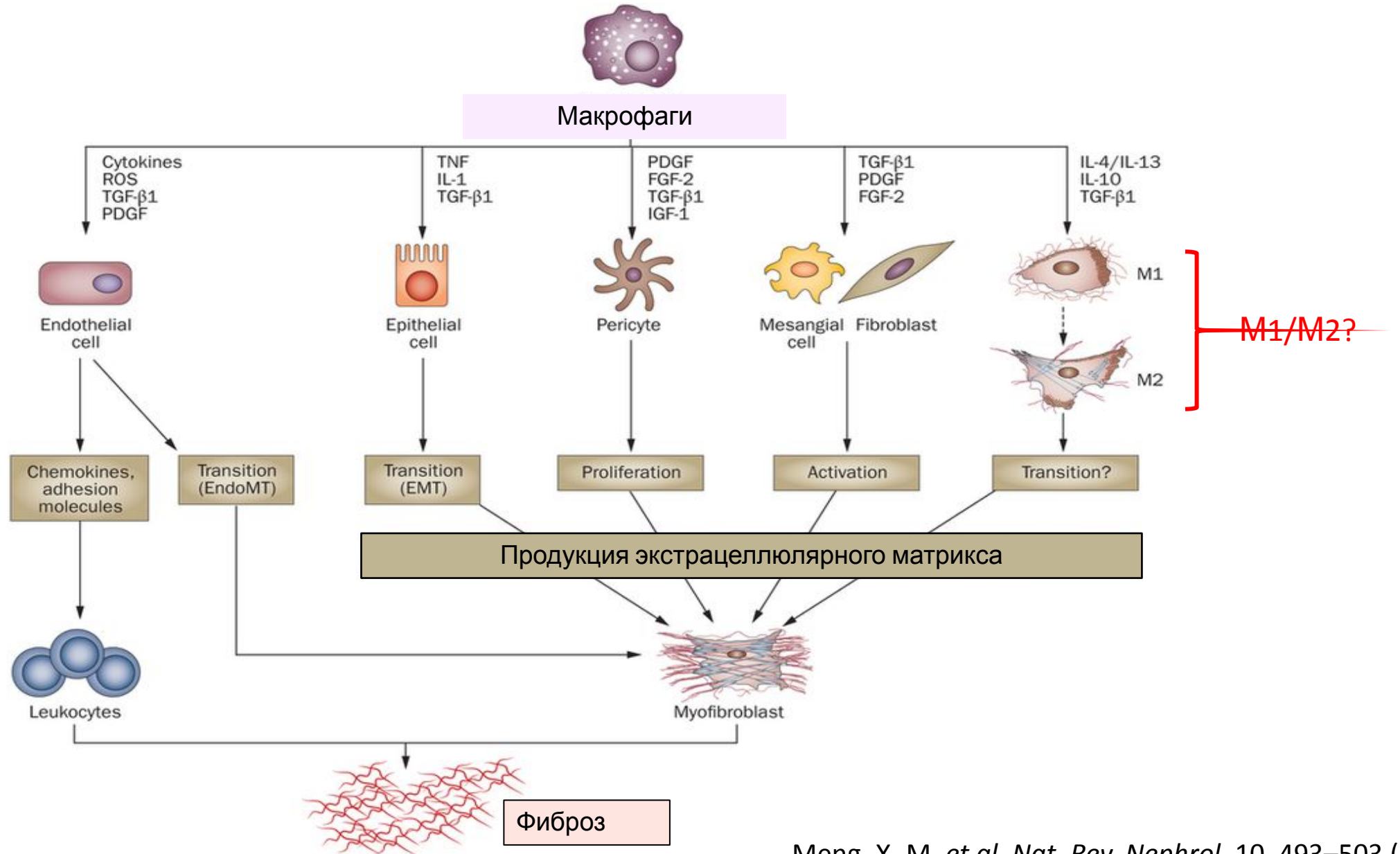
ЭЦМ – экстрацеллюлярный матрикс

ЭМП – эпителиально-мезенхимальный переход

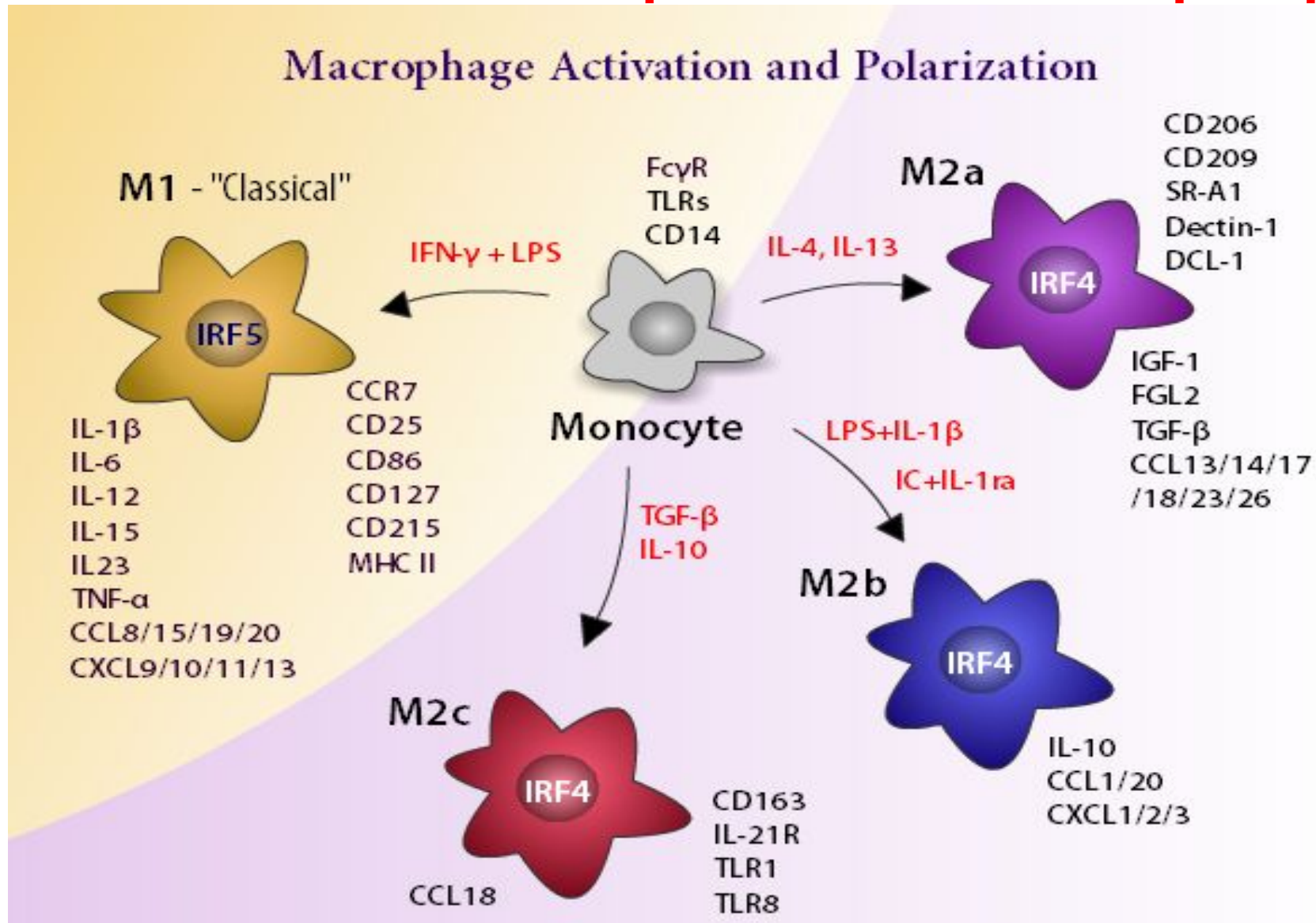
ЭНТ – эндотелиально-мезенхимальная

трансформация

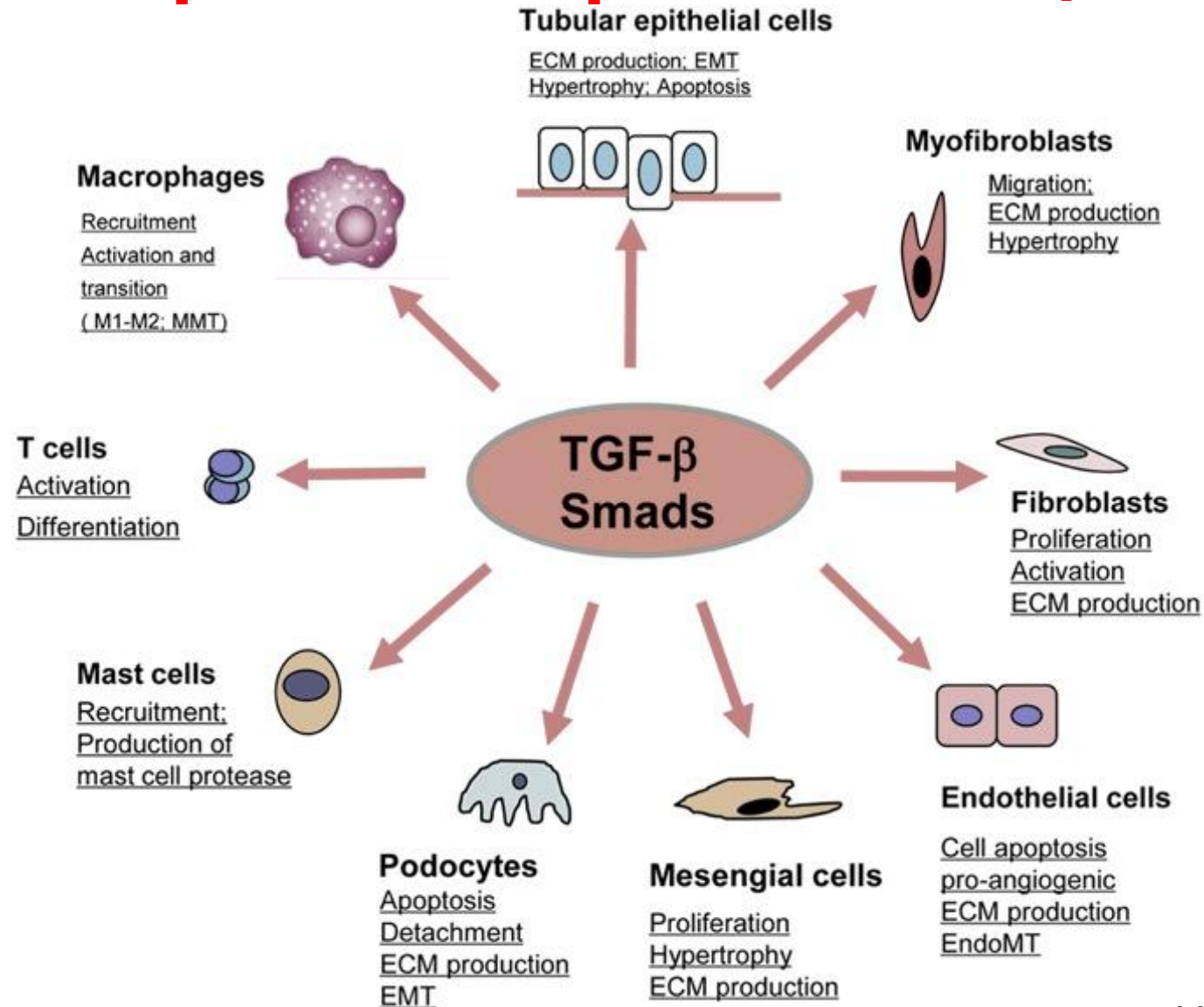
Макрофаги



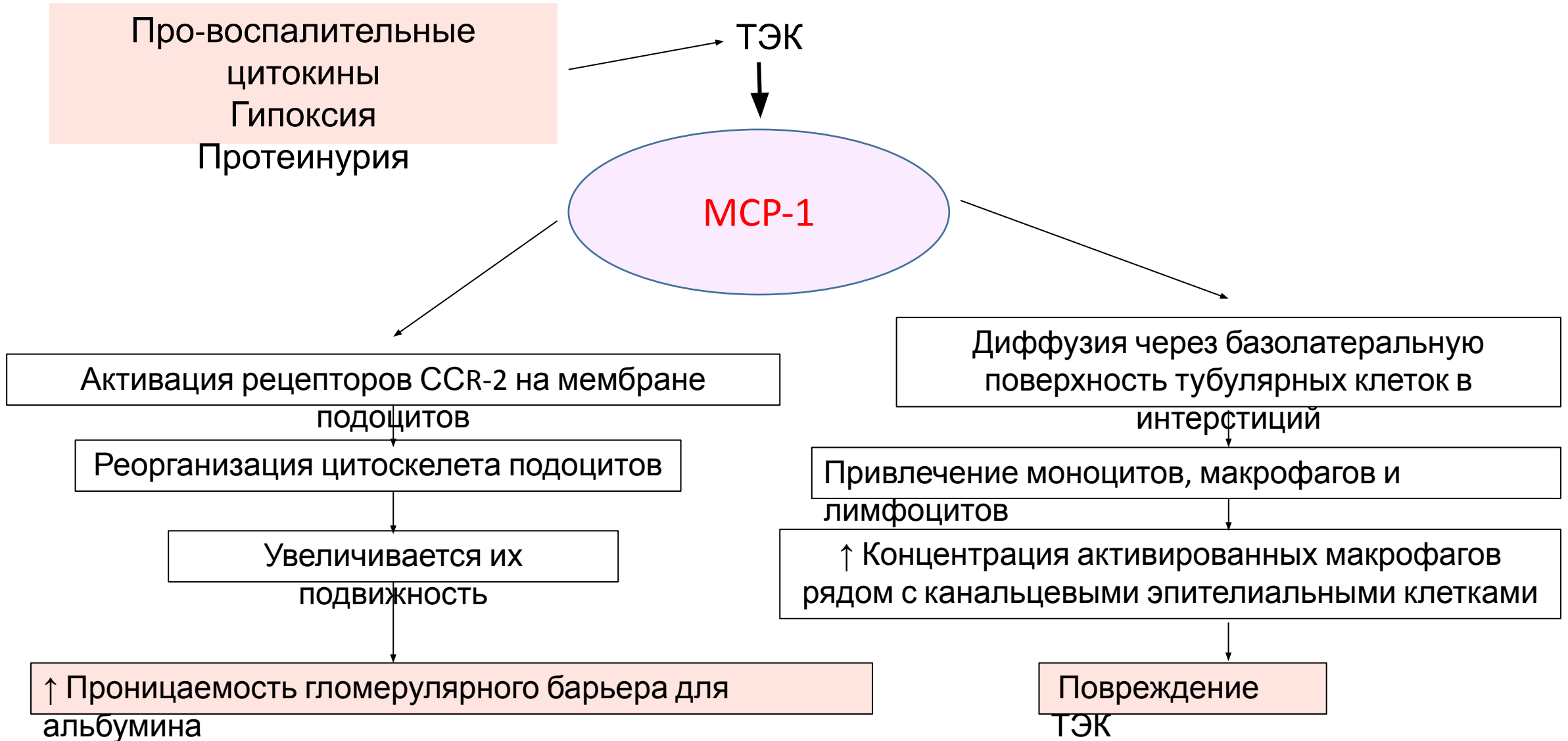
Активация и поляризация макрофагов



TGF- β 1 – основной регулятор ремоделирования ЭЦМ



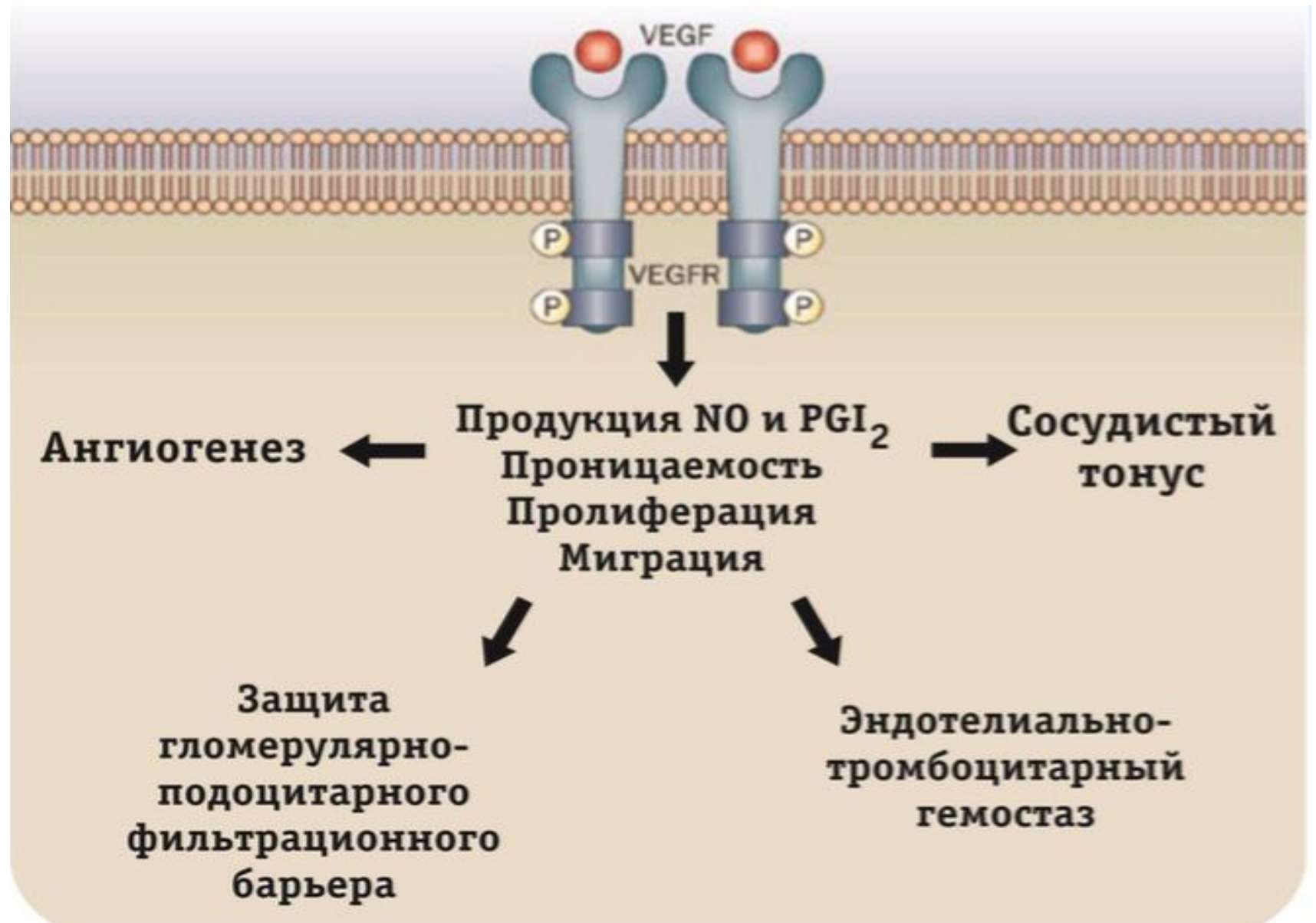
МСР-1 – ключевой фактор персистенции интерстициального воспаления



VEGF – васкулоэндотелиальный фактора роста

VEGF влияет на:

- уровень макрофагальной инфильтрации паренхимы
- плотность капиллярной сети
- тяжесть рубцевания почек



Коллаген IV типа – молекулярная основа почечного рубца

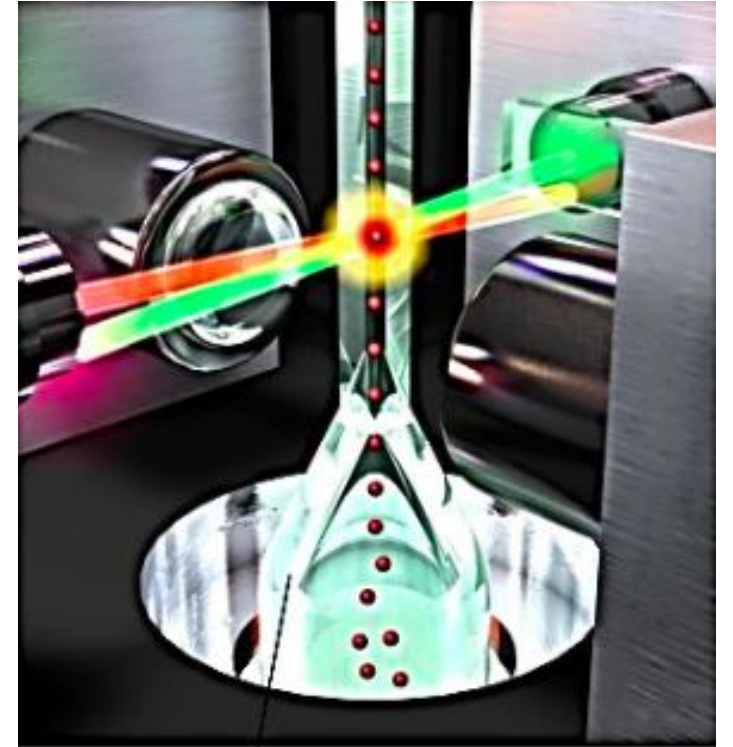
- Полиморфный белок и основной молекулярный компонент рубцовой ткани
- Синтезируется клетками проксимальных канальцев под воздействием TGF- β 1, индуцированного ангиотензином II и миофибробластами

Перспективы терапии и диагностики НС

- Ингибиторы РААС
- + Блокаторы МСР-1
- + Клеточная терапия
- + Макрофаг-ориентированная терапия

Молекулярная диагностика:

- Создание биомаркерных панелей
- Мониторинг с оценкой протективного лечения



Масс-спектрометрия

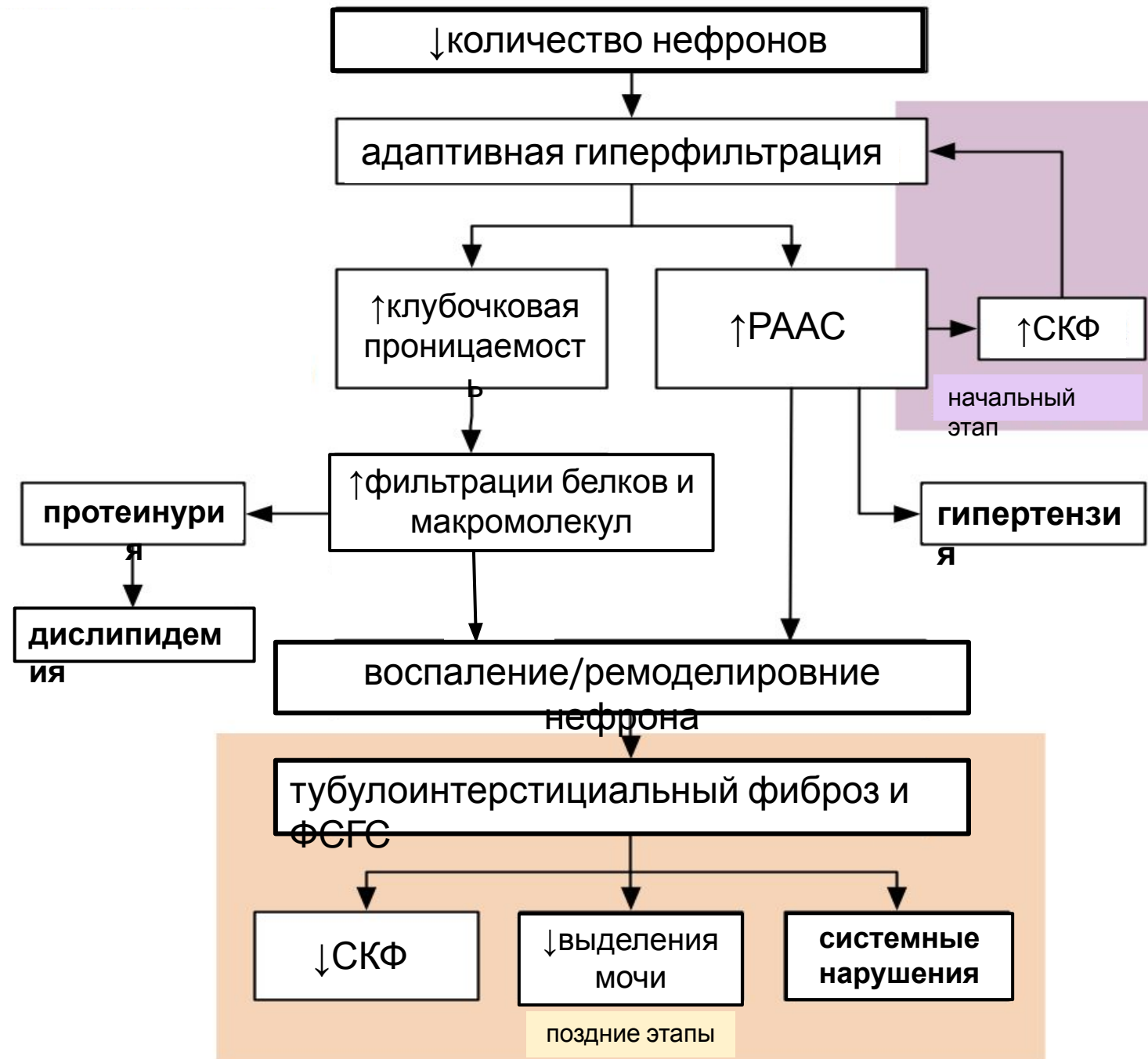
Перспективы терапии и диагностики НС

Молекулярная диагностика – совокупность методов определения содержания специфических молекул в биологических жидкостях и тканях, отражающих течение патологического процесса

(Mayeux R. Biomarkers: potential uses and limitations. NeuroRx. 2004 Apr;1(2):182-8.)

- Маркеры ишемии: **KIM-1, Clusterin**
- Маркеры гипоксии: **VEGF, HIF**
- Маркеры воспаления: **MCP-1, IL-18**
- Маркеры непосредственного повреждения почечных канальцев:
проксимальных – **B2M, Cystatin C** ;дистальных – **NGAL, Calbindin, Osteopontin**

Спасибо за внимание!

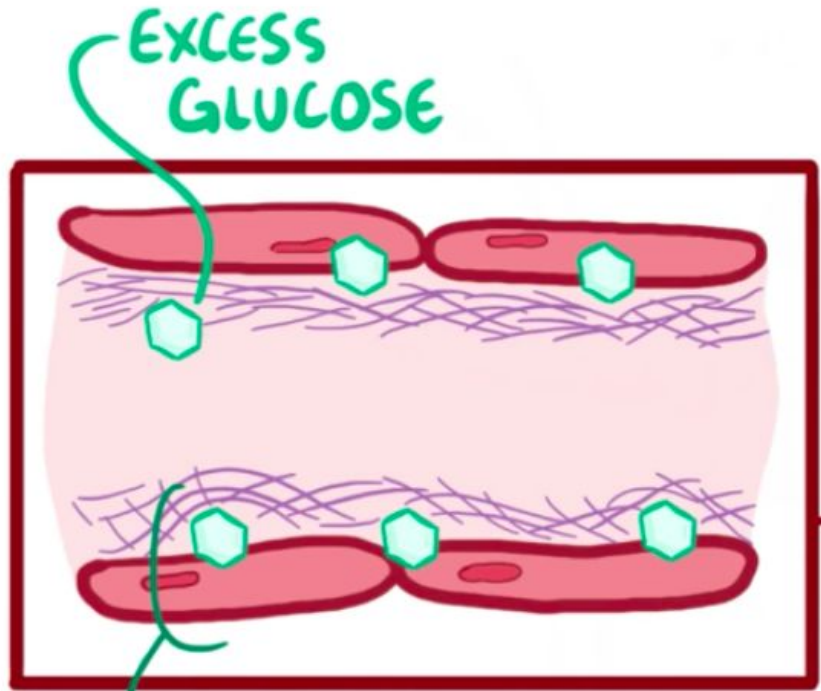


DIABETES

GLOMERULO-SCLEROSIS

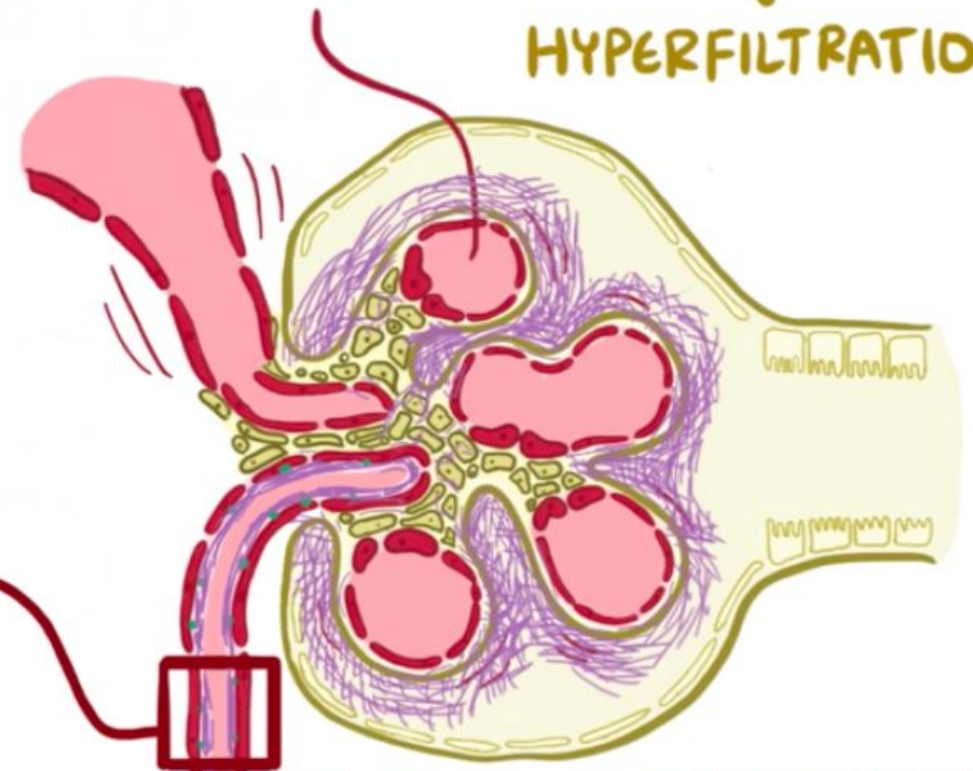
INCREASED PRESSURE

HYPERFILTRATION



EXCESS GLUCOSE

NON-ENZYMATIC GLYCATION



EFFERENT ARTERIOLE

STIFF & NARROW

Гломерулонефрит

Не-воспалительный механизм:

Болезнь минимальных изменений
Фокальный сегментарный
гломерулосклероз, Мембранозная
нефропатия

Критический рост проницаемости гломерулярного
фильтра (без признаков воспаления при световой
микроскопии)

Цитокины (ил-13) / компоненты комплимента (C3,
C5b-9)

Утолщение
БМ

Апоптоз клеток

Повреждение подоцитов

Склероз гломерул

Тотальный склероз паренхимы

Воспалительный механизм

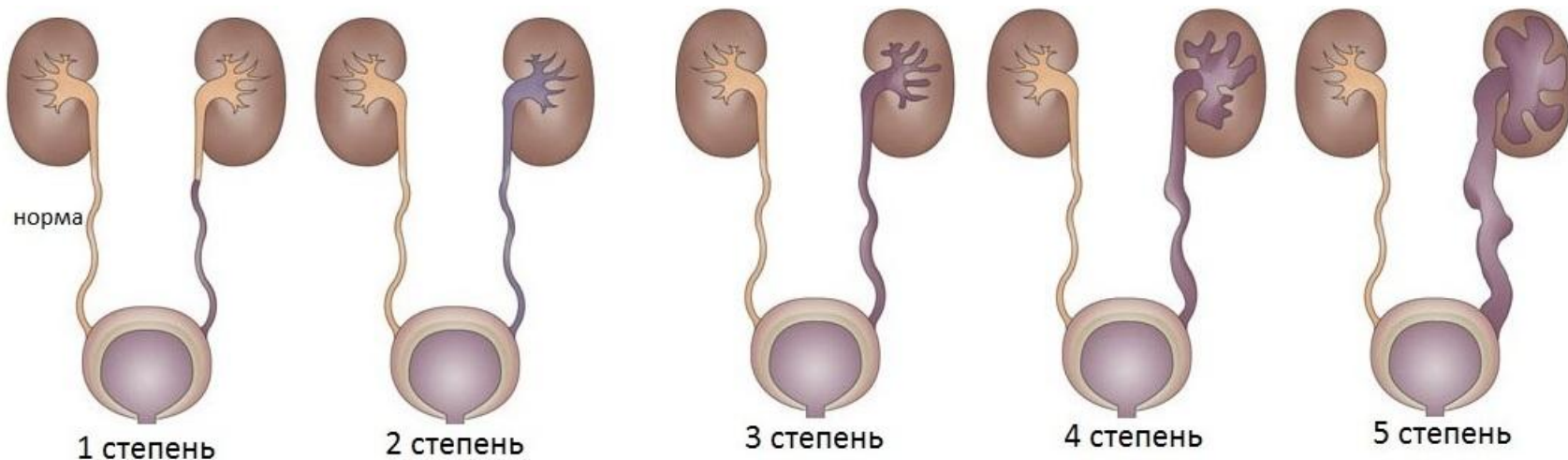
Inflammatory injury:

- Common examples include **post-streptococcal glomerulonephritis (GN)**, **membranoproliferative GN**, **Henoch-Schönlein purpura (HSP)**, **systemic lupus erythematosus (SLE)**, some forms of **rapidly progressive glomerulonephritis (RPGN)**, **IgA nephropathy**, **hemolytic uremic syndrome (HUS)** and various vasculitides.
- This inflammatory injury has been found to be mediated by a number of mechanisms:
 - Some members of the complement system **such as C5a** have been implicated in inflammatory injury via inducing antibody deposition and activation and recruitment of polymorphonuclear cells (PMNs); neutrophil, **macrophage/monocyte**, platelets and T-cells.
 - These cells produce oxidants and proteases that cause fibrin deposition, capillary wall damage and produce proteinuria.
 - Unlike podocyte targeting in non-inflammatory injury, disorders in which glomerular endothelial and mesangial cells are principally involved exhibit a more dramatic response to immune injury. This response is usually characterized by **cell proliferation and phenotype change**, as well as readily visible structural changes in the renal biopsy

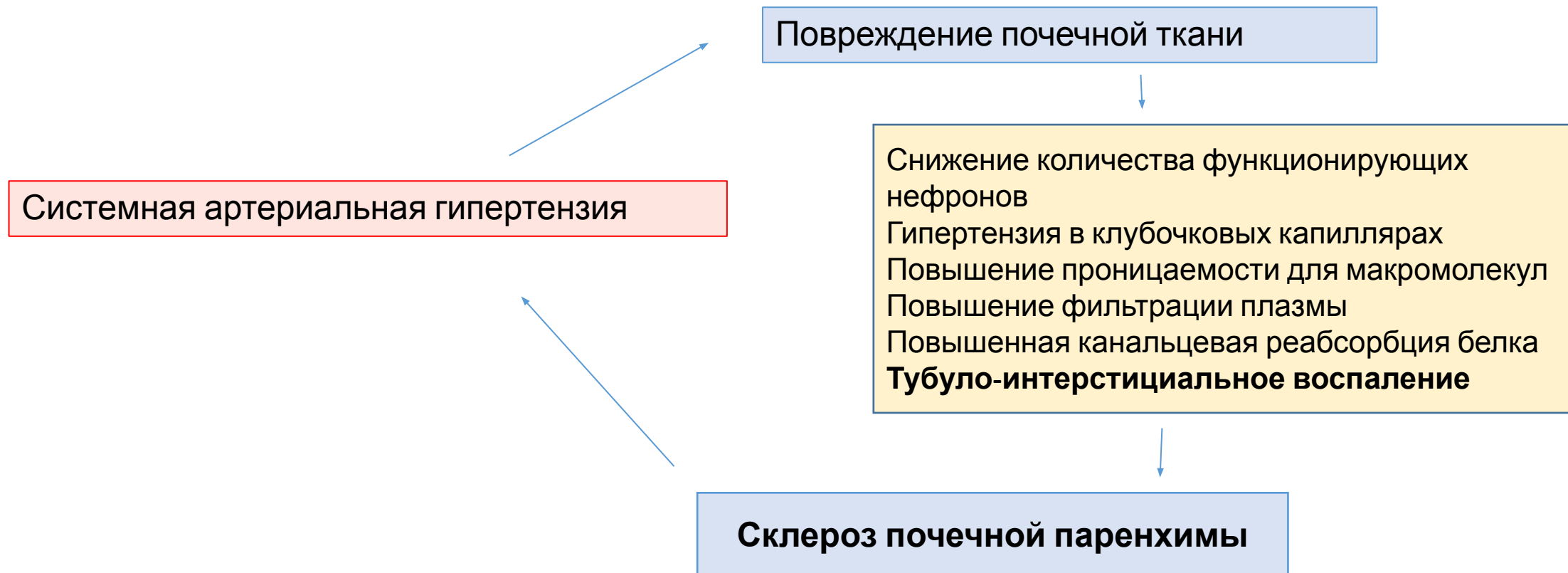
Рефлюкс - нефропатия

РН характеризуется интерстициальным **воспалением**, фиброзом паренхимы, дилатацией и атрофией канальцев разной степени выраженности и в 25–60% случаев становится причиной терминальной стадии ХБП на фоне ПМР (ссылка)

Повышение внутриканальцевого давления приводит к повреждению тубулоэпителиальных клеток (ТЭК) и провоцирует синтез ряда провоспалительных цитокинов, факторов роста, хемокинов и молекул адгезии



Артериальная гипертензия



Фиброзная геномная программа



рецепторы с тирозинкиназной активностью
(гены Gdnf, Ret)

сигнальная система Wnt (гены Ctnnb1, Wnt7b, Wnt9b, Fzd1)

сигнальная система Hedgehog (гены Shh, Gli3, Smo, Tshz3)

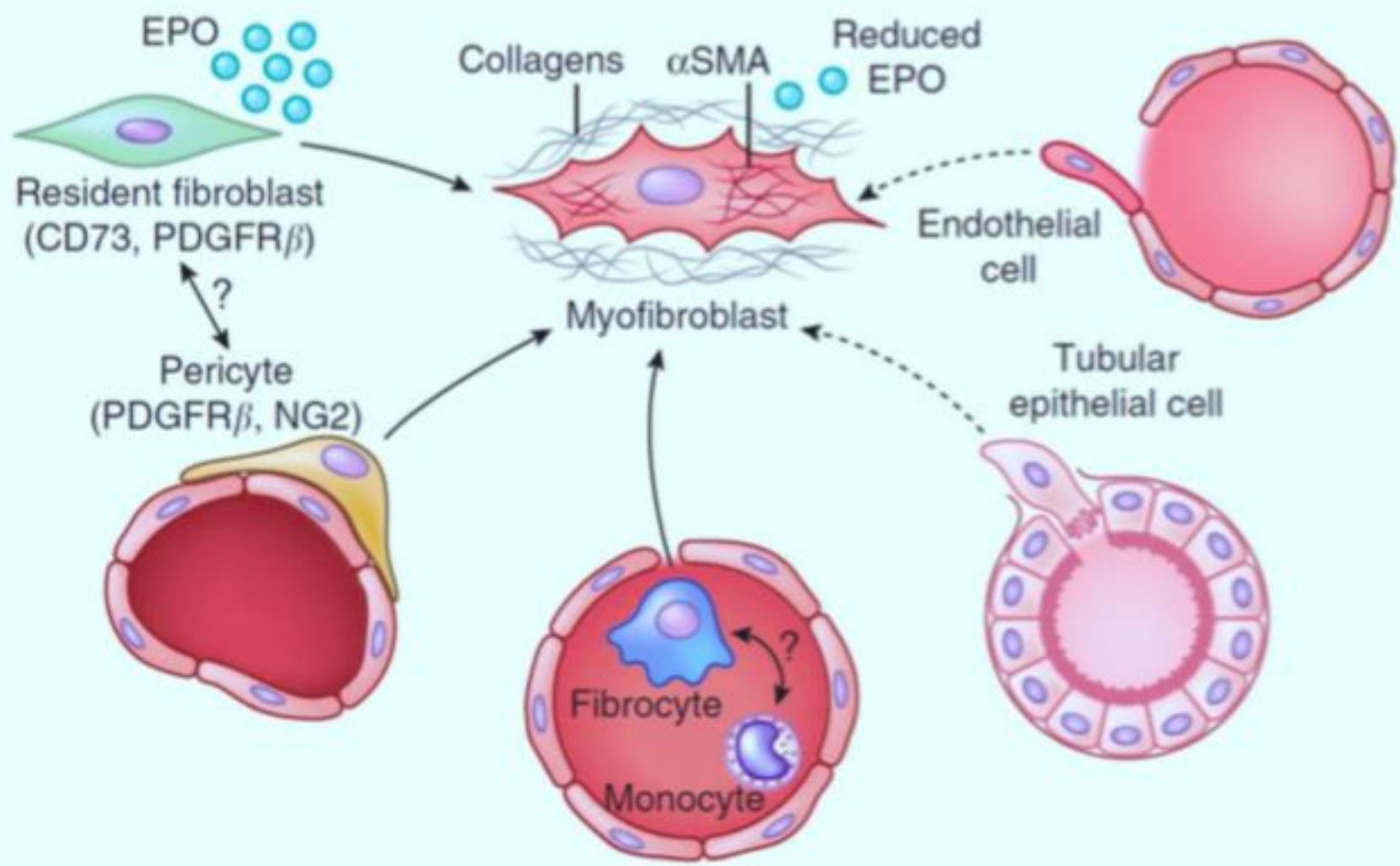
сигнальная система TGF- β (гены Vmp4, Smad 1- 4)

ядерный рецептор ретиноевой кислоты (гены Rara, Rarb)

гены ренин-ангиотензиновой системы
(гены Agt, Ren, Agtr1, Agtr2)

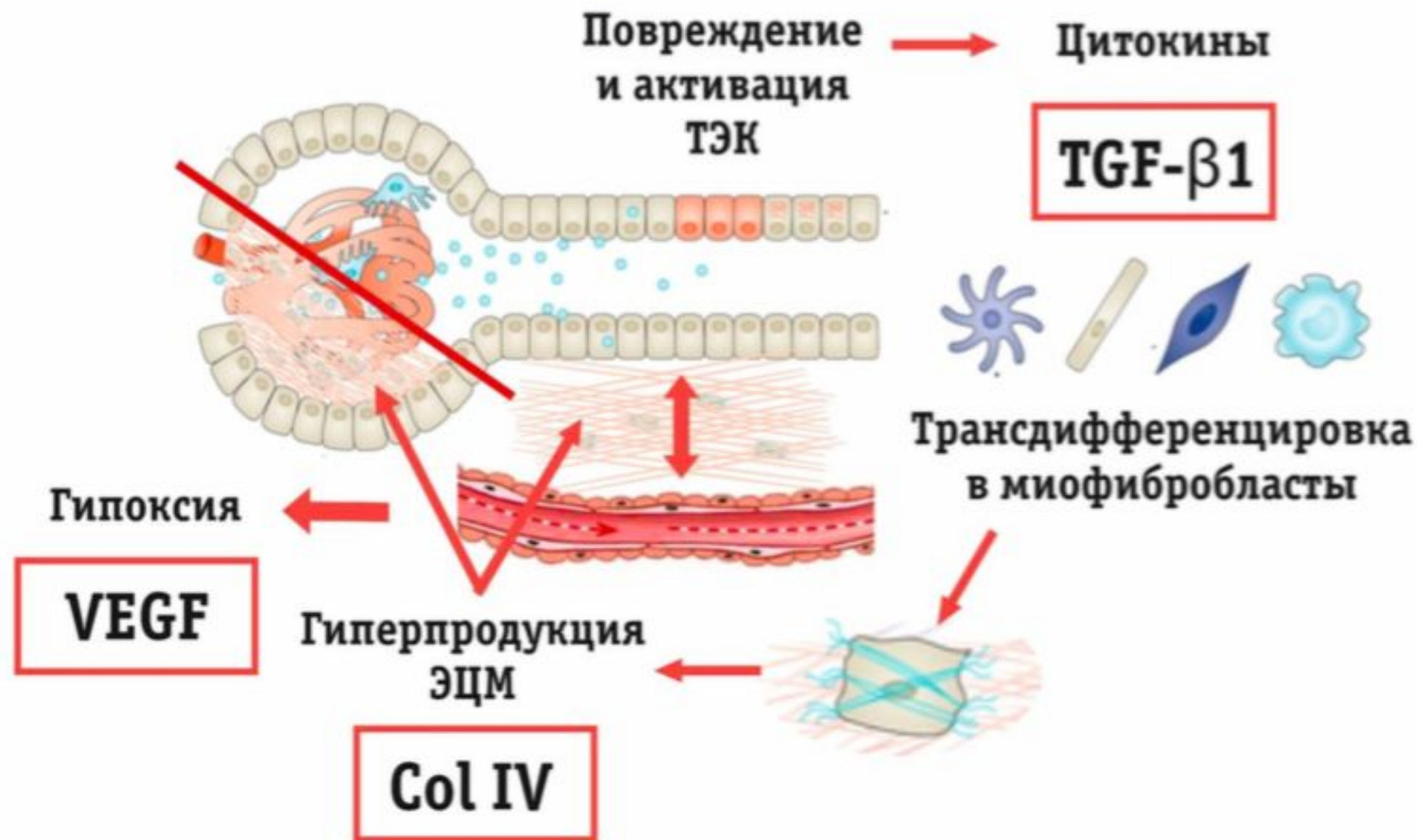
Экспериментальные доказательства:

- **МФ всегда присутствуют в участках активного фиброгенеза почечной паренхимы**
Genovese F, Manresa A.A., Leeming D.J. et al. Fibrogenesis Tissue Repair. 2014;7(1):4
- **Количество МФ в ткани почки четко коррелирует с выраженностью нефросклероза**
Duffield J.S. Semin Nephrol. 2010; 30(3):234-54
- **Избирательное удаление МФ значительно уменьшает выраженность нефросклероза**
Kitamoto K., Machida Y., Uchida J. et al. J Pharmacol Sci. 2009;111(3):285-92
- **Трансфузия МФ потенцирует развитие нефросклероза**
Wang Y., Wang Y., Cao Q. et al. Am J Pathol. 2008;172(6):1491-9

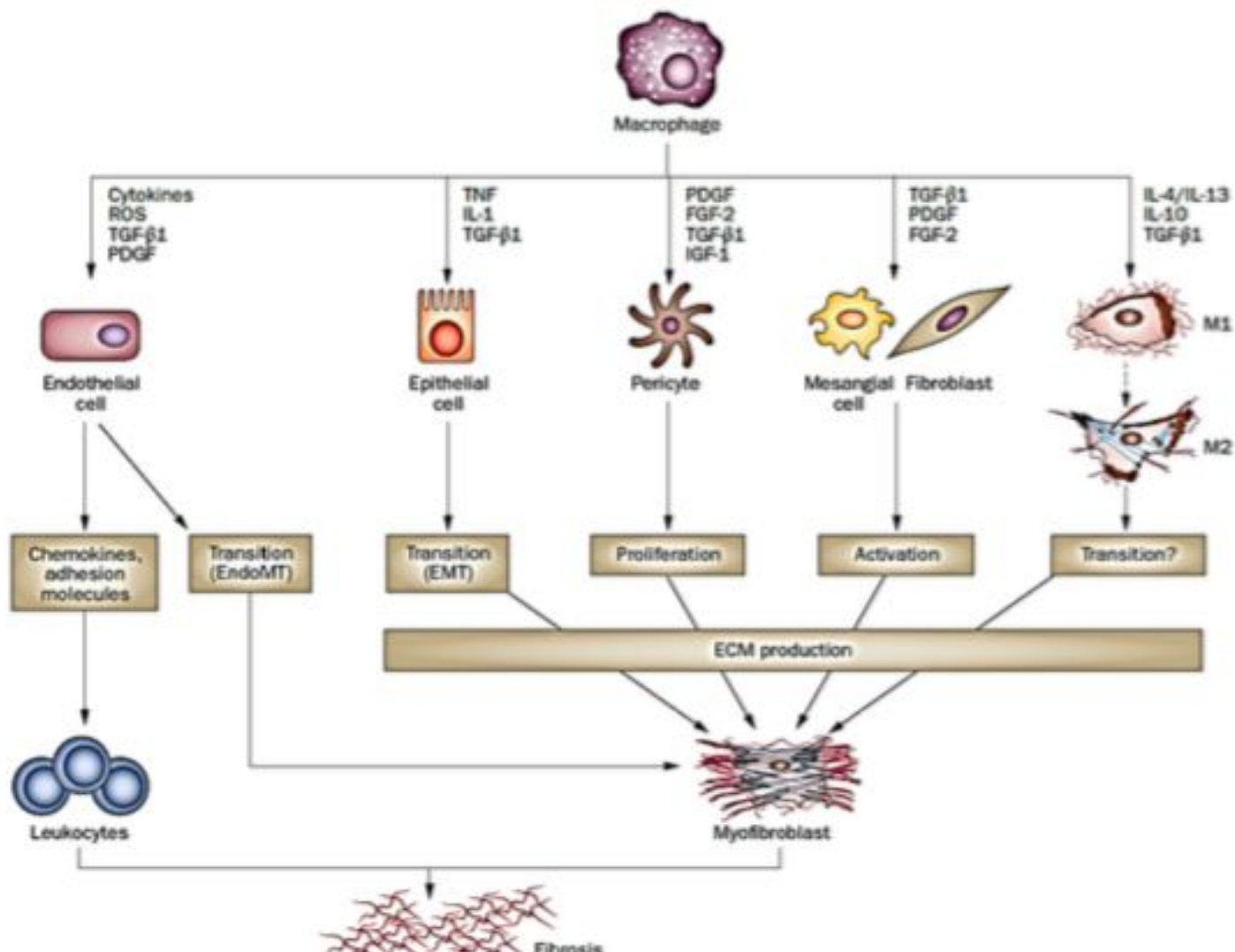


Mack M., Yanagita M.
Kidney Int. 2015 Feb;87(2):297–307

Патогенез РН



МФ – центральное звено патогенеза РН



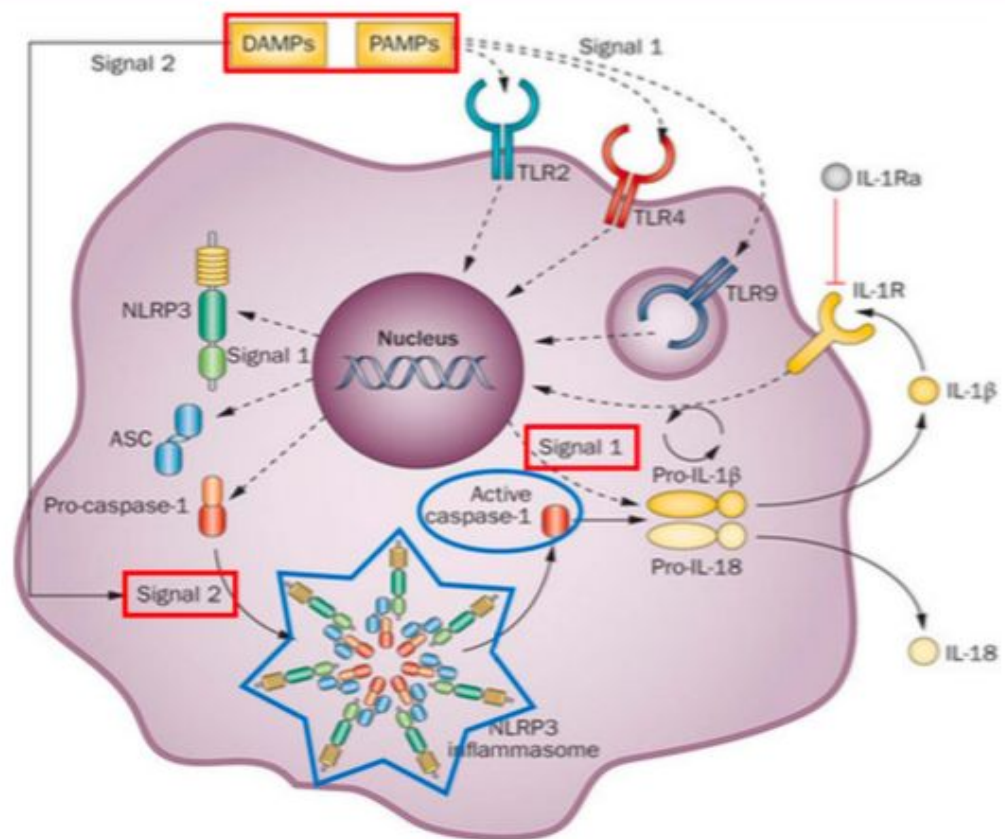
МФ – это гетерогенная популяция клеток, отличающихся по фенотипу

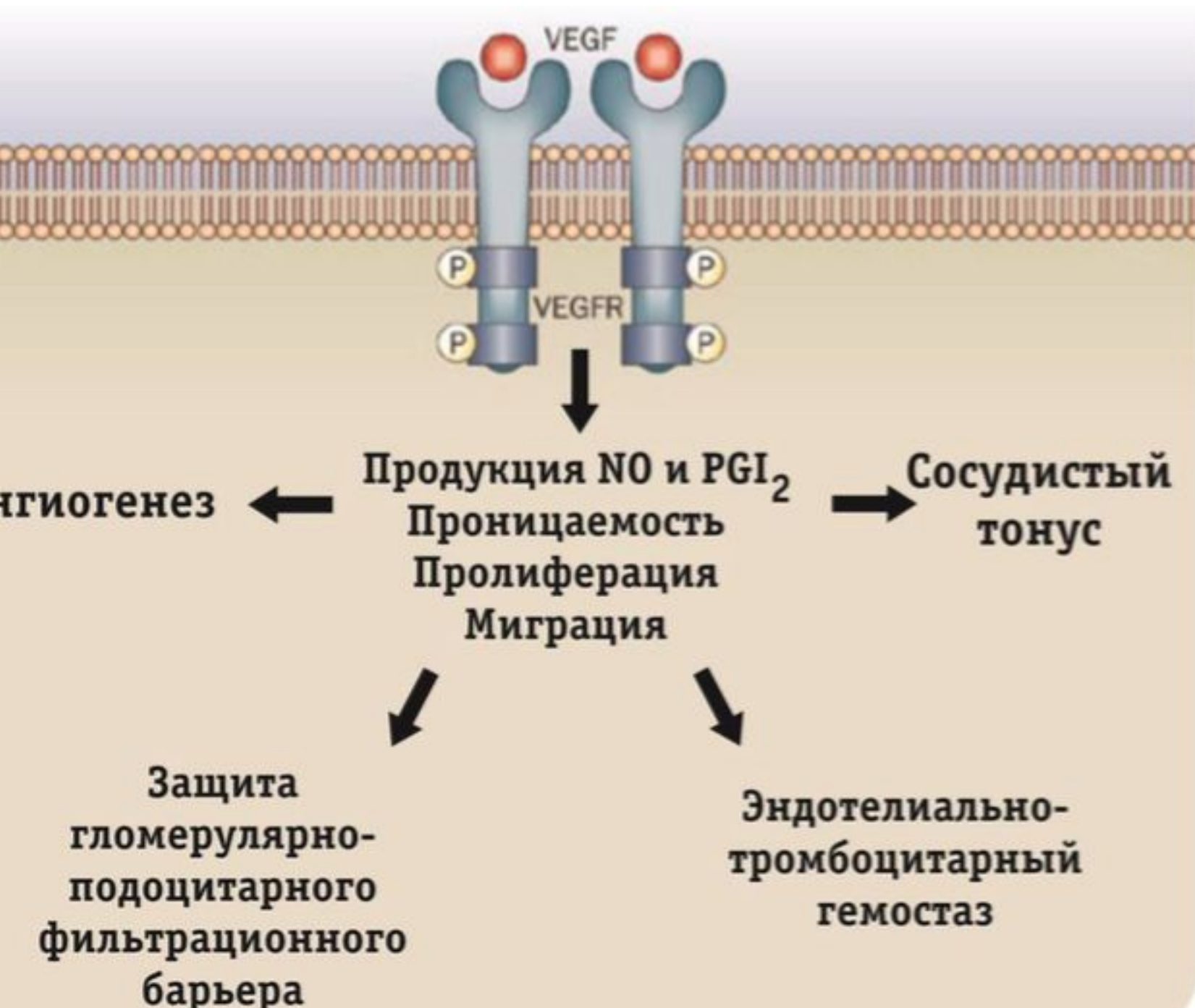
Liu Y., Zou X.B., Chai Y.F., Yao Y.M. Int J Biol Sci. 2014;10(5):520-9

МФ обладают фенотипической пластичностью

Murray P.J., Allen J.E., Biswas S.K., et al. Immunity. 2014;41(1):14-20

Активация макрофагов (МФ)





Macrophage Activation and Polarization

