

ПАТОГЕНЕТИЧНА РОЛЬ ТРАНСФОРМУЮЧОГО ФАКТОРА РОСТУ БЕТА (TGF- β) В МЕХАНІЗМАХ РОЗВИТКУ ДІАБЕТИЧНОЇ НЕФРОПАТІЇ (огляд літератури)

Нагорний О.В. <https://orcid.org/0000-0002-8271-5151>

Зяблицев С.В. <https://orcid.org/0000-0002-5309-3728>

Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, Київ, Україна

doctorsanches94@gmail.com

Актуальність. Трансформуючий фактор росту- β (TGF- β) відіграє ключову роль у розвитку та прогресуванні діабетичної нефропатії (ДН), проте конкретні механізми його впливу на ряд процесів, що лежать в основі її розвитку залишаються недостатньо з'ясованими.

Ціль: провести аналіз літературних джерел та узагальнити існуючі дані щодо конкретних механізмів впливу та ролі сигнального шляху TGF- β в патогенезі ДН.

Матеріали та методи. Систематичний аналітичний пошук англomовних публікацій у електронних базах даних PubMed, ScienceDirect, Scopus та Web of Science Core Collection.

Результати. OTGF- β відіграє важливу, але складну роль у патогенезі ДН. Він чітко залучений до прогресування ДН, хоча його точний внесок продовжує залишатися предметом постійних дебатов та досліджень. Хоча TGF- β необхідний для нормального відновлення тканин і гомеостазу, його експресія в діабетичному середовищі сприяє надмірному накопиченню позаклітинного матриксу, пошкодженню подоцитів і канальців, які є характерними для ДН. Механізми, за допомогою яких TGF- β перетворюється з потенційно захисного фактора на патогенний, залишаються недостатньо вивченими. Тісна взаємодія між TGF- β , його сигнальними шляхами (як канонічними Smad, так і неканонічними) та іншими критичними факторами, такими як гіперглікемія, оксидативний стрес, запалення та ренін-ангіотензинова система, додає ще більшої складності.

Висновки. Огляд джерел літератури підкреслює важливу роль TGF- β в розвитку ДН, що обґрунтовує необхідність розробки нових високоспецифічних інгібіторів сигналізації TGF- β та дослідження їхнього впливу на запобігання або сповільнення прогресування ДН.

Ключові слова: TGF- β , діабетична нефропатія, нирковий фіброз, запалення.

Актуальність. Епідеміологічні дослідження свідчать про стрімке зростання захворюваності на цукровий діабет (ЦД) як на глобальному, так і на національному рівні. За даними Міжнародної діабетичної федерації, у 2021 році загальна кількість хворих на ЦД досягла 537 мільйонів осіб, що становить 11% світового населення. Прогнози на 2045 рік передбачають подальше збільшення цього показника до 783 мільйонів [1].

В Україні станом на 2021 рік близько 2,33 мільйонів людей віком 20-79 років мали ЦД,

що становило 7,1% населення. За оціночними даними, ще близько 920,1 тисяч людей віком 20-79 років мали не діагностований ЦД [2].

Одним з найбільш серйозних і поширених ускладнень ЦД є діабетична нефропатія (ДН). За даними літератури, ДН розвивається приблизно у 50% пацієнтів з ЦД 2 типу (ЦД 2) та у третини хворих на ЦД 1 типу (ЦД 1) [3]. Це хронічне захворювання нирок, яке суттєво погіршує якість життя пацієнтів та призводить до значного економічного навантаження на систему охорони здоров'я. Згідно з даними про-

веденого в США дослідження щорічні витрати на лікування пацієнтів з ДН на 50% вищі, ніж у пацієнтів з неускладненим діабетом [4]. Крім того, пацієнти з термінальною стадією хронічної хвороби нирок (ХХН), які потребують діалізу, мають у 2,8 рази більші середньорічні витрати [4].

Родина трансформуючих факторів росту TGF- β є багатофункціональними цитокінами, які відіграють ключову регуляторну роль у процесах загоєння ран та регенерації тканин. TGF- β синтезується різноманітними типами клітин, включаючи паренхіматозні клітини та клітини запалення, такі як лімфоцити, моноцити/макрофаги та тромбоцити [5]. У відповідь на пошкодження тканин або запальний процес відбувається посилена продукція та вивільнення TGF- β , що ініціює складний каскад молекулярних подій.

Одним з основних ефектів TGF- β є стимуляція синтезу білків позаклітинного матриксу (ПКМ) та одночасне пригнічення їхньої деградації. TGF- β сприяє формуванню рубцевої тканини та ремоделюванню пошкоджених тканин. Однак слід зазначити, що дія TGF- β є досить різноманітною і залежить від типу тканини, фази загоєння та інших місцевих факторів [5].

Ниркова експресія мРНК і білка TGF- β 1 підвищена у пацієнтів з цукровим діабетом [6], і він посилює синтез і зшивання компонентів ПКМ [7]. Результати численних клінічних досліджень та експериментів на тваринах вказують на тісний зв'язок між підвищеними рівнями TGF- β 1 і розвитком діабетичної нефропатії (ДН). Підвищені рівні TGF- β 1 спостерігаються як у плазмі, так і в сечі пацієнтів з ДН [8, 9], а також у тваринних моделях цього захворювання [10]. Ці дані свідчать про те, що TGF- β 1 відіграє центральну роль у патогенезі ДН, і його визначення може бути перспективним біомаркером для діагностики та моніторингу ефективності лікування. Розуміння ролі TGF- β 1 у розвитку і прогресуванні ДН є важливим для розробки нових терапевтичних стратегій для її лікування. В даному огляді розглянуто механізми, за допомогою яких TGF- β 1 сприяє розвитку і прогресуванню цього захворювання.

Ціль: Провести аналіз літературних джерел та узагальнити існуючі дані щодо конкретних механізмів впливу та ролі сигнального шляху TGF- β в патогенезі ДН.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Було проведено систематичний пошук літератури для виявлення релевантних досліджень, що вивчають роль TGF- β при ДН. Стратегія пошуку була розроблена відповідно до рекомендацій PRISMA 2020 для забезпечення комплексного та прозорого підходу [11]. Було використано чотири електронні бази даних: PubMed, ScienceDirect, Scopus та Web of Science Core Collection. Пошукові терміни включали «TGF- β signaling», «diabetic nephropathy», «renal fibrosis», «renal inflammation», «glomerulosclerosis», «podocyte injury», «tubular injury», «extracellular matrix», «Smad pathway», «MAPK pathway». Пошук був обмежений англійськими публікаціями, в першу чергу мета-аналізами, аналітичними оглядами та оригінальними дослідницькими статтями з акцентом на нещодавню літературу (протягом останніх 10-15 років), не виключаючи при цьому фундаментальні старі роботи.

Процес відбору проводився у два етапи. На першому етапі назви та анотації всіх знайдених документів були незалежно перевірені двома дослідниками для оцінки їх відповідності досліджуваному питанню. Роботи, в яких явно не досліджувалася роль TGF- β при ДН, були виключені. На наступному етапі були знайдені повні тексти потенційно придатних статей, які незалежно оцінювалися. Розбіжності в процесі відбору вирішувалися шляхом обговорення і досягнення консенсусу. Статті були включені, якщо вони безпосередньо досліджували роль сигналізації TGF- β у патогенезі ДН і були опубліковані в рецензованих журналах, що індексуються в Scopus та/або Web of Science.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Сучасний стан проблеми патогенезу ДН

Патофізіологія ДН є багатогранною і включає складну взаємодію метаболічних, гемо-

динамічних та запальних механізмів. Типовими патологічними механізмами розвитку ДН є ремоделювання судин, ендотеліальна дисфункція, гломерулосклероз та тубулоінтерстиціальний фіброз [12]. У патогенезі ДН можна виділити три ключові етапи: (1) гіпертрофія клубочків з розвитком гіперфільтрації. Гіперфільтрація клубочків спостерігається у 75% хворих на ЦД1 і до 40% хворих на ЦД2 і є типовою ознакою ранніх проявів ДН [13]; (2) запалення клубочків і тубулоінтерстицію, пов'язане з активацією хемокінів, цитокінів і профібротичних факторів; (3) порушення регуляції клітинного апоптозу і зміни позаклітинного матриксу з розвитком фіброзу [14].

Підвищений рівень глюкози в крові запускає кілька критичних шляхів, включаючи активацію просунутих кінцевих продуктів глікації (AGEs) та протеїнкінази С (ПКК), гексозамінового та поліолового шляху [15]. Ця активація призводить до збільшення продукції активних форм кисню (АФК) та підвищення рівнів мітоген-активованої протеїнкінази (МАРК), передавачів сигналів та активаторів транскрипції Янус-кінази (JAK) і ядерного фактора каппа-лайт-ланцюга активованих В-клітин (NF-κB) [16]. У сукупності ці фактори роблять значний внесок у виникнення запалення та фіброзу. Зокрема, МАРК пов'язана з виробленням компонентів ПКМ та пошкодженням подоцитів [17]. NF-κB відіграє роль у стимулюванні експресії молекул адгезії та цитокінів, включаючи моноцитарний хемоатрактантний білок (MCP-1), інтерлейкін-6 (IL-6) та фактор некрозу пухлин-альфа (TNF-α) [18].

AGEs відіграють вирішальну роль у пошкодженні нирок при ДН. Вони можуть модифікувати білки позаклітинного матриксу, спричиняючи їх зшивання та сприяючи потовщенню базальної мембрани, що є характерною ознакою ДН. Крім того, AGEs можуть взаємодіяти з рецептором AGEs (RAGE), розташованим на поверхні клітин, активуючи різні внутрішньоклітинні сигнальні шляхи. Ця активація може призвести до дисрегуляції клітинних процесів, таких як запалення, апоптоз та аутофагія [19]. Підвищені рівні AGEs як у сироватці крові, так і в тканинах нирок, тісно пов'язані з несприят-

ливими наслідками для нирок при ДН. Існують докази того, що послаблення утворення AGEs та/або пригнічення активації RAGE може призвести до покращення функції нирок та сповільнення прогресування ДН [20, 21].

Розвиток та прогресування ДН тісно пов'язані із запальними процесами. Залучення та активація клітин вродженого імунітету, а також продукція прозапальних молекул є ключовими факторами ураження нирок. Діабетичне середовище, що характеризується підвищеним рівнем глюкози, AGEs, ангіотензину II та оксидативного стресу, запускає кілька сигнальних шляхів, включаючи JAK/STAT, NF-κB, Rho-кіназу та Nrf2. Ці активовані шляхи об'єднуються, щоб сприяти виробленню хемокінів і цитокінів, що в кінцевому підсумку призводить до моноцитарної інфільтрації та розвитку запальних процесів [22].

Накопичення моноцитів і макрофагів у нирках тісно пов'язане з прогресуванням ДН, зокрема, зі зниженням швидкості клубочкової фільтрації (ШКФ), гістологічними змінами та поганими наслідками ДН. Ці імунні клітини стають важливим джерелом АФК, прозапальних цитокінів, металопротеїназ і факторів росту, які посилюють запальну реакцію, сприяючи пошкодженню нирок [22].

Оксидативний стрес відіграє важливу роль у розвитку ДН і гіперглікемія є одним із ключових факторів, що сприяють цьому процесу. Підвищене утворення АФК внаслідок гіперглікемії є вагомим механізмом пошкодження нирок при ДН. Утворення АФК в нирках відбувається за участю кількох ключових внутрішньоклітинних джерел, таких як ксантиноксидаза, ферменти цитохрому P450, нероз'єднана синтаза оксиду азоту (NOS), мітохондріальний дихальний ланцюг і НАДФН-оксидази (NOX). Вважається, що при ДН мітохондріальна генерація супероксиду і АФК, згенеровані під дією NOX, є найбільш важливими. Серед ізоформ NOX особливе значення має NOX4, яка є основним ферментом, що відповідає за продукцію АФК у нирках. [23] Окислювальний стрес, викликаний гіперглікемією, сприяє підвищенню рівня прозапальних білків, що призводить до інфільтрації макрофагів та вивільнення за-

пальних цитокінів. Це, в свою чергу, викликає місцеве та системне запалення, яке відіграє важливу роль у розвитку ДН [24].

Оксидативний стрес може пошкоджувати нирки як безпосередньо, так і опосередковано. Безпосереднє пошкодження полягає у впливі АФК на клітини нирок (подоцити, мезангіальні та ендотеліальні), ушкоджуючи їх ДНК, ліпиди та білки. Інтенсивність цього пошкодження залежить від швидкості утворення АФК та рівня оксидативного стресу [23]. Опосередковане пошкодження відбувається через активацію інших патогенних механізмів, таких як підвищення рівня ангіотензину II, активація протеїнкінази C та експресія TGF- β . Ці процеси сприяють розвитку фіброзу та ремоделюванню позаклітинного матриксу в нирках. TGF- β також сприяє продукції АФК, підтримуючи патологічне коло пошкодження нирок [24].

Однією з провідних рис на початку розвитку ДН є ниркова гіперфільтрація. Гіперглікемія є ключовою подією, що ініціює розвиток клубочкової гіперфільтрації. При надпороговому рівні глюкози в крові відбувається посилення регуляції та активності роботи натрій-глюкозного транспортера 2 типу SGLT2. Максимальна реабсорбція в проксимальних звивистих каналцях з одного боку спричиняє зниження каналцевого тиску, що призводить до зростання величини ефективного фільтраційного тиску, а з іншого боку, при максимальній реабсорбції натрію і глюкози знижується рівень натрію, що надходить до дистальних звивистих каналців, що є одним з механізмів активації ренін-ангіотензин-альдостеронової системи (РААС) [25]. Внутрішньоклубочкова гіпертензія, яка розвивається при цьому, також сприяє розвитку гіперфільтрації. Вагомий внесок у її розвиток робить коморбідність пацієнтів з ЦД. Так, у багатьох пацієнтів з ЦД2 виявляється супутня системна гіпертензія та ожиріння, що сприяють зростанню інтрагломерулярного тиску [26, 27].

Загальний огляд шляху TGF- β

TGF- β належить до суперсімейства TGF- β , членами якого є, зокрема, кісткові морфогенні білки (BMPs), фактори росту і диференцію-

вання (GDFs) та активіни [28]. Розрізняють три ізоформи TGF- β : TGF- β 1, 2 і 3, які широко експресуються в різних типах клітин і тканин, причому TGF- β 1 є переважаючою [28]. Ліганди TGF- β синтезуються як більший білок-попередник, N-кінцева частина якого відщеплюється для вивільнення зрілого C-кінцевого ліганду у вигляді гомодимерів. Розщеплений N-кінцевий пептид (latency-associated peptide, LAP) фізично зв'язується з C-кінцевим лігандом. Активність зрілих гомодимерів TGF- β секвеструється латентними TGF- β -зв'язуючими білками (LTBPs), які називають латентними TGF- β s. Активний TGF- β може вивільнятися шляхом ферментативного розщеплення або під впливом кислого мікросередовища [28].

TGF- β здійснює свої функції шляхом зв'язування з трансмембранним рецептором серин/треонінкінази типу 2 TGFBR2, що призводить до залучення та активації рецептора типу 1 TGFBR1 шляхом фосфорилування. TGFBR1 може активувати як канонічний (Smad-залежний), так і неканонічний (Smad-незалежний) сигнальні шляхи, що зумовлює різноманітність біологічних відповідей клітини. [29]. Канонічний Smad-шлях передбачає фосфорилування регульованих цитозольними рецепторами материнських білків проти декапентаплегічних гомологів (Smad) білків Smad2 і Smad3, які формуючи комплекс з Smad4 (загальний Smad або Co-Smad), переміщуються в ядро та забезпечують регуляцію транскрипції цільових генів [29]. Білок Smad7, індукований TGF- β 1, виконує роль негативного регулятора, зменшуючи інтенсивність сигнального шляху TGF- β через конкурентне зв'язування з рецептором TGFBR1, унеможливаючи його активуючий вплив на Smad 2 і Smad 3, а також індукуючи його деградацію через E3 убіквітин-лігазу Smurf2 [30]. Біологічні ефекти TGF- β не обмежуються лише активацією Smad-залежних шляхів. Цей цитокін також може ініціювати інші сигнальні каскади, такі як TAK1, PI3K/AKT та Rho GTPази, що розширює спектр його біологічної дії [31].

Слід зазначити, що активація сигналізації Smad відбувається як через TGF- β -залежні, так і через незалежні механізми. Зокрема, високий

рівень глюкози запускає сигналізацію TGF- β шляхом підвищення рівня тромбоспондину 1, який активує латентний TGF- β 1. AGEs, ангіотензин II та С-реактивний білок (СРБ) активують Smad2/3 через RAGE-опосередкований ERK/p38 MAPK-сигнал (TGF- β -незалежний), а також індукують вироблення TGF- β для довготривалої активації Smad (TGF- β -залежний). Вільні жирні кислоти, такі як пальмітат, можуть активувати сигналізацію TGF- β і подальшу активацію Smad2/3 через CD36/TRPC6/NFAT2 сигнальну вісь. По суті, численні метаболічні та запальні фактори, пов'язані з діабетом, можуть сходитися на сигнальному шляху Smad, сприяючи розвитку та прогресуванню ДН [30] (рис.1).

Оксидативний стрес з надмірною продукцією АФК відіграє значну роль в активації сигналізації TGF- β при ДН. Такі фактори, як високий рівень глюкози, ангіотензину II, AGEi

та підвищений вміст вільних жирних кислот, можуть викликати цей сплеск АФК. АФК, у свою чергу, посилюють синтез TGF- β 1 шляхом активації фактора транскрипції AP-1, який зв'язується з промотором Tgfb1. Докази цього AP-1-залежного механізму отримані з досліджень, які показують, що або мутація сайту зв'язування AP-1, або зниження рівня АФК зменшує виробництво TGF- β 1 [31].

Зв'язок TGF- β 1 із запаленням та фіброзом при ДН

Вплив TGF- β 1 на запалення при ДН надзвичайно складний і діє як палиця з двома кінцями. Хоча він необхідний для імунного гомеостазу, його дисрегуляція значно сприяє прогресуванню захворювання. З одного боку, TGF- β 1 стимулює продукцію хемокінів, таких як TNF- α та MCP-1. Ці хемокіни діють як аттрактанти, притягуючи до нирки більше імунних

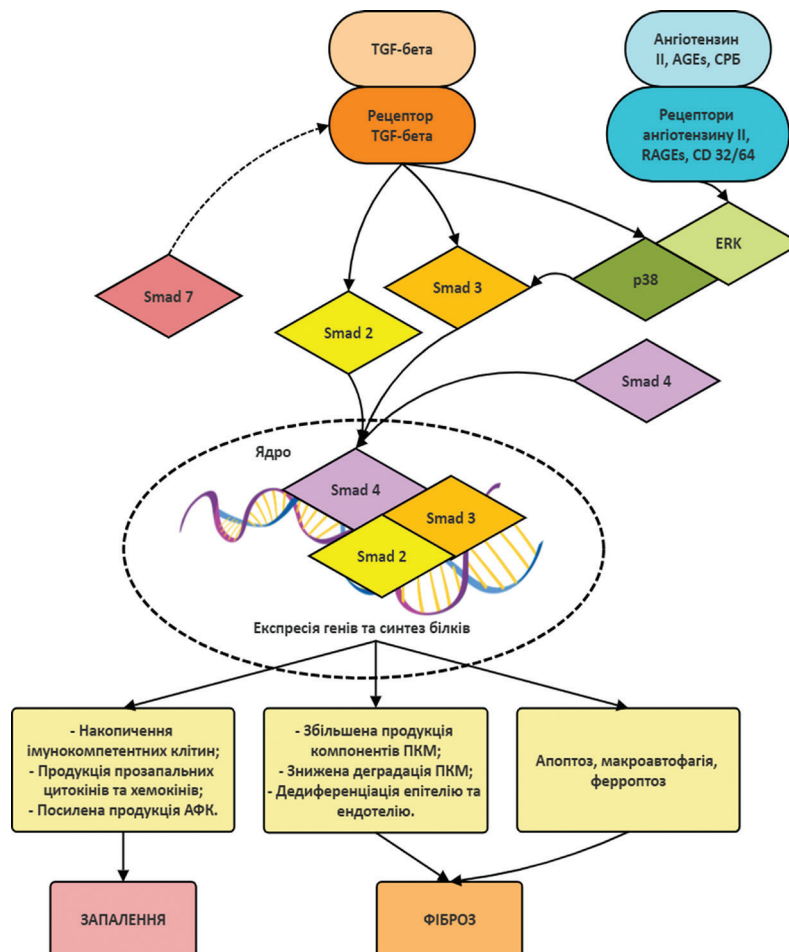


Рис.1. Схема сигнальних шляхів TGF- β . Суцільна стрілка – активація, пунктирна стрілка – пригнічення; створено за допомогою програми «SmartDraw»

клітин, зокрема моноцитів і макрофагів. Цей приплив імунних клітин ще більше підживлює запалення. TGF- β 1 також індукує експресію інших прозапальних цитокінів, таких як IL-8, у проксимальних тубулярних клітинах, сприяючи запальному середовищу. У присутності IL-6 TGF- β 1 керує диференціюванням наївних Т-лімфоцитів у прозапальні клітини Th17, які продукують IL-17. Цей ефект посилюється присутністю IL-1 β і TNF- α , створюючи порочне коло запалення. Це прозапальне плече TGF- β 1 суттєво сприяє пошкодженню тканин і прогресуючій нирковій дисфункції, які спостерігаються при ДН [32]. Окрім цього, TGF- β , діючи через Smad3, активує NLRP3, викликаючи вивільнення потужних запальних цитокінів, таких як IL-1 β та IL-18. Це, у свою чергу, посилює запальний каскад [33].

З іншого боку, не зважаючи на ці прозапальні дії, TGF- β 1 також має протизапальні властивості. TGF- β 1 необхідний для перетворення наївних Т-клітин у Foxp3+ Tregs, які відіграють важливу роль у пригніченні імунної відповіді та підтримці імунної толерантності. Важливість Tregs при ДН підкреслюється дослідженнями, які показують, що їх присутність може полегшити хворобу, тоді як їх відсутність посилює її. Концентрація TGF- β 1 є ключовою для модуляції активності Tregs. Нижчі рівні можуть бути недостатніми для індукції Treg і можуть сприяти прозапальним ефектам, тоді як адекватні рівні необхідні для опосередкованого Treg придушення запалення [32].

Баланс між про- та протизапальною роллю TGF- β 1, ймовірно, жорстко регулюється та залежить від контексту. Такі фактори, як місцеве цитокінове середовище (наприклад, присутність IL-6), концентрація TGF- β 1 і конкретні типи залучених клітин, ймовірно, сприяють визначенню кінцевого результату передачі сигналу TGF- β 1.

Нирковий фіброз – це відкладення фіброзного матриксу та формування рубця у відповідь на виражене або постійне пошкодження [34]. Хронічне пошкодження нирки сприяє розвитку різноманітних патологічних змін, включаючи епітеліально-мезенхімальний перехід (EMT), ендотеліально-мезенхімальний

перехід (ЕндоMT), активацію фібробластів і перицитів. Ключовими рисами EMT є втрата білків внутрішньоклітинної адгезії, наприклад, E-кадгерину, і набуттям мезенхімальних маркерів, таких як альфа-гладком'язовий актин (α SMA), фібробластоспецифічний білок 1 (FSP1), фібронектин, колаген і віментин [35]. Фібробласти та перицити вважаються основним джерелом міофібробластів, які виконують свою профібротичну функцію, секретуючи колаген I, III і IV, фібронектин і ламінін, що призводить до накопичення ПКМ і, зрештою, завершується тубулоінтерстиціальним фіброзом [36].

Попередні дослідження показали, що TGF- β 1 сприяє синтезу компонентів ПКМ, таких як колаген, фібронектин та ламінін. Також було встановлено, що TGF- β 1 збільшує вироблення лізилоксидози, ферменту, що забезпечує утворення поперечних зв'язків між волокнами колагену та еластину, що зміцнює їх структуру [37]. TGF- β 1 стимулює синтез проколаген-лізилгідроксилази 2, яка модифікує лізинові залишки колагенових телопептидів та є критично важливою для зшивання колагену. Крім того, TGF- β 1 посилює експресію інгібітора активатора плазміногену-1 та тканинного інгібітора металопротеїназ-1, які блокують активність матриксних металопротеїназ, що руйнують ПКМ [38].

Таким чином, TGF- β 1 сприяє накопиченню ПКМ шляхом підвищення продукції та стабілізації ПКМ разом із пригніченням його деградації. Це відіграє важливу роль у розвитку гломерулосклерозу та інтерстиціального фіброзу при ДН.

Сигнальний шлях трансформуючого фактора росту бета (TGF- β) відіграє центральну роль у патогенезі ниркового фіброзу. Його компонент, білок Smad3, у дослідженні на мишах db/db показав активуючий вплив на стимулювання відкладення колагену, сприяючи розвитку ниркового фіброзу, тоді як цей процес може бути пригнічений нокауту Smad3 [39]. Також було встановлено, що Smad3 підвищує експресію TGF β 1-індукованого фактора росту сполучної тканини (CTGF) і знижує експресію E-кадгерину. Він також співпрацює

з Smad2 для збільшення експресії α SMA [40]. В свою чергу, дослідження впливу протеїнкінази 2, що взаємодіє з гомеодоменом (HIPK2), регулятора шляху TGF- β 1/Smad3, продемонструвало пригнічення фосфорилування Smad3, що призводило до зменшення ниркового фіброзу, що дозволяє розглядати Smad3 як потенційну терапевтичну мішень для лікування ДН [41].

Не зважаючи на те, що ключові медіатори шляху TFG β – Smad2 і 3 мають однаковий мотив зв'язування ДНК або Smad-зв'язуючі елементи (SBE) з послідовністю «AGAC», Smad2 і 3 зазвичай націлені на різні підмножини генів. У зв'язку з коротким мотивом розпізнавання ДНК, Smad2 і Smad3 мають низьку афінність і специфічність зв'язування з ДНК. Тому вони повинні взаємодіяти з іншими білками-партнерами або транскрипційними факторами для встановлення ефективного розпізнавання (або зв'язування) з цис-регуляторним елементом генів-мішеней. Ці зв'язуючі фактори суттєво впливають на специфічність таргетування та варіант регуляції транскрипції (промоція або репресія) в залежності від контексту та виду клітини [31]. Ці особливості можуть пояснити відмінний профіль дії Smad2 на процеси фіброзування при ДН. Так, видалення гена Smad2 призводить до парадоксального посилення сигнального каскаду TGF- β /Smad3, що супроводжується посиленням синтезу колагену та розвитком фіброзу. На противагу цьому, надмірна експресія Smad2 демонструє захисний ефект, послаблюючи розвиток фіброзу [42].

Хоча Smad4 діє як загальний медіатор ядерної транслокації Smad2/3, його роль при ДН є багатогранною і складною. Дослідження на мишачих моделях односторонньої обструкції сечоводу продемонстрували, що дефіцит Smad4 сприяє запаленню, одночасно пригнічуючи фіброз. Цей парадоксальний ефект пояснюється зниженням експресії Smad7 і подальшим ослабленням активності Smad3, що призводить до посилення сигналізації NF- κ B і пригнічення фіброзних реакцій [43]. Нокдаун Smad4 за допомогою замкненої нуклеїнової кислоти у мишей з дефіцитом ендотеліальної синтази оксиду азоту (eNOS-/-), яких годували дієтою з високим вмістом жирів, покращував

гломерулосклероз та альбумінурію, не впливаючи на діабетичний фенотип [44]. Цей ренопротекторний ефект також спостерігався у eNOS-/- мишей зі специфічною для подоцитів делецією Smad4. Делеція Smad4 в подоцитах посилювала гліколіз та окислювальне фосфорилування, що свідчить про те, що Smad4 може безпосередньо регулювати клітинний метаболізм. Зокрема, Smad4 може зв'язуватися з ключовими метаболічними ферментами, такими як піруваткіназа M2 (PKM2) та інгібіторний фактор 1 АТФази (ATPIF1), та пригнічувати їх, гальмуючи таким чином енергозабезпечення клітини [45].

Як зазначалося вище, Smad7 – це інгібіторний білок, який функціонує для врівноваження активності сигналізації TGF- β шляхом пригнічення фосфорилування білків Smads2 і 3 та індукції убіквітин-опосередкованої деградації TGFBR1. Видалення Smad7 посилює, а гіперекспресія Smad7 пригнічує нирковий фіброз і запалення в тваринних моделях ДН [46, 47]. В свою чергу, надмірна експресія Smad7 в клітинах ниркових каналців і гладком'язових клітинах пригнічує фіброз, індукований TGF- β [31].

Хоча аутофагія, процес клітинної рециркуляції, відповідальний за очищення пошкоджених органел і білкових агрегатів, має вирішальне значення для підтримки клітинного гомеостазу і часто порушується при ДН, вплив TGF- β 1 на цей процес виявляється залежним від виду клітин. Зокрема, у мезангіальних клітинах було показано, що TGF- β 1-опосередкована аутофагія підвищує виживання, запобігаючи апоптозу, що свідчить про позитивний ефект [47]. Однак це різко контрастує зі спостереженнями в епітеліальних клітинах каналців, де стійка TGF- β 1-керована аутофагія була пов'язана з дегенерацією каналців і прогресуванням ниркового фіброзу [48]. Ця розбіжність, ймовірно, залежить від інтенсивності та тривалості сигналізації TGF- β 1. У проксимальних каналцевих клітинах TGF- β 1-індукована аутофагія опосередковується генерацією АФК, що сприяє його проапоптотичним ефектам [49]. Koesters et al. (2010) припустили, що ця TGF- β 1-керована аутофагія, коли вона надмірна, стає новим механізмом тубулярної

дегенерації, що в кінцевому підсумку сприяє розвитку ниркового інтерстиціального фіброзу [50]. Цілком ймовірно, що концентрація TGF- β 1 є критичною детермінантою.

Останнім часом з'являється все більше доказів про роль ферроптозу – особливої форми запрограмованої клітинної смерті в патогенезі ДН та розвитку ниркового фіброзу. У нещодавньому дослідженні в TGF- β 1-стимульованих канальцевих клітинах спостерігали зниження внутрішньоклітинного глутатіону та підвищення перекисного окислення ліпідів – ознаки фероптозу. Важливо, що інгібітор фероптозу феростатин-1 зменшував фероптоз, індукований TGF- β 1 [51].

Крім добре вивчених механізмів, пов'язаних з активацією фібробластів та синтезом позаклітинного матриксу, TGF- β 1 може сприяти фіброзу шляхом впливу на метаболізм в епітеліальних клітинах. Зокрема, було продемонстровано, що дефекти окислення жирних кислот (ОЖК) в епітеліальних клітинах канальців відіграють центральну роль у патогенезі фіброзу нирок [52]. Зниження експресії ключових ферментів і регуляторів ОЖК, таких як карнітинпальмітоїлтрансфераза 1, призводить до накопичення ліпідів у клітинах і порушення їхньої енергетичного забезпечення. Ці метаболічні зміни, індуковані TGF- β 1, призводять до дисфункції епітеліальних клітин, їхньої загибелі та стимулюють фіброгенні процеси [52].

На противагу вищесказаному, є дані щодо захисної ролі сигналізації TGF- β у проксимальних канальцях (ПК) в ХХН. Зокрема, було показано, що порушення сигналізації TGF- β шляхом видалення його рецептора, T β RII, в клітинах проксимальних канальців нефрона посилює прогресування ХХН через каскад взаємопов'язаних механізмів. В основі цього негативного ефекту лежить порушення функції мітохондрій. Втрата T β RII призводить до порушення окисного фосфорилування (OXPHOS), ймовірно, через зниження експресії комплексу I і, можливо, через вплив на полімеразу γ (Poly), що впливає на цілісність мітохондріальної ДНК. Ця мітохондріальна дисфункція ще більше посилюється порушенням мітофагії,

що перешкоджає видаленню пошкоджених мітохондрій, та неадаптивною активацією Pgc1 α , ключового регулятора мітохондріального біогенезу. Крім того, клітини з дефіцитом T β RII, демонстрували аберантну взаємодію з макрофагами та дендритними клітинами, сприяючи згубній Th1 запальній реакції. Це запальне середовище, зумовлене зміненою сигналізацією цитокінів і факторів росту, робить значний внесок у прогресування ХХН [53].

ВИСНОВКИ

1. TGF- β відіграє безперечно важливу, але неоднозначну роль у патогенезі ДН. TGF- β чітко залучений до прогресування ДН, але його точний внесок залишається предметом постійних дискусій та досліджень. Хоча TGF- β бере участь у компенсаторній гіпертрофічній реакції – процесі, який можна розглядати як початково адаптивний, стійка активація TGF- β в кінцевому підсумку призводить до дезадаптивних процесів фіброзу і прогресуючої ниркової дисфункції.
2. Хоча TGF- β необхідний для нормального відновлення тканин і гомеостазу, його порушена експресія в діабетичному середовищі сприяє надмірному накопиченню позаклітинного матриксу, пошкодженню подоцитів і пошкодженню канальців, характерному для ДН. Механізми, за допомогою яких TGF- β перетворюється з потенційно захисного на виразно патогенний фактор, залишаються не до кінця зрозумілими.
3. Тісна взаємодія між TGF- β , його сигнальними шляхами (як канонічними Smad, так і неканонічними) та іншими ключовими факторами, такими як гіперглікемія, оксидативний стрес, запалення та ренін-ангіотензинова система, додає ще більше складності. Розробка нових високоспецифічних інгібіторів сигналізації TGF- β – таких, що можуть вибірково блокувати шкідливі ефекти TGF- β , зберігаючи при цьому його корисні функції, – може мати важливе значення для створення ефективних стратегій запобігання або сповільнення прогресування ДН.

Конфлікт інтересів. Автори підтверджують відсутність конфлікту інтересів.

Джерела фінансування. Дане дослідження виконано за ініціативи кафедри патофізіології НМУ імені О.О.Богомольця (Київ, Україна) та фінансується за бюджетною програмою МОЗ України, державний реєстраційний номер 0122U001308.

REFERENCES

1. Sun H, Saeedi P, Karuranga S, Pinkepank M, Ogurtsova K, Duncan BB, et al. IDF Diabetes Atlas: Global, regional and country-level diabetes prevalence estimates for 2021 and projections for 2045. *Diabetes Res Clin Pract.* 2022;183:109119. DOI: 10.1016/j.diabres.2021.109119.
2. International Diabetes Federation. IDF Diabetes Atlas, 10th ed. Brussels, Belgium; 2021. Available on: <https://www.diabetesatlas.org>
3. Pelle MC, Provenzano M, Busutti M, Porcu CV, Zaffina I, Stanga L, Arturi F. Up-Date on Diabetic Nephropathy. *Life (Basel).* 2022;12(8):1202. DOI: 10.3390/life12081202..
4. Li R, Bilik D, Brown MB, et al. Medical costs associated with type 2 diabetes complications and comorbidities. *Am J Manag Care.* 2013;19:421–30. Available on: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC4337403/>
5. Branton MH, Kopp JB. TGF-beta and fibrosis. *Microbes Infect.* 1999;1(15):1349-1365. DOI: 10.1016/s1286-4579(99)00250-6.
6. Yamamoto T, Nakamura T, Noble NA, Ruoslahti E, Border WA. Expression of transforming growth factor beta is elevated in human and experimental diabetic nephropathy. *Proc Natl Acad Sci USA.* 1993;90:1814-1818. DOI: 10.1073/pnas.90.5.1814.
7. Roberts RB, Heine UI, Flanders KC, Sporn MB. Transforming growth factor-beta. Major role in regulation of extracellular matrix. *Ann NY Acad Sci.* 1990;580:225-232. DOI: 10.1111/j.1749-6632.1990.tb17931.x.
8. Jakus V, Sapak M, Kostolanska J. Circulating TGF-beta1, glycation, and oxidation in children with diabetes mellitus type 1. *Exp Diabetes Res.* 2012;2012:510902. DOI: 10.1155/2012/510902.
9. Shaker YM, Soliman HA, Ezzat E, Hussein NS, Ashour E, Donia A, et al. Serum and urinary transforming growth factor beta 1 as biochemical markers in diabetic nephropathy patients. *Beni-Suef Univ J Basic Appl Sci.* 2014;3:16-23. DOI: 10.1016/j.bjbas.2014.02.002.
10. Hathaway CK, Gasim AM, Grant R, Chang AS, Kim HS, Madden VJ, et al. Low TGFbeta1 expression prevents and high expression exacerbates diabetic nephropathy in mice. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2015;112:5815-5820. DOI: 10.1073/pnas.1504777112.
11. The PRISMA 2020 statement: an updated guide- line for reporting systematic reviews. *BMJ.* 2021;372:n71. DOI: 10.1136/bmj.n71.
12. Chaudhuri A, Ghanim H, Arora P. Improving the residual risk of renal and cardiovascular outcomes in diabetic kidney disease: A review of pathophysiology, mechanisms, and evidence from recent trials. *Diabetes Obes Metab.* 2022;24(3):365-376. DOI: 10.1111/dom.14601.
13. Premaratne E, Verma S, Ekinci EI, Theverkalam G, Jerums G, MacIsaac RJ. The impact of hyperfiltration on the diabetic kidney. *Diabetes Metab.* 2015;41:5-17. DOI: 10.1016/j.diabet.2014.10.003
14. Gembillo G, Ingrassiotta Y, Crisafulli S, Luxi N, Siligato R, Santoro D, et al. Kidney Disease in Diabetic Patients: From Pathophysiology to Pharmacological Aspects with a Focus on Therapeutic Inertia. *Int J Mol Sci.* 2021;22(9):4824. DOI:10.3390/ijms22094824.
15. Woodhams L, Sim TF, Chalmers L, Yeap B, Green D, Schlaich M, et al. Diabetic kidney disease in type 2 diabetes: A review of pathogenic mechanisms, patient-related factors and therapeutic options. *PeerJ.* 2021;9:e11070. DOI:10.7717/peerj.11070.
16. Matoba K, Takeda Y, Nagai Y, Yokota T, Utsunomiya K, Nishimura R. Targeting redox imbalance as an approach for diabetic kidney disease. *Biomedicines.* 2020;8:40. DOI: 10.3390/biomedicines8020040.
17. Stieger N, Worthmann K, Teng B, Engeli S, Das AM, Haller H, et al. Impact of high glucose and transforming growth factor-β on bioenergetic profiles in podocytes. *Metabolism.*

- 2012;61(8):1073-86. DOI:10.1016/j.metabol.2011.12.003.
18. Suryavanshi S, Kulkarni Y. NF- κ B: A potential target in the management of vascular complications of diabetes. *Front Pharmacol*. 2017;8:798. DOI: 10.3389/fphar.2017.00798.
19. Pasupulati KA, Chitra P, Reddy G. Advanced glycation end products mediated cellular and molecular events in the pathology of diabetic nephropathy. *Biomolecular Concepts*. 2016;7(5-6):293-309. DOI: 10.1515/bmc-2016-0021.
20. Goldin A, Beckman JA, Schmidt AM, Creager MA. Advanced glycation end products: sparking the development of diabetic vascular injury. *Circulation*. 2006;114:597-605. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.106.621854.
21. Bierhaus A, Humpert PM, Morcos M, Wendt T, Chavakis T, Arnold B, et al. Understanding RAGE, the receptor for advanced glycation end products. *J Mol Med (Berl)*. 2005;83:876-86. DOI: 10.1007/s00109-005-0688-7.
22. Donate-Correa J, Luis-Rodríguez D, Martín-Núñez E, Tagua VG, Hernández-Carballo C, Ferri C, et al. Inflammatory Targets in Diabetic Nephropathy. *J Clin Med*. 2020;9(2):458. DOI: 10.3390/jcm9020458.
23. Jha JC, Banal C, Chow BS, Cooper ME, Jandeleit-Dahm K. Diabetes and Kidney Disease: Role of Oxidative Stress. *Antioxid Redox Signal*. 2016;25(12):657-84. DOI: 10.1089/ars.2016.6664.
24. Forbes JM, Coughlan MT, Cooper ME. Oxidative stress as a major culprit in kidney disease in diabetes. *Diabetes*. 2008;57:1446-54. DOI: 10.2337/db08-0057.
25. Persson P, et al. Tubular reabsorption and diabetes-induced glomerular hyperfiltration. *Acta Physiol (Oxf)*. 2010;200(1):3-10. DOI: 10.1111/j.1748-1716.2010.02147.x.
26. Tonneijck L, et al. Glomerular hyperfiltration in diabetes: mechanisms, clinical significance, and treatment. *J Am Soc Nephrol*. 2017;28(4):1023-1039. DOI: 10.1681/ASN.2016060666.
27. Basolo A, Salvetti G, Giannese D, Genzano SB, Ceccarini G, Giannini R, et al. Obesity, Hyperfiltration, and Early Kidney Damage: A New Formula for the Estimation of Creatinine Clearance. *J Clin Endocrinol Metab*. 2023;108(12):3280-3286. DOI: 10.1210/clinem/dgad330.
28. Weiss A, Attisano L. The TGFbeta superfamily signaling pathway. *Wiley Interdiscip Rev Dev Biol*. 2013;2:47-63. DOI: 10.1002/wdev.86.
29. Meng XM, Tang PM, Li J, Lan HY. TGF-beta/Smad signaling in renal fibrosis. *Front Physiol*. 2015;6:82. DOI: 10.3389/fphys.2015.00082.
30. Wang L, Wang H, Lan H. TGF- β signaling in diabetic nephropathy: An update. *Diabetic Nephropathy*. 2022;2(1): 7-16. DOI: 10.2478/dine-2022-0011.
31. Zhang YE. Non-Smad signaling pathways of the TGF-beta family. *Cold Spring Harb Perspect Biol*. 2017;9:a022129. DOI: 10.1101/cshperspect.a022129.
32. Wang L, Wang HL, Liu TT, Lan HY. TGF-Beta as a Master Regulator of Diabetic Nephropathy. *Int J Mol Sci*. 2021;22(15):7881. DOI: 10.3390/ijms22157881.
33. Zhao L, Zou Y, Liu F. Transforming Growth Factor-Beta1 in Diabetic Kidney Disease. *Front Cell Dev Biol*. 2020;8:187. DOI: 10.3389/fcell.2020.00187.
34. Zhang K, Fan C, Cai D, Zhang Y, Zuo R, Zhu L, et al. Contribution of TGF-Beta-Mediated NLRP3-HMGB1 Activation to Tubulointerstitial Fibrosis in Rat with Angiotensin II-Induced Chronic Kidney Disease. *Front Cell Dev Biol*. 2020;8:1. DOI: 10.3389/fcell.2020.00001.
35. Humphreys BD. Mechanisms of renal fibrosis. *Annu Rev Physiol*. 2018;80:309-326. DOI: 10.1146/annurev-physiol-022516-034227.
36. Zhou D, Liu Y. Understanding the mechanisms of kidney fibrosis. *Nat Rev Nephrol*. 2016;12:68. DOI: 10.1038/nrneph.2015.215.
37. Stangenberg S, Saad S, Schilter HC, Zaky A, Gill A, Pollock CA, et al. Lysyl oxidase-like 2 inhibition ameliorates glomerulosclerosis and albuminuria in diabetic nephropathy. *Sci Rep*. 2018;8(1):9423. DOI: 10.1038/s41598-018-27462-6.
38. Mack M, Yanagita M. Origin of myofibroblasts and cellular events triggering fibrosis. *Kidney Int*. 2015;87:297-307. DOI: 10.1038/ki.2014.287.
39. Chang AS, Hathaway CK, Smithies O, Kakoki M. Transforming growth factor- β 1 and

- diabetic nephropathy. *Am J Physiol Renal Physiol.* 2016;310(8):F689-F696. DOI: 10.1152/ajprenal.00502.2015.
40. Xu B-H, Sheng J, You Y-K, Huang X-R, Ma RCW, Wang Q, et al. Deletion of Smad3 prevents renal fibrosis and inflammation in Type 2 diabetic nephropathy. *Metab Clin Exp.* 2020;103:154013. DOI: 10.1016/j.metabol.2019.154013.
 41. Liu R, Das B, Xiao W, Li Z, Li H, Lee K, et al. A novel inhibitor of homeodomain interacting protein kinase 2 mitigates kidney fibrosis through inhibition of the TGF- β 1/Smad3 pathway. *J Am Soc Nephrol.* 2017;28:2133-2143. DOI: 10.1681/ASN.2016080841.
 42. Meng XM, Huang XR, Chung ACK, Qin W, Shao X, Igarashi P, et al. Smad2 protects against TGF-Beta/Smad3-Mediated renal fibrosis. *J Am Soc Nephrol.* 2010;21:1477-1487. DOI: 10.1681/ASN.2009121244.
 43. Meng XM, Huang XR, Xiao J, Chung AC, Qin W, Chen HY, Lan HY. Disruption of Smad4 impairs TGF-beta/Smad3 and Smad7 transcriptional regulation during renal inflammation and fibrosis in vivo and in vitro. *Kidney Int.* 2012;81:266-279. DOI: 10.1038/ki.2011.327
 44. Wang A, Ziyadeh FN, Lee EY, Pyagay PE, Sung SH, Sheardown SA, et al. Interference with TGF-beta signaling by Smad3-knockout in mice limits diabetic glomerulosclerosis without affecting albuminuria. *Am J Physiol Renal Physiol.* 2007;293:F1657-65. DOI: 10.1152/ajprenal.00274.2007.
 45. Ka SM, Yeh YC, Huang XR, Chao TK, Hung YJ, Yu CP, et al. Kidney-targeting Smad7 gene transfer inhibits renal TGF-beta/MAD homologue (SMAD) and nuclear factor kappaB (NF-kappaB) signalling pathways, and improves diabetic nephropathy in mice. *Diabetologia.* 2012;55:509-19. DOI: 10.1007/s00125-011-2364-5.
 46. Chen HY, Huang XR, Wang W, Li JH, Heuchel RL, Chung AC, et al. The protective role of Smad7 in diabetic kidney disease: mechanism and therapeutic potential. *Diabetes.* 2011;60:590-601. DOI: 10.2337/db10-0403.
 47. Ding Y, Kim JK, Kim SI, Na HJ, Jun SY, Lee SJ, et al. TGF- β 1 protects against mesangial cell apoptosis via induction of autophagy. *J Biol Chem.* 2010;285(48):37909-19. DOI: 10.1074/jbc.M109.093724.
 48. Livingston MJ, Ding HF, Huang S, Hill JA, Yin XM, Dong Z. Persistent activation of autophagy in kidney tubular cells promotes renal interstitial fibrosis during unilateral ureteral obstruction. *Autophagy.* 2016;12(7):976-98. DOI: 10.1080/15548627.2016.1166317.
 49. Xu Y, Yang S, Huang J, Ruan S, Zheng Z, Lin J. Tgf- β 1 induces autophagy and promotes apoptosis in renal tubular epithelial cells. *Int J Mol Med.* 2012;29(2):781-90. DOI: 10.3892/ijmm.2012.911.
 50. Koesters R, Kaissling B, Lehir M, Picard N, Theilig F, Gebhardt R, et al. Tubular overexpression of transforming growth factor-beta1 induces autophagy and fibrosis but not mesenchymal transition of renal epithelial cells. *Am J Pathol.* 2010;177(3):632-43. DOI: 10.2353/ajpath.2010.091012.
 51. Kim S, Kang SW, Joo J, et al. Characterization of ferroptosis in kidney tubular cell death under diabetic conditions. *Cell Death Dis.* 2021;12(2):160. DOI: 10.1038/s41419-021-03452-x.
 52. Kang HM, et al. Defective fatty acid oxidation in renal tubular epithelial cells has a key role in kidney fibrosis development. *Nat Med.* 2015;21:37-46. DOI: 10.1038/nm.3762.
 53. Kayhan M, Vouillamoz J, Rodriguez DG, et al. Intrinsic TGF- β signaling attenuates proximal tubule mitochondrial injury and inflammation in chronic kidney disease. *Nat Commun.* 2023;14(1):3236. DOI: 10.1038/s41467-023-39050-y.

Article history:

Received: 01.11.2024

Revision requested: 14.11.2024

Revision received: 06.12.2024

Accepted: 25.03.2025

Published: 30.03.2025

**PATHOGENETIC ROLE OF TRANSFORMING GROWTH FACTOR BETA (TGF- β)
IN THE MECHANISMS OF DEVELOPMENT OF DIABETIC NEPHROPATHY
(literature review)**

Nahorny O. V., Ziablitsev S. V.

Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine

doctorsanches94@gmail.com

Background. Transforming growth factor- β (TGF- β) plays a key role in the development and progression of diabetic nephropathy (DN), but the specific mechanisms of its influence on a number of processes underlying its development remain poorly understood.

Aim: to analyze the literature and summarize the existing data on the specific mechanisms of action and the role of the TGF- β signaling pathway in the pathogenesis of DN.

Materials and methods. Systematic analytical search of English-language publications in PubMed, ScienceDirect, Scopus and Web of Science Core Collection electronic databases.

Results. TGF- β plays an important but complex role in the pathogenesis of DN. It is clearly involved in the progression of DN, although its precise contribution continues to be the subject of ongoing debate and research. Although TGF- β is essential for normal tissue repair and homeostasis, its expression in the diabetic environment contributes to the excessive accumulation of extracellular matrix, podocyte and tubular damage that are characteristic of DN. The mechanisms by which TGF- β turns from a potentially protective factor to a pathogenic one remain poorly understood. The close interaction between TGF- β , its signaling pathways (both canonical Smad and non-canonical), and other critical factors such as hyperglycemia, oxidative stress, inflammation, and the renin-angiotensin system adds to the complexity of the problem.

Conclusion. The review of the literature emphasizes the important role of TGF- β in the development of DN, which justifies the need to develop and study the effect of new highly specific inhibitors of TGF- β signaling on preventing or slowing the progression of DN.

Key words: TGF- β , diabetic nephropathy, renal fibrosis, inflammation.