

© Я.Ф. Зверев, А.Я. Рыкунова, 2019
УДК [616.633.96 : 616.61-008.6]-02 : 616.612-001

Я.Ф. Зверев^{1,}, А.Я. Рыкунова²*

НАРУШЕНИЯ КЛУБОЧКОВОГО ФИЛЬТРАЦИОННОГО БАРЬЕРА КАК ПРИЧИНА ПРОТЕИНУРИИ ПРИ НЕФРОТИЧЕСКОМ СИНДРОМЕ

¹Кафедра фармакологии, Алтайский государственный медицинский университет, Барнаул, Россия, ²кафедра криминалистики, Барнаулский юридический институт, Барнаул, Россия

РЕФЕРАТ

Обзор посвящен причинам и механизмам возникновения протеинурии при различных заболеваниях, сопровождающихся развитием нефротического синдрома. Проанализирован вклад повреждений основных компонентов клубочкового фильтрационного барьера, включая эндотелий клубочковых капилляров, гломерулярную базальную мембрану и подоциты. Показано, что индукция протеинурии может быть следствием нарушений структуры и функции каждого из названных слоев фильтра, как и его комбинированного повреждения. Уделено особое внимание роли гликокаликса и его составляющих, а также активных форм кислорода и эндотелиального фактора роста в патогенезе нарушений селективной проницаемости эндотелия капилляров почечных клубочков при болезни минимальных изменений, фокально-сегментарном гломерулосклерозе, преэклампсии, диабетогенной нефропатии. Обсуждается значимость таких генетических нарушений гломерулярной мембраны, как синдромы Пирсона, Альпорта. Отдельно рассматриваются также генные мутации, обуславливающие нарушения структуры и функционирования основных белков актинового цитоскелета подоцитов.

Ключевые слова: клубочковый фильтрационный барьер, эндотелий клубочковых капилляров, базальная мембрана, подоциты, протеинурия

Ya.F. Zverev^{1,}, A.Ya. Rykunova²*

DISORDERS OF CLUB FILTRATION BARRIER AS THE CAUSE OF PROTEINURIA IN THE NEPHROTIC SYNDROME

¹Department of Pharmacology, Altai State Medical University, Barnaul, Russia, ²Department of Criminology, Barnaul Law Institute, Russia

ABSTRACT

The review is devoted to the causes and mechanisms of proteinuria in various diseases associated with the development of the nephrotic syndrome. The contribution of damage to the main components of the glomerular filtration barrier, including the endothelium of glomerular capillaries, glomerular basement membrane, and podocytes, was analyzed. It is shown that the induction of proteinuria may be a consequence of disorders of the structure and function of each of these layers of the filter, as well as its combined damage. Special attention is given to the role of the glycocalyx and its components as well as reactive oxygen species and endothelial growth factor in the pathogenesis of disorders of the selective permeability of the capillary endothelium of the glomeruli in minimal change disease, focal segmental glomerulosclerosis, pre-eclampsia, diabetogenic nephropathy. The significance of such genetic disorders of the glomerular membrane as Pearson and Alport syndromes is discussed. Gene mutations causing disorders of the structure and functioning of the main proteins of the actinic cytoskeleton of podocytes are considered separately.

Keywords: glomerular filtration barrier, endothelium of glomerular capillaries, basal membrane, podocytes, proteinuria

Для цитирования: Зверев Я.Ф.*, Рыкунова А.Я. Нарушения клубочкового фильтрационного барьера как причина протеинурии при нефротическом синдроме. Нефрология 2019; 23 (4): 96-111. doi:10.24884/1561-6274-2019-23-4-96-111

For citation: Zverev Ya.F.*, Rykunova A.Ya. Disorders of club filtration barrier as the cause of proteinurization in the nephrotic syndrome Nephrology (Saint-Petersburg) 2019; 23 (4): 96-111 (In Rus.). doi:10.24884/1561-6274-2019-23-4-96-111

Протеинурия (ПУ) – основное проявление нефротического синдрома (НС), при котором организм взрослого человека теряет более 3,5 г, а ребенка – более 50 мг/кг белка в сутки [1, 2], что является результатом нарушения проницаемости фильтрационного барьера клубочков почки.

Структура гломерулярного барьера

Хорошо известно, что клубочковый фильтрационный барьер (КФБ) представляет комплекс-

ную структуру, включающую 3 основных компонента: фенестрированный эндотелий почечных капилляров, гломерулярную базальную мембрану (ГБМ) и клетки клубочкового эпителия – подоциты. Физиологическая роль КФБ заключается в обеспечении фильтрации жидкой части крови, включая малые и средние молекулы (мочевина, глюкоза, аминокислоты) и препятствии прохождению форменных элементов, сывороточного альбумина и более крупных по величине протеинов. Кроме того, КФБ в силу отрицательного заряда состав-

* Зверев Я.Ф. Россия, 656038, Барнаул, пр. Ленина, д. 40. Алтайский государственный медицинский университет, кафедра фармакологии. Тел.: 8(3852)566-891, E-mail: zver@agmu.ru ORCID: 0000-0002-8101-103X

ляющих его компонентов существенно ограничивает продвижение анионных макромолекул. Ежедневно в почках человека фильтруется около 180 л первичной мочи благодаря высокому капиллярному давлению, значительно превосходящему таковое в других органах. Определено, что плазменный ток в почках составляет около 700 мл/мин, из которых фильтрационная фракция составляет примерно 20 %, а концентрация альбумина в первичной моче равна 4 мг/л, т. е. лишь 0,1 % от его содержания в сыворотке крови [3, 4].

При НС вследствие разнообразных причин происходит нарушение селективной проницаемости КФБ, что обуславливает массивную потерю белка с мочой. Патоморфологические изменения, наблюдаемые при НС, как правило, носят неспецифический характер и наилучшим образом выявляются при электронной микроскопии. Они заключаются в сглаживании ножковых отростков подоцитов с деструкцией межподоцитарной щелевидной (щелевой) диафрагмы (ЩД). Повреждение сопровождается отслойкой подоцитов от ГБМ, адгезией оголенной ГБМ к капсуле Шумлянского–Боумана с последующим склерозированием и облитерацией гломерулярных петель [5, 6]. При этом причиной нарушения селективной проницаемости клубочкового фильтра и развития ПУ могут стать повреждения каждого из вышеуказанных компонентов в отдельности или в целом нарушения интегративности КФБ.

Особенностью строения эндотелиальных клеток клубочков является наличие фенестр, на долю которых приходится 20–50 % площади поверхности эндотелия. Причем диаметр фенестр составляет около 60–150 нм, что позволяет легко проходить из просвета капилляра не только молекулам воды, но и небольшим растворенным в ней веществам, таким как альбумин, диаметр молекул которого составляет лишь 3,6 нм. На первый взгляд это указывает на то, что стенка эндотелия не может стать преградой для проникновения белка и не участвует в обеспечении селективности фильтрационного барьера. Однако не так давно в фенестрах эндотелия была обнаружена высокая плотность волокон, вероятно, состоящих из отрицательно заряженных протеогликанов, которые образуют своеобразную диафрагму и, по-видимому, создают слой, ограничивающий проницаемость на уровне эндотелия [3, 7–10]. Кроме того, очевидно, важную роль в обеспечении проницаемости капилляров играет поверхностный слой эндотелиальных клеток, покрывающий их со стороны просвета и включающий гликокаликс. В составе этого слоя присутствуют

отрицательно заряженные гликопротеины, гликозаминогликаны (GAGs) и связанные с мембраной протеогликаны, которые, образуя довольно толстый слой, участвуют в создании барьера селективной проницаемости клубочка [4, 11].

В образовании ГБМ участвуют эндотелий, а также подоциты и мезангиальные клетки клубочка, образующие трехслойную мембрану толщиной 250–400 нм. Белки ГБМ объединены в высокоорганизованный просеивающий матрикс. Протеомный анализ позволил выявить более 140 белков, среди которых наиболее обильными и функционально важными являются коллаген IV типа ($\alpha 3$, $\alpha 4$, $\alpha 5$), ламинин-521 ($\alpha 5$, $\beta 2$, $\gamma 1$), нидоген и гепарансульфат протеогликанов (преимущественно агрин и перлекан), антиген-подобный протеин тубулоинтерстициального нефрита (TINAGL1). Самыми значимыми считаются коллаген IV типа и ламинины, а также гепарансульфат, являющийся боковой цепью гепарансульфата протеогликана. Сканирующая электронная микроскопия показала, что ГБМ является высокоорганизованной структурой из плотно упакованных фибрилл, имеющих гетерогенные поры диаметром около 10 нм. Важную роль в обеспечении селективности проницаемости ГБМ играют отрицательно заряженные цепи гепарансульфата [3, 4, 7, 12].

Важнейшее значение в обеспечении селективной проницаемости клубочков принадлежит клеткам почечного эпителия подоцитам. Подоциты представляют собой специализированные конечно дифференцированные клетки со сложной цитоархитектоникой. Они состоят из массивного тела и многочисленных крупных и более мелких (ножковых) отростков. Именно ножковые отростки (НО) связаны с наружным слоем ГБМ, покрывая свободное от больших отростков пространство капилляров. НО тесно связаны с помощью решетчатых фибриллярных структур, получивших название ЩД. ЩД содержит поры диаметром 4–20 нм, которые обеспечивают выход первичного мочевого фильтрата и селективное удержание высокомолекулярных компонентов плазмы [3, 4, 7]. НО подоцитов имеют выраженную контрактильную систему, состоящую из белков F-актина, миозина II, α -актинина-4 (ACTN4), талина, винкулина, утrophина, инвертированного формина 2 (INF2), аннелина, Rho-ГДФ-диссоциации ингибитора 1, Rho-ГТФаза-активированного белка 24, синаптоподина и формирующую цитоскелет подоцина. НО посредством $\alpha 3 \beta 1$ интегринов и α - β дистрогликанов соединяются с наружным слоем ГБМ. При этом $\alpha 3 \beta 1$ интегрины являются рецепторами для ламинина, талина, винкулина, а α - β дистрогликаны –

для ламинина [5, 6, 13, 14]. Мощный цитоскелет обеспечивает динамические сокращения НО подоцитов в ответ на разнообразные стимулы, в том числе на изменения гидростатического давления в капиллярах клубочков (около 60 мм рт. ст.), которое значительно превышает давление в капиллярах других органов [15, 16].

Молекулярное строение связывающей НО ЩД хорошо изучено. Идентифицированы белки, необходимые для поддержания нормальной селективной проницаемости КФБ, исходя из размеров, заряда и конфигурации молекул. Основным белком ЩД является нефрин. Этот большой трансмембранный белок относится к суперсемейству иммуноглобулинов. В состав ЩД входят также связанный с нефрином белок из семейства стоматинов подоцин и белки NPH 1, NPH 2, NPH 3, FAT 1, ZO 1, кадгерин Р, обеспечивающие связь ЩД с НО подоцитов. Кроме того, белки ЩД с помощью адапторных протеинов CD2AP, Nck 1, Nck 2 динамически сцеплены с белками актинового цитоскелета, что обуславливает локальную полимеризацию филаментов актина. Такая связь обеспечивает цитоскелетную динамику наряду со структурной пластичностью и стабильностью системы НО–ЩД, что обуславливает ее надежное функционирование в качестве селективного фильтра. Вместе с тем описанный интегративный комплекс обеспечивает процессы сигнальной трансдукции и регуляцию клеточной подвижности актинового цитоскелета. Этому же способствует функционирование ионного канала Trp 6, модулирующего вход ионов Ca^{2+} в основном в ответ на активирующее воздействие ангиотензина II через Rho ГТФазы Rac 1, RhoA и Cdc 42. Кроме того, показано, что белки ЩД, взаимодействуя с регуляторной субъединицей p85 фосфоинозитид-3-ОН-киназы (PI3K), стимулируют PI3K-зависимую серин-треониновую киназу АКТ, регулируемую через фосфорилирование Bad апоптозную гибель клеток [4, 5, 13, 14, 16].

Важную роль в функционировании подоцитов играют ядерные факторы транскрипции WT 1 и LMX1B. Они регулируют экспрессию генов, участвующих в пролиферации, дифференцировке и апоптозе клеток мочеполовой системы [13, 17].

По-видимому, в обеспечении процесса фильтрации между НО участвуют такие белки, как подокаликсин и GLEPP 1, локализованные на апикальной поверхности подоцитов, обращенной в пространство капсулы Шумлянско-Боумана. Подокаликсин является сиалопротеином, обеспечивая отрицательный заряд мембраны за счет сульфатных групп и остатков сиаловой кислоты [2].

Кроме отмеченных, в структуре подоцитов идентифицированы и другие белки, по-видимому, прямо или косвенно участвующие в построении фильтрационного барьера. К ним относятся митохондриальные (кодирующие гены COQ 2, COQ 6, PDSS 2), лизосомальные (LIMP 2) и другие (аполипопротеин L 1, рецептор тирозин-протеинфосфатазы 0) белки [13, 16].

Причины нарушений клубочкового фильтрационного барьера

Эндотелий клубочковых капилляров

В 2003 году была предложена так называемая Колумбийская классификация патоморфологических изменений, возникающих при фокально-сегментарном гломерулосклерозе (ФСГС), включающая 5 морфологических вариантов [18]. Согласно этой классификации самым редким (3 %) и наименее изученным является клеточный вариант [19]. Важно отметить, что, хотя точный патомеханизм клеточного повреждения остается неизвестным, он характеризуется гиперклеточностью эндотелия, внутриклеточными агрегатами эндотелиальных клеток, их набуханием, наличием пенистых клеток и инфильтрирующих лейкоцитов, что приводило к окклюзии капилляров клубочков [20]. Еще в 1995 году появилось первое сообщение, согласно которому у пациентов с НС ПУ нефротического уровня сопровождалось зависящей от эндотелия сосудистой реакцией [21]. И хотя эта проблема и сегодня остается малоизученной, возникающая в этих условиях ПУ указывает на вовлечение в патологический процесс повреждения эндотелия клубочковых капилляров. Высказано предположение, что если этот эндотелий по своей селективной проницаемости близок к таковому в тонкой кишке, слюнных и панкреатических железах, концентрация альбумина, доходящая до ГБМ, должна составлять не более 10 % от его содержания в плазме крови [3]. А последующие биофизические эксперименты подтвердили, что фенестрированные и нефенестрированные капилляры имеют сопоставимую проницаемость для макромолекул [22]. Особое внимание следует уделить поверхностному слою эндотелиальных клеток, включающему гликокаликс. Хорошо известно, что кроме функции капиллярного барьера этот слой вовлечен в процесс свертывания крови, модулирование ангиогенеза и реологии. Гликокаликс эндотелия клубочков представляет собой сеть гликопротеинов, заякоренных на эндотелиальных клетках посредством связанных с плазматической мембраной гепарансульфат протеогликанов (ГСПГ). ГСПГ – это сердцевидные

белки, с которыми ковалентно связаны полисахаридные цепи гликозаминогликанов (ГАГ). Наиболее обильным ГАГ эндотелиального гликокаликса является гепарансульфат (ГС), на долю которого приходится около 50 % объема гликокаликса. На долю другого ГАГ хондроитинсульфата (ХС) приходится четверть от объема ГС. Кроме того, в состав описываемой структуры входит несulfатированный ГАГ гиалуронан (ГН), также играющий важную роль в обеспечении селективной проницаемости клубочкового эндотелия [10, 23–25]. Дополнительно компоненты плазмы крови, адсорбируясь на гликокаликсе, образуют обширное покрытие толщиной около 200 нм, называемое эндотелиальным поверхностным слоем (ESL) [4, 26]. Так что описанная структура представляет собой серьезное препятствие на пути белковых макромолекул, прикрывая фенестры и создавая отрицательный электрический заряд. А нарушение структуры и функции гликокаликса чревато развитием ПУ. В последние десятилетия появляется все больше доказательств появления ПУ без морфологических свидетельств повреждения ГБМ и подоцитов [25, 27, 28]. Так, в экспериментах ферментное расщепление различных компонентов ESL приводило к повышенной альбуминовой экскреции на фоне уменьшенной толщины этого слоя и снижения отрицательного заряда эндотелия [4, 10, 29–32]. Полученные результаты подтвердились на мышах в экспериментах с адриамициновым нефрозом. Введение этого антибиотика обусловило значительное увеличение почечного клиренса альбумина, что сочеталось с уменьшением на 80 % толщины слоя ESL и существенной потерей зарядной и размерной селективности КФБ [33]. При этом уменьшение толщины ESL ассоциировалось со снижением гепарансульфат протеогликанов глипикана-1 и глипикана-4, а также ГС и ХС. Показано также, что потеря плотности отрицательного заряда и повышение проницаемости КФБ для альбуминов возникали у крыс вследствие вымывания части слоя ESL почечного эндотелия гипертоническим раствором [34]. У крыс MWF связанная со старением ПУ коррелировала со снижением толщины слоя клубочкового ESL [35]. У этих крыс с помощью абсорбции внутривенно введенных зародышей пшеницы значительно снижалась проницаемость эндотелия для альбумина. Полученные результаты позволили авторам сделать вывод о том, что потеря гликокаликса повышала микрососудистую проницаемость эндотелия [35]. Приведенные экспериментальные данные заставили обратить серьезное внимание на возможное вовлечение нарушений структуры и

функции клубочкового эндотелия в развитие протеинурических заболеваний человека. На это указывали и экспериментальные результаты, полученные на животных моделях ПУ [33, 36].

Сегодня мы располагаем рядом свидетельств, указывающих на роль таких нарушений в патогенезе диабетической нефропатии (ДН), преэклампсии (ПЭ) и ФСГС. Так, у тучных крыс линии Цукер с экспериментальным сахарным диабетом (СД) было выявлено значительное снижение толщины гликокаликса эндотелиальных клеток с последующим развитием ПУ к 18-недельному возрасту [37, 38]. Попутно заметим, что бывает весьма трудно установить, повреждение какого именно гликокаликса ведет к появлению ПУ: связанного с клубочковым эндотелием или ГБМ. Вполне возможно, что это относится к гликокаликсу обеих локализаций. Уточнение этого вопроса – задача будущих исследований [25]. Пока же точно установлено, что уменьшение системного объема клубочкового гликокаликса имеет место в условиях СД первого и второго типов [36, 39, 40]. Данный эффект может быть обусловлен гипергликемией, поскольку показано, что высокая глюкоза способна прямо подавлять синтез ГАГ в клетках клубочкового эндотелия человека [25, 38, 41]. Исследования последних лет показали, что тяжесть ДН прямо коррелирует с эндотелиальной дисфункцией [42, 43]. Приведенные данные подчеркивают возможную роль нарушений клубочкового эндотелия в патогенезе ДН. Это определяет необходимость дальнейшего изучения данной проблемы, а также открывает перспективы нового подхода к лечению ряда заболеваний, сопровождающихся развитием НС [44].

ПЭ характеризуется прогрессирующим течением гипертензии и ПУ после 20 недель беременности. Относительно недавно появились сведения, согласно которым в основе этого патологического состояния лежит воздействие на эндотелий клубочковых капилляров, что приводит к нарушению селективной белковой проницаемости [45–49]. В суточных образцах 24-часовой мочи у женщин с ПЭ определяется ПУ, превышающая 300 мг, что указывает на потерю интегративности КФБ [28]. С помощью исследования проницаемости эндотелия для декстрана и метода математического моделирования у женщин с ПЭ было определено нарушение проницаемости эндотелия для альбумина и большую его экскрецию по сравнению с начальным периодом беременности или с контрольными небеременными женщинами [50]. Причем гистологический анализ выявил, что у женщин с ПЭ нарушения КФБ в основном ограничены эндотели-

альными клетками без значительных изменений подоцитов [51, 52]. Кроме того, морфометрическое исследование показало высокую корреляцию между снижением отрицательного заряда клубочкового эндотелия и тяжестью ПУ у женщин с ПЭ [53].

Не так давно выяснилось, что нарушение клубочкового эндотелия, по-видимому, вносит вклад в появление ПУ и при ФСГС. Так, при электронном микрографическом измерении расширения субэндотелиального пространства (РСП) между эндотелиальным слоем и ГБМ оказалось, что этот показатель, указывающий на эндотелиальное повреждение, у 43 пациентов с ФСГС был значительно увеличен по сравнению с цифрами, полученными у пациентов с болезнью минимальных изменений (БМИ) и у контрольных лиц [54]. Попутно заметим, что подобные изменения ранее были обнаружены и у женщин с ПЭ [45]. Предварительно было показано, что РСП является частым эндотелиальным повреждением и характеризуется появлением зияющей зоны между эндотелиальными клетками и *lamina rara interna* ГБМ [55]. Важно отметить, что в одном из цитируемых исследований [54] длина ГБМ, вдоль которой обнаруживалась РСП, прямо коррелировала с клиническими параметрами, указывающими на неблагоприятный прогноз ФСГС. Ранее тайским и китайским исследователям удалось зафиксировать повышение целого ряда маркеров эндотелиальной дисфункции у пациентов с ФСГС [56, 57]. А определение биохимических маркеров эндотелиальной дисфункции позволило выяснить, что степень повреждения эндотелия прямо коррелирует с развитием ремиссии у детей с ФСГС [58, 59]. Повреждения эндотелия капилляров почечных клубочков, ведущие к ПУ, были обнаружены и на близких к ФСГС животных моделях [60–62].

Довольно многочисленные исследования, проведенные в последние годы, позволили установить, что главной причиной повреждения эндотелия почечных клубочков, ведущего к ПУ, является нарушение гликокаликса. Отметим, что большая роль в изучении морфологических и функциональных особенностей гликокаликса принадлежит шведским исследователям, детально изучившим строение КФБ у мышей и определивших важное значение ГС, гиалуроновой кислоты, ХС и сиаловой кислоты в обеспечении селективной проницаемости барьера [10]. Особую значимость, по-видимому, имеет ГС. Очевидно, что потеря морфологических и функциональных свойств этого ГАГ гломерулярного эндотелия приводит к утрате размерной и зарядной селективности КФБ. Особенно ярко

это проявляется на фоне применения *in vitro* и *in vivo* фермента гепараназы. Гепараназа – это эндо- β (1,4)-D-глюкуронидаза, единственный эндогенный фермент, идентифицированный у млекопитающих и способный расщеплять полисахаридные боковые цепи гепарансульфата, нарушая таким образом нормальную структуру гликокаликса. Гепараназа разрывает гликозидную связь в пределах ГС, образуя отдельные фрагменты по 5–7 kDa [63, 64]. Важно отметить, что столь высокая активность гепараназы требует кислой окружающей среды (pH 5–6). При физиологических условиях гепараназа связывается с ГС без его расщепления, обеспечивая процесс взаимодействия клубочковых клеток с матриксом [65]. Исследования на экспериментальных моделях клубочковых заболеваний дают убедительные доказательства роли этого фермента в развитии ПУ [25]. Как отмечают авторы цитируемого обзора, уже первые эксперименты с нефрозом, индуцированным аминонуклеозидным антибиотиком пуромицином, показали, что развившаяся у крыс ПУ фиксировалась на фоне резко повышенной активности гепараназы [66]. Сходные результаты были получены и на моделях мембранозной нефропатии (пассивный нефрит Хеймана), ДН, индуцированной стрептозотоцином, БМИ (адриамициновая нефропатия), волчаночного нефрита [67–73].

В последние годы благодаря широкому применению современных технологий было установлено, что изменения состава гликокаликса, обусловленные главным образом уменьшением содержания ГС за счет повышения экспрессии/активности гепараназы, вносят вклад в патогенез НС не только в эксперименте, но и в клинике. Так, при исследовании биоптатов 14 пациентов с ДН в сравнении с 5 контрольными с использованием моноклональных антител к различным участкам молекулы ГС и последующим иммунофлуоресцентным окрашиванием оказалось, что содержание ряда доменов ГС в ГБМ было значительно снижено в условиях ДН [74, 75]. В одном из этих исследований [75] была обнаружена повышенная активность гепараназы в почечных клубочках. А при анализе биоптатов пациентов с ДН выяснилось, что снижение содержания ГС в клетках почечных клубочков и канальцев на 50–60 % сопровождалось четырехкратным повышением экспрессии гепараназы [70]. Важно отметить, что в приведенных работах и снижение содержания ГС, и повышение активности гепараназы коррелировали со степенью ПУ. Кроме того, у больных с СД 1 и 2 типов, мембранозной нефропатией (МН), БМИ и ФСГС было зафиксировано повышение уровня гепараназы в моче, что сочеталось

с развитием альбуминурии [76, 77]. Повышенная клубочковая экспрессия гепараназы выявлена также при IgA нефропатии, МН, системном волчаночном эритематозе, БМИ, мембранопротрофиеративном гломерулонефрите II типа [25, 63]. Эксперименты на клеточной линии клубочкового гликокаликса подтвердили, что применение гепараназы человека в этих условиях сопровождалось удалением ГС и повышенной проницаемостью фенестрированного эндотелия для альбумина [78]. Приведенные результаты подчеркивают роль гликокаликса в ограничении движения протеинов через КФБ и указывают на связь между уровнем гепараназы и степенью возникающей ПУ [79]. С другой стороны, введение поликлональных антител против гепараназы, как и применение ингибитора гепараназы PI-88 у крыс с нефритом Хеймана, существенно снижало ПУ [68, 73, 80]. А у мышей с ДН ингибитор гепараназы SST0001 ослаблял альбуминурию и почечное повреждение [73]. Повышение почечной экспрессии гепараназы, приводящее к расщеплению ГС, по предположению нидерландских исследователей, обуславливает 3 важных для развития протеинурических заболеваний последствия. Во-первых, изменение взаимодействия между клетками, образующими интегративную структуру КФБ, вследствие потери ГС и снижения толщины гликокаликса. Во-вторых, высвобождение связанных с ГС факторов роста, цитокинов, хемокинов и биологически активных фрагментов ГС. В-третьих, нарушение каскадов внутриклеточного сигнализирования, приводящее к измененному функционированию клеток в пределах КФБ [25, 63]. Отсюда вытекает следующая важная проблема, касающаяся патогенетических путей и механизмов, обеспечивающих повышение экспрессии гепараназы. К этим причинам следует отнести гипергликемию, свободные радикалы, ангиотензин II, альдостерон. Наибольшее значение, по-видимому, имеют кислородные и нитрокислородные радикалы [44, 63, 81].

Хорошо известно, что окислительный стресс является важным патогенетическим фактором, ведущим к эндотелиальной дисфункции, в том числе и клеток клубочкового эндотелия [82]. А при ДН, как полагают многие, избыточное образование активных форм кислорода (АФК) является центральным звеном патогенеза [83]. При этом ПУ становится, как правило, первым признаком вовлечения в патологический процесс почек. Во время окислительного стресса эндотелиальный гликокаликс является основным местом воздействия циркулирующих АФК. Для борьбы с ними на поверхности гликокаликса имеются сайты связывания ряда антиоксидантных ферментов. Так что потеря

эндотелиального гликокаликса делает клетки КФБ незащищенными по отношению к АФК, что впоследствии ведет к эндотелиальной дисфункции [82]. Давно установлена связь между избыточным образованием кислородных радикалов и развитием НС как в клинике, так и на экспериментальных моделях. При этом источники АФК весьма разнообразны и могут достигать клубочков как с током крови, так и генерироваться внутриклеточно. Выяснилось, что АФК прямо деполимеризуют ГС почечного гликокаликса, оголяя КФБ и повышая его проницаемость для белковых макромолекул. В известной работе C.J.I. Raats и др. *in vitro* было показано, что воздействие гидроксильных радикалов приводило к 50 %-ному снижению связывания моноклональных антител против ГС, тогда как связывание антител против сердцевидного белка не изменилось. Этот факт подтвердился и при определении в этих условиях молекулярного веса ГС, который в результате воздействия радикалов значительно уменьшился [84]. В этом же исследовании у крыс с адриамициновой нефропатией применение сквенджера свободных радикалов диметилтиомочевина на 37 % снижало альбуминурию. Полученные результаты позволили цитируемым авторам предположить, что деполимеризация ГС, осуществляемая пероксидом водорода, супероксидным анионом, гидроксильным радикалом, может вносить вклад в развитие и других почечных заболеваний, сопровождаемых ПУ [81, 84]. Следует отметить, что АФК деполимеризуют не только ГС, но и другие ГАГ, в том числе ХС и гиалуронан, повреждая структуру гликокаликса [85]. Причем несulfатированные ГАГ проявляют более высокую чувствительность к повреждениям, индуцированным АФК. Это касается несulfатированного ГАГ гиалуронана, а также, по-видимому, ГС, лишённого сульфатных цепей, что наблюдается при СД в условиях хронической гипергликемии [81, 86–89]. Та же гипергликемия может стать критическим фактором в индукции внутриклеточных АФК в митохондриях клеток клубочкового эндотелия. Избыточная продукция митохондриальных АФК обуславливает нарушение нормального функционирования митохондрий и развитие эндотелиальной дисфункции, способной привести к повреждению клубочкового фильтра [44, 90, 91]. Кроме АФК деполимеризацию ГС способен вызывать и вырабатываемый эндотелиальными клетками клубочков, а также полиморфноядерными лейкоцитами и моноцитами оксид азота (NO). Взаимодействуя с супероксидным анионом, NO образует пероксинитрит, который, как установлено, также способен вызывать деполимеризацию ГАГ клубоч-

кового эндотелия, нарушая структуру гликокаликса [92]. Попутно заметим, что способность вызывать деполимеризацию ГАГ клубочкового эндотелия, по-видимому, присуща не только гепараназе, но и некоторым другим ферментам. В частности, этот факт был зарегистрирован при воздействии сериновых протеаз эластазы и, возможно, катепсина G, вырабатываемых полиморфноядерными лейкоцитами, что, вероятно, также вносит вклад в развитие ПУ [81]. Приведенные данные указывают на то, что изменения, возникающие в химической структуре ГАГ, особенно потеря сульфатирования, могут обеспечить более высокую чувствительность к окислительному повреждению. А это, в свою очередь, предполагает, что повреждение гликокаликса клубочкового эндотелия прежде всего под влиянием АФК играет существенную роль в клубочковых повреждениях, ассоциированных с ПУ [82]. По-видимому, действие АФК проявляется и в условиях ишемического/реперфузионного воздействия на почки. ПУ, возникающая в результате воздействия ишемии, известна давно. В экспериментах с перфузией изолированной почки воздействие ишемии/реперфузии позволило зафиксировать ПУ, которая сочеталась с потерей сульфатированного ГС. Это поддерживает идею о том, что ишемическое и реперфузионное повреждение почки вызывает ПУ посредством нарушения эндотелиального слоя [93]. В другом исследовании воздействие мягкой (15-минутной) ишемии с последующей реперфузией почек крыс *in vivo* приводило к резкому повышению проницаемости КФБ для альбумина. Важно отметить, что морфометрический анализ с помощью электронной микроскопии не выявил при этом каких-либо нарушений в подоцитах и ГБМ, указывая на наличие более тонких изменений гликокаликса эндотелиальных клеток [27]. Авторы связывают зафиксированную ПУ с образованием АФК, в результате чего происходило повреждение главным образом зарядной селективности КФБ. Не исключено, что в этих условиях повышенное образование АФК является результатом высвобождения при ишемии в кровотоке ксантиноксидазы, что и ведет к деградации ГС [94].

Сложна и запутанна роль сосудистого эндотелиального фактора роста (VEGF или VEGF-A) в развитии заболеваний, сопровождающихся ПУ. Этот фактор, объединяющий 5 членов семейства VEGF, принадлежащих к суперсемейству тромбоцитарного фактора роста (PDGF)/VEGF, в полной мере оправдывает свое сравнение с двуликим Янусом. С одной стороны, этот фактор обеспечивает стабильность эндотелия и физиологический ангиогенез, с другой стороны – играет ведущую роль в патологи-

ческом ангиогенезе и проявляет свойства провоспалительного цитокина [95]. Сегодня установлено, что в почках VEGF продуцируется в основном подоцитами, осуществляя их аутокринную регуляцию, и паракринным путем воздействует на функциональную активность ГБМ и эндотелиальных клеток. Очевидно, происходит взаимодействие представителей семейства VEGF с локализованными в эндотелии рецепторами, в основном VEGF-1 (Flt-1) и VEGF-2 (Flk-1/KDR) или их циркулирующими растворимыми аналогами. Имеющиеся пока немногочисленные сведения заставляют предположить, что: 1. Указанная система эндотелиального фактора роста играет важную роль в возникновении ПУ при ряде заболеваний и 2. По-видимому, роль этой системы во многом определяется возникновением дисбаланса во взаимоотношениях лиганда и соответствующих рецепторов [4, 28, 96, 97]. В классическом исследовании V. Eremina и соавт. [98] показали, что для нормальной деятельности КФБ необходима регуляция выработки VEGF как в ходе антенатального развития, так и в процессе функционирования зрелой почки. Так, гомозиготная делеция VEGF-A в клубочках приводила к перинатальной летальности мышей в результате исчезновения фенестр и развившегося эндотелиоза [98]. В другой работе подобные изменения, развившиеся в развитии эндотелиоза и ПУ у мышей, возникали в результате применения анти-VEGF-A антител и растворимого рецептора Flt-1, нейтрализующего, по-видимому, ангиогенную функцию VEGF-A [99]. С другой стороны, было показано, что сверх-экспрессия подоцит-специфического VEGF-A₁₆₄, превалирующей изоформы VEGF-A в почке, вызывает у мышей глобальный коллапс КФБ, повреждение эндотелиальных клеток и массивную ПУ [98]. Сходные результаты были получены и на других экспериментальных моделях НС [100, 101]. В клинике измененная экспрессия VEGF-A была обнаружена у пациентов с ПЭ [46, 47, 48], ДН [19, 102–104], ФСГС [105]. При этом исчерпывающих доказательств связи ПУ при НС с экспрессией VEGF пока не представлено. Существует, например, мнение, что повышение уровня VEGF-A при ДН является ответом поврежденных гипоксией клубочков, представляя собой вторичный феномен [97]. Кроме того, довольно часто возникают противоречия между результатами, наблюдаемыми в клинике и полученными на экспериментальных моделях. Так, на моделях СД у крыс и мышей на ранних стадиях ДН, как правило, определяется рост экспрессии VEGF, а его ингибирование приводит к уменьшению ПУ и ослаблению клубочкового повреждения [106–108]. В то же

время у больных этот факт удастся зафиксировать далеко не всегда. Более того, некоторыми авторами регистрируется обратная корреляция между уровнем почечной экспрессии VEGF и ПУ [109]. Не исключено, что такое разночтение обусловлено тем, что на ранних стадиях ДН в условиях моделирования на животных наблюдается развитие неангиогенеза, что проявляется увеличением экспрессии VEGF. У людей же на более поздних стадиях развития болезни уже имеет место потеря части подоцитов, что обуславливает уменьшение количества сосудов и развитие фиброза [104]. Наконец, появилось предположение о возможном нарушении баланса между экспрессией VEGF и чувствительных к нему рецепторов. Так, у детей с идиопатическим НС с помощью иммуногистохимического анализа показано, что сверхэкспрессия VEGF-C сопровождалась снижением количества рецепторов VEGFR-2, что авторы расценивают как весьма неблагоприятный прогноз течения заболевания [105].

Клубочковая базальная мембрана

Роль ГБМ в обеспечении селективной проницаемости КФБ до сих пор является дискуссионной и вызывает повышенный интерес. За последние десятилетия несколько раз возникали колебания в оценке значения ГБМ: от главного фактора, обеспечивающего процесс клубочковой проницаемости, до полного отрицания этой роли [3]. Особых возражений по поводу участия ГБМ в создании клубочковой гидравлической резистентности, т. е. препятствия току жидкости, не возникало [110]. Что же касается селективной проницаемости, дело обстоит гораздо сложнее. Например, использование в экспериментах *in vitro* инертного зонда фикоλλα и его отрицательно заряженного аналога фиколла сульфата не показало различий в проницаемости ГБМ, что заставило усомниться в обеспечении зарядной селективности ГБМ [111]. Возникли также сомнения и относительно участия ГБМ в процессе размерной селективности. Выяснилось, например, что утолщение ГБМ далеко не всегда увеличивает коэффициент просеивания для альбумина. И наоборот, при мембранной нефропатии, характеризующейся истонченной ГБМ, альбуминурия обычно не наблюдается [112]. И все же достижения последних 10–15 лет, касающиеся генетических исследований и выяснения роли гепарансульфата протеогликана ГБМ, заставляют вновь отнестись к базальным мембранам почечных клубочков как к существенному компоненту КФБ, влияющему на селективную белковую проницаемость.

В 1963 году M. Pierson и соавт. описали двух пациентов из одной семьи с синдромом микроприи (врожденное уменьшение величины зрачков),

тяжелым НС и ранней терминальной почечной недостаточностью, что привело их к смерти через 2 недели после рождения [113]. Заболевание получило название Синдром Пирсона (СП). И лишь в 2004 году картирование по гомозиготности членов ряда семей, страдающих этим синдромом, позволило выявить аутомно-рецессивные мутации в LAMB2, гене, кодирующем ламинин $\beta 2$ [114]. Сегодня известно, что степень тяжести СП определяется видом мутации и уровнем экспрессии мутированного белка: от снижения уровня до полного отсутствия ламинина-521 (LM-521) в ГБМ. Это приводит к развитию дефекта в способности ГБМ препятствовать прохождению альбумина из плазмы крови в Боуменовское пространство, а также к нарушению взаимодействия структурных элементов ГБМ с другими компонентами КФБ [115, 116]. Эти выводы были подтверждены на трансгенных мышах, лишенных LAMB2 [117, 118]. Важно подчеркнуть, что в одной из приведенных работ было показано, что отмеченные изменения у однедельных мышей возникали на фоне неизменных НО подоцитов и ЩД, что указывает на существенную роль ГБМ в обеспечении селективной проницаемости КФБ [117].

Вторым заболеванием, обусловленным генными мутациями белков ГБМ, является синдром Альпорта (СА). Это редкое генетически детерминированное заболевание возникает в результате мутаций в генах COL4A3, COL4A4 или COL4A5, которые кодируют сеть коллагена IV типа ГБМ. Заболевание чаще поражает лиц мужского пола и характеризуется появлением рецидивирующей гематурии, часто сопровождаемой нейросенсорной глухотой и расстройством зрения с последующим развитием терминальной почечной недостаточности во 2–3 десятилетиях жизни [6]. Как и при СП, тяжесть СА в значительной степени определяется видом возможной мутации и типом наследования [17]. Отмеченные выше генные мутации нарушают нормальное сообщество коллагеновой сети, вызывая вместо $\alpha 3$, $\alpha 4$ и $\alpha 5$ образование менее значимых $\alpha 1$, $\alpha 1$ и $\alpha 2$ цепей коллагена IV типа, утолщение и расщепление ГБМ, что в конечном итоге приводит к развитию ПУ [64]. Обычно ПУ присоединяется на более поздних стадиях заболевания. Позднее появление ПУ, по мнению ряда исследователей, говорит о том, что коллаген IV типа не так важен для поддержания проницаемости КФБ [116]. И все же, эксперименты на мышинной модели СА показали, что у этих животных ГБМ является более проницаемой для ферритина, использованного в качестве индикатора, чем ГБМ здоровых мышей [119]. Это указывает на значи-

мость коллагена IV типа для функционирования ГБМ. Следует также отметить возможную причину позднего появления ПУ при СА. Не исключено, что это обусловлено тем, что раннее повышение уровня профильтрованного альбумина может маскироваться его повышенной реабсорбцией клетками проксимальных канальцев почек [116].

Нельзя не остановиться на значимости сердцевидного белка гликокаликса агрина, ковалентно связанного с сульфатированными цепями ГС и во многом определяющего заряд-зависимую проницаемость ГБМ. С одной стороны, еще в экспериментах *in vitro* было показано, что после расщепления ГС с помощью бактериальной гепариназы была зафиксирована повышенная проницаемость ГБМ для отрицательно заряженных молекул [120]. А при внутривенном введении моноклональных антител, созданных против ГС ГБМ, у крыс возникала ПУ [121]. Факт потери ГС ГБМ с последующим развитием ПУ был зарегистрирован при моделировании ряда заболеваний, сопровождающихся НС [67, 68, 122–125]. Согласно клиническим наблюдениям, достоверное уменьшение ГС ГБМ было продемонстрировано при таких протеинурических заболеваниях, как ДН, волчаночный нефрит, БМИ и МН [63, 126]. С другой стороны, стали возникать сомнения относительно первичной роли ГС в обеспечении заряд-зависимой проницаемости ГБМ. Появились наблюдения, касающиеся ранней ДН у человека и экспериментальных животных, которые показали повышение экскреции альбумина с мочой без структурных изменений в клубочковой экспрессии ГС [127]. Не было зарегистрировано альбуминурии у крыс на фоне деградации ГС с помощью гепариназы I [128]. Наконец, было показано, что у нокаутных по подоцит-специфическому агрину мышей, не экспрессирующих ГС в ГБМ, не наблюдали изменений клубочковой проницаемости [129]. Не исключено, что снижение ГС в ГБМ при клубочковых заболеваниях может быть скорее следствием, а не причиной ПУ. Кроме того, следует отметить появившуюся недавно альтернативную версию возможной роли ГС ГБМ в патогенезе ряда протеинурических заболеваний. Выяснилось, например, что потеря ГС ГБМ может нарушить локальную регуляцию комплемента, активация которого по альтернативному пути обуславливает развитие повреждения клубочка при таких иммунокомплексных повреждениях почек, как МН и волчаночный нефрит [64,130]. Так что следует согласиться с мнением ряда исследователей, согласно которому в этом вопросе точку ставить рано, и проблема нуждается в дальнейшем изучении [63].

Подоциты

Давно и справедливо считается, что нарушение структуры и функции подоцитов вносит определенный вклад в механизмы возникновения ПУ. Этому во многом способствовали достижения современной генетики. В 1998 году М. Kestila и соавт. открыли генетическую причину НС финского типа [131]. В 2007 году В.Г. Hinkes и соавт. определили, что мутации в генах NPHS1, NPHS2, WT1, LAMB2 являются причиной 2/3 случаев НС первого года жизни [132]. Эти открытия показали необходимость тщательного генетического анализа причин возникновения значительной части случаев НС. Они позволили оценить значимость динамики цитоскелета, структурную пластичность подоцитов, функции их лизосом и митохондрий, а также процессы внутри- и межклеточного сигналинга, от чего в значительной степени зависит проницаемость КФБ. Выяснилось, что особое место занимают генные мутации белков ЩД.

Нефрин

Трансмембранный белок нефрин необходим для поддержания нормальной структуры ЩД. Внутри подоцита нефрин выполняет также функцию сигнальной молекулы. Кроме того, совместно с CD2AP, другим белком ЩД, нефрин соединяется с p85 регуляторной единицей PI3K, посредством этого стимулируя АКТ-путь сигналинга, контролирующей рост, миграцию и выживание подоцитов [14, 16]. Неудивительно поэтому, что нарушения экспрессии этого белка чреваты развитием весьма серьезных проблем. Мутации гена NPHS1, кодирующего нефрин, были первыми генными нарушениями, определяющими возникновение НС финского типа, что явилось революционным событием в понимании этиологии такого заболевания, как врожденный ФСГС [118, 131]. Сегодня идентифицировано более 175 различных мутаций гена NPHS1. Финские дети имеют 2 наиболее частые мутации, определяющие более 90 % случаев возникновения этого заболевания: Fin-major в экзоне 2 и Fin-minor в экзоне 26. Обе мутации ведут к образованию усеченного белка, неспособного экспрессироваться на поверхности подоцитов. Диагноз болезни ставится внутриутробно с помощью амниоцентеза на 16–18 неделях беременности. Тяжелая ПУ возникает уже в неонатальный период. Заболевание характеризуется быстро прогрессирующим НС с летальным исходом в течение первых 2 лет жизни. Основным морфологическим признаком, выявляемым с помощью электронной микроскопии, является диффузное слияние НО. Кроме того, мутации NPHS1 идентифицированы при БМИ [5, 6, 16, 17, 133,

134]. Близкие результаты были получены на экспериментальной модели НС у крыс [135–137].

Пододцин

После обнаружения гена, кодирующего этот, второй по функциональной значимости, мембранный белок (NPHS2), было идентифицировано более 115 разнообразных патологических мутаций, на долю которых приходится 45–55 % случаев семейного НС [5, 13, 16, 132, 133]. Возникновение, течение и исход заболевания в значительной мере определяются видом унаследованной мутации гена NPHS2. Чаще всего мутация этого гена вызывает аутосомно-рецессивную стероид-устойчивую форму ФСГС, а также БМИ. Заболевание протекает более мягко, чем НС финского типа с появлением ПУ через несколько месяцев, а то и лет после рождения [6]. Мутации NPHS2 нередко оказывают неблагоприятное влияние на интегративность функционирования ЩД и КФБ в целом. Так, подвергнутый мутациям пододцин может вызывать нарушение рекрутирования нефрина к плазматической мембране подоцита, что сопоставимо с недостатком нефрина в ЩД и оказывает влияние на процессы внутриклеточного сигнализирования, индуцируемые нефрином [14]. Кроме того, пододцин, являясь членом стоматинового семейства белков, локализован в липидных рафтах, представляющих собой микродомены в плазматической мембране НО подоцитов, обогащенные сфинголипидами и холестерином. Пододцин обеспечивает функциональное и морфологическое связывание этих липидных рафтов с сигнальными протеинами, такими как нефрин и Trсr6. Поэтому мутации гена NPHS2 приводят к нарушениям механосенсорной основы для регулирования актинового цитоскелета подоцитов [16, 133]. Появились сведения о сочетанных мутациях, одновременно затрагивающих гены, кодирующие несколько белков ЩД подоцитов, в том числе нефрин и пододцин, что приводит к развитию клубочковой болезни [5, 14, 139].

CD2-связанный белок

Этот адапторный скаффолд-протеин играет в подоцитах важную интегративную роль, связывая белки ЩД с белковым филаментом цитоскелета актином и актин-связывающим белком синаптоподином. Эта связь, кроме цитоскелетного ремоделирования, обуславливает процессы клеточного сигналинга через R3K, выживания и апоптоза [14, 17, 118]. На сегодняшний день у человека выявлено лишь несколько гетерозиготных и одна гомозиготная мутации гена CD2AP, обуславливающих возникновение фенотипа ФСГС [140–142]. В то же время нокаутные по CD2AP мыши погибали от почечной недостаточности в возрасте

6–7 недель, но уже к однонедельному возрасту фиксировалось увеличение размеров клубочков и гиперцеллюлярность, а электронная микроскопия показала обширное сглаживание НО подоцитов [143]. А мыши с гетерозиготной мутацией CD2AP хотя и не давали ПУ, проявили повышенную восприимчивость к повреждению иммунными комплексами и нефротоксическими антителами [140].

Альфа-актинин-4

ACTN4 представляет собой актин-связывающий белок, играющий важную роль в обеспечении целостности структуры цитоскелета подоцита и клеточной адгезии, повышенной активности ионных каналов, сигнальной трансдукции, апоптоза и выживаемости клеток [17]. Мутации ACTN4 относительно редки, обуславливая лишь около 4 % случаев ФСГС [139, 144]. До недавнего времени было известно около 10 мутаций ACTN4. Большинство из них выявлено в семьях с аутосомно-доминантной формой ФСГС, которая характеризуется медленно прогрессирующим уровнем ПУ и почечной недостаточностью [6]. Обнаруженные миссенсные мутации, как правило, являются мутациями с усилением функции. Усиление активности ACTN4 приводит к увеличению связывания филаментов актина, сглаживанию НО подоцитов и развитию ФСГС. Морфологически фиксируются сегментарный склероз, пучковая адгезия отдельных клубочков, канальцевая дилатация, расщепление мезангиального матрикса, вакуолизация и слияние НО подоцитов [145, 146]. Были зарегистрированы также и мутации ACTN4 с потерей функции, вызывая картину спорадического ФСГС, БМИ и IgA-нефропатии. Кроме того, показано, что мутантные формы ACTN4 способны усиливать стресс эндоплазматического ретикулума и апоптоз, что усугубляет течение почечной патологии [16, 17]. Приведенные клиничко-морфологические данные согласуются с рядом экспериментальных исследований. Так, у ACTN4-трансгенных мышей было обнаружено тяжелое гломерулярное заболевание с признаками ФСГС [147–149].

Миозин I E

Ген MYO1E кодирует белок, являющийся членом актин-зависимых двигательных протеинов. Его N-терминальный конец имеет актин-связывающий домен и АТФазу. Связываясь с актином подоцитов, MYO1E индуцирует гидролиз АТФ в АДФ, обеспечивая конформационное изменение, что обуславливает стимулирование движения актиновых филаментов [150]. Кроме того, посредством взаимодействия с белком ZO1 MYO1E способствует связыванию актинового цитоскелета с компонентами ЩД. Это позволяет указанному белку играть важную роль в организации актиновых филамен-

тов вдоль межклеточных контактов подоцитов [16, 150]. Не так давно были идентифицированы первые мутации гена MYO1E, ассоциированные с возникающим в детском возрасте аутосомно-рецессивным ФСГС [151]. Мутантные белки MYO1E оказались неспособны организовать полноценные межклеточные филаментные контакты, а в экспериментах *in vitro* нокдаун MYO1E вел к нарушенной адгезии подоцитов и способствовал их отслоению от ГБМ [150, 152]. Таким образом, по всей вероятности, мутации MYO1E воздействуют как на комплексную структуру актинового цитоскелета, так и на организацию межклеточных контактов, что ведет к повреждению и потере подоцитов [16].

Транспортный рецептор белка катионного канала 6

Установлено, что цитоскелетная динамика и структурная пластичность подоцитов, кроме белково-липидного взаимодействия у ЩД и эндодцитоза, в значительной мере зависит от кальциевого сигнализирования. В подоцитах вход Ca^{2+} реализуется с помощью ионных каналов Trpc5 и Trpc6. Эти каналы открываются в ответ на истощение Ca^{2+} во внутриклеточных хранилищах или в ответ на стимулирующее воздействие ангиотензина II (АП) через регулирование Rho ГТФаз Rac1 и RhoA [4]. Trpc6 локализован в клеточном теле подоцитов, на основных отростках и в тесной близости к ЩД. Выяснено, что этот канал взаимодействует с нефрином и подоцином, подтверждая тесное сцепление кальциевого транспорта с белковым комплексом ЩД. Кроме того, Trpc6 обильно экспрессирован в мезангиальных клетках. При ДН контрактильная функция клеток мезангиума нарушается, что, по-видимому, обусловлено сниженным входом Ca^{2+} . Показано, что высокая глюкоза подавляет функционирование канала Trpc6, что может вносить вклад в нарушенный транспорт Ca^{2+} в мезангиальных клетках при СД [153]. Мутации Trpc6 были выявлены в семьях с аутосомно-доминантной формой ФСГС [154, 155]. Они являются активирующими мутациями и приводят к резкому увеличению входа Ca^{2+} в клетки. Последствия этого пока окончательно не выяснены. Существует лишь предположение, что усиленный вход Ca^{2+} через Trpc6 влияет на процесс механочувствительности подоцитов. Предполагается, что подоциты, сверхэкспрессирующие Trpc6, переполняются ионами Ca^{2+} , что ведет к подавлению экспрессии нефрина в ЩД и синаптоподина в цитоскелете. Кроме того, не исключено, что это обуславливает стимулирование активности RhoA, что, в свою очередь, вызывает нарушение структуры F-актина и сглаживание НО

подоцитов, обуславливает потерю подоцитов путем апоптоза или их отслоения и обеспечивает развитие ПУ [156].

Фосфолипаза C эпсилон

PLCE1 принадлежит к семейству фосфолипазы C (PLC), вовлеченному в процесс внутриклеточного сигналлинга. В подоцитах PLCE1 играет существенную роль в регулировании высвобождения Ca^{2+} из внутриклеточных хранилищ посредством активирующего воздействия на фосфатидил-инозитольный каскад, как и входа Ca^{2+} внутрь клетки через катионные каналы, подобные каналам Trpc [14]. В почке экспрессия PLCE1 выявлена в теле и НО подоцитов и, по-видимому, вовлечена в развитие раннего НС с быстрым прогрессированием почечной недостаточности [157]. Гистопатологические исследования показывают, что различные мутации гена PLCE1 обуславливают снижение экспрессии нефрина и морфологическую картину ФСГС или диффузного мезангиального склероза [157, 158]. Клинические наблюдения нашли подтверждение в эксперименте. В опытах с использованием аквариумной рыбки Данио рерио, классического модельного организма для исследования биологии развития, обнаружено, что нокдаун ортолога PLCE1 приводил к повышению проницаемости клубочков эмбрионов пресноводных рыб [157].

Инвертированный формин-2

INF2 относится к подсемейству актин-регулирующих белков (mDia), которые служат эффекторами для малых ГТФазных протеинов Rho. RhoA, Cdc42 и Rac1, принадлежащих к этим белкам, регулируют актиновый цитоскелет, модулируют подвижность и полярность клубочкового эпителия, клеточный цикл и транскрипцию подоцитов [13, 16]. Нормальное функционирование подоцитов в значительной степени определяется тонким балансом указанных ГТФаз. Показано, например, что избыточная активация RhoA приводит к повреждению подоцитов и вызывает у мышей почечное повреждение по типу ФСГС [159, 160]. Так что, сдерживая активность RhoA, INF2, по сути, исполняет роль тонкого настройщика системы, потеря которого разрывает актиновую сеть в культивируемых подоцитах [161]. Сегодня установлено, что мутации INF2 редко возникают спорадически и составляют 9–17% случаев семейного ФСГС [162–165].

Ингибитор 1 Rho-ГТФ-диссоциации

Этот белок (ARHGDIА) модулирует связывание ГДФ/ГТФ с Rho ГТФазами, действуя как переключатель, определяющий пропорцию связывания этих ГТФаз с неактивной (ГДФ) или активной (ГТФ)

формами циклического нуклеотида. Показано, что в культивируемых подоцитах ARHGDIA, связываясь с RhoA, Cdc42 и Ras, ингибирует клеточную миграцию. По-видимому, экспрессия мутантного белка ведет к повышению активности указанных ГТФаз [166]. Первая активирующая мутация гена ARHGDIA была идентифицирована приведенными авторами у двух младенцев одной семьи в виде стероид-резистентного НС. Таким образом, приведенные данные относительно мутаций INF2 и ARHGDIA показывают необходимость тонкой регуляции актинового цитоскелета для поддержания нормального функционирования подоцитов [13, 16].

Белок опухоли Вильмса

WT1 является фактором транскрипции, контролирующим экспрессию генов, участвующих в пролиферации, дифференцировке, апоптозе. Экспрессируясь в подоцитах клубочков эмбриональной почки, WT1 необходим для раннего развития почки и гонад [17]. Функция белка в зрелых подоцитах до конца не выяснена. Однако существует предположение, согласно которому сохраняется его влияние на дифференцировку этих клеток. По крайней мере обнаружено, что у мышей со сниженным уровнем WT1 снижена экспрессия генов, кодирующих нефрин и подокаликсин [16]. Мутации гена WT1 обуславливают развитие двух в значительной степени пересекающихся синдромов, характеризующихся стероид-резистентным НС: Дениса-Драша и Фрайзера. Возникновение того или иного синдрома, по-видимому, зависит от локализации мутации. Гомозиготные миссенсные мутации в экзонах 8 и 9, кодирующих домены 2 и 3 цинкового пальца, ассоциированы с синдромом Дениса-Драша, который наряду со стероид-резистентным НС и диффузным мезангиальным склерозом характеризуется гермафродитизмом и частым возникновением опухоли Вильмса. В результате описанных мутаций образуется усеченный белок, который действует как доминантный негативный супрессор обычного WT1, что и обуславливает раннее развитие синдрома [167]. Гомозиготные мутации, приводящие к развитию синдрома Фрайзера, возникают как результат сплайсинга интрона 9 и проявляются ХУ-псевдогермафродитизмом, высоким риском гонадобластомы и морфологической картиной ФСГС [6, 13, 14, 16, 17, 139, 168].

Завершая обзор, отметим, что разнообразные повреждения каждого из компонентов КФБ, приводят к нарушениям его размерной и зарядной селективной проницаемости, что обуславливает развитие ПУ при заболеваниях, сопровождающихся НС. Для эффективного воздействия и пред-

упреждения потерь белка с мочой важно определить причину, место и патофизиологические механизмы этих нарушений.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК REFERENCES

1. Тареева ИЕ, Полянцева ЛР. Протеинурия и нефротический синдром. В: Тареева ИЕ, ред. *Нефрология. Руководство для врачей*. Медицина, М., 2000; 145–150 [Tareeva IE, Polyantseva LR. Proteinuria i nefroticheskij sindrom. V: Tareeva IE, red. *Nefrologija. Rukovodstvo dlya vrachej*. Meditsina, M., 2000; 145–150 (In Russ.)]
2. Сахаров ИВ, Сукало АВ, Черствый ЕД. Экспрессия подокаликсина в клубочках почки при нефротическом синдроме у детей. *Здравоохранение (Минск)* 2011; (3): 4–8 [Sakharov IV, Sukalo AV, Tcherstvij ED. Ekspressija podokaliksina v klubochkakh pochki pri nefroticheskom syndrome u detej. *Zdravookhranenie (Minsk)* 2011; (3): 4–8 (In Russ.)]
3. Haraldsson B, Nystrom J, Deen WM. Properties of the glomerular barrier and mechanisms of proteinuria. *Physiol Rev* 2008; 88 (2): 451–487. Doi:10.1152/physrev.00055.2006
4. Scott RP, Quaggin SE. The cell biology of renal filtration. *J Cell Biol* 2015; 209 (2): 199–210. Doi: 10.1083/jcb.201410017
5. Петросян ЭК. Подоцит: строение и роль в развитии нефротического синдрома. *Нефрология и диализ* 2006; 8 (2): 112–121 [Petrosyan EK. Podotsit: stroenie i rol v razvitii nefroticheskogo syndroma. *Nefrologija i dializ* 2006; 8 (2): 112–121 (In Russ.)]
6. Грене ГИ, Кисс Е. Нефротический синдром: гистопатологическая дифференциальная диагностика. Часть 1: определение, классификация, патофизиология, генетические формы. *Нефрология* 2007; 11(2): 88–93 [Grene GI, Kiss E. Nefroticheskij sindrom: gistopatologicheskaja differentsial'naja diagnostika. Chast 1: opredelenie, klassifikatsija, patofiziologija, geneticheskie formy. *Nefrologija* 2007; 11 (2): 88–93 (In Russ.)]
7. Серов ВВ. Функциональная морфология почек. В: Тареева ИЕ, ред. *Нефрология. Руководство для врачей*. Медицина, М., 2000; 145–150 [Sеров ВВ. Funktsional'naja morfologija pochek. V: Tareeva IE, red. *Nefrologija. Rukovodstvo dlya vrachej*. Meditsina, M., 2000; 145–150 (In Russ.)]
8. Rostgaard J, Qvortrup K. Sieve plugs in fenestrae of glomerular capillaries-site of filtration barrier? *Cell Tissues Organs (Print)* 2002; 170: 132–138. Doi: 10.1159/000046186
9. Deen WM. What determines glomerular capillary permeability? *J Clin Invest* 2004; 114 (10): 1412–1414. Doi: 10.1172/JCI23577
10. Jeansson M, Haraldsson B. Morphological and functional evidence for an important role of the endothelial cell glycocalyx in the glomerular barrier. *Am J Physiol Renal Physiol* 2006; 290: F111–F116. Doi: 10.1152/ajprenal.00173.2005
11. Curry FE, Adamson RH. Endothelial glycocalyx: permeability barrier and mechanosensor. *Ann Biomed Eng* 2012; 40: 828–839. Doi: 10.1007/s10439-011-0429-8
12. Lennon R, Byron A, Humphries JD et al. Global analysis reveals the complexity of the human glomerular extracellular matrix. *J Am Soc Nephrol* 2014; 25: 939–951. Doi: 10.1681/ASN.2013030233
13. Мельник АА. Фокально-сегментарный гломерулосклероз: генетический анализ и целевая терапия. *Почки* 2018; 7 (1): 35–49. [Mel'nik AA. Fokal'no-segmentarnij glomeruloskleroz: geneticheskij analiz i tselevaja terapija (In Russ.)]. Doi: 10.22141/2307-1257.7.1.2018.122218
14. Lowik MM, Groenen PJ, Levchenko EN et al. Molecular genetic analysis of podocyte genes in focal segmental glomerulosclerosis – a review. *Eur J Pediatr* 2009; 168: 1291–1304. Doi: 10.1007/s00431-009-1017-x
15. Neal CR, Muston PR, Njegovan D et al. Glomerular filtration into the subpodocyte space is highly restricted under physiological perfusion conditions. *Am J Physiol Renal Physiol* 2007; 293 (6): F1787–F1798. Doi: 10.1152/ajprenal.00157.2007
16. Akchurin O, Reidy KJ. Genetic causes of proteinuria and nephritic syndrome: Impact on podocyte pathobiology. *Pediatr Nephrol* 2014, Published online: 02 March 2014. Doi: 10.1007/s00467-014-2753-3
17. Жагожин ЕЖ. Генетически-детерминированные формы фокально-сегментарного гломерулосклероза.

Медицина и экология 2016; (1): 24–31 [Zhangozhin EZh. Geneticheski-determinirovannye formy fokal'no-segmentarnogo glomeruloskleroza. *Meditsina i ekologiya* 2016; (1): 24–31 (In Russ.)]

18. D'Agati V. Pathologic classification of focal segmental glomerulosclerosis. *Sem Nephrol* 2003; 23 (2): 117–134. Doi: 10.1053/snep.2003.50012

19. Бобкова ИН, Козловская ЛВ, Цыгин АН, Шилов ЕМ. Клинические рекомендации по диагностике и лечению фокально-сегментарного гломерулосклероза. *Нефрология* 2015; 19 (1): 78–85. [Bobkova IN, Kozlovskaya LV, Tsygin AN, Shilov EM. Clinical practice guideline for diagnostics and treatment of focal segmental glomerulosclerosis. *Nefrologiya* 2015; 19 (1): 78–85. (In Russ.)]

20. D'Agati VD, Fogo AB, Bruijn JA, Jennette JC. Pathologic classification of focal segmental glomerulosclerosis: a new working proposal. *Am J Kidney Dis* 2004; 43 (2): 368–382

21. Stoes ES, Joles JA, Chang PC et al. Impaired endothelial function in patients with nephrotic range proteinuria. *Kidney Int* 1995; 48 (2): 544–550

22. Sarin H. Physiologic upper limits of pore size of different blood capillary types and another perspective on the dual pore theory of microvascular permeability. *J Angiogenesis Res* 2010; 2: 14. Doi: 10.1186/2040-2384-2-14

23. Satchell SC, Braet F. Glomerular endothelial cell fenestrations: an integral component of the glomerular filtration barrier. *Am J Physiol Renal Physiol* 2009; 296 (5): F947–F956. Doi: 10.1152/ajprenal.90601.2008

24. Reitsma S, Slaaf DW, Vink H et al. The endothelial glycocalyx: composition, functions, and visualization. *Pflugers Arch* 2007; 454 (3): 345–359. Doi: 10.1007/s00424-007-0212-8

25. Garsen M, Rops AZWMM, Rabelink TJ et al. The role of heparanase and the endothelial glycocalyx in the development of proteinuria. *Nephrol Dial Transplant* 2014; 29: 49–55. Doi: 10.1093/ndt/gth10

26. Hjalmarsson C, Johansson BR, Haraldsson B. Electron microscopic evaluation of the endothelial surface layer of glomerular capillaries. *Microvasc Res* 2004; 67: 9–17. Doi: 10.1016/j.mvr.2003.10.001

27. Andersson M, Nilsson U, Hjalmarsson C et al. Mild renal ischemia-reperfusion reduces charge and size selectivity of the glomerular barrier. *Am J Physiol Renal Physiol* 2007; 292: F1802–F1809. Doi: 10.1152/ajprenal.00152.2006

28. Galvis-Ramirez MF, Quintana-Castillo JC, Bueno-Sanchez JC. Novel insights into the role of glycans in the pathophysiology of glomerular endotheliosis in preeclampsia. *Front Physiol* 2018; 9: Article 1470. 10.3389/fphys.2018.01470

29. Gelberg H, Healy L, Whiteley H et al. In vivo enzymatic removal of alpha 2-->6-linked sialic acid from the glomerular filtration barrier results in podocyte charge alteration and glomerular injury. *Lab Invest* 1996; 74 (5): 907–920

30. Jeansson M, Haraldsson B. Glomerular size and charge selectivity in the mouse after exposure to glucosaminoglycan-degrading enzymes. *Am Soc Nephrol* 2003; 14 (7): 1756–1765

31. Meuwese MC, Broekhuizen LN, Kuikhoven M et al. Endothelial surface layer degradation by chronic hyaluronidase infusion induces proteinuria in apolipoprotein E-deficient mice. *PLoS One* 2010; 5 (12): e14262. Doi: 10.1371/journal.pone.0014262

32. Dane MJ, van den Berg BM, Avramut MC et al. Glomerular endothelial surface layer acts as a barrier against albumin filtration. *Am J Pathol* 2013; 182 (5): 1532–1540. Doi: 10.1016/j.ajpath.2013.01.049

33. Jeansson B, Bjorck K, Tenstad O, Haraldsson B. Adriamycin alters glomerular endothelium to induce proteinuria. *J Am Soc Nephrol* 2009; 20: 114–122. Doi: 10.1681/ASN.2007111205

34. Friden V, Oveland E, Tenstad O et al. The glomerular endothelial cell coat is essential for glomerular filtration. *Kidney Int* 2011; 79 (12): 1322–1330. Doi: 10.1038/ki.2011.58

35. Salmon AH, Ferguson JK, Burford JL et al. Loss of the endothelial glycocalyx links albuminuria and vascular dysfunction. *J Am Soc Nephrol* 2012; 23: 1339–1350. Doi: 10.1681/ASN.2012010017

36. Salmon AH, Satchell SC. Endothelial glycocalyx dysfunction in disease: albuminuria and increased microvascular permeability. *J Pathol* 2012; 226 (4): 562–574. Doi: 10.1002/path.3964

37. Kuwabara A, Satoh M, Tomita N et al. Deterioration of glomerular endothelial surface layer induced by oxidative stress is

implicated in altered permeability of macromolecules in Zucker fatty rats. *Diabetologia* 2010; 53 (9): 2056–2065. Doi: 10.1007/s00125-010-1810-0

38. Haraldsson B, Nystrom J. The glomerular endothelium: new insights on function and structure. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2012; 21 (3): 258–263. Doi: 10.1097/MNH.0b013e3283522e7a

39. Nieuwdorp M, Mooij HL, Kroon J et al. Endothelial glycocalyx damage coincides with microalbuminuria in type 1 diabetes. *Diabetes* 2006; 55 (4): 1127–1132

40. Broekhuizen LN, Lemkes BA, Mooij HL et al. Effect of superoxide on endothelial glycocalyx and vascular permeability in patients with type 2 diabetes mellitus. *Diabetologia* 2010; 53 (12): 2646–2655. Doi: 10.1007/s00125-010-1910-x

41. Singh A, Friden V, Dasgupta I et al. High glucose causes dysfunction of the human glomerular endothelial glycocalyx. *Am J Physiol Renal Physiol* 2011; 300 (1): F40–F48. Doi: 10.1152/ajprenal.00103.2010

42. Toyoda M, Najafian B, Kim Y et al. Podocyte detachment and reduced glomerular capillary endothelial fenestration in human type 1 diabetic nephropathy. *Diabetes* 2007; 56 (8): 2155–2160. Doi: 10.2337/db07-0019

43. Persson F, Rossing P, Hoving P et al. Endothelial dysfunction and inflammation predict development of diabetic nephropathy in the irbesartan in patients with type 2 diabetes and microalbuminuria (IRMA2) study. *Scand J Clin Lab Invest* 2008; 68 (8): 731–738. Doi: 10.1080/00365510802187226

44. Daehn LS. Glomerular endothelial cell stress and cross-talk with podocyte in early diabetic kidney disease. *Front Med* 2018; 5: Article 76, published 23 March 2018. Doi: 10.3389/fmed.2018.00076

45. Ogino S. An electron microscopic study of the glomerular alterations of pure-preeclampsia. *Nihon Jinzo Gakkai Shi* 1999; 41(4): 413–429

46. Levine RJ, Maynard SE, Qian C et al. Circulating angiogenic factors and the risk of preeclampsia. *N Engl J Med* 2004; 350 (7): 672–683. Doi: 10.1056/NEJMoa031884

47. Karumanchi SA, Maynard SE, Stillman IE et al. Preeclampsia: a renal perspective. *Kidney Int* 2005; 67 (6): 2101–2113. Doi: 10.1111/j.1523-1755.2005.00316.x

48. Maynard SE, Venkatesha S, Thadhani R, Karumanchi SA. Soluble Fms-like tyrosine kinase 1 and endothelial dysfunction in the pathogenesis of preeclampsia. *Pediatr Res* 2005; 57 (5 Pt2): 1R–7R. Doi: 10.1203/01.PDR.0000159567.85157.B7

49. Levine RJ, Lam C, Qian C et al. Soluble endoglin and other circulating antiangiogenic factors in preeclampsia. *N Engl J Med* 2006; 355 (10): 992–1005. Doi: 10.1056/NEJMoa055352

50. Moran P, Baylis PH, Lindhelma MD, Davison JM. Glomerular ultrafiltration in normal and preeclamptic pregnancy. *J Am Soc Nephrol* 2003; 14: 648–652. Doi: 10.1097/01ASN.0000051724.66235.E0

51. Lafayette RA, Druzin M, Sibley R et al. Nature of glomerular dysfunction in pre-eclampsia. *Kidney Int* 1998; 54 (4): 1240–1249. Doi: 10.1046/j.1523-1755.1998.00097.x

52. Strevens H, Wide-Svensson D, Hansen A et al. Glomerular endotheliosis in normal pregnancy and pre-eclampsia. *BJOG* 2003; 110: 831–836. Doi: 10.1111/j.1471-0528.2003.02162.x

53. Naicker T, Randeree IG, Moodley J et al. Correlation between histological changes and loss of anionic charge of the glomerular basement membrane in early-onset pre-eclampsia. *Nephron* 1997; 75: 201–207. Doi: 10.1159/000189532

54. Taneda S, Honda K, Ohno M et al. Podocyte and endothelial injury in focal segmental glomerulosclerosis: an ultrastructural analysis. *Virchows Arch* 2015; 467: 449–458. Doi: 10.1007/s00428-015-1821-9

55. Leontini M. Mesangiolysis. *HIPPOKRATIA* 2003; 7: 147–151

56. Futrakul N, Butthep P, Futrakul P. Biomarkers of endothelial injury in local segmental glomerulosclerotic nephrosis. *Ren Fail* 2005; 27 (4): 393–395

57. Zhang Q, Zeng C, Fu Y et al. Biomarkers of endothelial dysfunction in patients with primary focal segmental glomerulosclerosis. *Nephrology (Carlton)* 2012; 17 (4): 338–345. Doi: 10.1111/j.1440-1797.2012.01575.x

58. Tkaczyk M, Czupryniak A, Owczaker D et al. Markers of endothelial dysfunction in children with idiopathic nephrotic syndrome. *Am J Nephrol* 2008; 28 (2): 197–202. Doi: 10.1159/000110088

59. Shouman M, Abdallah N, Tablawy El N, Rashed L. Bio-

chemical markers of endothelial dysfunction in pediatric nephrotic syndrome. *Arch Med Sci* 2009; 5: 415–421

60. Kitamura H, Shimizu A, Masuda Y et al. Apoptosis in glomerular endothelial cells during the development of glomerulosclerosis in the remnant-kidney model. *Exp Nephrol* 1998; 6 (4): 328–336

61. Song YR, You SJ, Lee YM et al. Activation of hypoxia-inducible factor attenuates renal injury in rat remnant kidney. *Nephrol Dial Transplant* 2010; 25 (1): 77–85. Doi: 10.1093/ndt/gfp454

62. Daehn I, Casalena G, Zhang T et al. Endothelial mitochondrial oxidative stress determines podocyte depletion in segmental glomerulosclerosis. *J Clin Invest* 2014; 124 (4): 1608–1621. Doi: 10.1172/JCI71195

63. van den Hoven MJ, Rops AL, Vlodavsky I et al. Heparanase in glomerular diseases. *Kidney Int* 2007; 72 (5): 543–548. Doi: 10.1038/sj.ki.5002337

64. Borza DB. Glomerular basement membrane heparan sulfate in health and disease: a regulator of local complement activation. *Matrix Biol* 2017; 57–58: 299–310. Doi: 10.1016/j.matbio.2016.09.002

65. Goldsmit O, Zcharia E, Cohen M et al. Heparanase mediates cell adhesion independent of its enzymatic activity. *FASEB J* 2003; 17 (9): 1015–1025. Doi: 10.1096/fj.02-0773com

66. Levidiotis V, Kanellis J, Ierino FL et al. Increased expression of heparanase in puromycin aminonucleoside nephrosis. *Kidney Int* 2001; 60 (4): 1287–1296. Doi: 10.1046/j.1523-1755.2001.00934.x

67. van Bruggen MC, Kramers K, Hylkema MN et al. Decrease of heparan sulfate staining in the glomerular basement membrane in murine lupus nephritis. *Am J Pathol* 1995; 146 (3): 753–763

68. Levidiotis V, Freeman C, Tikellis C et al. Heparanase is involved in the pathogenesis of proteinuria as a result of glomerulonephritis. *J Am Soc Nephrol* 2004; 15 (1): 68–78. Doi: 10.1097/01.ASN.0000103229.25389.40

69. Kramer A, van den Hoven M, Rops A et al. Induction of glomerular heparanase expression in rats with adriamycin nephropathy is regulated by reactive oxygen species and the renin-angiotensin system. *J Am Soc Nephrol* 2006; 17 (9): 2513–2520. Doi: 10.1681/ASN.2006020184

70. van den Hoven MJ, Rops AL, Bakker MA et al. Increased expression of heparanase in overt diabetic nephropathy. *Kidney Int* 2006; 79 (12): 2100–2108. Doi: 10.1038/sj.ki.5001985

71. Rops AL, van den Hoven MJ, Bakker MA et al. Expression of glomerular heparan sulphate domains in murine and human lupus nephritis. *Nephrol Dial Transplant* 2007; 22 (7): 1891–1902. Doi: 10.1093/ndt/gfm194

72. Garsen M, Rops AL, Dijkman H et al. Cathepsin L is crucial for the development of early experimental diabetic nephropathy. *Kidney Int* 2016; 90 (5): 1012–1022. Doi: 10.1016/j.kint.2016.06.035

73. Gil N, Goldberg R, Neuman T et al. Heparanase is essential for the development of diabetic nephropathy in mice. *Diabetes* 2012; 61 (1): 208–216. Doi: 10.2337/db11-1024

74. Wijnhoven TJ, Lensen JF, Rops AL et al. Aberrant heparan sulfate profile in the human diabetic kidney offers new clues for therapeutic glycomimetics. *Am J Kidney Dis* 2006; 48 (2): 250–261. Doi: 10.1053/j.ajkd.2006.05.003

75. Wijnhoven TJ, van den Hoven MJ, Ding H et al. Heparanase induces a different loss of heparan sulphate domains in overt diabetic nephropathy. *Diabetologia* 2008; 51 (2): 372–382. Doi: 10.1007/s00125-007-0879-6

76. Holt RC, Webb NJ, Ralph S et al. Heparanase activity is dysregulated in children with steroid-sensitive nephritic syndrome. *Kidney Int* 2005; 67 (1): 122–129. Doi: 10.1111/j.1523-1755.2005.00062.x

77. Rops AL, van den Hoven MJ, Veldman BA et al. Urinary heparanase activity in patients with type 1 and 2 diabetes. *Nephrol Dial Transplant* 2012; 27 (7): 2853–2861. Doi: 10.1093/ndt/gfr732

78. Singh A, Satchell SC, Neal CR et al. Glomerular endothelial glycocalyx constitutes a barrier to protein permeability. *J Am Soc Nephrol* 2007; 18 (11): 2885–2893. Doi: 10.1681/ASN.2007010119

79. Jin H, Zhou S. The functions of heparanase in human diseases. *Mini Rev Med Chem* 2007; 17:541–548. Doi: 10.2174/1389557516666161101143643

80. Levidiotis V, Freeman C, Punler M et al. A synthetic heparanase inhibitor reduces proteinuria in passive Heymann nephritis. *J Am Soc Nephrol* 2004; 15 (11): 2882–2892. Doi: 10.1097/01.ASN.0000142426.55612.6D

81. Raats CJL, van den Born J, Berden JHM. Glomerular heparan

sulfate alterations: Mechanisms and relevance for proteinuria. *Kidney Int* 2000; 57 (2): 385–400. Doi: 10.1046/j.1523-1755.2000.00858.x

82. Singh A, Ramnath RD, Foster RR et al. Reactive oxygen species modulate the barrier function of the human glomerular endothelial glycocalyx. *PLoS One* 2013; 8 (2): e55852. Doi: 10.1371/journal.pone.0055852

83. Forbes JM, Coughlan MT, Cooper ME. Oxidative stress as a major culprit in kidney disease in diabetes. *Diabetes* 2008; 57 (6): 1446–1454. Doi: 10.2337/db08-0057

84. Raats CJL, Bakker MAH, van den Born J, Berden JHM. Hydroxyl radicals depolymerize glomerular heparin sulfate *in vitro* and in experimental nephritic syndrome. *J Biol Chem* 1997; 272 (42): 26734–26741

85. Rops AL, van der Vlag, Jensen JF et al. Heparan sulfate proteoglycans in glomerular inflammation. *Kidney Int* 2004; 65 (3): 768–785. Doi: 10.1111/j.1523-1755.2004.00451.x

86. Klebanoff SJ, Kinsella MG, Wight TN. Degradation of endothelial cell matrix heparan sulfate proteoglycan by elastase and the myeloperoxidase-H₂O₂-chloride system. *Am J Pathol* 1993; 143 (3): 907–917

87. Panasyuk K, Frati E, Ribault D, Mitrovic D. Effect of reactive oxygen species on the biosynthesis and structure of newly synthesized proteoglycans. *Free Radic Biol Med* 1994; 16 (2): 157–167

88. Moseley R, Waddington R, Evans P et al. The chemical modification of glycosaminoglycan structure by oxygen-derived species *in vitro*. *Biochim Biophys Acta* 1995; 1244 (2–3): 245–252

89. Edge AS, Spiro RG. A specific structural alteration in the heparin sulphate of human glomerular basement membrane in diabetes. *Diabetologia* 2000; 43 (8): 1056–1059. Doi: 10.1007/s001250051489

90. Lowik MM, Hol FA, Steenbergen EJ et al. Mitochondrial tRNA^{Leu} (UUR) mutation in a patient with steroid-resistant nephrotic syndrome and focal segmental glomerulosclerosis. *Nephrol Dial Transplant* 2005; 20 (2): 336–341. Doi: 10.1093/ndt/gfh546

91. Wang W, Wang Y, Long J et al. Mitochondrial fission triggered by hyperglycemia is mediated by ROCK1 activation in podocytes and endothelial cells. *Cell Metab* 2012; 15 (2): 186–200. Doi: 10.1016/j.cmet.2012.01.009

92. Li M, Rosenfeld L, Vilar RE, Cowman MK. Degradation of hyaluronan by peroxynitrite. *Arch Biochem Biophys* 1997; 341 (2): 245–250. Doi: 10.1006/abbi.1997.9970

93. Vassilou P, Tay M, Comper WD. Partial ischemia and proteinuria during isolated kidney perfusion is accompanied by the release of vascular [³⁵S] heparin sulfate. *Biochem Int* 1989; 19 (6): 1241–1251

94. Tan S, Yokoyama Y, Dickens E et al. Xanthine oxidase activity in the circulation of rats following hemorrhagic shock. *Free Radic Biol Med* 1993; 15 (4): 407–414

95. Гавриленко ТИ, Рыжкова НА, Пархоменко АН. Сосудистый эндотелиальный фактор роста в клинике внутренних заболеваний и его патогенетическое значение. *Український кардіологічний журнал* 2011; (4): 87–95 [Gavrilenco TI, Rizhkova NA, Parkhomenko AN. Sosudistyj endotelisl'niy factor rosta v klinike vnutrennikh zabolevanij i ego patogeneticheskoe znachenie. *Ukrainskij kardiologichnij zhurnal* 2011; (4): 87–95 (In Russ.)]

96. Жариков АЮ, Щекочихина РО. Диабетическая нефропатия. Современный взгляд на проблему. *Бюлл мед науки* 2018; (2): 24–31 [Zharikov AY, Schekochikhina RO. Diabeticheskaja nefropatija. Sovremennyj vzglyad na problemu. *Byull med nauki* 2018; (2): 24–31 (In Russ.)]

97. Eremina V, Baelde HJ, Quaggin SE. Role of the VEGF-A signaling pathway in the glomerulus: evidence for crosstalk between components of the glomerular filtration barrier. *Nephron Physiol* 2007; 106: 32–37. Doi: 10.1159/000101798

98. Eremina V, Sood M, Haigh J et al. Glomerular-specific alterations of VEGF-A expression lead to distinct congenital and acquired renal diseases. *J Clin Invest* 2003; 111 (5): 707–716. Doi: 10.1172/JCI17423

99. Sugimoto H, Hamano Y, Charytan D et al. Neutralization of circulating vascular endothelial growth factor (VEGF) by anti-VEGF antibodies and soluble VEGF receptor 1 (sFlt-1) induces proteinuria. *J Biol Chem* 2003; 278 (15): 12605–12608. Doi: 10.1074/jbc.C300012200

100. Veron D, Reidy K, Marlier A et al. Induction of podocyte VEGF₁₆₄ overexpression at different stages of development causes congenital nephrosis or steroid-resistant nephrotic syndrome. *Am J*

- Pathol* 2010; 177 (5): 2225–2233. Doi: 10.2353/ajpath.2010.091146
101. Veron D, Reidy KJ, Bertuccio C et al. Overexpression of VEGF-A in podocytes of adult mice causes glomerular disease. *Kidney Int* 2010; 77 (11): 989–999. Doi: 10.1038/ki.2010.64
 102. Chiarelli F, Spagnoli A, Basciani F et al. Vascular endothelial growth factor (VEGF) in children, adolescents and young adults with Type 1 diabetes mellitus: relation to glycaemic control and microvascular complications. *Diabet Med* 2000; 17 (9): 650–656
 103. Hoving P, Tarnow L, Oestergaard PB, Parving HH. Elevated vascular endothelial growth factor in type 1 diabetic patients with diabetic nephropathy. *Kidney Int* 2000; 75: S56–S61
 104. Fu J, Lee K, Chuang PY et al. Glomerular endothelial cell injury and cross talk in diabetic kidney disease. *Am J Physiol Renal Physiol* 2014; 308 (4): F287–F297. Doi: 10.1152/ajprenal.00533.2014
 105. Ostalska-Nowicka D, Malinska A, Zabel M et al. Nephrotic syndrome unfavorable course correlates with downregulation of podocyte vascular endothelial growth factor receptor (VEGF)-2. *Folia Histochem Cytobiol* 2011; 49 (5): 472–478. Doi: 10.5603/FHC.2011.0067
 106. de Vriese AS, Tilton RG, Elger M et al. Antibodies against vascular endothelial growth factor improve early renal dysfunction in experimental diabetes. *J Am Soc Nephrol* 2001; 12 (5): 993–1000
 107. Cha DR, Kang YS, Han SY et al. Vascular endothelial growth factor is increased during early stage of diabetic nephropathy in type II diabetic rats. *J Endocrinol* 2004; 183 (1): 183–194. Doi: 10.1677/joe.1.05647
 108. Sung SH, Ziyadeh FN, Wang A et al. Blockade of vascular endothelial growth factor signaling ameliorates diabetic albuminuria in mice. *J Am Soc Nephrol* 2006; 17 (11): 3093–3104. Doi: 10.1681/ASN.2006010064
 109. Lindenmeyer MT, Kretzler M, Boicherot A et al. Interstitial vascular rarefaction and reduced VEGF-A expression in human diabetic nephropathy. *J Am Soc Nephrol* 2007; 18 (6): 1765–1776. Doi: 10.1681/ASN.2006121304
 110. Daniels BS, Hauser EB, Deen WM, Hostetter TH. Glomerular basement membrane: *in vitro* studies of water and protein permeability. *Am J Physiol Renal Physiol* 1992; 262 (6 Pt2): F919–F926. Doi: 10.1152/ajprenal.1992.262.6.F919
 111. Bolton GR, Deen WM, Daniels BS. Assessment of the charge selectivity of glomerular basement membrane using Ficoll sulfate. *Am J Physiol Renal Physiol* 1998; 274 (5): F889–F896. Doi: 10.1152/ajprenal.1998.274.5.F889
 112. Saritas T, Kuppe C, Moeller M. Progress and controversies in unraveling the glomerular filtration mechanism. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2015; 24 (3): 208–216. Doi: 10.1097/MNH.0000000000000116
 113. Pierson M, Cordier J, Hervouet F, Rauber G. An unusual congenital and familial congenital malformative combination involving the eye and kidney. *J Genet Hum* 1963; 12: 184–213
 114. Zenker M, Aigner T, Wender O et al. Human laminin beta 2 deficiency causes congenital nephrosis with mesangial sclerosis and distinct eye abnormalities. *Hum Mol Genet* 2004; 13 (21): 2625–2632. Doi: 10.1093/hmg/ddh284
 115. Hasselbacher K, Wiggins RC, Matejas V et al. Recessive missense mutations in LAMB2 expand the clinical spectrum of LAMB2-associated disorder. *Kidney Int* 2006; 70 (6): 1008–1012. Doi: 10.1038/sj.ki.5001679
 116. Suh JH, Miner JH. The glomerular basement membranes as a barrier to albumin. *Nat Rev Nephrol* 2014; 9 (8): 470–477
 117. Jarad G, Cunningham J, Shaw AS, Miner JH. Proteinuria precedes podocyte abnormalities in *Lamb2*^{-/-} mice, implicating the glomerular basement membrane as an albumin barrier. *J Clin Invest* 2006; 116 (8): 2272–2279. Doi: 10.1172/JCI28414
 118. Chen YM, Liapis H. Focal segmental glomerulosclerosis: molecular genetics and targeted therapies. *BMC Nephrology* 2015; 16 (101): 1–10. Doi: 10.1186/s12882-015-0090-9
 119. Abrahamson DR, Isom K, Roach E et al. Laminin compensation in collagen alpha 3(IV) knockout (Alport) glomeruli contributes to permeability defects. *J Am Soc Nephrol* 2007; 18 (9): 2465–2472. Doi: 10.1681/ASN.2007030328
 120. Kanwar YS, Linker A, Farquhar MG. Increased permeability of the glomerular basement membrane to ferritin after removal of glycosaminoglycans (heparan sulfate) by enzyme digestion. *J Cell Biol* 1980; 86 (2): 688–693
 121. Van den Born J, van den Heuvel LP, Bakker MA et al. A monoclonal antibody against GBM heparan sulfate induces an acute selective proteinuria in rats. *Kidney Int* 1992; 41 (1): 115–123
 122. Raats CJ, Luca ME, Bakker MA et al. Reduction in glomerular heparan sulfate correlates with complement deposition and albuminuria in active Heymann nephritis. *J Am Soc Nephrol* 1999; 10 (8): 1689–1699
 123. Lauer ME, Hascall VC, Wang A. Heparan sulfate analysis from diabetic rat glomeruli. *J Bio Chem* 2007; 282 (2): 843–852. Doi: 10.1074/jbc.M6088232200
 124. An X, Zhang L, Yuan Y et al. Hyperoside pre-treatment prevents glomerular basement membrane damage in diabetic nephropathy by inhibiting podocyte heparanase expression. *Sci Rep* 2017; 7 (1): 6413. Doi: 10.1038/s41598-017-06844-2
 125. Luo W, Olaru F, Miner JH et al. Alternative pathway is essential for glomerular complement activation and proteinuria in a mouse model of membranous nephropathy. *Front Immun* 2018; 9: 1433. Doi: 10.3389/fimmu.2018.01433
 126. Kim HJ, Hong YH, Kim YJ et al. Anti-heparan sulfate proteoglycans in lupus nephritis. *Lupus* 2016; 0: 1–10
 127. van den Born J, Pisa B, Bakker MA et al. No change in glomerular heparan sulfate structure in early human and experimental diabetic nephropathy. *J Biol Chem* 2006; 281 (40): 29606–29613. Doi: 10.1074/jbc.M601552200
 128. Wijnhoven TJ, Lensen JF, Wismans RG et al. *In vivo* degradation of heparin sulfates in the glomerular basement membrane does not result in proteinuria. *J Am Soc Nephrol* 2007; 18 (3): 823–832. Doi: 10.1681/ASN.2006070692
 129. Harvey SJ, Jarad G, Cunningham J et al. Disruption on glomerular basement membrane charge through podocyte-specific mutation of agrin does not alter glomerular permselectivity. *Am J Pathol* 2007; 171 (1): 139–152. Doi: 10.2353/ajpath.2007.061116
 130. Бобкова ИН, Кахсурева ПА, Ставровская ЕВ, Филатова ЕЕ. Эволюция в понимании патогенеза идиопатической мембранозной нефропатии: от экспериментальных моделей к клинике. *Альманах клин мед* 2017; 45 (7): 553–564. Doi: 10.18786/2072-0505-2017-45-7-553-564 [Bobkova IN, Kakhshurueva PA, Stavrovskaya EV, Filatova E E. Evolyutsiya v ponimaniy patogeneza idiopatcheskoj membranoznoj nefropatii: ot eksperimental'nykh modelej k klinike. *Al'manakh klin med* 2017; 45 (7): 553–564. Doi: 10.18786/2072-0505-2017-45-7-553-564 (In Russ.)]
 131. Kestila M, Morita T, Mannikko M et al. Positionally cloned gene for a novel glomerular protein-nephrin-is mutated in congenital nephrotic syndrome. *Mol Cell* 1998; 1 (4): 575–582
 132. Binczak-Kuleta A, Rubik J, Litwin M et al. Retrospective mutational analysis of NPHS1, NPHS2, WT1 and LAMB2 in children with steroid-resistant focal segmental glomerulosclerosis – a single-centre experience. *Bosn J Basic Med Sci* 2014; 14 (2): 89–93. Doi: 10.17305/bjbm.2014.2270
 133. Морозов СЛ, Длин ВВ, Садыков АР и др. Механизмы резистентности к иммуносупрессивной терапии у пациентов с нефротическим синдромом. *Рос вестн перинатол и педиатр* 2017; 62 (4): 19–24. doc. 10.21508/1027-4065-2017-62-4-19-24 [Morozov SL, Dlin VV, Sadykov AR i dr. Mekhanizmy rezistentnosti k immunosuppressivnoy terapii u patsientov s nefroticheskim sindromom. *Ros vestn perinatal i pediatri* 2017; 62 (4): 19–24. doc. 10.21508/1027-4065-2017-62-4-19-24 (In Russ.)]
 134. Ranganathan S. Pathology of podocytopathies causing nephrotic syndrome in children. *Front Pediatr* 2016; 4: 32. Doi: 10.3389/fped.2016.00032
 135. Kawachi H, Koike H, Kurihara H et al. Cloning of rat nephrin: expression in developing glomeruli and in proteinuric states. *Kidney Int* 2000; 57 (5): 1949–1961. Doi: 10.1046/j.1523-1755.2000.00044.x
 136. Luiimula P, Ahola H, Wang SX et al. Nephrin in experimental glomerular disease. *Kidney Int* 2000; 58 (4): 1461–1468. Doi: 10.1046/j.1523-1755.2000.00308.x
 137. Yuan H, Takeuchi E, Taylor GA et al. Nephrin dissociates from actin, and its expression is reduced in early experimental membranous nephropathy. *J Am Soc Nephrol* 2002; 13 (4): 946–956.
 138. Наушбаева АЕ, Абеуова БА, Чингаева ГН и др. Генетически обусловленные варианты стероидрезистентного нефротического синдрома. *Вестн КАЗНМУ* 2012; (2): 214–215

[Naushbaeva AE, Abeuova BA, Chingaeva GN i dr. Genetichesky obuslovlennyye varianty steroidrezistentnogo nefroticheskogo sindroma. *Vestn KAZNMU* 2012; (2): 214–215 (In Russ.)].

139. Игнатова МС, Длин ВВ. Невротический синдром: прошлое, настоящее и будущее. *Рос вестн перинатол и педиатр* 2017; 62 (6): 29–44. Doi: 10.21508/1027-4065-2017-62-6-29-44 [Ignatova MS, Dlin VV. Nefroticheskij syndrom: proshloe, nas-toytschee i buduschee. *Ros vest nperinatol i pediatri* 2017; 62 (6): 29–44. Doi: 10.21508/1027-4065-2017-62-6-29-44 (In Russ.)].

140. Kim JM, Wu H, Green G et al. CD2-associated protein haploinsufficiency is linked to glomerular disease susceptibility. *Science* 2003; 300 (5623): 1298–1300. Doi: 10.1126/science.1081068

141. Lowik MM, Groenen PJ, Pronk I et al. Focal segmental glomerulosclerosis in a patient homozygous for a CD2AP mutation. *Kidney Int* 2007; 72 (10): 1198–1203. Doi: 10.1038/sj.ki.5002469

142. Gigante M, Pontrelli P, Montemurno E et al. CD2AP mutations are associated with sporadic nephrotic syndrome and focal segmental glomerulosclerosis (FSGS). *Nephrol Dial Transplant* 2009; 24 (6): 1858–1864. Doi: 10.1093/ndt/gfn712

143. Shih NY, Li J, Karpitskii V et al. Congenital nephrotic syndrome in mice lacking CD2-associated protein. *Science* 1999; 286: (5438): 312–315

144. Weins A, Kenlan P, Herbert S et al. Mutational and biological analysis of alpha-actinin-4 in focal segmental glomerulosclerosis. *J Am Soc Nephrol* 2005; 16 (12): 3694–3701. Doi: 10.1681/ASN.2005070706

145. Kaplan JM, Kim SH, North KN et al. Mutation in ACTN4, encoding alpha-actinin-4, cause familial segmental glomerulosclerosis. *Nat Genet* 2000; 24 (3): 251–256. Doi: 10.1038/73456

146. Frishberg Y, Rinat Ch, Feinstein S et al. Mutated podocyn manifesting as CMV-associated congenital nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol* 2003; 18 (3): 273–275. Doi: 10.1007/s00467-003-1079-3

147. Smoyer WE, Mundel P, Gupta A, Welsh MJ. Podocyte alpha-actinin induction precedes foot process effacement in experimental nephrotic syndrome. *Am J Physiol* 1997; 273 (1 Pt2): F150–F157. Doi: 10.1152/ajprenal.1997.273.1.F150

148. Michaud JL, Lemieux LI, Dube M et al. Focal and segmental glomerulosclerosis in mice with podocyte-specific expression of mutant alpha-actinin-4. *J Am Soc Nephrol* 2003; 14 (5): 1200–1211.

149. Cybulsky AV, Takano T, Papillon J et al. Glomerular epithelial cell injury associated with mutant alpha-actinin-4. *Am J Physiol Renal Physiol* 2009; 297 (4): F987–F995. Doi: 10.1152/ajprenal.00055.2009

150. Bi J, Chase SE, Pellenz CD et al. Myosin 1e is a component of the glomerular slit diaphragm complex that regulates actin reorganization during cell-cell contact formation in podocytes. *Am J Physiol Renal Physiol* 2013; 305 (4): F532–F544. Doi: 10.1152/ajprenal.00223.2013

151. Mele C, Iatropoulos P, Donadelli R et al. MYO1E mutations and childhood familial focal segmental glomerulosclerosis. *N Engl J Med* 2011; 365 (4): 295–306. Doi: 10.1056/NEJMoa1101273

152. Mao J, Wang D, Matalena P et al. Myo1e impairment results in actin reorganization, podocyte dysfunction, and proteinuria in zebrafish and cultured podocytes. *PLoS One* 2013; 8 (8): e72750. Doi: 10.1371/journal.pone.0072750

153. Graham S, Ding M, Sours-Brothers S et al. Down-regulation of TRPC6 protein expression by high glucose, a possible mechanism for the impaired Ca²⁺ signaling in glomerular mesangial cells in diabetes. *Am J Physiol Renal Physiol* 2007; 293 (4): F1381–F1390. Doi: 10.1152/ajprenal.00185.2007

154. Reiser J, Polu KR, Moller CC et al. TRPC6 is a glomerular slit diaphragm-associated channel required for normal renal function. *Nat Genet* 2005; 37 (7): 739–744. Doi: 10.1038/ng1592

155. Winn MP, Conlon PJ, Lynn KL et al. A mutation in the TRPC6 cation channel causes familial focal segmental glomerulosclerosis. *Science* 2005; 308 (5729): 1801–1804. Doi: 10.1126/science.1106215

156. Jiang L, Ding J, Tsai H et al. Over-expressing transient receptor potential cation channel 6 in podocytes induces cytoskeleton rearrangement through increases of intracellular Ca²⁺ and RhoA activation. *Exp Biol Med (Maywood)* 2011; 236 (2): 184–193. Doi: 10.1258/ebm.2010.010237

157. Hinkes B, Wiggins RC, Gbadegesin R et al. Positional cloning uncovers mutations in PLCE1 responsible for a nephrotic syndrome

variant that may be reversible. *Nat Genet* 2006; 38 (12): 1397–1405. Doi: 10.1038/ng1918

158. Gbadegesin R, Hinkes BG, Hoskins BE et al. Mutations in PLCE1 are a major cause of isolated diffuse mesangial sclerosis (IDMS). *Nephrol Dial Transplant* 2008; 23 (4): 1291–1297. Doi: 10.1093/ndt/gfm759

159. Zhu L, Jiang R, Aoudjit L et al. Activation of RhoA in podocytes induces focal segmental glomerulosclerosis. *J Am Soc Nephrol* 2011; 22 (9): 1621–1630. Doi: 10.1681/ASN.2010111146

160. Blattner SM, Hodgin JB, Nishio M et al. Divergent functions of the Rho GTPases Rac1 and Cdc42 in podocyte injury. *Kidney Int* 2013; 84 (5): 920–930. Doi: 10.1038/ki.2013.175

161. Sun H, Schlondorff J, Higgs HN, Pollak MR. Inverted formin 2 regulates actin dynamics by antagonizing Rho/diaphanous-related formin signaling. *J Am Soc Nephrol* 2013; 24 (6): 917–929. Doi: 10.1681/ASN.2012080834

162. Brown EJ, Schlondorff JS, Becker DJ et al. Mutations in the formin gene INF2 cause focal segmental glomerulosclerosis. *Nat Genet* 2010; 42 (1): 72–76. Doi: 10.1038/ng.505

163. Boyer O, Benoit G, Gribouval O et al. Mutations in INF2 are a major cause of autosomal dominant focal segmental glomerulosclerosis. *J Am Soc Nephrol* 2011; 22 (2): 239–245. Doi: 10.1681/ASN.2010050518

164. Barua M, Brown EJ, Charoonratana VT et al. Mutations in the INF2 gene account for a significant proportion of familial but not sporadic focal and segmental glomerulosclerosis. *Kidney Int* 2013; 83 (2): 316–322. Doi: 10.1038/ki.2012.349

165. Gbadegesin RA, Lavin PJ, Hall G et al. Inverted formin 2 mutations with variable expression in patients with sporadic and hereditary focal and segmental glomerulosclerosis. *Kidney Int* 2012; 81 (1): 94–99. Doi: 10.1038/ki.2011.297

166. Gee HY, Saisawat P, Ashraf S et al. ARHGDI mutations cause nephrotic syndrome via defective RHO GTPase signaling. *J Clin Invest* 2013; 123 (8): 3243–3253. Doi: 10.1172/JCI69134

167. Patek CE, Little MH, Fleming S et al. A zinc finger truncation of murine WT1 results in the characteristic urogenital abnormalities of Denys-Drash syndrome. *Proc Natl Acad Sci USA* 1999; 96 (6): 2931–2936

168. Pollak MR. Familial FSGS. *Adv Chronic Kidney Dis* 2014; 21 (5): 422–425. Doi: 10.1053/j.ackd.2014.06.001

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
The authors declare no conflict of interest.

Сведения об авторах:

Author information:

Проф. Зверев Яков Федорович, д-р мед. наук
656038, Россия, г. Барнаул, пр. Ленина, д. 40. Алтайский государственный медицинский университет, кафедра фармакологии. Тел.: 8(3852)566-891, E-mail: zver@agmu.ru ORCID: 0000-0002-8101-103X

Prof. Yakov F. Zverev MD, DMedSci
Affiliation: 656038, Russia, Barnaul, Lenin avenue, 40. Altai State Medical University, Department of Pharmacology. Phone: 8(3852)566-891, E-mail: zver@agmu.ru ORCID: 0000-0002-8101-103X

Рыкунова Анна Яковлевна, канд. мед. наук
656038, Россия, г. Барнаул, ул. Чкалова, д. 49. Барнаульский юридический институт, кафедра криминалистики, Тел.: 8 (3852) 379-163, E-mail: zveranna@mail.ru ORCID: 0000-0002-5889-7071
Anna Ya. Rykunova MD, PhD
Affiliation: 656038, Russia, Barnaul, Chkalov st., 49. Barnaul Law Institute, Department of Criminology. Phone: 8(3852)379163, E-mail: zveranna@mail.ru ORCID: 0000-0002-5889-7071

Поступила в редакцию: 22.03.2019

Принята в печать: 21.05.2019

Article received: 22.03.2019

Accepted for publication: 21.05.2019