

Ожирение и почки: механизмы повреждения почек при ожирении

Е.Ю. Федорова*, Е.А. Краснова**, М.В. Шестакова***

* Кафедра нефрологии и гемодиализа ФГПО (зав. - проф. Е.М. Шилов), ММА им. И.М. Сеченова

** Кафедра терапии и профессиональных болезней (зав. - акад. РАМН Н.А. Мухин), ММА им. И.М. Сеченова

*** Эндокринологический научный центр РАМН (директор - акад. РАМН И.И. Дедов)

В современной нефрологии все больше внимания уделяется изучению снижения функции почек в результате воздействия неиммунных факторов. В настоящее время в литературе широко используется понятие end-stage renal disease (ESRD) или «терминальная стадия почечной недостаточности» (ТПН), под которым понимают развитие почечной недостаточности как исхода воздействия целого ряда различных факторов. Морфологическим проявлением ТПН является гломерулосклероз и тубулоинтерстициальный фиброз. Наиболее частыми причинами ТПН считаются системная артериальная гипертензия с развитием первично-сморщенной почки и сахарный диабет 2 типа (СД 2), что показано в ряде экспериментальных и клинических исследований [1–4]. С другой стороны выявлено, что увеличение риска развития сердечно-сосудистых заболеваний, в частности артериальной гипертензии, коррелирует с уровнем патологической аккумуляции жира, а развитию СД 2, как правило, предшествует ожирение [5–10]. Более того, показано, что наличие ожирения значительно уменьшает продолжительность жизни, а в двух из трех случаях смерть человека наступает от заболевания, ассоциированного с нарушением липидного обмена и избыточным весом [11].

Несмотря на то, что обе, наиболее частые причины ТПН напрямую связаны с избытком массы тела, лишь в последнее время ожирение стали рассматривать в качестве возможной причины формирования почечной недостаточности [12], а его связь с патологией почек обсуждается только в отдельных клинических исследованиях. Так, показано значение ожирения как предрасполагающего фактора в развитии фокально-сегментарного гломерулосклероза [13–15]. При нефропатии, связанной с отложением иммуноглобулинов А, избыток массы тела рассматривается в качестве независимого фактора риска, влияющего на общую и почечную выживаемость [16, 17]. У пациентов после трансплантации почек обсуждается роль ожирения в развитии хронического отторжения трансплантата и ухудшении общего прогноза [18–20]. В литературе приведены лишь единичные работы, описывающие структурные и функциональные изменения почек при ожирении.

Они выражаются в фокальном гломерулосклерозе и других изменениях, напоминающих морфологическую картину при СД 2 [21]. Механизмы развития патологического процесса в почках под влиянием избытка массы тела мало изучены и известны лишь единичные, в основном экспериментальные, работы по исследованиям в этой области [22–25]. Однако накопленные к настоящему времени данные позволяют составить представление о вкладе ожирения и сопровождающих его метаболических, гормональных и гемодинамических нарушений в формирование патологических изменений функции и структуры почек.

На современном этапе патогенез развития поражения почек при ожирении представляется в виде взаимодействия ряда процессов, участвующих в повреждении органа. В качестве пусковой причины рассматривается избыток жировой ткани, а процесс формирования и прогрессирования почечной патологии – в виде каскада взаимодействий между пусковой причиной и различными факторами развития дисфункции почек.

Существует несколько гипотез, объясняющих механизм повреждения почек при ожирении. Среди них выделяют:

- Ауто- и паракринное воздействие гормонов и цитокинов жировой ткани,
- Роль относительной олигонефронии с формированием внутривенечковой гипертензии,
- Нарушение системной гемодинамики, влияние инсулинорезистентности и дислипидемии.

В исследованиях последних лет показано, что жировая ткань обладает ауто-, пара- и эндокринной функцией – ее клетки выделяют большое количество биологически активных веществ (лептин, фактор некроза опухоли- α , ангиотензин II, ингибитор активатора плазминогена 1), которые могут способствовать развитию сопутствующих ожирению осложнений [12, 26–30] (Рис. 1). Висцеральная жировая ткань богато иннервирована, имеет большую сеть капилляров и непосредственно сообщается с системой портальной вены. Отсюда вырабатываемые клетками жировой ткани – адипоцитами – биологически активные вещества способны оказывать не только локальное, но и системное действие на организм.

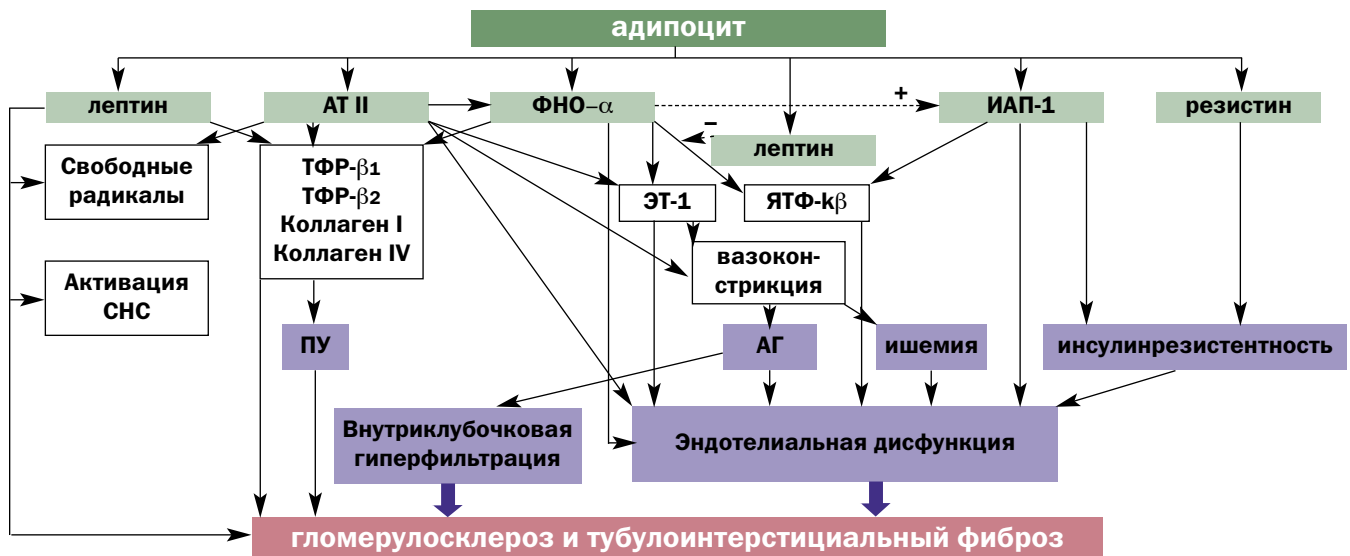


Рис. 1. Основные эффекты вырабатываемых адипоцитами медиаторов дисфункции почек.

Лептин – гормон пептидной природы – синтезируется адипоцитами пропорционально массе жировой ткани [26]. Он, интегрированный в систему обратной связи с гипоталамическими нейропептидами, является важным фактором регуляции энергетического баланса. Лептин снижает потребность организма в пище, оказывая воздействие на центр насыщения (вентромедиальное ядро гипоталамуса) [29]. По данным последних исследований лептин регулирует гомеостаз жирных кислот, предохраняя ткани от эктопического накопления липидов (липотоксикоза) [31]. У больных ожирением в подавляющем большинстве случаев уровень лептина в крови повышен при отсутствии аномалии гена лептина и его рецепторов. В настоящее время сформулировано понятие лептинорезистентности, причины которой до конца не изучены. Среди наиболее обсуждаемых: нарушение проникновения лептина через гематоэнцефалический барьер, аномалии в структуре связывающего белка-носителя, аномалии гипоталамических рецепторов к лептину [29]. При лептинорезистентности активируется перекисное окисление СЖК, что может стимулировать развитие липотоксических нарушений: инсулинорезистентности, эндотелиальной дисфункции, оксидативного стресса [30–32, 37]. В условиях висцерального ожирения и лептинорезистентности этот гормон способен оказывать влияние на кальцификацию сосудов, аккумуляцию холестерина клетками сосудистой стенки, повышение тонуса симпатической нервной системы [26, 27].

В почках рецепторы к лептину находят в клетках канальцевого эпителия. Эти рецепторы отвечают за диурез и натрийурез, без изменения уровня артериального давления и экскреции K^+ [27, 33]. Результаты последних исследований свидетельствуют о том, что при ожирении лептин может индуцировать продукцию коллагена I типа мезангиальными клетками и фиброгенез в почечной ткани, стимулировать пролиферацию эндотелиоцитов и гладкомышечных клеток сосудов [27, 34], опосредованно вызывая гипертрофию клубочков [35, 36]. В культуре эндотелиальных клеток крыс с нормальной массой тела длительная инфузия рекомбинантного лептина мышей стимулировала увеличение мРНК транс-

формирующего фактора роста- $\beta 1$ (ЯФР- $\beta 1$), его секрецию и синтез коллагена IV типа, что сопровождалось формированием фокального гломерулосклероза и развитием протеинурии [35]. Есть данные о том, что при гиперлептинемии увеличивается повреждение гломерулярных эндотелиоцитов кислородными радикалами и перекисями за счет активации оксидативного стресса [36].

Фактор некроза опухоли- α (ФНО- α) – белок, образование которого наиболее выражено в адипоцитах висцеральной жировой ткани. Он снижает активность тирозинкиназы инсулинового рецептора и усиливает фосфорилирование серина в субстрате инсулинового рецептора-1, а также тормозит экспрессию гена, ответственного за синтез ГЛЮТ-4 (внутриклеточных переносчиков глюкозы) в мышечной и жировой ткани. Поэтому некоторые авторы называют ФНО- α индуктором инсулинорезистентности [28, 29].

Этот цитокин является одним из ключевых провоспалительных факторов, стимулирует активацию **ядерного транскрипционного фактора- κB** (ЯТФ- κB) и участвует в формировании дисфункции эндотелия, ускоряет прогрессирование атеросклероза [4, 30, 32, 38–40]. ФНО- α стимулирует образование эндотелина-1 в мезангиальных клетках почек [107], опосредованно участвует в регуляции сосудистого тонуса и активации пролиферативных и склеротических процессов в почках [12, 42].

При ожирении ФНО- α играет ведущую роль в активации синтеза **ингибитора активатора плазминогена-1** (ИАП-1). При нормальной массе тела его синтез происходит в основном в гепатоцитах и эндотелиальных клетках, в меньшей степени в клетках гладкой мускулатуры и тромбоцитах. Доказано, что при ожирении повышается экспрессия гена ИАП-1 в жировой ткани сальника, которая становится одним из ведущих источников повышенного уровня ИАП-1 в плазме [43]. Последний угнетает протеазу, в результате происходит снижение генерации плазмина из плазминогена, замедление скорости расщепления фибрина и снижение фибринолиза [44]. Это ведет к гиперфибриногенемии, нарушению реологии крови, а в сочетании с гиперлипидемией способствует тромбообразованию и нарушению в системе микро-



Рис. 2. Роль относительной олиgoneфронии и внутриклубочковой гипертензии в развитии поражения почек при ожирении.

циркуляции, что в свою очередь усиливает эндотелиальную дисфункцию. Как прокоагулянт и ингибитор фибринолиза ИАП-1 обуславливает предрасположенность больных ожирением к тромботическим и тромбоэмболическим осложнениям [43, 45, 46]. Также показано, что он участвует в формировании эндотелиальной дисфункции [30, 43], прогрессировании нефросклероза [43, 47].

Ангиотензиноген и ангиотензин II. Висцеральная жировая ткань синтезирует и секретирует ангиотензиноген [26, 48, 49], превращающийся под влиянием местно продуцируемого ренина и АПФ в ангиотензин II (АТ II). Последний участвует в дифференцировке клеток жировой ткани [29]. АТ II способствует увеличению содержания триглицеридов, повышению скорости транскрипции синтазы жирных кислот и лептина [50]. АТ II стимулирует адгезию молекул к сосудистой стенке, образование свободных радикалов [51, 52]. Ряд авторов предполагают, что, вызывая вазоконстрикцию, АТ II способствует снижению перфузии жировой ткани, что в свою очередь ведет к нарушению обмена глюкозы и свободных жирных кислот в адипоцитах, тем самым еще больше усугубляет инсулинорезистентность при ожирении [48, 52].

Как системный, так и в большей степени АТ II, образуемый локально в почках, является ведущим фактором прогрессирования патологических процессов в почках и регулятором внутрпочечной гемодинамики. Образование АТ II в почках зависит от локального уровня АПФ, а спектр действия определяется специфичностью клеток-мишеней и плотностью рецепторов к АТ II на их поверхности [53]. Показано, что экспрессия АПФ стимулируется при патологических

состояниях [54], а ряд исследований больных ожирением демонстрируют связь ИМТ с активностью ренина плазмы [55, 56] и активностью АПФ плазмы [57].

АТ II, обладая свойствами фактора роста, стимулирует пролиферацию мезангиальных клеток и продукцию ими коллагенов [58], факторов хемотаксиса и трансформирующего фактора роста-β1, которые провоцируют макрофагальную инфильтрацию, тубулоинтерстициальное воспаление и способствуют прогрессированию нефросклероза [59]. Показано, что АТ II стимулирует секрецию эндотелина-1, который регулирует превращение АТ I в АТ II [60, 61].

Этот гормон является ведущим фактором регуляции внутрпочечной гемодинамики: вызывая спазм преимущественно выносящей артериолы, АТ II способствует повышению внутриклубочкового давления и увеличению градиента почечного транскапиллярного давления [54, 59, 62–66]. Некоторые авторы предполагают, что АТ II способен увеличить проницаемость БМК, с чем связывают его протеинурический эффект [65, 67, 68].

Роль АТ II в повреждении почечных структур косвенно подтверждается в ряде работ, изучающих нефропротективные эффекты ИАПФ и блокаторов рецепторов к АТ II [3, 62, 63, 69–76].

Характерное для висцерального ожирения повышение уровней СЖК, АТ II, ФНО-α, ИАП-1 самостоятельно или опосредованно ведет к активации ЯТФ-кВ, который в свою очередь запускает целый каскад нарушений: развитие воспаления, эндотелиальной дисфункции, оксидативного стресса, усугубление инсулинорезистентности, формирование атеросклеротического поражения сосудов [30, 32, 38, 39, 40, 51, 52, 77]. С другой стороны, отмечено, что с увеличением количества жировой ткани подавляется синтез и выделение единственного протективного фактора – адипонектина, который способен уменьшать индуцированную ФНО-α секрецию ЯТФ-кВ эндотелиальными клетками [26, 30].

Относительная олиgoneфрония. Ожирение ведет к формированию относительного дефицита нефронов в отношении выполнения предназначенных почкам основных функций – депурационной и гомеостатической. Так, даже при условии нормального числа нефронов при рождении постепенно развивается состояние относительной олиgoneфронии (относительный дефицит массы нефронов), то есть снижение доли массы почек по сравнению с общей массой тела (Рис. 2). Данная концепция основывается на гипотезе В. Brenner и соавт. (1992) о развитии патологии почек вследствие врожденного дефицита общего числа функционирующих нефронов (истинная олиgoneфрония) и/или сниженной площади фильтрационной поверхности. Было установлено, что в норме каждая почка содержит приблизительно 1,0–1,2 млн. клубочков. Врожденное снижение общего числа нефронов даже на 20–25% приводит к выраженной гипертрофии функционирующих клубочков, последующему развитию гломерулосклероза и, как следствие, к хронической почечной недостаточности [78–86].

При ожирении общая площадь фильтрационной поверхности обычного числа нефронов не способна дли-

тельно выдерживать нагрузку избытком метаболитов на адекватном уровне. В таких условиях действие гормонов и факторов роста, продуцируемых жировой тканью (лептин, ангиотензин II, фактор некроза опухоли- α), направлено на формирование гипертрофии клубочков и гиперплазии клеточного состава нефронов [25]: мезангиальных клеток, клеток капиллярных петель, что ведет к увеличению коэффициента ультрафильтрации и, как следствие, общей почечной фильтрации на поверхность тела. По-видимому, первоначально данный механизм носит компенсаторный характер для адекватного обеспечения депурационной функции почек. Для его поддержания также происходит подключение почечного резерва за счет функционально малоактивных нефронов.

При длительном влиянии вырабатываемые адипоцитами факторы начинают оказывать повреждающее действие на структуры почек, и дальнейшее увеличение объема жировой ткани ведет к срыву «механизмов компенсации». Одновременно с этим воздействие гормональных (гиперлептинемия, гиперинсулинемия), метаболических (гиперлипидемия, гиперурикемия, гипергликемия) и гемодинамических (артериальная гипертензия, активация РААС и СНС) факторов при условии относительной олигонефронии ведет к нарушению гемодинамики в каждом отдельном нефроне.

В результате формируется **внутриклубочковая гипертензия**, которая считается одним из основных факторов прогрессирования поражения почек. Длительное воздействие повышенного гидродинамического давления вызывает механическое раздражение прилежащих структур клубочка и способствует пролиферации клеток клубочка, гиперпродукции ими компонентов межклеточного матрикса (коллаген IV и I типов, ламинин коллагена) и накоплению его в области мезангиума, увеличению продукции вещества базальной мембраны клубочка (БМК) и ее утолщению [23, 24, 25, 36, 78, 79, 80, 87–89]. Продолжительная внутриклубочковая гипертензия способствует нарушению архитектоники и проницаемости БМК за счет потери отрицательного заряда, вызывая проникновение через нее белков, липидов и других компонентов плазмы, что ведет к перегрузке мезангиальных клеток и эпителиальных клеток канальцев и развитию их дисфункции и в конечном итоге – к гломерулосклерозу [2, 3, 76, 90–92]. Склерозирование почечных клубочков приводит к уменьшению массы действующих нефронов, истощению функционального почечного резерва и к развитию истинной олигонефронии. Увеличивающаяся инфильтрация интерстиция клетками воспаления в сочетании с протеинурией способствует формированию тубулоинтерстициального фиброза.

Роль внутриклубочковой гипертензии в формировании склеротических изменений в почечной ткани косвенно подтверждается тем, что лечебные мероприятия, направленные на снижение повышенного внутриклубочкового давления, но не влияющие на метаболические процессы, предотвращают не только развитие микроальбуминурии, но и уменьшают выраженность склеротических изменений в клубочках, мезангии и интерстиции почек [27, 93–95].

Нарушение системной гемодинамики. Показано, что артериальная гипертензия (АГ) играет существенную роль в

прогрессировании повреждения почек. Так, по результатам проведенного Mali D.D. et al. (1995 г.) мета-анализа 180 клинических исследований с применением различных антигипертензивных препаратов было установлено, что у пациентов с нефропатиями различного генеза снижение уровня АД до 130 и 85 мм рт. ст. достоверно замедляет прогрессирование почечной недостаточности [1].

Основную роль в формировании АГ при ожирении отводят ретенции натрия и воды в условиях гиперинсулинемии. Инсулинобульвавшая стимуляция β 1-адренорецепторов сопровождается увеличением внутриклеточного цАМФ, что запускает синтез и выделение ренина в юкстагломерулярных клетках почек. Повышение концентрации последнего ведет к активации всей цепочки ренин-ангиотензиновой системы с увеличением уровня АТ II и с последующим выделением альдостерона корковым слоем надпочечников и задержкой натрия и воды в почках [96–98]. В результате развиваются изменения центральной гемодинамики: увеличение объема циркулирующей крови, увеличение сердечного выброса, увеличение общего периферического сопротивления сосудов.

Ряд авторов считают, что определенный вклад в повышение АД у больных ожирением вносит венозный застой в почках за счет повышения внутрибрюшного давления [99]. Также предполагают, что избыток жира в абдоминальной области способствует компрессии почечной ткани, что в сочетании с повышенным накоплением экстрацеллюлярного матрикса в ткани почек ведет к изменению внутрпочечной гемодинамики. Выработка локально в почках АТ II вызывает спазм клубочковых артерий, что может привести к перераспределению крови в почке: происходит сдвиг ее циркуляции в сторону юкстагломерулярного пути, по которому кровь сбрасывается в пирамиды, что еще более усугубляет ишемию коры [100]. Вышеописанные механизмы способствуют все большей стимуляции РААС, и замыканию всей цепочки, участвующей в повышении АД, в порочный круг.

Среди механизмов, посредством которых АГ вносит свой вклад в прогрессирование повреждения почек, рассматривают: повреждение прегломерулярных артерий с последующим сужением просвета сосудов и ишемией ткани почки, беспрепятственная передача (трансмиссия) высокого системного АД на сосуды клубочков в условиях нарушенной ауторегуляции тонуса приносящей артериолы, что вносит вклад в поддержание и усугубление внутриклубочковой гипертензии.

Инсулинорезистентность и гиперинсулинемия. В настоящее время основную роль в развитии ожирения отводят инсулинорезистентности и гиперинсулинемии, оказывающим системное воздействие на организм. В ряде исследований показана роль инсулинорезистентности в развитии нарушений системной гемодинамики. В условиях пониженной чувствительности тканей к инсулину нивелируется угнетающий эффект последнего на гипоталамические центры [101, 102], что ведет к активации симпатической нервной системы и, как следствие, активации РААС. Кроме того, в условиях инсулинорезистентности повышается содержание Na^+ и Ca^{++} в гладкомышечных клетках стенок сосудов за счет снижения активности Na^+ - K^+ -зависимой АТФ-азы и Ca^{++} - Mg^{++} -зависимой АТФ-азы, что ведет к повышению чувствительности этих клеток к воздей-

ствию сосудистых агентов (катехоламинов, АТ II и др.) и усугублению гемодинамических нарушений [44, 103–105].

Гиперинсулинемия в сочетании с гиперлипидемией повышают биологическую активность факторов роста. Сам инсулин также обладает митогенной активностью, стимулируя пролиферацию гладкомышечных клеток, фибробластов, и тем самым, участвует в развитии атероматоза и формировании атеросклеротического поражения сосудов [27, 36, 44].

Гипер - и дислипидемия. При абдоминально-висцеральном ожирении изменяется активность липопротеинлипазы и печеночной триглицеридлипазы, что ведет к замедлению катаболизма липопротеидов, богатых триглицеридами. В результате развивается гипертриглицеридемия с дислипидемией.

Согласно современным представлениям, процесс повреждения мезангиальных клеток почечных клубочков в условиях гиперлипидемии аналогичен механизму формирования атеросклеротической бляшки в сосудах [107]. Мезангиальные клетки почечных клубочков имеют структурное сходство с гладкомышечными клетками сосудов. Кроме того, на своей поверхности клетки мезангия имеют рецепторы к ЛПНП, которые в условиях гиперлипидемии способны захватывать и накапливать ЛПНП, в том числе и окисленную, более токсичную их форму. Окисленные ЛПНП способны индуцировать развитие структурных изменений белков клеточной стенки, что ведет к повреждению клеток за счет активации внутриклеточных протеолитических систем. В результате выделяется целый ряд хемотаксических факторов, влекущих за собой инфильтрацию мезангия мононуклеарами и макрофагами. Выделяемые ими факторы роста и цитокины вызывают увеличение синтеза компонентов мезангиального матрикса и вещества БМК, ускоряя склерозирование клубочков [106, 108–110].

Более того, отложившиеся в почечной ткани липопротеины могут связывать отрицательно заряженные гликозаминогликаны в БМК, тем самым, нейтрализуя ее заряд и повышая ее проницаемость. В условиях повышенной гемодинамической нагрузки и повреждения БМК, липиды, профильтровавшиеся в первичную мочу, интенсивно реабсорбируются и метаболизируются нефроцитами. Перегрузка и дисфункция последних ведет к выбросу лизосомальных ферментов и усугублению цитотоксического эффекта в интерстиции почек [111].

Высокий уровень липидов крови, особенно при условии наличия дислипидемии, является фактором риска развития атеросклеротического поражения сосудов [32, 45, 112]. В совокупности с факторами роста и цитокинами (ФНО- α , АТ II, ИАП I и др.), которые в свою очередь стимулируют пролиферацию гладкомышечных клеток, фибробластов, повышают синтез коллагена и эндогенного холестерина в клетках сосудистой стенки, способствуют формированию атеросклеротического поражения сосудов [27, 77] и **ишемии** ткани почек. Показано, что снижение перфузии почек способствует развитию воспалительного процесса и фиброза в интерстициальной ткани почек [113]. Есть данные, что в условиях ухудшения кровоснабжения почек происходит нарушение процесса апоптоза клеток канальцевого

эпителия и клубочков [77]. В условиях гипоксии активируются факторы роста, вазоактивные факторы, в том числе ЭТ1, цитокины, которые приводят к интерстициальному фиброзу [77, 112, 115]. Показано, что ишемия является фактором прогрессирования поражения почек. Так, в эксперименте на животных с СД типа I достаточно было даже краткосрочного периода ишемии для запуска необратимого воспалительного и фиброзирующего процессов в ткани почек, в то время как, у животных без диабета постишемические изменения в ткани почек были полностью обратимы [116].

В условиях нарушения метаболизма, нарушений системной и внутривисцеральной гемодинамики эпителиальные клетки клубочков, почечных канальцев и мезангиальные клетки клубочков вырабатывают еще более активный, чем АТ II, вазоконстриктор – **эндотелин-1** (ЭТ1) [41, 60, 61, 65, 114, 117, 118], который обладает свойствами как вазоактивного фактора, так и свойствами фактора роста, стимулируя пролиферацию мезангиальных клеток, гладкомышечных клеток сосудов, фибробластов и эндотелиальных клеток [119]. Кроме того, ЭТ1 усиливает действие различных цитокинов [119–122], выработку фибронектина и коллагена IV типа мезангиальными клетками [120], стимулирует синтез растворимого и нерастворимого фибрина гладкомышечными клетками сосудов. ЭТ1 является хемоаттрактантом для моноцитов, что, возможно, играет роль в развитии тубуло-интерстициального поражения почек [111]. Роль ЭТ1 в повреждении почечных структур косвенно подтверждается в ряде работ, изучающих нефропротективные эффекты блокаторов эндотелиновых рецепторов, как неселективных, так и селективных антагонистов ЭТ α рецепторов [61, 93, 123].

Таким образом, можно предположить, что пусковой причиной развития поражения почек при ожирении является относительный дефицит массы нефронов по сравнению с увеличенной массой тела, а соответственно снижение общей площади фильтрационной поверхности. Возможно, развитие гипертрофии клубочков изначально носит компенсаторный характер и направлено на поддержание депурационной и гомеостатической функций почек при избытке массы тела на адекватном уровне. При длительном действии пусковой причины биологически активные вещества, выделяемые адипоцитами, где основную роль отводят лептину, а также комплекс метаболических, сосудистых и гормональных нарушений, взаимосвязанных друг с другом подобно звеньям «порочного круга», запускают целый каскад воспалительных, пролиферативных и гемодинамических изменений. Конечным результатом воздействия на почки этого каскада факторов и «медиаторов» дисфункции почки является развитие гломерулосклероза и тубуло-интерстициального фиброза. Прерывание этого порочного круга и обратное развитие изменений возможно, по-видимому, только на ранних этапах формирования патологического процесса в почках. Поэтому основной рекомендацией таким больным следует считать снижение массы тела. На более поздних этапах, помимо этого, лечение должно быть направлено на уменьшение влияния факторов, ассоциированных с ожирением, участвующих в прогрессировании повреждения почек.

1. Mali D.D., Ma J.Z., Louis T.A. Long-term effects of antihypertensive agents on proteinuria and renal function. *Arch Intern Med* 1995; 155: 1073-1080
2. Тареева И.Е. Механизмы прогрессирования гломерулонефрита. Терапевтический архив 1996; 6: 5-10
3. Швецов М.Ю. Особенности синдрома артериальной гипертензии у больных волчаночным нефритом. Диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук. - Москва. - 1998
4. Дедов И.И., Шестакова М.В. Диабетическая нефропатия М. «Универсум Паблишинг»: 2000
5. Koch R., Sharma A.M. Obesity and cardiovascular hemodynamic function. *Curr Hypertens Rep* 1999; 1:127-130
6. Alpert M.A., Terry B.E., Mulekar M et al. Cardiac morphology and left ventricular function in normotensive morbidly obese patients with and without congestive heart failure and effect of weight loss. *Am J Cardiol* 1997; 80: 736-740
7. De Simone G., Devereux R.B., Roman, et al. Relation of obesity and gender to left ventricular hypertrophy in normotensive and hypertensive adults. *Hypertension* 1994; 23: 600-606
8. Levy D., Garrison R.J., Savage D.D. et al. Left ventricular mass and incidence of coronary heart disease in an elderly cohort. *Ann Intern Med* 1989; 110: 101-107
9. Sharma A.M. Ожирение и риск сердечно сосудистых заболеваний: новые аспекты. 10th European Congress on Obesity, May 2000. Ожирение. Актуальные вопросы 2001; 5: 4-6
10. Jean-Pierre Despres. Оптимальное предупреждение коронарного риска у больных с висцеральным ожирением и дислипидемией. 10th European Congress on Obesity, May 2000. Ожирение. Актуальные вопросы 2001; 5: 6-8
11. Calle E., Thun M., Petrelli J. et al. Body-mass index and mortality in a prospective cohort of U.S. adults. *N Engl J Med* 1999; 7 (15):1097-1105
12. Saxena A.K., Chopra R. Renal risk of an emerging «Epidemic» of obesity: the role of adipocyte-derived Factors. *Dialysis and Transplantation* 2004; 33: 11-20
13. Verani R.R. Obesity-associated FSGS: Pathologic features of lesion and relationship with cardiomegaly and hyperlipidemia. *Am J Kidney Dis* 1992; 20: 629-634
14. Praga M., Hernandez E., Morales E. Clinical features and long-term outcome of obesity-associated focal segmental glomerulosclerosis. *Nephrol Dial Transplant* 2001; 15: 1790-1798
15. Kambham N., Markowitz G.S., Valeri A.M., Lin J., D'Agati V.D. Obesity-related glomerulopathy: An emerging epidemic. *Kidney Int* 2001; 59(4): 1498-1509
16. Kuiper J.J. Effects of weight reduction and angiotensin-converting enzyme inhibition on IgA nephropathy-associated proteinuria. *Nephron* 1996; 74(2): 462-463
17. Bonnet F., Deprele C., Sassolas A. et al. Excessive body weight as a new independent risk factor for clinical and pathological progression in primary IgA-nephritis. *Am J Kidney Dis* 2001; 37 (4): 720-727
18. Meier-Krieshce H.U., Vaghela M., Thambuganipalle R. et al. The effect of body index on long-term renal allograft survival. *Transplantation* 1999; 68 (9): 1294-1297
19. Johnson D.W., Iseki N.M., Brown A.M. et al. The effect of obesity on renal transplant outcomes. *Transplantation* 2002; 74: 675-681
20. Yamamoto S., Hanley E., Hahn A.B. et al. The impact of obesity in renal transplantation: An analysis of paired cadaver kidneys. *Clin Transplant* 2002; 16 (4): 252-256
21. Kasiske BL, Crosson JT: Renal disease in patients with massive obesity. *Arch Intern Med* 1986; 146: 1105 -1109
22. Landsberg L, Krieger DR: Obesity, metabolism, and the sympathetic nervous system. *Am J Hypertens* 1989; 2: 1255-1325
23. Cortes P, Zhao X, Riser B, Narins RG: Regulation of glomerular volume in normal and partially nephrectomized rats. *Am J Physiol* 1996; 270: F356 -F370
24. Cortes P, Riser B, Narins RG: Glomerular hypertension and progressive renal disease: The interplay of mesangial cell stretch, cytokine formation and extracellular matrix synthesis. *Contrib Nephrol* 1996; 118: 229 -233
25. Henegar J. R., Bigler S. A., Henegar L. K., Tyagi S. C. and Hall J. E. Functional and Structural Changes in the Kidney in the Early Stages of Obesity *J Am Soc Nephrol* 2001; 12: 1211-1217
26. Fruhbeck G., Jebb S.A., Prentice A.M. Leptin: physiology and pathophysiology. *Clin Physiol* 1998; 18: 399-419
27. Wiecek A., Kokot F., Chudek J., Adamczak M. The adipose tissue – a novel endocrine organ of interest to the nephrologist. *Nephrol Dial Transplant* 2002; 17: 191-195
28. Бутрова С.А. Метаболический синдром: патогенез, клиника, диагностика, подходы к лечению. *Русский медицинский журнал* 2001; 9(2)
29. Дедов И.И., Мельниченко Г.А., Романцова Т.И. Патогенетические аспекты ожирения. *Ожирение и метаболизм* 2004; 1: 3-9
30. Бутрова С.А., Дзгоева Ф.Х. Висцеральное ожирение – ключевое звено метаболического синдрома. *Ожирение и метаболизм* 2004; 1: 10-16
31. Unger R.H. Lipotoxic Diseases. *Annu Rev Med* 2002; 53: 319-336
32. Fernandez-Real J.M., Ricart W. Insulin Resistance and Chronic Cardiovascular Inflammatory Syndrome *Endocrine Reviews* 2003; 24 (3): 278-301
33. Martinez-Anso E., Lostao M.P., Martinez J.A. Immunohistochemical localization of leptin in rat kidney. *Kidney Int* 1999; 55: 1129-1130
34. Gunter W., Sheldon C., Han D.C. et al. Leptin and renal disease. *Am J Kidney Dis*. 2002; 39: 1-11
35. Wolf G., Hamman A., Han D.C. et al. Leptin stimulates proliferation and TGF- β expression in renal glomerular endothelial cells: Potential role in glomerulosclerosis. *Kidney Int* 1999; 56: 860-872
36. Praga M. Obesity—a neglected culprit in renal disease *Nephrol Dial Transplant* 2002; 17: 1157-1159
37. Buoloumi A., Marumo T., Lafont M. Busse R. Leptin induces oxidative stress in human endothelial cells. *FASEB J* 1999; 13: 1231-1238
38. Das U. Is obesity an inflammatory condition? *Nutrition* 2001; 17: 953-956
39. Sun Z., Andersson R. NF- κ B activation and inhibition: a review. *Shock* 2002; 18: 99-106
40. Sonnenberg G.E., Krakower G.R., Kissebah A.H. A novel pathway to the manifestations of metabolic syndrome. *Obesity Research* 2004; 12 (2): 180-192
41. Kohan D.E. Production of endothelin-1 by rat mesangial cells: Regulation by tumor necrosis factor. *J Lab Clin Med* 1992; 119: 477-484
42. Baud L., Fouqueray B., Amrani P.C. Tumor necrosis factor alpha and mesangial cells. *Kidney Int* 1992; 41: 600-603
43. Alessi M.C., Peiretti F., Morange P. et al. Production of plasminogen activator inhibitor-1 by human adipose tissue: possible link between visceral fat accumulation and vascular disease. *Diabetes* 1997; 46: 860-867
44. Оганов П.Г., Александров А.А. Гиперинсулинемия и артериальная гипертензия: возвращаясь к выводам United Kingdom Prospective Diabetes Study. *Русский медицинский журнал* 2001; 7(3): 6-10
45. Segarra A., Chacon P., Martinez-Eyarre C. et al. Circulating levels of plasminogen activator inhibitor type-1 tissue plasminogen activator, and thrombomodulin in hemodialysis patients: biochemical correlations and role as independent predictors of coronary artery stenosis. *J Am Soc Nephrol* 2001; 12: 1255-1263
46. Juhani-Vague I., Stepan D., Pyke M. et al. Fibrinolytic Factors and the Risk of Myocardial Infarction or Sudden Death in Patients with Angina Pectoris. *Circulation* 1996; 94: 2057-2063
47. Hamano K., Iwano M., Akai Y. et al. Expression of glomerular plasminogen activator inhibitor type 1 in glomerulonephritis. *Am J Kidney Dis* 2002; 39: 695-705
48. Engeli S., Nagel R., Sharma A.M. Pathophysiology of the Adipose Tissue Renin-Angiotensin System. *Hypertension* 2000; 35: 1270
49. Crandall DL, Herzlinger HE, Saunders BD, Kral JG. Developmental aspects of the adipose tissue renin-angiotensin system: therapeutic implications. *Drug Dev Res* 1994; 32: 117-125
50. Jones BH, Standridge MK, Moustaid N. Angiotensin II increases lipogenesis in 3T3-L1 and human adipose cells. *Endocrinology* 1997; 138: 1512-1519
51. Goossens G.H., Blaak E.E., van Baak M.A. Possible involvement of the adipose tissue renin-angiotensin system in the pathophysiology of obesity and obesity-related disorders. *Obesity Rev* 2003; 4: 43-55
52. Sowers J.R. Insulin resistance and hypertension. *Am J Phys Heart Circ Physiol* 2004; 286: H1597-H1602
53. Ardjalou R., Michael J.-B. The relative role of circulating and tissue renin-angiotensin systems. *Nephrol Dial Transplant* 1999; 14: 283-286
54. Danser A.H., Koning M.M., Admiraal P.J. et al. Production of angiotensins I and II at tissue sites in intact pigs. *Am J Physiol* 1992; 263: H429-437
55. Licata G, Scaglione R, Ganguzza A, Corrao S, Donatelli M, Parrinello G, Dichiaro MA, Merlino G, Cecala MG. Central obesity and hypertension: relationship between fasting serum insulin, plasma renin activity, and diastolic blood pressure in young obese subjects. *Am J Hypertens* 1994; 7: 314-320
56. Giacchetti G, Faloi E, Sardu C, Mariniello B, Garrapa G.M., Gatti C, Camilloni MA, Mantero F. Different gene expression of the RAS in human subcutaneous and visceral adipose tissue. *Int J Obes Relat Metab Disord* 1999; 23(Suppl 5): S71.
57. Cooper R, McFarlane Anderson N, Bennett F, Wilks R, Puras A, Tewksbury D, Ward R, Forrester T. ACE, AGT, and obesity. a potential pathway leading to hypertension. *J Hum Hypertens* 1997; 11: 107-111
58. Bruns K.D., Homma T., Harris R.C. The intrarenal renin-angiotensin system. *Semin Nephrol* 1993; 13: 13-30
59. Brenner B.M. Remission of renal disease: recounting the challenge, acquiring the goal. *J. Clin. Invest* 2002; 110: 1753-1758
60. Kohno M., Horio T., Ideka M. et al. Angiotensin II stimulates endothelin-1 secretion in cultured rat mesangial cells. *Kidney Int* 1992; 42: 860-866
61. Benigni A., Zoja C., Corna D. et al. A specific endothelin subtype A receptor antagonist protects against injury in renal disease progression. *Kidney Int.* 1993; 44: 440-444
62. Brunner H.R. ACE inhibitors in renal disease. *Kidney Int* 1992; 42: 463-479

63. Медведева Т.Ю.: Влияние препаратов, блокирующих ренин-ангиотензиновую систему, на прогрессирование почечной недостаточности в клинике и эксперименте// Диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук. - Москва. - 2001
64. Wolf G. Angiotensin II: a pivotal factor in the progression of renal disease *Nephrology Dialysis Transplantation* 1999; 14(Suppl. 1): 42-44
65. Egido J. Vasoactive hormones and renal sclerosis. *Kidney Int* 1996; 49:578-597
66. Anderson S. Role of local and systemic angiotensin in diabetic renal disease. *Kidney Int* 1997; 52 (Suppl. 63): S107-S110
67. Amann K., Nichols C., Tornig J. Effect of ramipril, nifedipine and moxonidine on glomerular morphology and podocyte structure in experimental renal failure. *Nephrol Dial Transplant* 1996; 11: 1003-1011
68. Kriz W. Progression of glomerular disease: is podocyte the culprit? *Kidney Int* 1998; 54 (Suppl.3): 687-697
69. Ravid M., Lang R., Rachmani R., Lishner M.: Long-term renoprotective effect of angiotensin-converting enzyme inhibition in non-insulin-dependent diabetes mellitus// *Arch. Intern. Med* 1996; 156: 286-289.
70. Шестакова М.В., Дедов И.И., Шереметьева О.В., Ивлева А.Я.: Показания к применению эналоприла при диабетической нефропатии. *Клин. Фармакология и терапия* 1993; 3: 22-26
71. The GISEN Group «Gruppo Italiano di Studi Epidemiologici in Nefrologia»: Randomised placebo-controlled trial of effect of ramipril on decline in glomerular filtration rate and risk of terminal renal failure in proteinuric, non-diabetic nephropathy. *Lancet* 1997; 349: 1857-1863
72. Lafayette R.A., Mayer G., Park S.K., Meyer T.W. Angiotensin II receptor blockade limits glomerular injury in rats with reduced renal mass. *J Clin Invest* 1992; 90: 766-771
73. Метелица В.И. Блокаторы рецепторов ангиотензина II. *Терапевт. архив* 1996; 8: 64-67
74. Burnier M., Roch-Ramel F., Brunner H.R. Renal effects of angiotensin II receptor blockade in normotensive subjects. *Kidney Int* 1996; 49: 1787-1790
75. Ruggenetti P., Perna A., Cherardi G. Et al. Renoprotective properties of ACE-inhibition in non-diabetic nephropathies with non-nephrotic proteinuria. *Lancet* 1999; 353: 359-364
76. Оконова Е.Б. Влияние блокады ренин-ангиотензиновой системы на протеинурию и темп прогрессирования хронического гломерулонефрита// Диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук. - Москва. - 2001
77. Chade A.R., Rodriguez-Porcel M., Grande J.P. et al. Atherosclerosis and lipoproteins. Mechanisms of Renal Structural Alterations in Combined Hypercholesterolemia and Renal Artery Stenosis. *Arteriosclerosis, Thrombosis and Vascular Biology* 2003; 23: 1295
78. Deen W.M., Maddox D.A., Robertson C.R., Brenner B.M. Dynamics of glomerular ultrafiltration in the rat. VII. Response to reduced renal mass. *Am. J. Physiol* 1974; 224: 556-562
79. Brenner B.M., Lawler E.V., Mackenzie H.S. The hyperfiltration theory: A paradigm shift in nephrology. *Kidney Intern* 1996; 49: 1774-1777
80. Brenner B.M., Mackenzie H.S. Nephron mass as a risk factor for progression of renal disease. *Kidney Intern* 1997; 52(Suppl 63): S124-S127
81. Hinchcliffe S.A., Lynch M.R., Sargent P.H., Hovard C.V., Van V.D. The effect of intrauterine growth retardation on the development of renal nephrons. *Br. J. Obstet Gynecol* 1992; 99: 296-301
82. Hinchcliffe S.A., Hovard C.V., Lynch M.R. et al. Renal developmental arrest in sudden infant death syndrome. *Pediatr Pathol* 1993; 13: 333-343
83. Spencer J., Wang Z., Hoy W. Low birth weight and reduced renal volume in aboriginal children. *Am J Kidney Dis* 2001; 37: 915-920
84. Mafialich R., Reyes L., Herrera M. et al. Relationship between weight at birth and the number and size of renal glomeruli in humans: a histomorphologic study. *Kidney Int* 2000; 58: 770-773
85. Pesce C., Schmidt K., Fogo A. et al. Glomerular size and the incidence of renal disease in African Americans and Caucasians *J Nephrol* 1994; 7: 355-358
86. Hughson M.D., Johnson K., Young R.J., Hoy W.E., Bertram J.F. Glomerular size and glomerulosclerosis: relationship to disease categories, glomerular solidification, and ischemic obsolescence. *Am J Kidney Dis* 2002; 39: 679-688
87. Hostetter T.H., Rennke H.G., Brenner B.M. The case for intrarenal hypertension in the initiation and progression of diabetic and other glomerulopathies. *Am J Med* 1982; 72: 375-380
88. Пальцев М.А. Возможные механизмы развития гломерулосклероза при нефропатиях различного генеза. *Архив патологии* 1994; 6: 23-29
89. Fries J.U., Sanstrom D., Meyer T.W., Rennke J.D.. Glomerular hypertrophy and epithelial cell injury are demonstrated of progressive glomerulosclerosis in the rat. *Kidney Int (abstract)* 1988; 33: 374
90. Burton C.J., Harris K.P.G. The role of proteinuria in progression of chronic renal failure. *Am J Kidney Dis* 1996; 27 (6): 765-775
91. Кутырина И.М., Рогов В.А., Шестакова М.В., Зверев К.В. Гиперфильтрация как фактор прогрессирования хронических заболеваний почек. *Терапевтический архив* 1992; 6: 10-15
92. Кутырина И.М., Тареева И.Е., Шестакова М.В., Зверев К.В. Нарушение внутривисочечной гемодинамики при гломерулопатиях. *Вестн. РАМН* 1995; 5: 47-52
93. Gross M.-L., Ritz E., Schoof A. et al. Renal damage in the SHR/N-cp type 2 diabetes model: comparison of an angiotensin-converting enzyme inhibitor and endothelin receptor blocker. *Laboratory Investigation* 2003; 83: 1267-1277
94. Hall JE, Brandy MW, Henegar JR, Shek EW. Abnormal kidney function as a cause and a consequence of obesity hypertension. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 1998; 25: 58-64
95. Chagnac A., Weinstein T., Korztes A. et al. Glomerular hemodynamics in severe obesity. *Am J Physiol Renal Physiol* 2000; 278: F817-F822
96. DeFronzo RA, Goldberg M, Agus ZS. The effects of glucose and insulin on renal electrolyte transport. *J Clin Invest* 1976; 58: 83-90
97. DeFronzo RA. The effect of insulin on renal sodium metabolism. *Diabetologia* 1981; 21: 165-171
98. Hall JE, Guyton AC. Control of sodium excretion and arterial pressure by intrarenal mechanisms and the renin-angiotensin system. In: Laragh JH, Brenner BM, eds. *Hypertension: Pathophysiology, Diagnosis and Management*. New York, NY: Raven Press Publishers; 1990: 1105-1130
99. Sugerma H.J. Effects of increased intraabdominal pressure in severe obesity. *Surg Clin North Am* 2001; 81(5): 1063-1075
100. Нефрология. Руководство для врачей под редакцией И.Е. Тареевой. М. «Медицина»: 2000
101. Welle S, Lilavivathana U, Campbell RG. Increased plasma norepinephrine concentration and metabolic rate following glucose ingestion in man. *Metabolism* 1980; 29: 806-809
102. Pratley RE, Dengel DR, Hagberg JM, Goldberg AP. Insulin resistance, hyperinsulinemia, and increased sympathetic nervous system activity associated with hypertension improve with diet and exercise. *Diabetes* 1994; 43(suppl 1): 46A
103. DeFronzo R., Ferrannini E. Insulin resistance, a multifaceted syndrome responsible for NIDDM, obesity, hypertension, dyslipidemia and atherosclerotic cardiovascular disease. *Diabetes Care* 1991; 4 (3): 173-194
104. Grandberry M., Fonseca V. Insulin resistance syndrome: options for treatment// *South Med J* 1999; 92(1): 2-15
105. Алешин С. Метаболический синдром X: состояние высокого риска. *Ортомолекулярная медицина*. 2003
106. D'Amico G., Tubulointerstitium as predictor of progression of glomerular diseases. *Nephron* 1999; 83: 289-295
107. Diamond J. Focal and segmental glomerulosclerosis: analogies to atherosclerosis. *Kidney Int* 1988; 33: 917-824
108. Zavaroni I., Mazza S., Fantuzzi M et al. Changes in insulin and lipid metabolism in males with asymptomatic hyperuricemia. *J Intern Med* 1993; 234: 24-30
109. Ellis D., Lloyd C., Becer D.J. et al. The changing course of diabetic nephropathy: Low-density lipoprotein cholesterol and blood pressure correlate with regression of proteinuria. *Am J Kidney Dis* 1996; 27: 809-818
110. Grone E.F.....The role of lipids in nephrosclerosis and glomerulosclerosis. *Atherosclerosis* 1994; 107: 1-13
111. Remuzzi G., Ruggenetti P., Benigni A. Understanding the nature of renal disease progression. *Kidney Int* 1997; 51: 708-712
112. Libby P., Ridker P.M., Maseri A. Inflammation and atherosclerosis. *Circulation* 2002; 105: 1135-1143
113. Fine L.G., Orphanides C., Norman J.T. Progressive renal disease: the chronic hypoxia hypothesis. *Kidney Int* 1998; 53 (Suppl.65): S74-S78
114. Hofer B., Thone-Reineke C., Bauer C., Raschak M., Neumayer H.H. The paracrine endothelin system: Pathophysiology and implication in clinical medicine. *Eur J Clin Chem Biochem* 1997; 35: 175-189
115. Ziyadeh FN. Significance of tubulointerstitial changes in diabetic renal disease. *Kidney Int* 1996; 49: 10-13
116. Melin J., Akyurek L.M., Kallskog O., Larsson E. Ischemia causes rapidly progressive nephropathy in the diabetic rat. *Kidney Int* 1997; 52: 985-991
117. Remuzzi G., Bertani T. Pathophysiology of progressive nephropathies. *N Engl J Med* 1998; 339: 1448-1456
118. Kohan D.E. Endothelin synthesis by rat tubule cells. *Am J Physiol* 1991; 261: F221-F226
119. Bard K., Murray J.J., Breyer M.D. et al. Mesangial cells, glomerular and renal vascular responses to endothelin in the rat kidney. *J Clin Invest* 1989; 83: 708-712
120. Ruiz-Ortega M., Gomez-Garre D., Alcazar R. et al. Involvement of angiotensin II and endothelin in matrix protein production and renal sclerosis. *J Hypertens* 1994; 12: 551-558
121. Kohan D.E. Endothelins in the kidney: Physiology and pathophysiology. *Am J Kidney Dis* 1993; 4: 493-510
122. Kohan D.E. Endothelins in the normal and diseased kidney. *Am J Kidney Dis* 1996; 1: 2-26
123. Nabokov A., Amann K., Wagner J. et al. Influence of specific and non-specific endothelin receptor antagonists on renal morphology in rats with renal ablation. *Nephrol Dial Transplant* 1996; 11: 514-520