

© С.Л. Морозов, А.С. Воронкова, В.В. Длин, 2021
УДК 616.61-008.6-053.2:575.17

doi: 10.36485/1561-6274-2021-25-1-83-89

С.Л. Морозов^{1,2*}, А.С. Воронкова³, В.В. Длин¹

ЗНАЧЕНИЕ ЭКСПРЕССИИ ГЕНА *ABCB1* У ДЕТЕЙ С ИДИОПАТИЧЕСКИМ НЕФРОТИЧЕСКИМ СИНДРОМОМ

¹Отдел наследственных и приобретённых болезней почек, Научно-исследовательский клинический институт педиатрии им. акад. Ю.Е. Вельтищева; ²кафедра госпитальной педиатрии № 2, Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н. И. Пирогова, Москва, Россия; ³лаборатория нейроморфологии, Научный центр неврологии, Москва, Россия

РЕФЕРАТ

Идиопатический нефротический синдром – является наиболее распространённой гломерулопатией в детском возрасте. Несмотря на современные достижения в медицине, идиопатический НС по настоящее время представляет большую проблему, это связано с тем, что до конца не изучены механизмы патогенеза, а отсутствие единых подходов к медикаментозной терапии являются основными препятствиями на пути улучшения помощи детям. Примерно 20% пациентов с нефротическим синдромом являются резистентными к стандартной терапии глюкокортикостероидами, так называемый стероид-резистентный нефротический синдром. В последние годы обсуждается вопрос о роли гена множественной лекарственной устойчивости *ABCB1* в формировании стероид-резистентности у детей с первичным нефротическим синдромом. В представленной статье приводятся собственные данные по изучению экспрессии гена *ABCB1* у детей с идиопатическим нефротическим синдромом. Продemonстрировано изменение экспрессии гена *ABCB1* в зависимости от варианта ответа на стероидную терапию. Так, экспрессии гена *ABCB1* выше у пациентов со стероид-резистентным вариантом нефротического синдрома, чем у пациентов, которые имели ответ на стероидную терапию. Вместе с тем, имеются достоверные отличия экспрессии *ABCB1* между СЗНС и СЧНС. В клинической практике больные со стероид-зависимым нефротическим синдромом дают рецидивы заболевания на фоне отмены преднизолона, что, вероятнее всего, объясняется быстрой элиминацией преднизолона и в дальнейшем требует пересмотра схемы снижения преднизолона. Полученные данные свидетельствуют о необходимости персонального подхода ведения пациентов с идиопатическим нефротическим синдромом с учетом молекулярно-генетических особенностей.

Ключевые слова: дети, нефротический синдром, РНК, экспрессия, *ABCB1*, резистентность, преднизолон, лекарственная устойчивость

S.L. Morozov^{1,2*}, A.S. Voronkova³, V.V. Dlin¹

THE VALUE OF *ABCB1* GENE EXPRESSION IN CHILDREN WITH IDIOPATHIC NEPHROTIC SYNDROME

¹Department of Hereditary and Acquired Kidney Diseases, Department of Hereditary and Acquired Kidney Diseases, Scientific Research Clinical Institute of Pediatrics named after acad. Yu.E. Veltischev, Moscow, Russia; ² Department of Hospital Pediatrics No. 2, Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia; ³Laboratory of Neuromorphology, Scientific Center of Neurology, Moscow, Russia

ABSTRACT

Idiopathic nephrotic syndrome is the most common childhood glomerulopathy. Despite modern advances in medicine, idiopathic NS is still a big problem, this is due to the fact that the mechanisms of pathogenesis are not fully understood, and the lack of unified approaches to drug therapy are the main obstacles to improving care for children. Approximately 20% of patients with nephrotic syndrome are resistant to standard glucocorticosteroid therapy, the so-called steroid-resistant nephrotic syndrome. In recent years, the issue of the role of the multidrug resistance gene *ABCB1* in the formation of steroid resistance in children with primary nephrotic syndrome has been discussed. This article presents our own data on the study of *ABCB1* gene expression in children with idiopathic nephrotic syndrome. A change in *ABCB1* gene expression was demonstrated depending on the response to steroid therapy. Thus, *ABCB1* gene expression is higher in patients with steroid-resistant nephrotic syndrome than in patients who responded to steroid therapy. At the same time, there are significant differences in *ABCB1* expression between SZNS and SNNS. In clinical practice, patients with steroid-dependent nephrotic syndrome have relapses of the disease against the background of withdrawal of prednisolone, which is most likely due to the rapid elimination of prednisolone and further requires a revision of the prednisolone reduction scheme. The data obtained

Контактная информация:

*Морозов С.Л. 125412, Россия, Москва, ул. Талдомская, д. 2. Научно-исследовательский клинический институт педиатрии им. акад. Ю.Е. Вельтищева. Тел.: +7(903)1387732; e-mail: msr@list.ru. ORCID: 0000-0002-0942-0103

Corresponding author:

*S.L. Morozov. 125412, Russian Federation, Moscow, Taldomskaya st., 2. Veltischev Research and Clinical Institute for Pediatrics. Phone: +7(903)1387732; e-mail: msr@list.ru. ORCID: 0000-0002-0942-0103

indicate the need for a personal approach to the management of patients with idiopathic nephrotic syndrome, taking into account the molecular genetic characteristics.

Keywords: children, nephrotic syndrome, RNA, expression, *ABCB1*, resistance, prednisone, drug resistance

Для цитирования: Морозов С.Л., Воронкова А.С., Длин В.В. Значение экспрессии гена *ABCB1* у детей с идиопатическим нефротическим синдромом. *Нефрология* 2021;25(1):83-89. doi: 10.36485/1561-6274-2021-25-1-83-89

For citation: Morozov S.L., Voronkova A.S., Dlin V.V. The value of *ABCB1* gene expression in children with idiopathic nephrotic syndrome. *Nephrology (Saint-Petersburg)* 2021;25(1):83-89. (In Russ.) doi: 10.24884/1561-6274-2021-25-1-83-89

ВВЕДЕНИЕ

Идиопатический нефротический синдром (НС) является наиболее распространённой гломерулопатией в детском возрасте, встречающейся, приблизительно, у 16 из 100 000 детей во всем мире [1, 2].

В отличие от взрослых, у которых чаще является вторичный нефротический синдром, у детей в основном отмечается первичный НС [3]. Описанные морфологические варианты заболевания включают минимальные изменения (МИ), фокально-сегментарный гломерулосклероз (ФСГС), мезангиопролиферативный гломерулонефрит [2, 3].

Несмотря на современные достижения в медицине, идиопатический НС по настоящее время представляет большую проблему, это связано с тем, что до конца не изучены механизмы патогенеза, а отсутствие единых подходов к медикаментозной терапии является основным препятствием на пути улучшения помощи детям.

До настоящего времени точная причина и механизм развития нефротического синдрома неизвестны. Вследствие патофизиологических процессов происходит изменение подоцитов с дефектами экспрессии белков, ремоделирование актинового цитоскелета или активация внутриклеточных сигнальных путей, что, в конечном итоге, приводит к нарушению клубочкового фильтрационного барьера [2, 5, 6].

В большинстве случаев в качестве препаратов первой линии в лечении нефротического синдрома (НС) у детей используются глюкокортикостероиды (ГКС), что обусловлено высокой их эффективностью, так как более 80% пациентов достигают ремиссии заболевания, однако до 50% этих детей продолжают давать рецидивы НС или формируют зависимость от стероидной терапии, когда рецидивы возникают при уменьшении дозировки глюкокортикостероидов или в течении двух недель после их отмены – стероид-зависимый нефротический синдром (СЗНС) [7, 8].

Кроме того, примерно 20% пациентов с нефротическим синдромом являются резистентными к

стандартной терапии глюкокортикостероидами, так называемый стероид-резистентный нефротический синдром (СРНС), причем 20–40% этих пациентов отличаются быстрым прогрессированием заболевания и уже ко второму десятилетию жизни формируют терминальную хроническую почечную недостаточность (тХПН). В настоящее время прогресс в области молекулярной генетики показал, что у 5–7% детей причина СРНС обусловлена моногенными мутациями, которые приводят к глубоким структурным нарушениям строения подоцитов, что собственно и объясняет заболевание, но остаются дети – примерно 10–12%, у которых причина резистентности к стероидной терапии неизвестна. Также представляется чрезвычайно важным определить ведущие причины развития зависимости от стероидной терапии [3, 8–10]. Клинический опыт показывает, что пациенты, имеющие резистентность или зависимость от терапии ГКС, более быстро развивают терминальную почечную недостаточность.

Таким образом, поиск маркеров возможной зависимости или резистентности к стероидной терапии является в настоящее время актуальным. Решение этой сложной задачи позволит оптимизировать и персонализировать лечение идиопатического нефротического синдрома.

К настоящему времени выявлены множество факторов, потенциально ассоциированных с резистентностью к стероидам. В первую очередь, это генетические факторы, связанные с рецептором глюкокортикоидов альфа ($GR\alpha$), структурой его белкового гетерокомплекса. Однако большое внимание уделяется и другим белкам, экспрессирующимся в подоцитах. В частности, установлено, что мутации в генах гликопротеина Р могут оказывать существенное влияние на развитие глюкокортикоидной резистентности [11, 12].

Р-гликопротеин, также известный как MDR1, ABCB1 или CD243, является одним из самых важных белков клеточной мембраны, ответственным за перенос веществ из клетки во внешнюю среду. Его ген, *MDR1* (*Multiple Drug Resistance – множественная лекарственная устойчивость*) или

ABCB1 (англ. *ATP-binding cassette B1*), находится на хромосоме 7q21 и относится к суперсемейству АТФ-связывающих кассетных транспортеров с широким спектром специфичности – его транспортные возможности распространяются на вещества от 300 до 2000 Да. Предполагается, что белок *MDR1*, массой 170 кДа, эволюционно возник в качестве защитного механизма против токсичных субстанций, возникающих в клетке. Широкая экспрессия *MDR1* в норме в различных тканях (гемопозитической системе, клетках печени и почек, периферических мононуклеарных клетках крови, макрофагах, натуральных киллерах, дендритных клетках, Т- и В-лимфоцитах) служит для экспорта ксенобиотиков [13–15] (рис. 1).

Молекулярные исследования указывают на то, что *MDR1* является основным белком-транспортером, который вовлечен в развитие лекарственной устойчивости. Ряд исследований по изучению связей между геномами также предоставили доказательства, подтверждающие мнение о том, что вариабельность генома может изменять экспрессию или функцию переносчика *MDR1* и, таким образом, влиять на возникновение фенотипов с множественной лекарственной устойчивостью [13–15].

Отсутствие ответа или незначительный ответ на глюкокортикостероиды при нефротическом синдроме может быть обусловлен повышенной экспрессией гена *MDR1*. Так, установлено, что именно этот транспортер ответствен за фоновый экспорт из клетки таких лекарственных средств, как винкристин, верапамил и собственно глюкокортикоиды [15].

Для исследования модулирующего эффекта *MDR1* при лекарственной резистентности был использован суррогатный индикатор родамин 123 (Rho123), аккумулирующийся в клетках периферической крови (КПК) [14]. Согласно полученным данным, экспрессия *MDR1* была существенно выше в КПК у детей со стероидной резистентностью по сравнению с детьми с нормальной лекарственной чувствительностью. Этот эффект пропадал при предварительной инкубации клеток с циклоспорином, который является негативным аллостерическим модулятором белка *MDR1*.

Более того, в исследовании А. Wasilewska et al. [16] детям со стероид-зависимым нефротическим синдромом проводилась ко-терапия циклоспорином А и ингибитором ангиотензин-превращающего фермента (ИАПФ), при этом регистрировалось существенное снижение экспрессии *MDR1* в периферических CD3-лимфоцитах. Ранее в другом исследовании эти авторы также пришли к выводу, что именно повышенная экспрессия *MDR1* приводит к ухудшению ответа на стероидную терапию у детей с НС [17].

В дополнение к этим данным можно привести исследование N. Prasad et al. [18], в котором изучалась экспрессия *MDR1* у пациентов с НС на фоне системной красной волчанки. Авторы обнаружили, что во время периодов обострения НС продукция *MDR1* в лимфоцитах значительно превышала значения в норме. Состояние купировалось применением иммуносупрессантов.

Интересной находкой одного из недавних исследований, посвященных стероидной резистентности при НС, является связь экспрессии

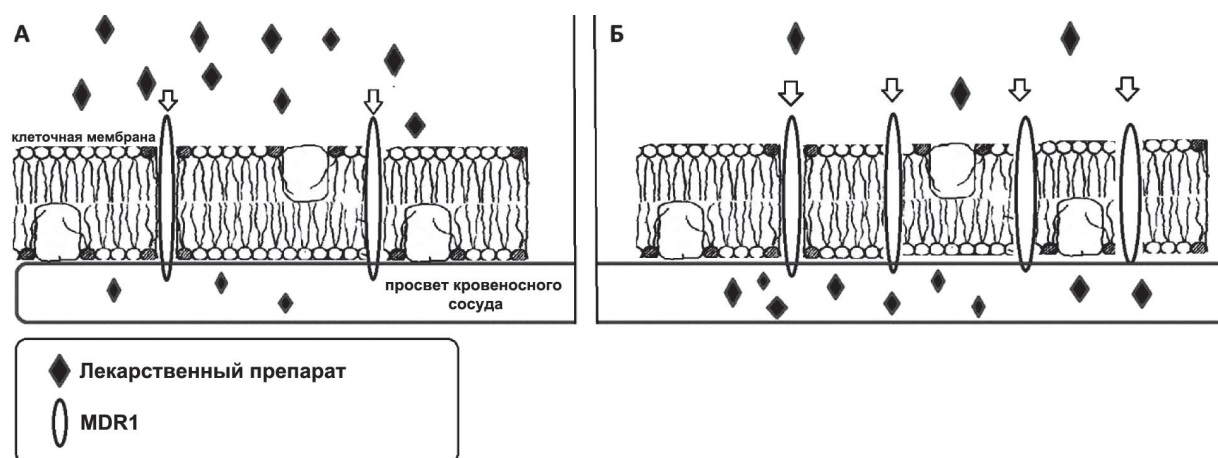


Рисунок 1. Механизм транспортной функции MDR1 и предполагаемая роль в лекарственной устойчивости.

А – MDR1 играет роль в транспортировке чужеродных веществ/токсинов, в том числе и лекарственных препаратов; Б – высокая экспрессия MDR1 является предполагаемым механизмом лекарственной устойчивости, так как избыточная его экспрессия может снижать концентрацию лекарственных средств в клетках-мишенях.

Figure 1. Mechanism of MDR1 transport function and putative role in drug resistance.

А – MDR1 plays a role in the transport of foreign substances / toxins, including drugs. Б – high expression of MDR1 is a putative mechanism of drug resistance, since its overexpression can reduce the concentration of drugs in target cells.

гистондеацетилаз (ферментов, модулирующих пространственную конформацию хроматина за счет модификаций гистонов) и экспрессии MDR1. Авторы не только подтвердили информацию о повышенном уровне MDR1 при резистентности, но и установили понижение экспрессии ацетилазы гистонов 2, причем при попытках регулировать уровень мРНК одного из этих белков экспрессия второго стабильно реципрокно изменялась [19].

MDR1 является одним из наиболее изученных транспортеров в суперсемействе транспортных белков – АТФ-связывающие кассетные транспортеры (ABC транспортеры), которые представляют собой надсемейство транспортной системы, являющейся одной из крупнейших и, возможно, один из старейших семейств генов *ABCB1*.

Таким образом, уровень экспрессии MDR1 может быть использован в качестве предиктивного маркера для прогнозирования эффективности стероидной терапии при нефротическом синдроме. С помощью этого показателя возможно уже на раннем этапе прогнозировать развитие стероидной резистентности или зависимости и назначить альтернативную терапию или использовать глюкокортикостероидную терапию совместно с ингибиторами MDR1.

В последние годы наибольший интерес в сфере молекулярной медицины представляет изучение динамических продуктов, к которым, в первую очередь, относится РНК. Наиболее перспективной нам представляется технология nCounter от компании Nanostring, которая основана на классическом методе молекулярной биологии – фотофиксации флуоресцентных меток на специфических молекулах [20]. Nanostring предоставляет возможность исследовать любые её типы, включая некодирующие микроРНК (мРНК). На сегодняшний день существуют методические опции исследования распределения РНК-продуктов в различных тканях, в том числе в архивных фиксированных в формалине парафинизированных образцах и даже в единичной клетке (single cell). При этом, по точности получаемых данных эта технология сравнима с ПЦР (полимеразная цепная реакция) в реальном времени, а по производительности – с NGS (Секвенирование нового поколения (англ. next generation sequencing, NGS)) [20, 21].

Изучение экспрессии РНК не ограничивается только диагностическими панелями, но и в последнее время используется для изучения отдельных генов или групп генов, которые могли бы служить различными маркерами, в том числе, и чувствительности к терапии при различных за-

болеваниях. Изучение и прогнозирование лекарственной устойчивости у пациентов с нефротическим синдромом является особенно важным с точки зрения формирования прогноза заболевания и определения дальнейшей тактики ведения пациента [20].

В настоящее время в отделе наследственных и приобретенных болезней почек НИКИ педиатрии им. акад. Ю.Е. Вельтищева ведутся исследования по изучению молекулярно-генетических механизмов стероидной резистентности и зависимости при первичном нефротическом синдроме у детей, целью которого является повышение эффективности лечения на основе разработки молекулярно-генетических критериев персонализированной терапии.

В настоящей работе представлены результаты по изучению экспрессии гена *ABCB1* у детей с идиопатическим нефротическим синдромом.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

Под наблюдением находились 48 детей, из них 15 (31%) девочек и 33 (69%) мальчика, средний возраст детей на момент исследования составлял $9,6 \pm 3,8$ года: мальчиков – $9,4 \pm 3,6$ года, девочек – $10,07 \pm 4,5$ лет. Группу контроля составили 24 условно здоровых ребенка (*в анамнезе отсутствовали заболевания почек, а также данные о приеме стероидной терапии*), средний возраст которых составил $9,4 \pm 4,3$ года, из них 10 (42%) девочек и 14 (58%) мальчиков. Распределение по возрасту основной группы и группы контроля правильное: К-С $d=0,12$, $p>0,2$ и К-С $d=0,12$, $p>0,2$ соответственно.

На основании клинико-лабораторного и инструментального исследования, был диагностирован идиопатический нефротический синдром. В зависимости от уровня чувствительности к стероидной терапии были выделены следующие варианты НС:

I. Стероид-резистентный нефротический синдром (СРНС) – характеризуется сохраняющейся протеинурией после курса преднизолона в дозе 2 мг/кг 24 ч (не более 60 мг/24 ч) в течение 6–8 нед (и последующих 3 внутривенных введений метилпреднизолона в дозе 20–30 мг/кг, но не более 1 г на введение).

II. Стероид-зависимый нефротический синдром (СЗНС) – характеризуется развитием рецидивов заболевания при снижении дозы преднизолона или в течение 2 нед после его отмены (при условии проведения адекватных доз и курса стероидной терапии).

III. Стероид-чувствительный нефротический синдром (СЧНС) – характеризуется развитием полной клинико-лабораторной ремиссии заболевания на фоне приема преднизолона в дозе 2 мг/кг 24 ч (не более 60 мг/24 ч) в течение 6–8 нед, и отсутствие рецидива заболевания в течение 2 нед после его отмены.

Распределение пациентов по группам представлено в табл. 1.

В исследуемых группах проводился анализ экспрессии генов, отвечающих за метаболизм иммуносупрессивных препаратов, в том числе и к глюкокортикостероидам, на цифровом анализаторе нуклеиновых кислот nCounter (Nanostring Technologies, США). У всех пациентов проводилось выделение РНК из периферической крови: каждый образец представлял собой 100 нг мРНК в концентрации 20 нг/мкл. Полученные данные по экспрессии генов выражены в условных единицах (числе молекул мРНК на стандартный объем образца в запуске, 5 мкл).

Статистический анализ полученных данных проводили с использованием общепринятых параметрических и непараметрических методов. Применяли стандартные методы описательной статистики. Центральные тенденции при нормальном распределении признака оценивали по величине средних значений и среднеквадратического отклонения ($M \pm m$); при асимметричном – по медиане и квартилям. Статистическую значимость межгрупповых различий количественных переменных определяли с помощью дисперсионного анализа (ANOVA), критерия Манна–Уитни или Уилкоксона, бинарных переменных – с помощью χ^2 -критерия. Для оценки взаимосвязи двух переменных использовали корреляционный анализ с расчетом непараметрического коэффициента корреляции Спирмена (R_s). Нулевую статистическую гипотезу об отсутствии различий и связей отвергали при $p < 0,05$. Для расчетов использовали пакет прикладных статистических программ «Statistica Ver. 10.0» («StatSoft, Inc.», США).

РЕЗУЛЬТАТЫ

При анализе экспрессии гена *ABCB1* у пациентов со стероид-резистентным нефротическим синдромом уровень экспрессии составлял $339,75 \pm 78,5$ усл. ед., при стероид-зависимом нефротическом синдроме – $217,03 \pm 42,5$ усл. ед., при стероид-чувствительном нефротическом синдроме уровень экспрессии составлял $84,1 \pm 14,6$ усл. ед. (рис. 2).

При сравнении исследуемых групп получена достоверная разница уровней экспрессии

Таблица 1 / Table 1

Распределение пациентов по группам Distribution of patients into groups

Группы	n	Возраст, лет	Пол, мальчики/девочки
I – * Стероид-резистентный нефротический синдром	16	$10,5 \pm 4,06$	10/6
II – ** Стероид-зависимый нефротический синдром	22	$9,06 \pm 3,39$	16/6
III *** Стероид-чувствительный нефротический синдром	10	$8,4 \pm 4,06$	6/4
IV – Группа контроля	24	$9,4 \pm 4,3$	10/14

Таблица 2 / Table 2

Разница экспрессии *ABCB1* в исследуемых группах

Difference in *ABCB1* expression in the study groups

Показатели	Экспрессия <i>ABCB1</i> , усл. ед. $M \pm m$
Группы	
I	$339,75 \pm 78,5$
II	$217,03 \pm 42,5$
III	$84,1 \pm 14,6$
IV	$85,8 \pm 14,5$
p I–II	0,000002*
p I–III	0,0002*
p I–IV	0,000002*
p II–III	0,00009*
p II–IV	0,000002*
p III–IV	0,9

* Достоверная разница при сравнении пациентов с первичным нефротическим синдромом ($p < 0,05$).

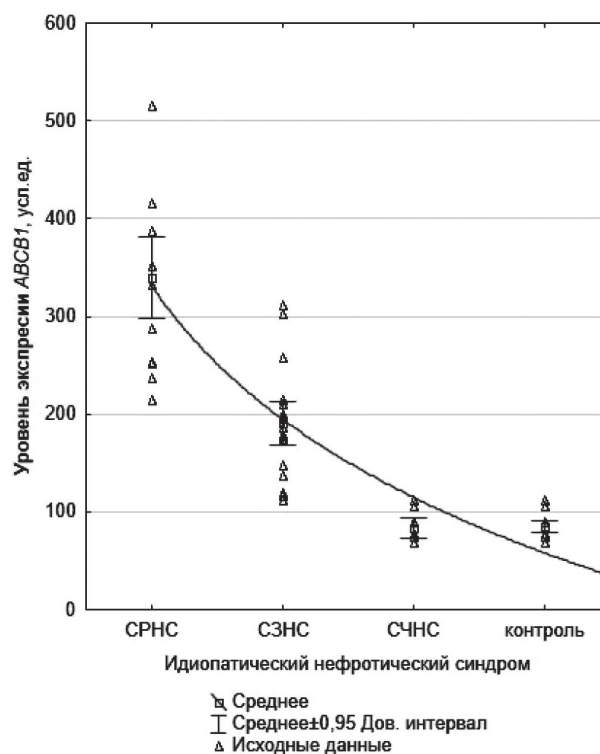


Рисунок 2. Уровень экспрессии гена *ABCB1* у детей в зависимости от типа нефротического синдрома.
Figure 2. The level of *ABCB1* gene expression in children depending on the type of nephrotic syndrome.

между группами, кроме группы со стероид-чувствительным нефротическим синдромом и группой контроля. Уровень экспрессии в группе контроля составил $85,8 \pm 14,5$ усл. ед. и достоверно не отличался от уровня экспрессии гена *ABCB1* при стероид-чувствительном нефротическом синдроме ($p < 0,05$) (табл. 2).

Таким образом, установлено, что уровень экспрессии гена *ABCB1* достоверно выше у пациентов со стероид-резистентным и стероид-зависимым вариантами нефротического синдрома, чем у детей со стероид-чувствительным НС ($p = 0,05$).

В результате проведенного корреляционного анализа, установлена прямая умеренная теснота связи варианта ответа на стероидную терапию от степени экспрессии гена *ABCB1* ($r = 0,46$; $p < 0,05$).

ОБСУЖДЕНИЕ

Как видно из полученных данных проведенного исследования, даже несмотря на относительно небольшую выборку, можно сделать вывод, что уровень экспрессии гена *ABCB1* выше у пациентов со стероид-резистентным вариантом нефротического синдрома, чем у пациентов, которые имели ответ на стероидную терапию. Вместе с тем, имеются достоверные отличия экспрессии *ABCB1* между СЗНС и СЧНС. В клинической практике больные со стероид-зависимым нефротическим синдромом дают рецидивы заболевания на фоне отмены преднизолона, что, вероятнее всего, объясняется быстрой элиминацией преднизолона и в дальнейшем требует пересмотра схемы его снижения.

В отличие от предыдущих исследований, проведенных другими центрами, где оценивался уровень экспрессии белка/рецептора, в нашей работе мы оценивали концентрацию мРНК у конкретного пациента, что, вероятнее всего, будет более объективным показателем, независящим от сопутствующей терапии, как продемонстрировано в ранее проведенных исследованиях с антагонистами рецептора *ABCB1*, когда удавалось добиться снижения экспрессии белка на фоне приема циклоспорина [13–15].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, результаты настоящей работы являются перспективными в изучении механизмов стероид-зависимости и стероид-резистентности идиопатического нефротического синдрома у детей, а полученные результаты можно использовать для разработки диагностических панелей на основе ПЦР-Real-Time, которые помогут уже до

начала терапии определиться с оптимальной тактикой ведения пациента с НС. В настоящее время в отделе наследственных и приобретенных болезней почек НИКИ педиатрии им. акад. Ю.Е. Вельтищева ведется работа по изучении экспрессии и других генов, которые могут быть причастны к формированию резистентности к глюкокортикоидам, о чем будут дальнейшие публикации.

Источник финансирования: работа выполнена в рамках финансирования Госзадания «Анализ клинико-генетического полиморфизма инвалидирующих моногенных заболеваний у детей для прогнозирования их течения и определения молекулярных мишеней для оптимизации лечения».

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

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК REFERENCES

1. Савенкова НД. Стратегия терапии дебюта, рецидивирующего и часто рецидивирующего гормон-чувствительного и гормон-зависимого нефротического синдрома с минимальными изменениями у детей. Нефрология 2013;17(3):17-25. doi: 10.24884/1561-6274-2013-17-3-17-25
2. Savenkova ND. Treatment strategy for onset, recurrent and often recurrent hormone-sensitive and hormone-dependent nephrotic syndrome with minimal changes in children. *Nefrologija* 2013;17(3):17-25. doi: 10.24884/1561-6274-2013-17-3-17-25
3. Eddy AA, Symons JM. Nephrotic syndrome in childhood. *Lancet* 2003;362(9384):629-639. doi: 10.1016/S0140-6736(03)14184-0
4. Bagga A, Mantan M. Nephrotic syndrome in children. *Indian J Med Res* 2005;122(1):13-28
5. Niaudet P, Boyer O. Idiopathic Nephrotic Syndrome in Children: Clinical Aspects. *Pediatric Nephrology*, Seventh Edition, 2016:840-869. doi: 10.1007/978-3-662-43596-0_24
6. Gipson DS, Massengill SF, Yao L et al. Management of childhood onset nephrotic syndrome. *Pediatrics* 2009;124(2):747-757. doi: 10.1542/peds.2008-1559
7. Савенкова НД, Папаян АВ, Батракова ИВ. Нефротический синдром с минимальными изменениями у детей. Клиническая нефрология детского возраста. В: Руководство для врачей, ред: Папаян АВ, Савенкова НД. СПб, 2008; 279-303
8. Savenkova ND, Papajan AV, Batrakova IV. Nefroticheskiy sindrom s minimal'nymi izmenenijami u detej. V knige: Klinicheskaja nefrologija detskogo vozrasta. AV Papajan, ND Savenkova. Rukovodstvo dlja vrachej. Sankt-Peterburg, 2008. S. 279-303
9. Schijvens AM, ter Heine R, de Wildt SN, Schreuder MF. Pharmacology and pharmacogenetics of prednisone and prednisolone in patients with nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol* 2019;34(3):389-403. doi: 10.1007/s00467-018-3929-z
10. Tan L, Li S, Yang H et al. Efficacy and acceptability of immunosuppressive agents for pediatric frequently-relapsing and steroid-dependent nephrotic syndrome: A network meta-analysis of randomized controlled trials. *Medicine (Baltimore)* 2019;98(22):e15927. doi: 10.1097/MD.00000000000015927
11. Wang F, Zhang Y, Mao J et al. Spectrum of mutations in Chinese children with steroid-resistant nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol* 2017;32(7):1181-1192. doi: 10.1007/s00467-017-3590-y
12. Lane BM, Cason R, Esezobor CI, Gbadegesin RA. Genetics of Childhood Steroid Sensitive Nephrotic Syndrome: An Update. *Front Pediatr* 2019;7:8. doi: 10.3389/fped.2019.00008

11. Swierczewska M, Ostalska-Nowicka D, Kempisty B et al. Molecular basis of mechanisms of steroid resistance in children with nephrotic syndrome. *Acta Biochim Pol* 2013;60(3):339-344
12. Che R, Zhang A. Mechanisms of glucocorticoid resistance in idiopathic nephrotic syndrome. *Kidney Blood Press Res* 2013;37(4-5):360-378. doi: 10.1159/000350163
13. Bauer B, Hartz AMS, Pekces A et al. Seizure-induced up-regulation of P-glycoprotein at the blood-brain barrier through glutamate and cyclooxygenase-2 signaling. *Mol Pharmacol* 2008;73(5):1444-1453. doi: 10.1124/mol.107.041210
14. Bauer B, Hartz AMS, Fricker G, Miller DS. Pregnane X receptor up-regulation of P-glycoprotein expression and transport function at the blood-brain barrier. *Mol Pharmacol* 2004;66(3):413-419. doi: 10.1124/mol.66.3
15. Leopoldo M, Nardulli P, Contino M et al. An updated patent review on P-glycoprotein inhibitors (2011-2018). *Expert Opinion on Therapeutic Patents* 2019;29(6):455-461. doi: 10.1080/13543776.2019.1618273
16. Wasilewska A, Zoch-Zwierz W, Pietruczuk M. Expression of multidrug resistance P-glycoprotein on lymphocytes from nephrotic children treated with cyclosporine A and ACE-inhibitor. *Eur J Pediatr* 2007;166(5):447-452. doi: 10.1007/s00431-006-0256-3
17. Wasilewska A, Zoch-Zwierz W, Pietruczuk M, Zalewski G. Expression of P-glycoprotein in lymphocytes from children with nephrotic syndrome, depending on their steroid response. *Pediatr Nephrol* 2006;21(9):1274-1280. doi: 10.1007/s00467-006-0187-2
18. Prasad N, Jaiswal AK, Agarwal V et al. Differential alteration in peripheral T-regulatory and T-effector cells with change in P-glycoprotein expression in Childhood Nephrotic Syndrome: A longitudinal study. *Cytokine* 2015;72(2):190-196. doi: 10.1016/j.cyt.2014.12.028
19. Singh H, Agarwal V, Chaturvedi S et al. Reciprocal Relationship Between HDAC2 and P-Glycoprotein/MRP-1 and Their Role in Steroid Resistance in Childhood Nephrotic Syndrome. *Front Pharmacol* 2019;10:558. doi: 10.3389/fphar.2019.00558
20. Морозов СЛ, Воронкова АС, Длин ВВ и др. Анализ экспрессии генов по технологии Ncounter Nanostring в медицинских исследованиях: опыт использования у детей с нефротическим синдромом. *Российский вестник перинатологии и педиатрии* 2019;64(1):110-115. doi: 10.21508/1027-4065-2019-64-1-110-115
- Morozov SL, Voronkova AS, Dlin VV et al. Analysis of gene expression using Ncounter Nanostring technology in medical research: experience in use in children with nephrotic syndrome. *Rossiiskij vestnik perinatologii i pediatrii* 2019;64(1):110-115. doi: 10.21508/1027-4065-2019-64-1-110-115
21. Морозов СЛ, Длин ВВ, Сухоруков ВС, Воронкова АС. Молекулярная нефропатология: новые возможности диагностики заболеваний почек. *Российский вестник перинатологии и педиатрии* 2017;62(3):32-36. doi: 10.21508/1027-4065-2017-62-3-32-36
- Morozov SL, Dlin VV, Suhorukov VS, Voronkova AS. Molecular nephropathology: new possibilities for the diagnosis of kidney disease. *Rossiiskij vestnik perinatologii i pediatrii* 2017;62(3):32-36. doi: 10.21508/1027-4065-2017-62-3-32-36

Сведения об авторах:

Доц. Морозов Сергей Леонидович, канд. мед. наук 125412, Россия, Москва, ул. Талдомская, д. 2. Научно-исследовательский клинический институт педиатрии им. акад. Ю.Е. Вельтищева, старший научный сотрудник отдела наследственных и приобретённых болезней почек; кафедра госпитальной педиатрии № 2 педиатрического факультета РНИМУ им. Н.И. Пирогова. Тел.: +7(903)1387732; e-mail: mser@list.ru. ORCID: 0000-0002-0942-0103

Воронкова Анастасия Сергеевна, канд. биол. наук 125367, Россия, Москва, Волоколамское шоссе, д. 80. Научный центр неврологии, старший научный сотрудник лаборатории нейроморфологии. Тел.: +7(495)4902002; e-mail: center@neurology.ru. ORCID: 0000-0001-5788-5178

Проф. Длин Владимир Викторович, д-р мед. наук 125412, Россия, Москва, ул. Талдомская, д. 2. Научно-исследовательский клинический институт педиатрии им. акад. Ю.Е. Вельтищева, исполняющий обязанности директора, руководитель отдела наследственных и приобретённых болезней почек, РНИМУ им. Н.И. Пирогова. Тел.: +7(916)6343453; e-mail: vdlin@pedklin.ru. ORCID: 0000-0002-3050-7748

About the authors:

Sergey L. Morozov, PhD

Affiliations: 125412, Russian Federation, Moscow, Taldomskaya st., 2. Veltischev Research and Clinical Institute for Pediatrics, Department of Hereditary and Acquired Kidney Diseases, Senior Researcher; Associate Professor, Department of Hospital Pediatrics, No. 2, Faculty of Pediatrics Pirogov Russian National Research Medical University. Phone: +7(903)1387732; e-mail: mser@list.ru. ORCID: 0000-0002-0942-0103

Anastasia S. Voronkova, PhD

Affiliations: 125367, Russian Federation, Moscow, Volokolamskoye Shosse, 80. Research Center of Neurology, Senior Researcher at the Laboratory Neuromorphology. Phone: +7(495)4902002; e-mail: center@neurology.ru. ORCID: 0000-0001-5788-5178

Prof. Vladimir V. Dlin, MD, PhD, DMedSci

Affiliations: 125412, Russian Federation, Moscow, Taldomskaya st., 2. Veltischev Research and Clinical Institute for Pediatrics, Head of the Department of Hereditary and Acquired Kidney Diseases, Acting Director Veltischev Research and Clinical Institute for Pediatrics. Phone: +7(916)6343453; e-mail: vdlin@pedklin.ru. ORCID: 0000-0002-3050-7748. ORCID: 0000-0002-3050-7748

Поступила в редакцию: 04.08.2020

Принята в печать: 24.12.2020

Article received: 04.08.2020

Accepted for publication: 24.12.2020