

© Я.Ф. Зверев, А.Я. Рыкунова, 2020  
УДК 616.633.96-02 : 616.61-008.6

doi: 10.36485/1561-6274-2020-24-1-9-21

Я.Ф. Зверев<sup>1</sup>, А.Я. Рыкунова<sup>2</sup>

## НЕКОТОРЫЕ ПРИЧИНЫ РАЗВИТИЯ ПРОТЕИНУРИИ ПРИ НЕФРОТИЧЕСКОМ СИНДРОМЕ

<sup>1</sup>Кафедра фармакологии, Алтайский государственный медицинский университет, г. Барнаул, Россия; <sup>2</sup>кафедра криминалистики, Барнаульский юридический институт, г. Барнаул, Россия

### РЕФЕРАТ

В обзоре рассматриваются некоторые причины возникновения протеинурии при нефротическом синдроме, обусловленные внепочечными механизмами. Отмечены идентифицированные в последние годы аутоантитела, участвующие в нарушении селективной проницаемости фильтрационного барьера при мембранозной нефропатии. Анализируется прямая связь между уровнем гипергликемии и протеинурией при диабетической нефропатии. Подчеркивается роль в развитии этого заболевания активных форм кислорода, конечных продуктов гликирования, ангиотензина II, трансформирующего фактора роста  $\beta$ -1, эпителиально-мезенхимальной трансформации подоцитов, Rho ГТФаз, внутриклеточного сигнального пути mTOR, Wnt/ $\beta$ -катенин сигнального каскада. Особое внимание уделено проблеме поиска и идентификации циркулирующих факторов проницаемости в патогенезе идиопатического нефротического синдрома при болезни минимальных изменений и фокально-сегментарном гломерулосклерозе: фактор сосудистой проницаемости (VPF), вазодилататор-стимулированный фосфопротеин (VASP), гемопексин (Hpx), растворимый активатор рецептора плазминогена уриказного типа (suPAR), кардиотропиноподобный цитокин-1 (CLCF-1) и анти-CD40 антитела. Отмечено, что роль таких факторов сегодня не подвергается сомнению, однако с позиций доказательной медицины эта роль нуждается в серьезном подтверждении в соответствии со специально сформулированными критериями.

**Ключевые слова:** мембранозная нефропатия, диабетическая нефропатия, идиопатический нефротический синдром, циркулирующие факторы проницаемости

Ya.F. Zverev<sup>1</sup>, A.Ya. Rykunova<sup>2</sup>

## SEVERAL REASONS FOR THE DEVELOPMENT OF PROTEINURIA IN NEPHROTIC SYNDROME

<sup>1</sup>Department of Pharmacology, Altai State Medical University, Barnaul, Russia; <sup>2</sup>Department of Criminology, Barnaul Law Institute, Barnaul, Russia

### ABSTRACT

The review discusses some of the causes of proteinuria in nephrotic syndrome due to extrarenal mechanisms. Autoantibodies identified in recent years are involved in the violation of the selective permeability of the filtration barrier in membranous nephropathy. The direct relationship between the level of hyperglycemia and proteinuria in diabetic nephropathy is analyzed. The role of reactive oxygen species, end products of glycation, angiotensin II, transforming growth factor  $\beta$ -1, epithelial-mesenchymal transformation of podocytes, Rho GTPases, intracellular signaling pathway mTOR, Wnt/ $\beta$ -catenin signaling cascade is emphasized. Particular attention is paid to the problem of searching and identifying circulating permeability factors in the pathogenesis of idiopathic nephrotic syndrome in patients with minimal changes and focal segmental glomerulosclerosis: vascular permeability factor (VPF), vasodilator-stimulated phosphoprotein (VASP), soluble hemopexin (Hpx) receptor-receptor type (suPAR), cardiotropin-like cytokine-1 (CLCF-1) and anti-CD40 antibodies. It is noted that the role of such factors is not in doubt today, however, from the standpoint of evidence-based medicine, this role needs serious confirmation by specially formulated criteria.

**Keywords:** membranous nephropathy, diabetic nephropathy, idiopathic nephrotic syndrome, circulating permeability factors

Для цитирования: Зверев Я.Ф., Рыкунова А.Я. Некоторые причины развития протеинурии при нефротическом синдроме. *Нефрология* 2019; 24(1):9-21. doi: 10.36485/1561-6274-2020-24-1-9-21

For citation: Zverev Ya.F., Rykunova A.Ya. Several reasons for the development of proteinuria in nephrotic syndrome. *Nephrology (Saint-Petersburg)* 2020;24(1):9-21. (In Russ.) doi: 10.36485/1561-6274-2020-24-1-9-21

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

\* Zverev Y.F. Russia, 656038, Barnaul, Lenin avenue, 40. Altai State Medical University. Phone: 8(3852)566-891, E-mail: zver@agmu.ru ORCID: 0000-0002-8101-103X

### **Иммунологические механизмы в основе протеинурии при мембранозной нефропатии**

Заболевание представляет собой яркий пример возникновения протеинурии (ПУ) в результате иммунокомплексного поражения почечных клубочков. Мембранозная нефропатия (МН) является наиболее частой причиной НС у взрослых. Подробности эволюции взглядов на механизмы развития МН и современное проникновение в особенности патогенеза заболевания представлены в недавних исчерпывающих обзорах исследователей под руководством И.Н. Бобковой [1, 2]. Здесь лишь отметим длительно продолжавшиеся поиски аутоантигенов у человека, к которым образуются аутоантитела (в основном IgG4), в результате чего запускается механизм формирования иммунного комплекса с активацией комплекса (МАК), что обуславливает отложение субэпителиальных депозитов в клубочках. Это приводит к сублетальному повреждению подоцитов за счет стимулирования образования активных форм кислорода и протеиназ, повышающих проницаемость мембран, активирования стресса эндоплазматического ретикулума и апоптоза, повреждения актинового цитоскелета и щелевидной дивфрагмы (ЩД) почечных клубочков. Все это обуславливает повышение проницаемости клубочкового фильтрационного барьера (КФБ) и возникновение массивной ПУ [1].

Основная проблема заключалась в длительном и на первых этапах безуспешном поиске аутоантигенов, запускающих описанную иммунную реакцию. Эти поиски длились около 50 лет и лишь в начале XXI века увенчались успехом. В 2002 году французским исследователям под руководством Pierre Ronco удалось идентифицировать первый подоцитарный антиген, вызывающий редкий неонатальный вариант МН у человека [3]. Этим антигеном оказалась нейтральная эндопептидаза подоцитов (NEP), генетически отсутствовавшая у матери. В результате образовавшиеся у матери антитела к NEP отца во время последнего триместра беременности с помощью плацентарного трансфера вызвали МН у плода. Выяснилось, что причиной отсутствия NEP у матери являются мутации гена MME, кодирующего NEP [4].

В 2009 году был идентифицирован первый антиген, ответственный за развитие МН у взрослых. Им оказался PLA2R, рецептор фосфолипазы A<sub>2</sub> M-типа [5]. Эта публикация, по мнению многих, стала важной вехой в истории изучения

МН, поскольку представила неопровержимые доказательства аутоиммунного происхождения заболевания [6]. А вскоре у больных с МН были обнаружены циркулирующие и фиксированные в субэпителиальных депозитах анти-PLA2R антитела, принадлежащие к подклассу IgG4 [1]. И наконец, в 2014 году был описан другой мембран-ассоциированный белок, являющийся подоцитарным антигеном – домен тромбоспондина I типа, содержащий 7A (THSD7A). Выявленные вскоре у больных с МН антитела к THSD7A вызывали при введении мышам типичное поражение клубочков почки [7, 8].

Сегодня установлено, что антитела к PLA2R выявляются у 52–78% пациентов с МН, антитела к THSD7A – у значительно меньшего числа больных, составляющих 2–5%. Изредка встречаются лица, у которых выявлены оба отмеченных аутоантитела [9]. Клиническую значимость может иметь факт значительно более частой ассоциации антител к THSD7A со злокачественными новообразованиями [10,11]. При этом установлено, что 20% THSD7A-позитивных пациентов давали малигнизацию, выявляемую в течение 3 мес [11, 12].

Отдельно отметим, что сегодня примерно у 10% пациентов с МН не удается выявить описанных выше антител, что, по-видимому, открывает пути для обнаружения антител к еще не идентифицированным новым антигенам подоцитов [9].

### **Связь гипергликемии и протеинурии при диабетической нефропатии**

Давно известно, что альбуминурия (АУ), а затем и выраженная ПУ являются одним из основных проявлений диабетической нефропатии (ДН). При этом нарушение проницаемости КФБ возникает как прямое следствие гипергликемии. Повышение содержания глюкозы в крови обуславливает индукцию множества факторов, обеспечивающих в конечном счете повреждение клубочков, развитие гломерулосклероза и почечной недостаточности. Увеличение содержания глюкозы приводит к стимуляции альтернативных метаболических изменений, включая активацию полиолового, гексозаминового и миоинозитольного путей. В результате повышается образование продвинутых конечных продуктов гликирования (КПГ), активация протеинкиназы С (PKC) и, наконец, увеличение образования ряда провоспалительных цитокинов и активных форм кислорода (АФК) в основном за счет активации процессов окислительного фосфорилирования в митохондриях. Кроме того, источником АФК является НАДФН-оксидазная

система, стимуляцию которой в диабетических почках в значительной степени осуществляет активация локальной ренин-ангиотензиновой системы (РАС) за счет возбуждения ангиотензином II (АП II) своих рецепторов [13,14]. Накопившиеся АФК, КПП, активированная РАС стимулируют разнообразные внутриклеточные сигнальные пути, ведущие к изменению экспрессии целого ряда генов и клеточной дисфункции. Это и приводит к возникновению ДН с последующим развитием терминальной почечной недостаточности (тПН).

В последние годы выяснено, что в результате упомянутых событий теряется интегративность КФБ вследствие экспансии мезангиального матрикса, возникновения дефектов в ЩД, утолщения ГБМ, нарушений взаимоотношений между клубочковым эндотелием и другими слоями КФБ, но главным образом наблюдается повреждение структуры и функции подоцитов [15]. Установлено, что в основе ПУ лежит повреждение подоцитов, их гипертрофия, отслойка от гломерулярной базальной мембраны (ГБМ), апоптоз, а также эпителиально-мезенхимальная трансформация [16–18]. При этом удалось выяснить, что повреждение подоцитов в значительной степени связано с нарушением стабильности нефрина, что обуславливает потерю пластичности цитоскелета и увеличение проницаемости КФБ. Недавно показано, что в условиях высокой концентрации глюкозы повышается экспрессия гистон деацетилазы 4 (HDAC4), вызывающей гипометиляцию гена нефрина. В результате этого дефектный нефрин становится мишенью для убиквитирования и последующей деградации с помощью протеасомы 26S [19]. Приведенные авторы создали диабетических трансгенных мышей, сверхэкспрессирующих микроРНК miR-29a [19]. Но еще до этого было показано, что экспрессия HDAC4 транскрипционно ослабляется этой микроРНК [20]. Таким образом, косвенно было установлено, что сверхэкспрессия miR-29a снижает экспрессию HDAC4, повышает экспрессию ацетилированного нефрина, уменьшает повреждение подоцитов и облегчает течение ПУ при ДН [15].

Гипертрофия подоцитов, возникающая при ДН, обусловлена увеличением размеров, но не числа подоцитов, высокоорганизованных, конечно-дифференцированных клеток, утративших в процессе эволюции способность к делению. Таким способом подоциты пытаются компенсировать дефекты обнаженной ГБМ, возникшие после потери части клеток. В цитируемом обзоре [16]

подчеркивается, что существенную роль в гипертрофии подоцитов играет АП II. В экспериментах *in vitro* показано, что механическое растяжение подоцитов индуцировало их гипертрофию [21]. Об этом же говорит уменьшение гипертрофии подоцитов в диабетической почке при применении блокаторов ангиотензиновых рецепторов I типа [22]. Позднее был показан увеличенный уровень АП II вместе с повышенной экспрессией ангиотензина и ангиотензиновых рецепторов I типа в подоцитах под влиянием высоких концентраций глюкозы [23]. Выяснено также, что гипертрофия подоцитов, обусловленная воздействием АП II, ведущим к образованию АФК, активацией трансформирующего фактора роста  $\beta 1$  (TGF- $\beta 1$ ) и внутриклеточного протеина mTOR, в свою очередь, обеспечивает повышенную экспрессию протеинкиназ ERK1/2, Akt/PKB и белков p27Kip1 и SKI5, регулирующих клеточный цикл [18]. Касаясь других биохимических аспектов механизмов возникновения гипертрофии подоцитов, отметим недавнее предположение, согласно которому этот процесс связан с локальным сигнальным путем, начинающимся от интерлейкина-6 (ИЛ-6), с последующей стимуляцией элемента сигнальной трансдукции Gp130 и активатора сигнальной транскрипции STAT3 [24]. По мнению приведенных авторов, этот процесс является ключевым механизмом, обеспечивающим гипертрофию подоцитов в среде с высоким содержанием глюкозы.

У 80% больных с СД 2 типа, имеющих ПУ, и у 53% пациентов с АУ в моче выявляются подоциты, причем некоторые из них – жизнеспособные [25, 26]. Зафиксированная подоцитурия определенно указывает на отрыв подоцитов от ГБМ, что и обеспечивает данный феномен. Выяснилось, что гипергликемия как у человека, так и у крыс, вызывает снижение экспрессии интегрина  $\alpha 3\beta 1$ , с помощью которого подоциты присоединяются к ГБМ [27–29]. Было высказано предположение, согласно которому отслойка подоцитов от ГБМ происходит на ранних стадиях ДН, и что наличие подоцитов в моче можно расценивать как более ранний биомаркер развития ДН, чем ПУ [18].

В настоящее время установлено, что важную роль в потере подоцитов при ДН играет апоптоз. Недавно подтверждена активирующая роль АП II в обеспечении этого процесса. В экспериментах *in vitro* и *in vivo* показано, что под влиянием АП II происходила индукция апоптоза параллельно с активацией С-терминальной Src-киназы, а блокатор этой киназы предотвращал вызываемый АП II апоптоз [30]. Не подлежит также сомнению важ-

ная роль КПП и TGF- $\beta$ 1 в индуцировании апоптоза подоцитов и посредством этого повышении проницаемости КФБ. Так, накопление КПП при гипергликемии обусловило TGF- $\beta$ 1-зависимую активацию белка SMAD, внутриклеточного сигнального преобразователя, который, ингибируя активность NF- $\kappa$ B, приводил к апоптозу. Кроме того, зафиксировано, что TGF- $\beta$ 1 посредством стимулирования p38 MAP-киназы усиливал экспрессию проапоптозного белка Вах и способствовал высвобождению из митохондрий цитохрома С с последующей активацией эффекторной каспазы-3 [18, 31]. Не исключено, что вклад в иницирование апоптоза под влиянием гипергликемии вносит стимулирование под влиянием АФК ионного канала Trpсб, что обуславливает повышение внутриклеточного Ca<sup>2+</sup> [32]. Кроме того, было показано, что у мышей с экспериментальным СД гипергликемия стимулировала образование внутриклеточных АФК посредством НАДФН-оксидазы, что, в свою очередь, увеличивало экспрессию проапоптозной p38 MAP-киназы и каспазы-3, резко усиливало апоптоз и продуцировало ПУ [33]. Наконец, не так давно идентифицирован очередной механизм через стимулирование Notch-зависимого сигнального пути, что приводило к активируемому белком p53 апоптозу у мышей [34].

Изучение механизмов развития ДН показало, что в процессе заболевания подоциты теряют свои характерные особенности и постепенно приобретают фенотип мезенхимальных клеток. Этот феномен получил название эпителиально-мезенхимальной трансформации (ЭМТ). В ходе ЭМТ подоциты теряют способность экспрессировать такие специфические белки, как нефрин, подоцин, Р-кадгерин, ZO-1 и начинают производить FSP1, десмин, MMP-9, PAX-2, вилентин, актин  $\alpha$ -гладких мышц ( $\alpha$ -SMA), маркеры мезенхимальных клеток [16,18]. Это индуцирует исчезновение межклеточных контактов в КФБ, нарушение клеточной полярности, способствует отслоению подоцитов и потере их с мочой. По-видимому, ЭМТ осуществляется с помощью двух биохимических каскадов. Один из них, индуцируемый TGF- $\beta$ 1 в культивируемых подоцитах в условиях высокой глюкозы посредством сигнального пути TGF- $\beta$ 1/SMAD, приводил к увеличению экспрессии белка Snail, обеспечивающего ЭМТ подоцитов. В экспериментах *in vitro* было показано, что повышенная концентрация глюкозы увеличивала экспрессию Snail и подавляла экспрессию Р-кадгерина и нефрина [35]. Второй путь, иницируемый АПГ, способствовал образованию комплекса  $\beta$ -катенин/

LEF-1, который транслоцировался в ядро посредством повышенного содержания ИЛК, что активировало ЭМТ [18]. В результате в мочевом осадке у 86 % из 109 пациентов с СД 2 типа, наряду с ПУ, определялись FSP1-позитивные клетки [36].

Кроме того, недавно было показано, что подоциты, инкубированные с повышенной концентрацией глюкозы, продемонстрировали активацию сигнального пути PI3K/Akt, что сопровождалось повышенной экспрессией белков  $\alpha$ -SMA и десмина и снижением экспрессии подокаликсина и нефрина [37]. Это указывает на то, что, вероятно, ЭМТ подоцитов функционально тесно связана с сигнальным каскадом PI3K/Akt.

Перечисленные патофизиологические механизмы, определяющие развитие ДН, осуществляются благодаря вовлечению многих сигнальных путей, влияющих на функционирование подоцитов. Не вдаваясь в подробное описание этих путей, назовем основные, которые, по современным представлениям, могут участвовать в возникновении ПУ и служить потенциальными мишенями в лечении ДН.

Так, показана важная роль сигнального пути mTOR (mammalian target rapamycin), контролирующего состояние ряда внутриклеточных процессов, в том числе после воздействия глюкозы на рецепторы клеточной поверхности [38]. Оказалось, что образующийся на основе mTOR комплекс mTORC1 (mTOR-G $\beta$ L-Раптор) играет ключевую регуляторную роль при повреждении подоцитов на модели ДН у мышей [39]. Полагают, что такой эффект mTOR обусловлен ингибирующим воздействием этого белка на процесс аутофагии, защищающей подоциты от воздействия ряда неблагоприятных факторов [40]. По крайней мере, рапамицин, известный ингибитор mTOR, активировал аутофагию и защищал подоциты [41]. По-видимому, активность mTOR в значительной степени зависит и связана с функционированием серин-треониновой киназы АМПК, которая играет жизненно важную роль в метаболических изменениях, характерных для СД. Эта киназа активируется при повышении содержания глюкозы и, являясь антагонистом сигнального пути mTOR, усиливает аутофагию и, вероятно, противодействует факторам, способствующим развитию ДН в целом и ПУ в частности [18,42].

Как уже упоминалось, важное значение в функционировании КФБ имеют Rho ГТФазы RhoA, Rac1 и Cdc42. Мощными стимулами к активации Rho-киназ являются АФК и АПГ [43]. Показано, что в условиях гипергликемии повышенная ак-

тивность Ras1 быстро индуцирует АУ с локальным сглаживанием ножковых отростков (НО), указывая на апоптоз подоцитов и снижение экспрессии белков ШД [44, 45]. Выяснилось также, что в условиях ДН гипергликемия и образование АФК, КПП и окисленных ЛПНП сопровождались повышенной активностью Rho ГТФаз [18, 46].

В последние годы появляется все больше сведений относительно участия сигнального пути Wnt/ $\beta$ -катенина в патофизиологии ДН. Сегодня не подлежит сомнению, что Wnt/ $\beta$ -зависимый или канонический сигнальный каскад принимает активное участие во многих физиологических и патологических процессах, включая воспаление, ангиогенез и развитие фиброза. Протеины сигнального пути Wnt/ $\beta$ -катенина, очевидно, необходимы для регуляции подвижности подоцитов, процессов адгезии и апоптоза. В условиях ДН повышенное сигнализирование в пределах этого пути через стимуляцию  $\beta$ -катенина приводит к активации транскрипции ряда таргетных генов, обеспечивающих развитие заболевания. К сожалению, на сегодняшний день единой точки зрения на роль пути Wnt/ $\beta$ -катенина не существует. С одной стороны, у ряда исследователей не возникает сомнений относительно патогенетического вклада этого пути в прогрессирование ДН. Показана, например, активация Wnt/ $\beta$ -катенина у людей с ДН и мышей с экспериментальным СД, а также повышенная экспрессия белков этого пути в подоцитах таких животных. Появились сведения относительно дисфункции подоцитов в условиях активации Wnt/ $\beta$ -катенина и восстановлении функции этих клеток с параллельным снижением ПУ при использовании антагонистов этого сигнального пути [17, 47]. Кроме того, показано, что активация Wnt/ $\beta$ -катенина в подоцитах подавляла экспрессию нефрина в подоцитах и индуцировала активность транскрипционного фактора Snail, вовлеченного в ЭМТ. Приведенные и другие данные позволили сделать вывод о том, что сигнальный путь Wnt/ $\beta$ -катенина играет критическую роль в повреждении подоцитов и ПУ при ДН [18]. С другой стороны – нельзя не привести аргументы тайваньских исследователей, которые убеждены в благоприятном воздействии активированного сигнального каскада Wnt/ $\beta$ -катенина на течение и прогрессирование ДН главным образом за счет улучшения функционирования мезенхимальных клеток [15]. В серии работ, проведенных отмеченными специалистами, было показано, что именно подавление сигнализирования Wnt/ $\beta$ -катенина инициирует апоптоз клеток клубочкового мезан-

гия, а успешное лечение крыс со стрептозотоциновым СД сопровождалось параллельной активацией этого сигнального пути [48]. Ингибирование же пути Wnt/ $\beta$ -катенина, сочетающееся с развитием ДН, по мнению авторов, связано с повышенным образованием АФК [48, 49]. Кроме того, показано, что делеция  $\beta$ -катенина в подоцитах, как и сверхэкспрессия ингибитора Wnt Dkk1, приводили к углублению тяжести течения ДН на фоне стрептозотоцинового СД у животных [50]. Не рискуя определить свое место в развернувшейся дискуссии, присоединимся к осторожному мнению Н.Като и др., согласно которому необходимым условием нормальной проницаемости КФБ является сбалансированная экспрессия сигнального пути Wnt/ $\beta$ -катенина, тогда как инактивация, равно как и сверхактивация сигналов в пределах этого каскада, способствуют повреждению почек при ДН [51].

#### **Роль предполагаемых циркулирующих факторов проницаемости в патогенезе идиопатического нефротического синдрома**

Сегодня превалирует точка зрения, согласно которой наличие циркулирующих факторов проницаемости (ЦФП) имеет ключевое значение в индуцировании ПУ при болезни минимальных изменений (БМИ) и фокально-сегментарном гломерулосклерозе (ФСГС). До сих пор нет единого взгляда на принципиальные отличия этих двух заболеваний. Более того, существует мнение, что эти заболевания следует рассматривать как определенные стадии одного процесса, объединяемого термином «идиопатический нефротический синдром» (ИНС). Не ставя своей целью детально разобраться в этом непростом вопросе, будем рассматривать роль ЦФП в целом, не разделяя эти заболевания.

Однако, первое предположение о наличии ЦФП связывают с известной работой R.J. Shalhoub, который в 1974 году высказал идею о том, что Т-лимфоциты являются источником некой субстанции, вызывающей ПУ при ИНС [52]. Эта идея не имела экспериментального подтверждения и базировалась на клинических наблюдениях, согласно которым не было признаков вовлечения гуморального иммунитета, а ремиссия ИНС в ряде случаев возникала на фоне коревой инфекции, вызывающей супрессию клеточного иммунитета, а также применения стероидных препаратов и иммунодепрессантов. Кроме того, было замечено, что развитие лимфомы иногда сопровождается нефротическим синдромом, а ее успешное лече-

ние приводило к прекращению ПУ [53, 54]. С тех пор нефрологи представили множество фактов, косвенно указывающих на наличие ЦФП, некоторые из которых выглядят весьма убедительными.

В 1991 году А. Коуата и др. провели оригинальное исследование, не повторенное до сих пор [55]. Они ввели крысам супернатант Т-клеток гибридомы, полученный из крови пациентов с БМИ, и зафиксировали возникновение ПУ и сглаживание НО подоцитов. В настоящее время в пользу этиологической и патогенетической роли ЦФП при ИНС говорят следующие клинические и экспериментальные наблюдения.

1. Рецидивирование ФСГС у 30–40% больных после почечной трансплантации. При этом частота вторичных рецидивов после потери аллотрансплантата превышает 80–85% [56–58].

2. Ремиссия, часто наблюдающаяся после проведения плазмафереза и иммуноадсорбции с белком А [59, 60].

3. Возникновение тяжелой преходящей ПУ у младенцев, матери которых имели ФСГС, что указывает на перенос ЦФП от матери к ребенку [61, 62].

4. Нарушение ГБФ с развитием ПУ у крыс после введения им плазмы или ее фракций, взятых у пациентов с ФСГС [58, 63, 64].

Наиболее ярким примером представляется не так давно описанный случай. В этом сообщении 27-летнему пациенту с тПН, обусловленной первичным ФСГС, была произведена пересадка почки от своей 24-летней здоровой сестры. Несмотря на повторное проведение плазмафереза, на второй день после операции развилась тяжелая ПУ с прогрессирующим ухудшением экскреторной функции почек и признаками рецидива ФСГС при биопсии аллотрансплантата на 6-й день после трансплантации. На 14-й день после операции аллотрансплантат был удален и ретрансплантирован 66-летнему мужчине с тПН, развившейся на фоне СД 2 типа. Немедленно после пересадки аллотрансплантат восстановил функцию со значительным уменьшением ПУ с 25 до 1,2 г/сут. Повторные биопсии, проведенные на 8-й и 25-й дни после операции, показали восстановление нормальной морфологической структуры аллотрансплантата, а ПУ через 8 мес после пересадки составила 0,27 г/сут [65]. Таким образом, удалось накопить достаточно свидетельств наличия ЦФП (одного или нескольких), являющихся причиной или, по крайней мере, в значительной мере определяющих патогенез ИНС. Последние четверть века ознаменованы активными поисками, которые привели к появлению

целого ряда предполагаемых кандидатов, ни один из которых, впрочем, пока не признан безоговорочным ЦФП.

Можно считать установленным, что появление ЦФП обусловлено дисфункцией Т-лимфоцитов с высвобождением определенных цитокинов, играющих важную роль в патогенезе БМИ, повреждая подоциты и повышая проницаемость КФБ [53, 66–69]. При этом, по-видимому, наблюдается сдвиг соотношения Т-хелперных лимфоцитов (Th2 и Th17) и Т-регуляторных клеток (Treg) в сторону первых с последующим ростом целого ряда провоспалительных цитокинов у пациентов и на животных моделях БМИ [70–72]. Ряд экспериментальных исследований поддерживают роль Treg клеток в развитии ПУ. При этом прослеживается обратная зависимость между Treg и ПУ, что подтверждается на различных моделях НС. Так, в условиях адрианомицинового нефроза у животных увеличение концентрации Treg сопровождалось ослаблением ПУ, а прямая инфузия Treg крысам сочеталась со снижением ПУ и регрессом почечного повреждения [73]. Кроме того, имеются сведения о нефротоксическом эффекте незрелых («наивных») Т-клеток, генерированных гемопоэтическими стволовыми клетками CD34+ [54, 70]. Что касается продуктов, индуцируемых Т-киллерами, особое внимание уделяется значимости ИЛ-13 [67, 68, 74]. В недавних экспериментах на крысах были зафиксированы снижение экспрессии белков ЩД и другие нарушения в подоцитах под влиянием ИЛ-13, подобно тому, что наблюдается при БМИ. При этом некоторые авторы полагают, что описываемый эффект обусловлен фосфорилированием гена *Vav1* с активацией ГТФазы *Rac1* и последующей перестройкой актинового цитоскелета подоцитов [75]. Другой потенциальной мишенью для Т-лимфоцитов при БМИ является белок CD80 (известный также как B7-1), локализованный на мембранах подоцитов, и экскреция которого была увеличена при этом заболевании, как и его содержание на подоцитах крыс и мышей с экспериментальной патологией [73, 76–78]. Наконец, упомянем и о возможной связи между активацией Т-хелперов и участием ядерного фактора транскрипции каппа (NF-κB) в патогенезе НС [70]. Отдельно отметим, что подавляющее большинство приведенных данных не являются безусловно доказанными и нуждаются в дальнейшем тщательном изучении. Также не до конца понятно участие В-лимфоцитов в патогенезе БМИ, по поводу чего имеются весьма противоречивые сведения [67, 68, 73, 79].

Весьма вероятными кандидатами на роль ЦФП при БМИ является фактор сосудистой проницаемости VPF и циркулирующие плазменные протеазы вазодилатор-стимулированный фосфопротеин (VASP) и гемопексин (Нрх). VPF является лимфокином, вырабатываемым стимулированными конканавалином А (ConA) и фитогемагглютинином (РНА) Т-лимфоцитами, как полагают, у пациентов с ИНС. По-видимому, секреция VPF повышается интерлейкинами-12 и -15 и ингибируется интерлейкинами-4, -10, -13, а также трансформирующим фактором роста бета 1 (TGF- $\beta$ 1). Предположительно, этот лимфокин повышает проницаемость системных капилляров и КФБ, способствуя развитию ПУ у пациентов с НС [80–83]. Имеются сведения, согласно которым активность VPF ассоциировалась с рецидивированием и ремиссиями БМИ и ингибировалась циклоспорином [84, 85]. И все же активность VPF выявлялась хотя и у большинства, но не у всех пациентов с БМИ. С другой стороны – активность VPF определялась не только при БМИ, но и при других клубочковых заболеваниях. Так что данный фактор сосудистой проницаемости нельзя считать специфичным при этой форме ИНС. Кроме того, до сих пор не установлена и точная структура VPF, как и нет прямых свидетельств его влияния на проницаемость стенки капилляров и клубочка и на возникновение ПУ [83].

В свое время в лаборатории W.Bakker была выделена вазоактивная плазменная фракция, воздействовавшая на сиалогликопротеины клубочков пациентов с БМИ [86,87]. Основным белком этой фракции, вырабатываемой в печени, был идентифицирован как Нрх с Мв 80–85 kDa. При введении человеческого или рекомбинантного Нрх крысам фиксировалась обратимая ПУ, возникавшая на фоне сглаживания НО подоцитов. Оказалось, что Нрх индуцировал нефрин-зависимую перестройку цитоскелета в культивируемых подоцитах и повышал проницаемость КФБ за счет влияния на эндотелиальный слой, по-видимому, путем воздействия на гликокаликс [88–90]. При этом было показано, что в условиях рецидива БМИ происходит активация до этого неактивного Нрх, который начинает функционировать как сериновая протеаза [89]. Не исключено, что возможными триггерами активации Нрх являются LPS и TNF- $\alpha$  [91]. А поскольку Нрх проявляет сериновую протеазную активность, он может стимулировать матриксные металлопротеиназы, имеющие гомологичные Нрх домены, через рецепторы PAR1, обуславливая подоцин-зависимое фосфорилирование связанного с актином белка VASP. Не так давно была

выявлена активность VASP в плазме пациентов с доказанным с помощью биопсии ФСГС [92]. У 10 пациентов с ФСГС регистрировалось фосфорилирование этой протеазы в условиях рецидива, но не ремиссии. Цитируемые авторы отмечают, что VASP является одним из организаторов активного цитоскелета подоцитов, влияя на подвижность этих клеток [92].

Кроме того, в качестве кандидатов на роль ЦФП в многочисленных исследованиях последних лет упоминаются отдельные молекулы или молекулярные комплексы, такие как аполипопротеин А-I, рецептор ангиотензина II типа 1, ангиотензин-подобный фактор 4 (ANGPTL4), С-Mip, катепсин-L, CD80, TNF- $\alpha$  [73, 79, 93]. К сожалению сегодня пока их роль в этом качестве нельзя считать доказанной, что требует дальнейшего углубленного изучения.

Наиболее реальными претендентами на место ЦФП при ФСГС сегодня рассматриваются растворимый активатор рецептора плазминогена урокиназного типа (suPAR), кардиотропиноподобный цитокин-1 (CLCF-1) и анти-CD40-антитела (анти-CD40).

Но прежде чем проанализировать эти возможные ЦФП, целесообразно, на наш взгляд, обратиться к весьма своевременно сформулированным R. Maas и др. [83] критериям, которые позволяют более объективно оценить полученные ранее сведения и помогут в дальнейших поисках ЦФП. Названные критерии выглядят следующим образом:

1. Фактор проницаемости должен проявлять свои биологические эффекты *in vitro* и *in vivo*, что должно быть подтверждено проверочными исследованиями.

2. Идентификация фактора проницаемости должна проводиться у хорошо фенотипированных пациентов, а не в соответствующих контрольных группах; валидация – на независимых когортах пациентов.

3. Должно быть доказано наличие временной связи фактора проницаемости с активностью и ремиссией заболевания.

4. Специфическое удаление или ингибирование фактора проницаемости должно блокировать его биологический эффект *in vivo*.

Как же в контексте перечисленных критериев выглядят названные выше кандидаты?

### suPAR

Наиболее изученным является uPAR и его растворимая форма suPAR, сигнальный белок, экспрессированный во многих клетках, в том числе

в канальцевом эпителии и подоцитах. Недавнее исследование, выяснявшее происхождение циркулирующего suPAR, концентрация которого в сыворотке крови повышается при протеинурических почечных заболеваниях, выявило, что главным внепочечным источником повышенного патологического уровня этого белка являются незрелые миелоидные клетки из костного мозга [94]. Приведенные авторы нашли, что количество Gr-1<sup>lo</sup> незрелых миелоидных клеток значительно увеличено в костном мозге протеинурических животных с высоким содержанием suPAR, и эти клетки воспроизводят такие заболевания при введении здоровым мышам. Первое свидетельство об uPAR, как о вероятном кандидате в ЦФП, было опубликовано С. Wei и др. еще в 2008 году [95]. Было установлено, что uPAR является гликозил-фосфатидилинозитол (GPI)-заякоренным трехдоменным (DI, DII, и DIII) белком. Поскольку uPAR лишен трансмембранных и внутриклеточных доменов, для проявления активности ему необходимы трансмембранные ко-рецепторы, такие как интегрины и витронектин. Протеолитическое расщепление белка у мембранного якоря и связывающего региона между DI и DII приводит к образованию ряда циркулирующих растворимых фрагментов uPAR, взаимодействующих с урокиназой, а также с разнообразными трансмембранными рецепторами, включая интегрины, обеспечивая развитие многих сигнальных эффектов [58, 83, 96]. В исследовании С. Wei и др. была выявлена повышенная активность uPAR в почечных клубочках мышей как на модели ДН, так и ФСГС. Используя нокаутных по uPAR животных (Plaug<sup>-/-</sup>), они определили, что повышенная активность uPAR обусловила развитие ПУ на LPS-индуцированной модели в результате активации  $\alpha_v\beta_3$ -интегрина с последующим сглаживанием НО и повышенной подвижностью подоцитов [95]. Этой же группой исследователей было показано, что рекомбинантный suPAR и сыворотка от пациентов с рецидивирующим ФСГС индуцировали активацию интегрин  $\alpha_v\beta_3$  как *in vitro*, так и *in vivo* с последующим повреждением подоцитов и ПУ [97]. Цитируемые авторы нашли повышенную концентрацию suPAR в сыворотке пациентов с ФСГС, но не при БМИ, МН и ПЭ. При этом наибольшая концентрация этого белка определялась у больных с рецидивирующим ФСГС. А через 1 год после почечной трансплантации пациенты с развившимся рецидивом ФСГС имели значительно более высокий уровень suPAR, чем больные, не имевшие рецидива. Приведенные данные позволили определить весь-

ма условную границу, превышающую 3000 пг/мл suPAR у  $\frac{2}{3}$  пациентов с ФСГС в отличие от других протеинурических заболеваний почек [97]. Полученные результаты позволили предположить, что suPAR можно считать как биомаркером, так и патогенетическим фактором развития первичного ФСГС, что вызвало бурную дискуссию в среде нефрологов [Wada, Nangaku, 2015]. Следующим этапом в изучении роли suPAR при первичном ФСГС стало известное определение содержания этого белка в двух когортах пациентов, включавших 70 взрослых и 94 ребенка, используя предложенный сывороточный уровень 3000 пг/мл [98]. В первой когорте заявленный уровень suPAE был повышен у 84,3%, во второй – у 55,3% пациентов. Кроме того, сывороточный уровень suPAR не коррелировал с выраженностью воспаления, определявшейся по содержанию С-реактивного белка. И наконец, положительный терапевтический эффект микофенолата мофетила прямо ассоциировался со снижением уровня suPAR [98]. Близкие результаты были получены и в ряде других клинических исследований [99, 100].

В то же время, появились значительное количество исследований, ставящих под сомнение значение suPAR как биомаркера и фактора патогенеза ФСГС [96, 101]. Во-первых, отметим описание пациентов с рецидивом ФСГС, у которых не было зафиксировано повышенного уровня suPAR [102]. Во-вторых, не во всех клинических наблюдениях удалось подтвердить высокий уровень сывороточного suPAR в условиях первичного ФСГС [103, 104]. В-третьих, был зарегистрирован высокий уровень содержания suPAR в сыворотке при целом ряде заболеваний (пароксизмальная ночная гемоглобинурия, злокачественные опухоли, бактериальные и вирусные инфекции ЦНС, ряд других инфекционных заболеваний), не ассоциированных с развитием ПУ [105]. Кроме того, возникли вопросы к объективности и адекватности выборки пациентов в ряде работ, подтверждающих роль suPAR в качестве ЦФП. Так, было замечено, что в некоторых исследованиях контрольные пациенты и больные с ФСГС не были сопоставимы по величине расчетной скорости клубочковой фильтрации (СКФ), а уровень suPAR в сыворотке и плазме отрицательно коррелировал с почечной функцией [106, 107]. Поэтому логичным выглядит предположение, согласно которому увеличение suPAR обусловлено скорее снижением СКФ и соответствующим повышением сывороточного уровня suPAR [58, 96, 108, 109]. Так что на текущий момент нельзя пока считать suPAR, полностью со-



ответствующим основным критериям ЦФП, предложенным R.J. Maas и др. [83].

### CLCF-1

Около 25 лет посвятила поиску ЦФП исследовательская группа V.J. Savin [63, 110, 111]. С целью идентификации ЦФП этой группой была создана специальная модель для изучения клубочковой проницаемости *in vitro* [112]. На этой модели изолированные клубочки почек крыс помещали в изотоническую онкотическую альбуминовую среду, которую затем заменяли раствором меньшей концентрации бычьего альбумина. Это приводило к набуханию нормальных клубочков в силу онкотического градиента. Если же клубочки инкубировались в присутствии сыворотки у пациентов с ФСГС, набухание клубочков было значительно меньшим из-за размывания в этих условиях онкотического градиента вследствие повышения клубочковой проницаемости. Исходя из этого, выводили количественный показатель Palb, нормальная величина которого стремилась к 0, а при нарушении проницаемости показатель существенно возрастал, приближаясь к 1. На этой модели оказалось, что CLCF-1 давал эффект, близкий к действию сыворотки от пациентов с ФСГС, и значительно увеличивал Palb. В то же время, добавление антител к CLCF-1 упраздняло описываемое действие [113, 114].

CLCF-1 является членом семейства цитокина ИЛ-6 с рассчитанным Mw 22 kDa и оказался единственным цитокином, найденным в активной фракции после проведения галактозной афинной хроматографии сыворотки, полученной от пациентов с рецидивирующим ФСГС. При этом концентрация CLCF-1 у них была в 100 раз выше, чем у здоровых лиц [57]. Исследователи этой же группы показали, что инкубирование мышечных подоцитов с CLCF-1 приводило к разрыву актинового цитоскелета зависимым от времени и концентрации способом, приводя к повышенной подвижности подоцитов [108, 113]. Благодаря дальнейшим исследованиям было выяснено, что в культивируемых подоцитах мыши и человека CLCF-1 нарушает актиновый цитоскелет одновременно с активированием STAT3. Как оказалось, подоциты экспрессируют преимущественно киназы JAK2 и STAT3, каждая из которых активируется фосфорилированием с помощью CLCF-1 на специфических сайтах [113]. Релевантность этого вывода подтверждается тем, что активация Palb при добавлении CLCF-1, как и сыворотки у пациентов с ФСГС, нивелировалась специфическими

ингибиторами JAK2 и STAT3. Аналогичным образом активность Palb и фосфорилирование STAT в подоцитах ингибировались гетеродимерным комплексом, образованным CLCF-1 с CRLF-1, другим ко-секретируемым цитокином, в результате чего активность CLCF-1 теряется [114]. Кроме того, интересным является тот факт, что поскольку CLCF-1 был обнаружен в активной фракции при галактозной афинной хроматографии, авторы предположили, что ЦФП из ФСГС-плазмы имеет сильный аффинитет к галактозе, а его активность блокируется этим углеводом [115]. Первые попытки проверить эффект галактозы в клинике в лечении ФСГС дали пока противоречивые результаты [116–118].

Таким образом, идентификация CLCF-1, как потенциального ЦФП, выглядит весьма перспективным. Однако основные данные получены пока *in vitro* и на моделях, так что его роль в качестве биомаркера и патофизиологического фактора нуждается во всестороннем изучении в нефрологической клинике.

### Анти-CD40-антитела

Недавно M. Delville и др. [119] провели скрининговое исследование антител в сыворотке у 64 пациентов с рецидивирующим и нерезидивирующим ФСГС и 36 контрольных лиц без этой патологии. В результате скрининга 9000 антигенов пред-трансплантационной сыворотки было отобрано 10 антител, наиболее часто таргетировавших гломерулярные антигены. И среди этих идентифицированных белков, с 92% точностью предсказавших рецидив ФСГС после трансплантации почки, наибольшую корреляцию с риском рецидива проявили анти-CD40 антитела. CD40, член суперсемейства TNF, экспрессирован в различных клетках, в том числе и в подоцитах человека. Он играет важную роль в развитии воспалительного процесса за счет повышения экспрессии цитокинов, хемокинов, молекул адгезии и других медиаторов [120]. Иммуногистохимические эксперименты подтвердили возможное участие анти-CD40 антител в патогенезе ФСГС. Опыты показали, что кроличьи поликлональные первичные антитела против CD40 не влияли на нормальную почечную ткань, тогда как подоциты от пациентов с рецидивирующим ФСГС, помеченные CD40, давали положительный сигнал. Кроме того, в экспериментах *in vitro* CD40 антитела, очищенные из сыворотки рецидивирующего ФСГС, разрывали актиновый цитоскелет подоцитов [58, 93, 108]. Далее эксперименты M. Delville и др. показали, что в

действие анти-CD40 антител вовлечен описанный ранее путь uPAR-интегрин  $\alpha_v\beta_3$  [119]. Оказалось, что повреждающее действие анти-CD40 антител, очищенных из сыворотки пациентов с ФСГС, на культивируемые подоциты человека значительно ослаблялось при применении моноклональных антител против uPAR или малых молекул, блокирующих активность  $\alpha_v\beta_3$ . Подобным образом введение мышам анти-CD40 антител, полученных от пациентов с ФСГС, вызывало мягкую, но существенную альбуминурию, которая значительно усиливалась в присутствии рекомбинантного suPAR [119]. Полученные данные указывают на возможное вовлечение анти-CD40 антител в патогенез ФСГС, что нуждается в дальнейшем изучении.

В заключение отметим, что состоявшийся консенсус нефрологов [58, 93, 108, 109, 113] заключается в следующем:

1. имеющиеся экспериментальные и клинические данные доказывают присутствие одного или нескольких циркулирующих факторов проницаемости, вносящих вклад в патогенез нефротического синдрома.

2. с позиций доказательной медицины точно идентифицировать ЦФП пока не удалось.

3. развитие современных методических подходов и технологий вселяет уверенность в том, что выявление ЦФП будет произведено в самое ближайшее время.

#### БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК REFERENCES

- Бобкова ИН, Кахсуруева 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
- Bobkova IN, Kakhsurueva PA, Stavrovskaya EV, Filatova E.E. Evolution in the understanding of idiopathic membranous nephropathy pathogenesis: from experimental models to the clinic. *Al'manach klin med* 2017; 45 (7): 553–564 (In Russ.). doi: 10.18786/2072-0505-2017-45-7-553-564
- Камышова ЕС, Бобкова ИН, Горелова ИА и др. Генетические детерминанты развития и течения мембранозной нефропатии. *Тер архив* 2018; 90 (6): 105–111
- Kamyshova ES, Bobkova IN, Gorelova IA et al. Genetic determinants of the development and course of membranous nephropathy. *Ter arkh* 2018; 90 (6): 105–111. (In Russ.) doi: 10.26442/terarkh2018906105-111
- Debiec H, Guignon V, Mougnot B et al. Antenatal membranous glomerulonephritis due to anti-neutral endopeptidase antibodies. *N Engl J Med* 2002; 346 (26): 2053–2060. doi: 10.1056/NEJMoa012895
- Debiec H, Nauta J, Coulet F et al. Role of truncating mutations in MME gene in fetomaternal alloimmunisation and glomerulopathies. *Lancet* 2004; 364 (9441): 1252–1259. doi: 10.1016/S0140-6736(04)17142-0
- Beck LH Jr, Bonegio RGB, Lambeau G et al. M-type phospholipase A<sub>2</sub> receptor as target antigen in idiopathic membranous nephropathy. *N Engl J Med* 2009; 361 (1): 11–21. doi: 10.1056/NEJMoa0810457
- Pozdzik A, Brocherlou I, David C et al. Membranous nephropathy and anti-podocytes antibodies: implications for the diagnostic workup and disease management. *Biomed Res Int* 2018; 6281054. doi: 10.1155/2018/6281054
- Tomas NM, Beck LH Jr, Meyer-Schwesinger C et al. Thrombospondin type-1 domain-containing 7A in idiopathic membranous nephropathy. *N Engl J Med* 2014; 371 (24): 2277–2287. doi: 10.1056/NEJMoa1409354
- Tomas NM, Hoxha E, Reinicke AT et al. Autoantibodies against thrombospondin type 1 domain-containing 7A induce membranous nephropathy. *J Clin Invest* 2016; 126 (7): 2519–2532. doi: 10.1172/JCI85265
- Couser WG. Primary membranous nephropathy. *Clin J Am Soc Nephrol* 2017; 12 (6): 983–997. doi: 10.2215/CJN.11761116
- Timmermans SA, Ayalon R, van Paassen P et al. Limburg Renal Registry: Anti-phospholipase A<sub>2</sub> receptor antibodies and malignancy in membranous nephropathy. *Am J Kidney Dis* 2013; 62 (6): 1223–1225. doi: 10.1053/j.ajkd.2013.07.019
- Hoxha E, Wiech T, Stahl PR et al. A mechanism for cancer-associated membranous nephropathy. *N Engl J Med* 2016; 374 (20): 1995–1996. doi: 10.1056/NEJM1511702
- Hoxha E, Beck LH Jr, Wiech T et al. An indirect immunofluorescence method facilitates detection of thrombospondin type 1 domain-containing 7A-specific antibodies in membranous nephropathy. *J Am Soc Nephrol* 2017; 28 (2): 520–531. doi: 10.1681/ASN.2016010050
- Kanwar YS, Wada J, Sun L et al. Diabetic nephropathy: mechanisms of renal disease progression. *Exp Biol Med (Maywood)* 2008; 232 (1): 4–11. doi: 10.3181/0705-MR-134
- Sifuentes-Franco S, Padilla-Tejeda DE, Carillo-Ibarra S, Miranda-Diaz AG. Oxidative stress, apoptosis, and mitochondrial function in diabetic nephropathy. *Int Endocrinol* 2018; 2018: 1875870. doi: 10.1155/2018/1875870
- Tung CW, Hsu YC, Shih YH et al. Glomerular mesangial cell and podocyte injury in diabetic nephropathy. *Nephrology* 2018; 23 (Suppl 4): 32–37. doi: 10.1111/nep.13451
- Бобкова ИН, Шестакова МВ, Шукина АА. Диабетическая нефропатия – фокус на повреждение подоцитов. *Нефрология* 2015; 19 (2): 33–44
- Bobkova IN, Shestakova MV, Schukina AA. Diabetic nephropathy – focus on podocytes damage. *Nephrology (Saint-Petersburg)* 2015; 19 (2): 33–44. (In Russ)
- Bose M, Almas S, Prabhakar S. Wnt signaling and podocyte dysfunction in diabetic nephropathy. *J Investig Med* 2017; 0: 1–9. doi: 10.1136/jim-2017-000456
- Dai H, Liu Q, Liu B. Research progress on mechanism of podocyte depletion in diabetic nephropathy. *J Diabetes Res* 2017; 2017: 2615286. doi: 10.1155/2017/2615286
- Lin CL, Lee PH, Hsu YC et al. MicroRNA-29a promotion of nephrin acetylation ameliorates hyperglycemia-induced podocyte dysfunction. *J Am Soc Nephrol* 2014; 25 (8): 1698–1709. doi: 10.1681/ASN.2013050527
- Winbanks CE, Wang B, Beyer C et al. TGF-beta regulates miR-29a and miR-29 to control myogenic differentiation through regulation of HDAC4. *J Biol Chem* 2011; 286 (16): 13805–13814. doi: 10.1074/jbc.M110.192625
- Petermann AT, Pippin J, Durvasula R et al. Mechanical stretch induces podocyte hypertrophy *in vitro*. *Kidney Int* 2005; 67 (1): 157–166. doi: 10.1111/j.1523-1755.2005.00066.x
- Xu ZG, Yoo TH, Ryu DR et al. Angiotensin II receptor blocker inhibitors p27Kip1 expression in glucose-stimulated podocytes and in diabetic glomeruli. *Kidney Int* 2005; 67 (3): 944–952. doi: 10.1111/j.1523-1755.2005.00158.x
- Yoo TH, Li JJ, Kim JJ et al. Activation of the renin-angiotensin system within podocytes in diabetes. *Kidney Int* 2007; 71 (10): 1019–1027. doi: 10.1038/sj.ki.5002195
- Jo HA, Kim JG, Yang SH et al. The role of local IL6/JAK2/STAT3 signaling in high glucose-induced podocyte hypertrophy. *Kidney Res Clin Pract* 2016; 35 (4): 212–218. doi: 10.1016/j.krcp.2016.09.003
- Nakamura T, Ushiyama C, Suzuki S et al. Urinary excretion

of podocytes in patients with diabetic nephropathy. *Nephrol Dial Transplant* 2000; 15 (9): 1379–1383

26. Wogelmann SU, Nelson WJ, Meyers BD et al. Urinary excretion of podocytes in health and renal disease. *Am J Physiol Renal Physiol* 2003; 285 (1): F40–F48. doi: 10.1152/ajprenal.00404.2002

27. Regoli M, Bendayan M. Alterations in the expression of the alpha 3 beta 1 integrin in certain membrane domains of the glomerular epithelial cells (podocytes) in diabetes mellitus. *Diabetologia* 1997; 40 (1): 15–22

28. Chen HC, Chen CA, Guh JY et al. Altering expression of alpha3beta1 integrin on podocytes of human and rats with diabetes. *Life Sci* 2000; 67 (19): 2345–2353

29. Chen J, Gui D, Chen Y et al. Astragaloside IV improves high glucose-induced podocyte adhesion dysfunction via alpha-3beta1 integrin upregulation and integrin-linked kinase inhibition. *Biochem Pharmacol* 2008; 76 (6): 796–804. doi: 10.1016/j.bcp.2008.06.020

30. Zhang L, Ren Z, Yang Q, Ding G. Csk regulates angiotensin II-induced podocyte apoptosis. *Apoptosis* 2016; 21 (7): 846–855. doi: 10.1007/s10495-016-1256-z

31. Li JH, Huang XR, Zhu HJ et al. Advanced glycation end products activate Smad signaling via TGF-beta-dependent and independent mechanisms: implications for diabetic renal and vascular disease. *FASEB J* 2004; 18 (1): 176–178. doi: 10.1096/fj.02-1117fje

32. Liu BC, Song X, Lu XY et al. High glucose induces podocyte apoptosis by stimulating TRPC6 via elevation of reactive oxygen species. *Biochim Biophys Acta* 2013; 1833 (6): 1434–1442. doi: 10.1016/j.bbamcr.2013.02.031

33. Susztak K, Raff AC, Schiffer M, Bottinger EP. Glucose-induced reactive oxygen species cause apoptosis of podocytes and podocyte depletion at the onset of diabetic nephropathy. *Diabetes* 2006; 55 (1): 225–233

34. Niranjan T, Bielez B, Gruenwald A et al. The Notch pathway in podocytes plays a role in the development of glomerular disease. *Nat Med* 2008; 14 (3): 290–298. doi: 10.1038/nm1731

35. Li Y, Kang YS, Dai C et al. Epithelial-to-mesenchymal transition is a potential pathway leading to podocyte dysfunction and proteinuria. *Am J Pathol* 2008; 172 (2): 299–308. doi: 10.2353/ajpath.2008.070057

36. Yamaguchi Y, Iwano M, Suzuki D et al. Epithelial-mesenchymal transition as a potential explanation for podocyte depletion in diabetic nephropathy. *Am J Kidney Dis* 2009; 54 (4): 653–664. doi: 10.1053/j.ajkd.2009.05.009

37. Xing L, Liu Q, Fu S et al. PTEN inhibits high glucose-induced phenotypic transition in podocytes. *J Cell Biochem* 2015; 116 (8): 1776–1784. doi: 10.1002/jcb.25136

38. Четина ЕВ. Сигнальные пути нутриентов и ревматические заболевания. *Научно-практ ревматол* 2013; 51 (3): 313–323

Chetina EV. Nutrient signaling pathways and rheumatic diseases. *Nauchno-prakt revmatol* 2013; 51 (3): 313–323. (In Russ.)

39. Inoki K, Mori H, Wang J et al. mTORC1 activation in podocytes is a critical step in the development of diabetic nephropathy in mice. *J Clin Invest* 2011; 121 (6): 2181–2196. doi: 10.1172/JCI44771

40. Ding Y, Choi ME. Autophagy in diabetic nephropathy. *J Endocrinol* 2015; 224 (1): R15–R30. doi: 10.1530/JOE-14-0437

41. Sharma K, RamachandraRao S, Qiu G. Adiponectin regulates albuminuria and podocyte function in mice. *J Clin Invest* 2008; 118 (5): 1645–1656. doi: 10.1172/JCI32691

42. Пушкарев ВМ, Соколова ЛК, Пушкарев ВВ, Тронько НД. Роль АМРК и МТОР в развитии инсулинорезистентности и диабета 2 типа. Механизм действия метформина. *Пробл эндокрин патол* 2016; (3): 77–90

Pushkarev VM, Sokolova LK, Pushkarev VV, Tron'ko ND. Role of AMPK and mTOR in the development of insulin resistance and type 2 diabetes. Mechanism of action of metformin. *Probl endocrin patol* 2016; (3): 77–90. (In Russ.)

43. Тарасова ОС, Гайнуллина ДК. Rho-киназа как ключевой

участник регуляции тонуса сосудов в норме и при сосудистых расстройствах. *Артер гипертенз* 2017; 23 (5): 383–394

Tarasova OS, Gaynullina DK. Rho-kinaza kak klyuchevoj uchastnik regulyatsii tonusa sosudov v norme i pri sosudistich rassstroystvach. *Arter gipertenz* 2017; 23 (5): 383–394. (In Russ.) doi: 10.18705/1607-419X-2017-23-5-383-394

44. Yu H, Suleiman H, Kim AH et al. Rac1 activation in podocytes induces rapid foot process effacement and proteinuria. *Mol Cell Biol* 2013; 33 (23): 4755–4764. doi: 10.1128/MCB.00730-13

45. Ishizaka M, Gohda T, Takagi M et al. Podocyte-specific deletion of Rac1 leads to aggravation of renal injury in STZ-induced diabetic mice. *Biochem Biophys Res Commun* 2015; 467 (3): 549–555. doi: 10.1016/j.bbrc.2015.09.158

46. Peng F, Wu D, Gao B et al. RhoA/Rho-kinase contribute to the pathogenesis of diabetic renal disease. *Diabetes* 2008; 57 (6): 1683–1692. doi: 10.2337/db07-1149

47. Xiao L, Wang M, Yang S et al. A glimpse of the pathogenic mechanisms of Wnt/β-catenin signaling in diabetic nephropathy. *Biomed Res Int* 2013; 2013: 987064. doi: 10.1155/2013/987064

48. Lin CL, Wang JY, Huang YT et al. Wnt/beta-catenin signaling modulates survival of high glucose-stressed mesangial cells. *J Am Soc Nephrol* 2006; 17 (10): 2812–2820. doi: 10.1681/ASN.2005121355

49. Lin CL, Wang JY, Ko JY et al. Superoxide destabilization of beta-catenin augments apoptosis of high-glucose-stressed mesangial cells. *Endocrinology* 2008; 149 (6): 2934–2942. doi: 10.1210/en.2007-1372

50. Wang Q, Wang Y, Minto AW et al. MicroRNA-377 is up-regulated and can lead to increased fibronectin production in diabetic nephropathy. *FASEB J* 2008; 22 (12): 4126–4135. doi: 10.1096/fj.08-112326

51. Kato H, Gruenwald A, Suh H et al. Wnt/β-catenin pathway in podocytes integrates cell adhesion, differentiation, and survival. *J Mol Biochem* 2011; 286 (29): 26003–26015. doi: 10.1074/jbc.M111.223164

52. Shalhoub RJ. Pathogenesis of lipoid nephrosis: a disorder of T cell function. *Lancet* 1974; 2 (7889): 556–560

53. Смирнов АВ, Трофименко ИИ, Сиповский ВГ. Болезнь минимальных изменений у взрослых. *Нефрология* 2013; 17 (6): 9–36

Smirnov AV, Trofimenko II, Sipovskiy VG. Minimal change disease in adults. *Nephrology (Saint-Petersburg)* 2013; 17 (6): 9–36. (In Russ.)

54. Savin VJ, Sharma M, Zhou J et al. Multiple targets for novel therapy of FSGS associated with circulating permeability factor. *Biomed Res Int* 2017; 2017: 6232616. doi: 10.1155/2017/6232616

55. Koyama A, Fujisaki M, Kobayashi M et al. A glomerular permeability factor produced by human T cell hybridomas. *Kidney Int* 1991; 40 (3): 453–460

56. Vincenti F, Ghiggeri GM. New insights into the pathogenesis and the therapy of recurrent focal glomerulosclerosis. *Am J Transplant* 2005; 5 (6): 1179–1185. doi: 10.1111/j.1600-6143.2005.00968.x

57. McCarthy ET, Sharma M, Savin VJ. Circulating permeability factors in idiopathic nephrotic syndrome and focal segmental glomerulosclerosis. *Clin J Am Soc Nephrol* 2010; 5 (11): 2115–2121. doi: 10.2215/CJN.03800609

58. Wada T, Nangaku M. A circulating permeability factor in focal segmental glomerulosclerosis: the hunt continues. *Clin Kidney J* 2015; 8 (6): 708–715. doi: 10.1093/ckj/sfv090

59. Dantal J, Testa A, Bigot E, Souillou JP. Effects of plasma-protein A immunoabsorption on idiopathic nephrotic syndrome recurring after renal transplantation. *Ann Med Interne (Paris)* 1992; 143 (Suppl 1): 48–51

60. Matalon A, Markowitz GS, Joseph RE et al. Plasmapheresis treatment of recurrent FSGS in adult renal transplant recipients. *Clin Nephrol* 2001; 56 (4): 271–278

61. Lagrue G, Branellec A, Niaudet P et al. Transmission of nephrotic syndrome to two neonates. Spontaneous regression. *Presse Med* 1991; 20 (6): 255–257

62. Kemper MJ, Wolf G, Muller-Wiefel DE. Transmission of glomerular permeability factor from a mother to her child. *N Engl J Med*

- 2001; 344 (5): 386–387. doi: 10.1056/NEJM200102013440517
63. Sharma M, Sharma R, Reddy SR et al. Proteinuria after injection of human focal segmental glomerulosclerosis factor. *Transplantation* 2002; 73 (3): 366–372
64. Avila-Casado Mdel C, Perez-Torres J, Auron A et al. Proteinuria in rats induced by serum from patients with collapsing glomerulopathy. *Kidney Int* 2004; 66 (1): 133–143. doi: 10.1111/j.1523-1755.2004.00715.x
65. Gallon L, Leventhal J, Skaro A et al. Resolution of recurrent focal segmental glomerulosclerosis after retransplantation. *N Engl J Med* 2012; 366 (17): 1648–1649. doi: 10.1056/NEJMc1202500
66. Грене ГИ, Кисс Е. Нефротический синдром: гистопатологическая дифференциальная диагностика. Часть 2: Болезнь минимальных изменений, фокально сегментарный гломерулосклероз, мембранозный гломерулонефрит. *Нефрология* 2007; 11 (4): 88–94
- Grene GY, Kiss E. Nephrotic syndrome: histopathological differential diagnostics. Part 2: Disease of minimal changes, focal segmental glomerulosclerosis, membranous glomerulonephritis. *Nephrology (Saint-Petersburg)* 2007; 11 (4): 88–94. (In Russ.) doi: 10.24884/1561-6274-2007-11-4-88-94
67. Цыгин А. Нефротический синдром при болезни минимальных изменений. *Врач* 2013; (6): 2–6
- Tsygin A. Nephrotic syndrome in minimal change disease. *Vrach* 2013; (6): 2–6. (In Russ.)
68. Петросян ЭК, Длин ВВ. Клинические рекомендации по диагностике и лечению болезни минимальных изменений у детей. *Нефрология* 2015; 19 (3): 90–96
- Petrosjan JK, Dlin VV. Clinical practice guidelines for the diagnosis and treatment of minimal change disease in children. *Nephrology (Saint-Petersburg)* 2015; 19 (3): 90–96. (In Russ.)
69. Cho MN, Hong EH, Lee TH, Ko CW. Pathophysiology of minimal change nephrotic syndrome and focal segmental glomerulosclerosis. *Nephrology* 2017; 12: S11–S14. doi: 10.1111/j.1440-1797.2007.00875.x
70. Обухова ВА. Патогенетические механизмы развития идиопатического нефротического синдрома с минимальными изменениями. *Рос вестн перинатол и педиатр* 2014; 59 (4): 10–15
- Obukhova VA. Pathogenic mechanisms of idiopathic minimal-change nephrotic syndrome. *Ros vestn perinatol i pediater* 2014; 59 (4): 10–15. (In Russ.)
71. Bierzynska A, Saleem M. Recent advances in understanding and treating nephrotic syndrome. *F1000Res* 2017; 6: 121. doi: 10.12688/f1000research.10165.1
72. Vivarelli M, Massella L, Ruggiero B, Emma F. Minimal change disease. *Clin J Am Soc Nephrol* 2017; 12: 332–345. doi: 10.2215/CJN.05000516
73. Bertelli R, Bonanni A, Caridi G et al. Molecular and cellular mechanisms for proteinuria in minimal change disease. *Front Med (Lausanne)* 2018; 5: 170. doi: 10.3389/fmed.2018.00170
74. D'Agati VD. The spectrum of local segmental glomerulosclerosis: new insights. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2008; 17 (3): 271–281. doi: 10.1097/MNH.0b013e3282f94a96
75. Chan CY, Ng KH, Chen J et al. Novel role of Vav1-Rac1 pathway in actin cytoskeleton regulation in interleukin-13-induced minimal change-like nephropathy. *Clin Sci* 2016; 130: 2317–2317. doi: 10.1042/CS20160312
76. Reiser J, von Gersdorff G, Loos M et al. Induction of B7-1 in podocytes is associated with nephrotic syndrome. *J Clin Invest* 2004; 113 (10): 1390–1397. doi: 10.1172/JCI20402
77. Lai KW, Wei CL, Tan LK et al. Overexpression of interleukin-13 induces minimal change-like nephropathy in rats. *J Am Soc Nephrol* 2007; 18 (5): 1476–1485. doi: 10.1681/ASN.2006070710
78. Garin EH, Mu W, Arthur JM et al. Urinary CD80 is elevated in minimal change disease but not in focal segmental glomerulosclerosis. *Kidney Int* 2010; 78 (3): 296–302. doi: 10.1038/ki.2010.143
79. Saleem MA, Kobayashi Y. Cell biology and genetics of minimal change disease. *F1000Res* 2016; 5: 412. doi: 10.12688/f1000research.7300.1
80. Lagrue G, Xheneumont S, Branellac A et al. A vascular permeability factor elaborated from lymphocytes. I. Demonstration in patients with nephrotic syndrome. *Biomedicine* 1975; 23 (1): 37–40
81. Matsumoto K, Kanmatsuse K. Interleukin-18 and interleukin-12 synergize to stimulate the production of vascular permeability factor by T lymphocytes in normal subjects and in patients with minimal-change nephrotic syndrome. *Nephron* 2000; 85 (2): 127–133. doi: 10.1159/000045645
82. Matsumoto K, Kanmatsuse K. Transforming growth factor-beta 1 inhibits vascular permeability factor release by T cells in normal subjects and in patients with minimal-change nephrotic syndrome. *Nephron* 2001; 87 (2): 111–117. doi: 10.1159/000045898
83. Maas RJ, Deegens JK, Wetzels JF. Permeability factors in idiopathic nephrotic syndrome: historical perspectives and lessons for the future. *Nephrol Dial Transplant* 2014; 29 (12): 2207–2216. doi: 10.1093/ndt/gfu355
84. Tomizawa S, Maruyama K, Nagasawa N et al. Studies of vascular permeability factor derived from T lymphocytes and inhibitory effect of plasma on its production in minimal change nephrotic syndrome. *Nephron* 1985; 41 (2): 157–160. doi: 10.1159/000183572
85. Maruyama K, Tomizawa S, Seki Y et al. Inhibition of vascular permeability factor production by ciclosporin in minimal change nephrotic syndrome. *Nephron* 1992; 62 (1): 27–30. doi: 10.1159/000186990
86. Bakker WW, Baller JF, van Luijk WH. A kallikrein-like molecule and plasma vasoactivity in minimal change disease. Increased turnover in relapse versus remission. *Contrib Nephrol* 1988; 67: 31–36
87. Cheung PK, Klok PA, Bakker WW. Minimal change-like glomerular alterations induced by a human plasma factor. *Nephron* 1996; 74 (3): 586–593. doi: 10.1159/000189457
88. Cheung PK, Klok PA, Baller JF et al. Induction of experimental proteinuria in vivo following infusion of human plasma hemopexin. *Kidney Int* 2000; 57 (4): 1512–1520. doi: 10.1046/j.1523-1755.2000.00996.x
89. Bakker WW, Borghuis T, Harmsen MC et al. Protease activity of plasma hemopexin. *Kidney Int* 2005; 68 (2): 603–610. doi: 10.1111/j.1523-1755.2005.00438.x
90. Lennon R, Singh A, Welsh GI et al. Hemopexin induces nephrin-dependent reorganization of the actin cytoskeleton in podocytes. *J Am Soc Nephrol* 2008; 19 (11): 2140–2149. doi: 10.1681/ASN.2007080940
91. Kapojs JJ, Poelstra K, Borghuis T et al. Regulation of plasma hemopexin activity by stimulated endothelial or mesangial cells. *Nephron Physiol* 2004; 96 (1): P1–P10. doi: 10.1159/000075574
92. Harris JJ, McCarthy HJ, Ni L et al. Active proteases in nephrotic plasma lead to a podocin-dependent phosphorylation of VASP in podocytes via protease activated receptor – 1. *J Pathol* 2013; 229 (5): 660–671. doi: 10.1002/path.4149
93. Wen Y, Shah S, Campbell KN. Molecular mechanisms of proteinuria in focal segmental glomerulosclerosis. *Front Med* 2018; 5: 98. doi: 10.3389/fmed.2018.00098
94. Hahm E, Wei C, Fernandez I et al. Bone marrow-derived immature myeloid cells are a main source of circulating suPAR contributing to proteinuric kidney disease. *Nat Med* 2017; 23 (1): 100–106. doi: 10.1038/nm.4242
95. Wei C, Moller CC, Alintas MM et al. Modification of kidney barrier function by the urokinase receptor. *Nat Med* 2008; 14 (1): 55–63. doi: 10.1038/nm.1696
96. Reiser J, Nast CC, Alachkar N. Permeability factor in focal and segmental glomerulosclerosis. *Adv Chronic Kidney Dis* 2014; 21 (5): 417–421. doi: 10.1053/j.ackd.2014.05.010
97. Wei C, El Hindi S, Li J et al. Circulating urokinase receptor as a cause of focal segmental glomerulosclerosis. *Nat Med* 2011; 17 (8): 952–960. doi: 10.1038/nm.2411
98. Wei C, Trachtman H, Li J. Circulating suPAR in two cohorts of primary FSGS. *J Am Soc Nephrol* 2012; 23 (12): 2051–2059. doi: 10.1681/ASN.2012030302
99. Cara-Fuentes G, Wei C, Segarra A et al. CD80 and suPAR in patients with minimal change disease and focal segmental

glomerulosclerosis: diagnostic and pathogenic significance. *Pediatr Nephrol* 2014; 29 (8): 1363–1371. doi: 10.1007/s00467-013-2679-1

100. Li F, Zheng C, Zhong Y et al. Relationship between serum soluble urokinase plasminogen activator receptor level and steroid responsiveness in FSGS. *Clin J Am Soc Nephrol* 2014; 9 (11): 1903–1911. doi: 10.2215/CJN.02370314

101. Naesens M, Meijers B, Sprangers B. suPAR and FSGS: the gap between bench and bedside. *Transplantation* 2013; 96 (4): 368–369. doi: 10.1097/TP.0b013e31829e6d40

102. Sever S, Trachtman H, Wei C, Reiser J. Is there clinical value in measuring suPAR levels in FSGS? *Clin J Am Soc Nephrol* 2013; 8 (8): 1273–1275. doi: 10.2215/CJN.06170613

103. Maas RJH, Wetzels JFM, Deegens JKJ. Serum-soluble urokinase receptor concentration in primary FSGS. *Kidney Int* 2012; 81 (10): 1043–1044. doi: 10.1038/ki.2012.32

104. Bock ME, Price HE, Gallon L, Langman CB. Serum soluble urokinase-type plasminogen activator receptor levels and idiopathic FSGS in children: a single center report. *Clin J Am Soc Nephrol* 2013; 8 (8): 1304–1311. doi: 10.2215/CJN.07680712

105. Thuno M, Macho B, Eugen-Olsen J. suPAR: the molecular crystal ball. *Dis Markers* 2009; 27 (3): 157–172. doi: 10.3233/DMA-2009-0657

106. Taniguchi Y, Shimamura Y, Horino T et al. Serum levels of soluble urokinase plasminogen activator receptor in Japanese patients with chronic kidney disease. *Kidney Int* 2014; 86 (1): 209–210. doi: 10.1038/ki.2014.136

107. Spinale JM, Mariani LH, Kapoor S et al. A reassessment of soluble urokinase-type plasminogen activator receptor in glomerular disease. *Kidney Int* 2015; 87 (3): 564–574. doi: 10.1038/ki.2014.346

108. Konigshausen E, Sellin L. Circulating permeability factors in primary focal segmental glomerulosclerosis: a review of proposed candidates. *Biomed Res Int* 2016; 2016: 3765608. doi: 10.1155/2016/3765608

109. Peev V, Hahm M, Reiser J. Unwinding focal segmental glomerulosclerosis. *F1000Res* 2017; 6: 466. doi: 10.12688/f1000research.10510.1

110. Savin VJ, Sharma R, Sharma M et al. Circulating factor associated with increased glomerular permeability to albumin in recurrent focal segmental glomerulosclerosis. *N Engl J Med* 1996; 334 (14): 878–883. doi: 10.1056/NEJM199604043341402

111. Sharma M, Sharma R, McCarthy ET, Savin VJ. The FSGS factor: enrichment and *in vivo* effect of activity from focal segmental glomerulosclerosis plasma. *J Am Soc Nephrol* 1999; 10 (3): 552–561

112. Savin VJ, Sharma R, Lovell HB, Welling DJ. Measurement of albumin reflection coefficient with isolated rat glomeruli. *J Am Soc Nephrol* 1992; 3 (6): 1260–1269

113. Savin VJ, Sharma M, Zhou J et al. Renal and hematological effects of CLCF-1, a B-cell-stimulating cytokine of the IL-6 family. *J Immunol Res* 2015; 2015: 714964. doi: 10.1155/2015/714964

114. Sharma M, Zhou J, Gauchat J et al. Janus kinase 2/signal transducer and activator of transcription 3 inhibitors attenuate the effect of cardiotrophin-like cytokine factor 1 and human focal segmental glomerulosclerosis serum on glomerular filtration barrier. *Transl Res* 2015; 166 (4): 384–398. doi: 10.1016/j.trsl.2015.03.002

115. Savin VJ, McCarthy ET, Sharma R et al. Galactose binds to focal segmental glomerulosclerosis permeability factor and inhibits its activity. *Transl Res* 2008; 151 (6): 288–292. doi: 10.1016/j.trsl.2008.04.001

116. De Smet E, Rioux JP, Ammann H et al. FSGS permeability factor-associated nephrotic syndrome: remission after oral galactose therapy. *Nephrol Dial Transplant* 2009; 24 (9): 2938–2940. doi: 10.1093/ndt/gfp278

117. Kopac M, Meglic A, Rus RR. Partial remission of resistant nephrotic syndrome after oral galactose therapy. *Ther Apher Dial* 2011; 15 (3): 269–272. doi: 10.1111/j.1744-9987.2011.00949.x

118. Sgambat K, Banks M, Moudgil A. Effect of galactose on glomerular permeability and proteinuria in steroid-resistant nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol* 2013; 28 (11): 2131–2135. doi: 10.1007/s00467-013-2539-z

119. Delville M, Sigdel TK, Wei C et al. A circulating antibody panel for pretransplant prediction of FSGS recurrence after kidney transplantation. *Sci Transl Med* 2014; 6 (256): 256ra136. doi: 10.1126/scitranslmed.300853

120. Chatzigeorgiou A, Lyberi M, Chatzilymperis G et al. CD40/CD40L signaling and its implication in health and disease. *Biofactors* 2009; 35 (6): 474–483. doi: 10.1002/biof.62

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

#### Сведения об авторах:

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

Рыкунова Анна Яковлевна, канд. мед. наук  
656038, Россия, г. Барнаул, ул. Чкалова, д. 49. Барнаульский юридический институт, кафедра криминалистики. Тел.: 8(3852)379163, E-mail: zveranna@mail.ru ORCID: 0000-0002-5889-7071

#### About the authors:

Prof. Yakov F. Zverev MD, PhD, 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

Anna Ya. Rykunova, MD

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: 10.05.2019

Принята в печать: 16.01.2020

Article received: 10.05.2019

Accepted for publication: 16.01.2020