

Оглядові статті

Review Articles

УДК: 616.61-002+632.938+616-092

DOI: <http://dx.doi.org/10.5281/zenodo.13820820>

**ІМУНОПАТОГЕНЕЗ МЕМБРАНОЗНОЇ НЕФРОПАТІЇ ТА
ПЕРСПЕКТИВИ БІОЛОГІЧНОЇ ТЕРАПІЇ: ПІДВОДНІ КАМЕНІ ТА
ПЕРЛИ (ОГЛЯД)**

Гладких Ф.В.

*Державна установа «Інститут медичної радіології та онкології
ім. С.П. Григор'єва Національної академії медичних наук України», м. Харків,
Україна*

*Харківський національний університет імені В.Н. Каразіна Міністерства освіти і
науки України, м. Харків, Україна*

**IMMUNOPATHOGENESIS OF MEMBRANEOUS NEPROPATHY AND
PROSPECTS OF BIOLOGICAL THERAPY: UNDERWATER STONES
AND PEARLS (REVIEW)**

Hladkykh F.V.

*State Organization «Grigoriev Institute for Medical Radiology and Oncology of the
National Academy of Medical Sciences of Ukraine», Kharkiv, Ukraine
V.N. Karazin Kharkiv National University of the Ministry of Education and Science of
Ukraine, Kharkiv, Ukraine
fedir.hladkykh@gmail.com*

Summary/Резюме

Background. Membranous nephropathy (MN) is a type of glomerulopathy that primarily targets the podocyte. It is characterized by the deposition of immune complexes in the subepithelial space of the capillary loops in the glomerulus, leading to subsequent activation of the complement system. While MN can sometimes regress spontaneously without treatment, about one-third of patients experience progressive loss of renal function, which may advance to end-stage renal disease within an average of 5 years after diagnosis.

Objective: to summarize current information on the immunopathogenesis of MN using data from open sources.

Methods. Publications were selected from the following databases: PubMed, ClinicalKey Elsevier, Cochrane Library, eBook Business Collection, and Google Scholar. These sources were reviewed for information on the immunopathogenesis of membranous nephropathy. Literature searches utilized keywords such as “membranous nephropathy,” “podocyte,” “Heiman’s nephritis,” “phospholipase A2 receptor (PLA2R),” “thrombospondin type 1 domain containing 7A (THSD7A),” and “membrane attack complex C5b-9.”

Results. Podocytes are highly specialized glomerular cells that regulate the permeability of the glomerular filtration barrier. Their unique structure, including the cleft diaphragm, allows them to interact with endothelial and mesangial cells, coordinating signals that modulate cell adhesion and interaction with the extracellular matrix, thereby maintaining and controlling glomerular permeability. In 2009, Beck et al. established that the M-type phospholipase A2 receptor (PLA2R) is the primary antigen in MN. The formation of the membrane attack complex C5b-9 triggers the activation of transcription factors that encode mediators of

fibrosis and lead to cytoskeletal rearrangement of podocytes. One key signaling pathway activated by C5b-9 involves the release of arachidonic acid by phospholipase A2, which is then metabolized to prostanoids. This pathway may contribute to increased glomerular capillary pressure, leading to proteinuria on a hemodynamic basis.

Conclusions. MN is characterized by podocyte damage mediated by antibodies targeting podocyte antigens that are deposited beneath the glomerular visceral epithelial cells, accompanied by complement activation. Pathological features of MN include diffuse thickening of the glomerular basement membrane, extensive deposition of electron-dense material beneath the epithelial cells, and granular deposition of IgG and complement component C3 along the capillary walls. Phospholipase A2 receptor (PLA2R) and thrombospondin type 1 domain containing 7A (THSD7A) have been identified as key podocyte antigens in MN.

Key words: autoimmune diseases, glomerulonephritis, membranous nephropathy, podocyte, Heymann's nephritis

Актуальність. Гломерулопатія, основною мішенню якої є подоцит, та яка характеризується відкладенням імунних комплексів у субепітеліальному просторі капілярної петлі клубочка з подальшою активацією системи комплементу має назву мембранозна нефропатія (МН). Незважаючи на те, що МН може спонтанно регресувати без лікування, у третини пацієнтів спостерігається прогресуюча втрата функції нирок, що може прогресувати до термінальної стадії ниркової недостатності у середньому через 5 років після встановлення діагнозу.

Ціль: узагальнити сучасні відомості про імунопатогенез МН за даними відкритих джерел інформації.

Методи. Підбір публікацій виконано за базами даних PubMed, Clinical Key Elsevier, Cochrane Library, eBook Business Collection та Google Scholar, у яких висвітлювались відомості про імунопатогенез мембранозної нефропатії. Пошук літературних джерел проводили за ключовими словами: мембранозна нефропатія, подоцит, нефрит Хеймана, phospholipase A2 receptor (PLA2R), thrombospondin type 1 domain containing 7A (THSD7A), комплекс мембранної атаки C5b-9.

Результати. Подоцити є високоспеціалізованими клітинами клубочка, що контролюють проникність бар'єру клубочкової фільтрації. Завдяки структурному складу щільної діафрагми подоцити взаємодіють з ендотеліальними та мезангіальними клітинами для координації сигналів, що модулюють клітинну адгезію та взаємодію з матриксом для підтримки та контролю клубочкової проникності. Beck L.H. та співав. у 2009 році встановили, що основним антигеном при МН виступає рецептор фосфоліпази-A2 М-типу (PLA2R). Утворення комплексу мембранної атаки C5b-C9 призводить до активації факторів транскрипції, що кодують медіатори фіброзу та цитоскелетної перебудови подоцитів. Ключовий сигнальний шлях, активований C5b-9, включає вивільнення арахідонової кислоти фосфоліпазою A2 та подальший метаболізм до простаноїдів, які можуть сприяти підвищенню клубочкового капілярного тиску, таким чином, що протеїнурія збільшується на основі гемодинаміки.

Висновки. МН характеризується пошкодженням подоцитів, опосередкованим антитілами проти антигенів подоцитів, що депонуються під гломерулярними вісцеральними епітеліальними клітинами та активацією комплементу. Патологічними проявами МН є дифузне потовщення базальної мембрани клубочка та масивне відкладення електронно-щільного матеріалу під епітеліальними клітинами та гранулярне відкладення IgG та компоненту-3 системи комплементу уздовж стінки капіляра. PLA2R та THSD7A визначено ключовими антигенами подоцитів при МН.

Ключові слова: аутоімунні захворювання, гломерулонефрит, мембранозна нефропатія, подоцит, нефрит Хеймана

Перелік скорочень:

AI3 — аутоімунні захворювання	NF-κB — nuclear factor-kappa B / ядерний фактор-κB
ГН — гломерулонефрит	NTNG1 — netrin G1 / нетрин G1
МН — мембранозна нефропатія	PCDH7 — protocadherin 7 / протокадгерин 7
НЕП — нейтральної ендопептидази	PCSK6 — proprotein convertase subtilisin/kexin type 6 / проконвертаза субтилизин/кексин типу 6
НПЗЗ — нестероїдні протизапальні засоби	PDGF — platelet-derived growth factor / тромбоцитарний фактор росту
CDK — cyclin-dependent kinase / циклін-залежна кінза	PKC — protein kinase C / протеїнкіназа C
CNTN1 — contactin 1 / контактин 1	PLA2R — M-type phospholipase A2 receptor / M-типу фосфоліпаза A2 рецептор
ECM — extracellular matrix / позаклітинний матрикс	PLC — phospholipase C / фосфоліпаза C
ER — endoplasmic reticulum / ендоплазматичний ретикулум	RTK — receptor tyrosine kinase / рецепторні тирозинкінази
ERK — extracellular signal-regulated kinase / кінза, регульована позаклітинним сигналом	SEMA3B — semaphorin 3B / семафорин 3B
EXT1, EXT2 — exostosin 1 and 2 / екстозин 1 та 2	Th — T-helper / Т-хелпер
FAT1 — protocadherin FAT1 / протокадгерин FAT1	TGF — transforming growth factor / трансформуючий фактор росту
HB-EGF — heparin-binding epidermal growth factor / гепарин-зв'язуючий епідермальний фактор росту	TGFBR3 — transforming growth factor beta receptor 3 / рецептор трансформуючого фактора росту бета 3
Hsp — heat shock protein / білок теплового шоку	THSD7A — thrombospondin type-I domain-containing 7A / тромбоспондин типу-I домен, що містить 7A
HTRA1 — serine protease HTRA1 / серинова протеаза HTRA1	C5b-9 — membrane attack complex / комплекс мембранної атаки
Ig — immunoglobulin / імуноглобулін	COX — cyclooxygenase / циклооксигеназа
JNK — c-Jun N-terminal kinase / c-Jun N-кінцева кінза	IL — interleukin / інтерлейкін
MMP — matrix metalloproteinase / металопротеїназа	TNF-α — tumor necrosis factor-alpha / фактор некрозу пухлин альфа
NCAM1 — neural cell-adhesion molecule 1 / молекула адгезії нейронів 1	CD — cluster of differentiation / кластер диференціації
NDNF — neuron-derived neurotrophic factor / нейрональний нейротрофічний фактор	
NELL1 — neural epidermal growth factor-like 1 / нейрональний епідермальний фактор росту-подібний 1	

Вступ

На сьогоднішній день термін «гломерулонефрит» (ГН) використовується для опису групи гетерогенних імуноопосередкованих розладів, що характеризуються запаленням фільтраційних одиниць нирки (клубочків). ГН класифікуються переважно на основі гістопатологічних моделей уражень, але ці моделі погано узгоджуються з їх різноманітними патологічними механізмами і, отже, не забезпечують оптимального підбору терапії [1]. У 2023 р. Anders H.J. та співав. [1] запропонували класифікувати ГН на п'ять категорій відповідно до їх імунопатогенезу: (1) інфекційний, (2) аутоімунний, (3) алоімунний, (4) автозапальний та (5) моноклональний ГН.

Дослідження глобального тягаря захворювань 2019 р. надало оновлені дані щодо епідеміології гострого ГН для 195 країн з 1990 по 2019 рік. Стандартизовані за віком показники поширеності ГН (код Міжнародної класифікації хвороб: N00-N01.9) у 2019 році на 100 000 населення становили 0,63 (95 % довірчий інтервал (ДІ): 0,52–0,76), захворюваність становила 9,45 (95 % ДІ: 7,72–11,55), рівень смертності становив 0,13 (95 % ДІ: 0,10–0,16) [2].

Акумуляовані дані свідчать про те, що запальні та імунологічні процеси відіграють значну роль у розвитку та прогресуванні захворювань клубочків нирок. Розташовані на зовнішній поверхні базальної мембрани клубочка клітини-подоцити мають характерні відростки та утворюють фільтраційний бар'єр між кров'ю та сечею. Після пошкодження подоцити не можуть регенерувати, що призводить до прогресуючих протейнуричних клубочкових захворювань. Однак нові дані свідчать про те, що подоцити не тільки підтримують бар'єр клубочкової фільтрації та є важливими мішенями імунної відповіді, але також демонструють багато ознак імуноподібних клітин, оскільки вони беруть участь у модуляції активності вродженого та адаптивного імунітету. Ця подвійна роль подоцитів може призвести до

відкриття та розробки нових терапевтичних мішеней для лікування клубочкових захворювань [3].

Гломерулопатія, основною мішенню якої є подоцит, та характеризується відкладенням імунних комплексів у субепітеліальному просторі капілярної петлі клубочка з подальшою активацією системи комплементу отримала назву мембранозна нефропатія (МН) [4].

Термін «МН» відноситься не до окремого захворювання, а до гістологічної картини, спільною для кількох окремих етіологій [5]. Особливості біопсії, характерні для МН, включають тріаду: (1) потовщення стінки капіляра, що візуалізується за допомогою світлової мікроскопії, (2) електронно-щільні субепітеліальні імунні відкладення, які ідентифікуються за допомогою електронної мікроскопії та (3) активна реакція гранульованих периферичних капілярних петель на IgG методом імунофлуоресценції [6].

МН є рідкісним захворюванням — його захворюваність у західному світі оцінюється в 1,2 випадки на 100 000 осіб/рік [7]. МН є основною причиною нефротичного синдрому у дорослих білої раси без діабету (приблизно 30 %). За даними Bobart S.A та співав. (2021 р.) [8] первинна МН, пов'язаний з антитілами до PLA2R, зазвичай вражає чоловіків (75 % випадків) із середнім віком 52 роки. Навпаки, МН, пов'язана із системним аутоімунним захворюванням (AI3), частіше зустрічається у жінок (81 % випадків) у молодому віці. МН, асоційована зі злоякісними новоутвореннями, вражає пацієнтів старшого віку, середній вік яких становить 65 років [4, 8]. Незважаючи на те, що МН може спонтанно регресувати без лікування, у третини пацієнтів спостерігається прогресуюча втрата функції нирок, що може прогресувати до термінальної стадії ниркової недостатності у середньому через 5 років після встановлення діагнозу [5].

Патофізіологія МН була в центрі досліджень протягом більше 50 років, і багато робіт стосуються шляхів активації комплементу в експериментальних захворю-

ваннях та захворюваннях людини [5]. Сучасні концепції щодо патогенезу МН в основному походять від ранніх досліджень, проведених на моделі нефриту Хеймана [9]. Heumann W. та співав. (1965 р.) [10], вводили неочищені екстракти нирок у поєднанні з ад'ювантом Фрейнда щурам для розвитку МН. Ця модель називається моделлю активного нефриту Хеймана [9]. Згодом була розроблена модель пасивного нефриту Хеймана при якому субфракцію проксимальних канальців щурів, названу фракцією 1А (Fx1A), виділяли та вводили вивцям для отримання антитіл, які потім вводили щурам [9].

Мета роботи

Узагальнити сучасні відомості про імунопатогенез мембранозної нефропатії за даними відкритих джерел інформації.

Матеріали та методи дослідження

Підбір публікацій виконано за базами даних PubMed (<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/>), Clinical Key Elsevier (<https://www.clinicalkey.com>), Cochrane Library (<https://www.cochranelibrary.com/>), eBook Business Collection (<https://www.ebsco.com/>) та Google Scholar (<https://scholar.google.com/>), у яких висвітлювались відомості про імунопатогенез мембранозної нефропатії. На першому етапі проводили пошук літературних джерел за ключовими словами: мембранозна нефропатія, подоцит, нефрит Хеймана, phospholipase A2 receptor (PLA2R), thrombospondin type 1 domain containing 7A (THSD7A), комплекс мембранної атаки C5b-9. На другому етапі вивчалися резюме статей та виключалися публікації, які не відповідали критеріям дослідження. На третьому етапі вивчали повні тексти відібраних статей на відповідність критеріям включення до списку літератури та релевантність досліджень. Критеріями

включення публікацій до вибірки, яка підлягала контент-аналізу, були наступні: 1) висвітлення сучасних відомостей щодо імунопатогенезу МН; 2) відповідність досліджень ключовим засадам доказової медицини; 3) відкритий доступ до повнотекстової статті.

Результати дослідження та їх обговорення

1. Характеристика подоцитів, як клітини- «мішеней» при МН

Подоцити — високоспеціалізовані клітини клубочка, що контролюють проникність бар'єру клубочкової фільтрації. Завдяки структурному складу щільної діафрагми подоцити взаємодіють з ендотеліальними та мезангіальними клітинами для координації сигналів, що модулюють клітинну адгезію та взаємодію з матриксом для підтримки та контролю клубочкової проникності. Точна регуляція та організація цитоскелетної архітектури подоцитів є важливими для підтримки фільтраційного бар'єру нирок [11]. Подоцити вистилають зовнішню поверхню базальної мембрани клубочка. Кожен подоцит пов'язаний з більш ніж однією артеріолою, і кожна артеріола покрита більш ніж одним подоцитом. Подоцити складаються з клітинного тіла, первинних відростків та «ніжок» (рис. 1).

Відростки подоцитів містять скоротливий апарат, що включає актин, міозин, актинін, талін, вінкулін та віментин, який протидіє гемодинамічним силам клубочкових капілярів [12].

Подоцити, будучи високоспеціалізо-

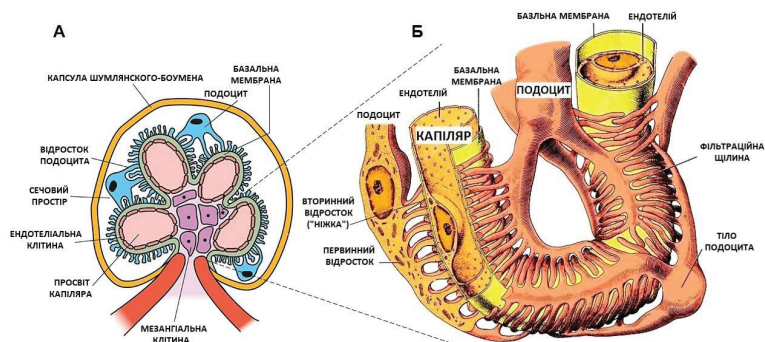


Рис. 1. Схема будови нефрона (поперечний зріз, рис. 2А) та просторова модель синтопії подоцита (рис. 2Б). Адаптовано за: <https://sites.manchester.ac.uk/alport-hub/about-alport-syndrome/>

ваними епітеліальними клітинами клубочка, мають важливе значення для селективної проникності бар'єру клубочкової фільтрації, допомагаючи гарантувати, що важливі молекули, такі як білки, залишаються

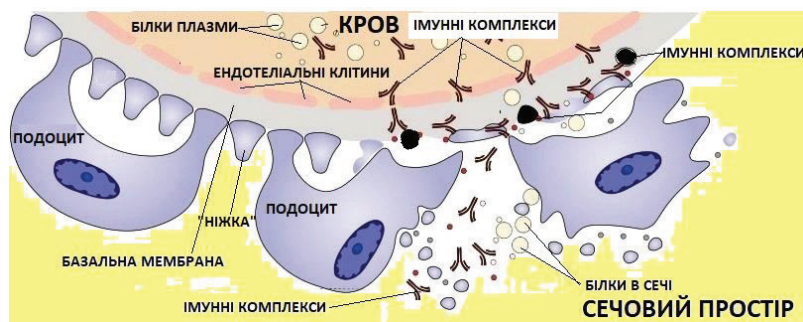


Рис. 2. Пошкодження подоцитів при мембранозній нефропатії (адаптовано за [13])

в крові [3]. Участь у клубочковій фільтрації є основним завданням подоцитів. Клубочковий фільтрат протікає через ендотеліальний просвіт, базальну мембрану та щілинні діафрагми в проміжках між відростками подоцитів. Щілинні діафрагми є найважливішими функціональними елементами тришарової фільтраційної мембрани. Відростки подоцитів складаються з багатьох білків, які утворюють взаємодіючий комплекс. Пошкодження одного з його елементів порушує функцію щілинних діафрагм [12].

Пошкодженням подоцитів при МН опосередковане антитілами проти антигенів подоцитів, що депонуються під гломерулярними вісцеральними епітеліальними клітинами (рис. 2) [4, 13, 14].

2. Еволюція уявлення про цільові антигени при МН

Однією з ключових передумов екстраренальної аутоімунної відповіді, яка залучає нирки, є те, що ці антигенні білки повинні експресуватися в нирках і, точніше, в подоцитах [15]. Останні 20 років принесли революційний прогрес у розумінні МН, зокрема завдяки відкриттю нових цільових антигенів та відповідних аутоантитіл. Ці відкриття поставили під сумнів традиційну класифікацію МН на первинну та вторинну форми. Було ідентифіковано щонайменше 14 антигенів-мішеней, на які припадає 80–90 % випадків МН [16, 17].

У 2002 р. Ronco P. та співав. ідентифікували антитіла до нейтральної ендопептидази (НЕП) у новонароджених з антенатальним мембранозним гломеруло-нефритом [18, 19]. Дослідники встановили, що генетичний дефект гена ММЕ, що

кодує НЕП у матері, призводить до розвитку МН у її плода (материнські анти-НЕП-антитіла зв'язуються з НЕП на фетальних подоцитах). Ці висновки підвищують ймовірність того, що мутації або генетичні поліпорфізми в ММЕ або інших генах, які експресуються подоцитами, залучені в алоімуноопосередкований розвиток МН після трансплантації нирки або кісткового мозку [18, 19].

У 2009 р. Beck L.H. та співав. [20, 29] встановили, що основним антигеном при МН виступає рецептор фосфоліпази-A2 М-типу (phospholipase A2 receptor — PLA2R), який належить до сімейства манозних рецепторів та є трансмембранним глікопротеїном типу I з масою 185 кДа, позаклітинна частина якого складається з N-кінцевого домену, багатого на цистеїн (CysR або ризин B), одного домену фібронектину типу II (FnII) та лектиноподібного домену C-типу (CTLD) [15, 21]. Вміст саме анти-PLA2R-антитіл слугує прогностичним параметром ефективності імуносупресивної терапії. Дослідники [20] показав, що у 70 % дорослих пацієнтів з первинною МН виявлено IgG4Abs проти PLA2R.

Слід зазначити, що окрім подоцитів нирок, PLA2R1 також експресується в легенях, плаценті, печінці та скелетних м'язах [22].

У 2014 р. Tomas N.M. та співав. [23] повідомили про інший антиген, що містить домен тромбоспондину типу 1 (thrombospondin type 1 domain containing 7A — THSD7A). Фізіологічна роль THSD7A в подоцитах неясна. Припускають, що THSD7A може сприяти адгезії подоцитів до базальної мембрани [24].

Приблизно 2,5–5,0 % пацієнтів з ідіопатичною МН мали аутоантитіла проти THSD7A, що відповідало 8–14 % пацієнтів, які були серо-негативними щодо антитіл до PLA2R. Відсоток пацієнтів з аутоантитілами до THSD7A був вищим у європейській когорті [23]. THSD7A більш сильно експресується в подоцитах, ніж у клубочкових ендотеліальних та мезангіальних клітинах [26].

THSD7A та PLA2R мають досить схожі структурні та біохімічні властивості. Обидва білки експресуються на мембранах подоцитів і мають високу молекулярну масу та велику позаклітинну ділянку, що складається з повторюваних дисульфідних зв'язків і N-глікозильованих доменів. Крім того, аутоантитіла як до THSD7A, так і до PLA2R1 належать пере-

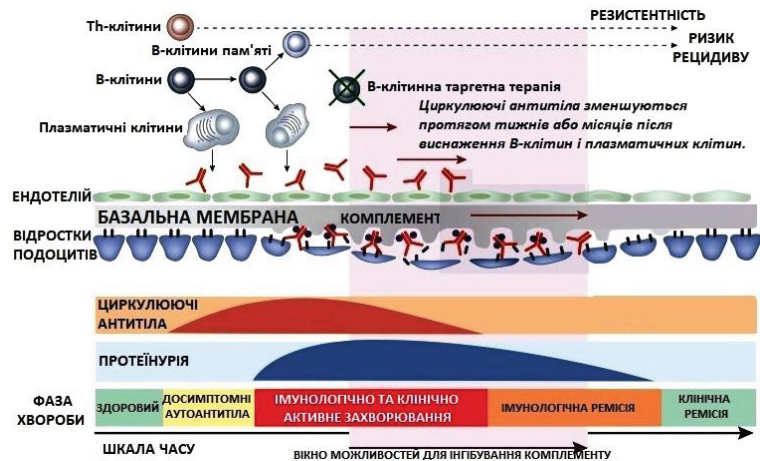


Рис. 3. Активація комплементу та фази МН (адаптовано за [27])

важно до підкласу IgG4. Особливий інтерес представляє той факт, що у пацієнтів, здається, виникає аутоімунна відповідь проти THSD7A або PLA2R1, але не проти обох [23, 25].

THSD7A та PLA2R, експресовані на відростках подоцитів, слугують антигеном-мішенню для циркулюючих антитіл та призводять до відкладення імунних відкладень in situ — так звана, антитілоо-

Таблиця 1

Характеристика 14 відомих антигенів-мішеней, на які припадає 80–90 % випадків МН [24]

Цільовий антиген	Експресія подоцитом	Виявлення аутоантитіл	Зв'язок з віком, хворобами та ін.	Гістопатологічні особливості
PLA2R — M-type phospholipase A2 receptor	+	+	Жодного	Зернисті субепітеліальні відкладення, переважає IgG4
THSD7A — thrombospondin type-I domain-containing 7A	+	+	Злоякісні пухлини	Подібно до PLA2R
NELL1 — neural epidermal growth factor-like protein 1	—	+	Злоякісні пухлини, лікарські засоби, AI3	Переважає IgG1, відкладення можуть бути сегментарними або неповнопетлевими
SEMA3B — semaphorin 3B	+	+	Дитячі захворювання	Переважає IgG1, мезангіальні відкладення та відкладення на базальній мембрані каналців
PCDH7 — protocadherin 7	—	+	Похилий вік	C3 відсутній
HTRA1 — serine protease HTRA1	+	+	Жодного	Переважає IgG4, подібно до PLA2R
NTNG1 — netrin G1	+	+	Жодного	Переважає IgG4, подібно до PLA2R
EXT1/ EXT2 — exostosin	—	—	AI3: системний червоний вовчак (СЧВ)	Переважає IgG1, часто присутні IgA, IgM, мезангіальні відкладення, можуть співіснувати з вовчаком класу III/IV
NCAM1 — neural cell-adhesion molecule 1	—	+	СЧВ	Подібно до EXT1/EXT2
TGFBR3 — transforming growth factor beta receptor 3	+	—	СЧВ	Подібно до EXT1/EXT2
CNTN1 — contactin 1	—	+	Хронічна запальна демієлінізуюча полінейропатія	Переважає IgG4
FAT1 — protocadherin FAT1	+	+	Трансплантація гемопоетичних клітин	Можуть бути відкладення на базальній мембрані каналців
NDNF — neuron-derived neurotrophic factor	+	+	Молоді чоловіки, сифіліс	Відкладення з IgG1
PCSK6 — proprotein convertase subtilisin/kexin type 6	—	+	Тривалий прийом НПЗЗ	IgG1 і 4

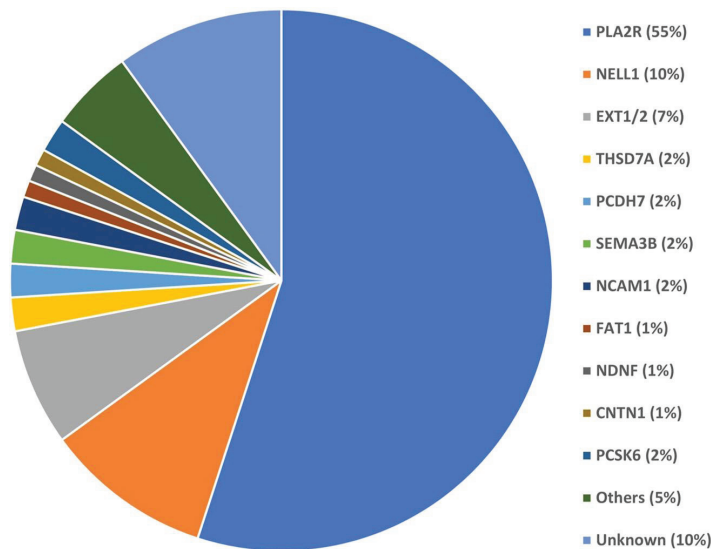


Рис. 4. Розподіл антигенів-мішеней при МН за частотою виявлення [24]

посередкована подоцитопатія. Циркулюючі імунні комплекси, як правило, не створюють субепітеліальних відкладень і не викликають МН, але певні фізико-хімічні властивості комплексу можуть дозволити субендотеліальним відкладенням дисоціювати та фіксуватись під подоцитами [27, 28, 29].

Після того як плазматичні клітини ініціюють вироблення антитіл проти PLA2R та THSD7A, антитіла негайно зв'язуються з подоцитами, і починає розвиватися протеїнурія. Згодом починає наростати протеїнурія і в сироватці крові виявляються антитіла, що відповідає клінічно активній фазі. Під час ремісії МН виробництво антитіл припиняється і вони зникають з кровообігу (рис. 3) [9].

Узагальнені відомості про відомі на сьогоднішній день цільові антигени при МН (табл. 1) та частоту їх виявлення (рис. 4) вичерпно було узагальнено Міжнародним товариством нефрології та Фондом медичної освіти та досліджень Мейо у Консенсусному звіті клініки Мейо про МН (2023 р.) [24]. Зазначеним звітом запропоновано двоетапну класифікацію МН — виявлення антигену/антитіла при МН є першим кроком, а ідентифікація та кореляція з супутнім захворюванням або станом, якщо воно наявне, є другим кроком [24].

3. Система комплементу та роль комплексу мембранної атаки C5b-9

Відкладення імунних комплексів відіграє ключову роль у патогенезі МН [13]. Т-клітини беруть участь у розвитку МН, і цей механізм має тенденцію опосередковано впливати на В-клітини та гуморальний імунітет шляхом регуляції запалення

[31, 32, 33]. Крім того, Th17 також пов'язаний з тромбозом та рецидивами у пацієнтів з МН [34]. Порівняно з Th17, Th2 більш безпосередньо пов'язаний із порушеннями гуморального імунітету при МН, а дисбаланс поляризації Th1/Th2 відіграє важливу роль у патогенезі МН [35, 36, 37]. Оскільки IgG, екстрагований із сироватки пацієнтів, не лише індукуює апоптоз подоцитів, але також впливає на аутофагію подоцитів [38, 39], припускається, що дисбаланс поляризації Th1/Th2 може призвести до аномальної секреції IgG В-клітинами, що може призвести до пошкодження подоцитів [13].

Клінічні прояви МН неоднорідні. Найбільш виразним є нефротичний синдром і пов'язані з ним прояви, включаючи різні ступені набряку, гіпоальбумінемію та гіперліпідемію [40].

Більшість випадків (70–80 %) МН проявляються непомітно та з високою 24-годинною протеїнурією ($> 3,5$ г/24 год), пов'язаною з периферичним набряком або анасаркою та гіпоальбумінемією (< 2 г/дл). Інші ознаки можуть виявлятися рідше, наприклад мікроскопічна гематурія (25–50 %) та артеріальна гіпертензія (20–50 %) [4]. Клінічна динаміка МН також неоднорідна і може представляти спонтанну повну ремісію (20–30 % за 5 років, особливо якщо протеїнурія становить менше 8 г/добу), часткову ремісію (20–25

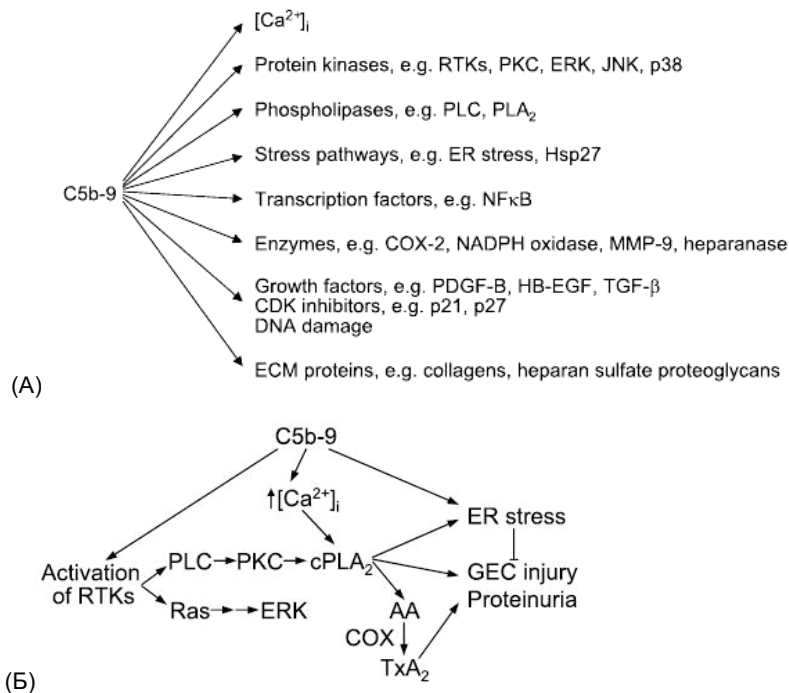


Рис. 5. Сигнальні шляхи, активовані C5b-9 у культивованих клубочкових епітеліальних клітинах (А) та активація сигнальних шляхів, що призводить до їх пошкодження та протеїнурії (Б) [14]

Примітка. $[Ca^{2+}]_i$ — внутрішньоклітинна концентрація Ca^{2+} ; RTK — рецепторні тирозинкінази; PKC — протеїнкіназа C; ERK — кіназа, регульована позаклітинним сигналом; JNK — c-Jun N-кінцева кіназа; PLC — фосфоліпаза C; PLA-2 — фосфоліпаза A2; ER — ендоплазматичний ретикулум; Hsp — білок теплового шоку; NF-κB — ядерний фактор-κB; ЦОГ — циклооксигеназа; MMP — металопротеїназа; PDGF — тромбоцитарний фактор росту; HB-EGF — гепарин-зв'язуючий епідермальний фактор росту; TGF — трансформуючий фактор росту; CDK — циклін-залежна кіназа; ECM — позаклітинний матрикс.

% за 5 років), поступова еволюція до термінальної стадії хронічної хвороби нирок (40–50 % за 10 років) або швидко прогресуючої гострої ниркової недостатності [4, 19]. Спонтанні ремісії відбуваються приблизно у 32 % в середньому за 14 місяців та до 62 % через 5 років і частіше трапляються у пацієнтів з низькими рівнями анти-PLA2R/THSD7A [40].

Система комплементу, як відомо, складається з класичного, альтернативного та маноозов'язуючого лектинових шляхів, які разом містять понад 30 білків, які беруть участь в активації та регуляції цієї системи [14]. З огляду на те, що утворення комплексу мембранної атаки C5b-9 може мати прямі клітинні ефекти, серія досліджень, проведених у 1980-х роках, показала роль активації C5b-9 при експериментальній МН [30]. Наслідки активації C5b-9 у плазматичній мембрані включають утворення трансмембранних

каналів або перебудову мембранних ліпідів із втратою цілісності мембрани. Реакція клітини, в тому числі клубочкових епітеліальних клітин, на C5b-9 відбувається не просто через руйнування плазматичної мембрани, а радше через активацію специфічних сигнальних шляхів. До таких сигналів відноситься активація фосфоліпаз, протеїнкіназ, факторів транскрипції, факторів росту, протеїназ та ін. Зрештою, ці сигнали можуть впливати на клітинні метаболічні шляхи та структуру або функцію ліпідів і ключових клітинних білків у цитоскелеті, щільній діафрагмі чи інших структурах.

Деякі сигнали негативно впливають на клубочкові епітеліальні клітини, тоді як інші обмежують ступінь пошкодження, викликаного комплементом, або сприяють відновленню. У деяких випадках активація одного шляху може призводити як до цитотоксичної так і до захисної відповідей. Крім того C5b-9 індукує часткове розчинення актинового цитоскелета, спостерігається зниження експресії нефрину, зниження рівня F-актину нефрину та втрата цілісності щільної діафрагми [14].

Ключовий сигнальний шлях, активований C5b-9, включає вивільнення арахідонової кислоти фосфоліпазою A2 та подальший метаболізм до простаноїдів, які можуть сприяти підвищенню клубочкового капілярного тиску, таким чином, що протеїнурія збільшується на основі гемодинаміки [14].

Крім того, утворення комплексу мембранної атаки C5b-C9 призводить до

активації факторів транскрипції, що кодують медіатори фіброзу та цитоскелетної перебудови подоцитів (рис. 5). Він також збільшує виробництво потенційно нефритогенних молекул, таких як активні форми кисню, прозапальні цитокіни, протеази та вазоактивні молекули [41].

Кілька досліджень показують, що C5b-9 може індукувати зміни в експресії компонентів базальної мембрани або ферментів, залучених до метаболізму позаклітинного матриксу. Варто зазначити, що активація комплементу бере активну участь у метаболізмі імунних комплексів шляхом обмеження їх розміру та взаємодії з рецепторами, відповідальними за їх очищення [14].

4. Узагальнена модель сучасного уявлення патогенезу МН

Найвичерпнішу на сьогоднішній день модель патогенезу МН представлено групою дослідників з Китаю Liu W. та співав. (2020 р.) [15].

Патогени (частинки, які вдихаються, бактерії та віруси тощо) або інші причини, які впливають на позаниркові тканини, викликають запальну реакцію. У міру того, як дія подразника продовжується, запалення поступово переходить у фазу, в якій домінують макрофаги М1, що сприяє запаленню, і спричиняє пошкодження тканин [15].

Аутоантигени, такі як PLA2R та THSD7A, піддаються впливу позаниркового запального мікрооточення. Патогени або запалення посилюють імуногенність аутоантигену та впливають на здатність антигенпрезентуючих клітин переробляти антиген, що призводить до аутоімунної відповіді. З дозріванням спорідненості В-клітин до антигену та індукцією цитокінів імуноглобуліни піддаються перемиканню класів у такій послідовності: IgM > IgG3 > IgG1 > IgG2 > IgG4 [15].

IgM, IgG3 або IgG1, які можуть активувати систему комплементу та рецептори Fc, що призводить до запалення та пошкодження тканин. Згодом IgG2 конкурує з IgG1, щоб уповільнити запальний

процес. Зазвичай після того, як нейтрофіли або макрофаги поглинають уламки/патогени, вони здійснюють апоптоз і видаляються макрофагами М2 та зменшують запалення і сприяють відновленню тканин, які виробляють високі рівні IL-10 і трансформуючого фактора росту (TGF)- β , що сприяє ремісії запалення. IL-10 і TGF- β , які продукуються макрофагами М2 або клітинами Treg, індукують імунну відповідь, доміновану IgG4 [15].

Циркуючі нтитіла, які виробляються, зв'язуються з подоцитом, що призводить до розвитку МН. Анти-PLA2R1/THSD7A IgM або IgG3 можуть відкладатись в клубочках у дуже малих кількостях, спричиняючи раніше пошкодження клубочків. Однак через низьку спорідненість їм важко зв'язуватися з антигенами, природним чином експресованими в подоцитах, протягом тривалого часу. Згодом значні відкладення IgG1 індукують ранню МН (стадія I). IgG4 може конкурентно пригнічувати зв'язування IgG1 з антигенами з його вищою спорідненістю та досягати основної частки в імунному комплексі, що зрештою призводить до МН [15].

5. Досягнення та перспективи біологічної терапії МН

Zhou H.S. та співав. [42] у 2022 р. опублікували результати першого (за твердженням авторів) дослідження, у якому мезенхімальні стовбурові клітини (МСК) застосовували у щурів із нефритом Хеймана для лікування МН. Дослідники встановили, що протеїнурія була помітно знижена до рівня, порівнянного з негативним контролем, як у групах лікування як низькими дозами МСК (3×10^6 клітин в 1 мл), так й високими дозами МСК (6×10^6 клітин в 1 мл). Встановлено, що відкладення IgG та C3, товщина базальної мембрани клубочків і пошкодження «ніжок» подоцитів зменшилися. Крім того виявлене індукція активності регуляторних Т-клітин та IL-10 та тлі інгібування IL-17 та TNF- β [42].

Sengupta U. та співав. [43] встановили, що інфузія аутологічних МСК призводить до тимчасового зниження протеї-

нурії у резистентних до лікування пацієнтів з ідіопатичною МН.

Потенційні імунологічні мішені для нових терапевтичних засобів при первинній МН було узагальнено у роботі Chung E.Y. та співав. [44]. При МН аутореактивні В-клітини виробляють аутоантитіла, націлені на антигени подоцитів (див. табл. 1). Ці аутореактивні В-клітини походять із кісткового мозку, дозрівають із незрілих В-клітин у зрілі В-клітини, активуються під час взаємодії з CD4⁺ Т-хелперними клітинами (через цитокіни та лігування CD40). Активовані В-клітини згодом мігрують до вторинних лімфоїдних органів, де вони взаємодіють із CD4⁺ Т-клітинами-хелперами фолікула, що призводить до проліферації В-клітин і соматичної гіпермутації, зрештою диференціюючись у плазмобласти та довгоживучі плазматичні клітини, які секретують високоафінні аутоантитіла. Незрілі, зрілі, активовані та В-клітини зародкового центру експресують CD19 і CD20, на які можуть націлюватися моноклональні антитіла до CD20 II го і III покоління (наприклад, офатумумаб і обінутузумаб), які можуть перевершувати ритуксимаб. Однак у випадках первинної МН, резистентної до моноклональних антитіл проти CD20 I покоління (наприклад, ритуксимабу), які відповідають на II або III покоління генерації моноклональних антитіл до CD20, це може бути наслідком змін в антигені CD20, які можуть бути обмежені аутореактивними В-клітинами. CD19 і CD20 також не експресуються в плазмобластах або довгоживучих плазматичних клітинах, які продовжують виділяти аутоантитіла, незважаючи на виснаження В-клітин. Моноклональні антитіла, націлені на фактора активації В-клітин (BAFF, наприклад, белімумаб), запобігаючи зв'язуванню з рецептором BAFF, націлені як на В-клітини, так і на плазмобласти, але не на довгоживучі плазматичні клітини [44].

Gauckler P. та співав. [45] зазначають, що хоча класична терапія МН, яка складається з алкілюючих агентів та кортикостероїдів, все ще рекомендована для

певної підгрупи пацієнтів із дуже високим ризиком прогресування захворювання нирок, ритуксимаб може бути лікуванням вибору для більшості пацієнтів із помірним і високим ризиком. Моніторинг активності МН шляхом серійного вимірювання рівнів антитіл PLA2R може дозволити адаптоване довгострокове лікування із застосуванням ритуксимабу, що титрується відповідно до кількості В-клітин та рівнів антитіл PLA2R [45].

Висновки

МН — це ГН, що характеризується пошкодженням подоцитів, опосередкованим антитілами проти антигенів подоцитів, що депонуються під гломерулярними вісцеральними епітеліальними клітинами та активацією комплементу. Патологічними проявами МН є дифузне потовщення базальної мембрани клубочка та масивне відкладення електронно-щільного матеріалу під епітеліальними клітинами та гранулярне відкладення IgG та компоненту-3 системи комплементу уздовж стінки капіляра. PLA2R та THSD7A визначено ключовими антигенами подоцитів при МН на сьогоднішній день.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами і темами

Стаття є фрагментом планової науково-дослідної роботи кафедри інфекційних хвороб та клінічної імунології Харківського національного університету імені В.Н. Каразіна МОН України «Вивчення ролі імунних, автоімунних та метаболічних розладів у патогенезі та наслідках інфекційного процесу, що викликаний бактеріями, вірусами, вірусно-бактеріальними асоціаціями при гострому, затяжному та хронічному перебігу хвороби та удосконалення тактики лікування» (номер державної реєстрації 0123U105022, термін виконання: 2023–2028 рр., керівник — завідувача кафедри інфекційних хвороб та клінічної імунології, к мед. н., доцент Волобуєва О.В.).

Перспективи подальших досліджень

Результати проведеного аналітичного огляду вказують на наявне достатнє

теоретичне підґрунтя для розробки нових підходів до лікування хворих на мембранозну нефропатію з використанням імуномодельюючих засобів.

Конфлікт інтересів

Автор рукопису свідомо засвідчує відсутність фактичного або потенційного конфлікту інтересів щодо результатів цієї роботи з фармацевтичними компаніями, виробниками біомедичних пристроїв, іншими організаціями, чиї продукти, послуги, фінансова підтримка можуть бути пов'язані з предметом наданих матеріалів або які спонсорували проведені дослідження.

Інформація про фінансування

Робота не отримувала фінансування видатками Державного бюджету України.

References

1. Anders HJ, Kitching AR, Leung N, Romagnani P. Glomerulonephritis: immunopathogenesis and immunotherapy. *Nat Rev Immunol.* 2023 Jul; 23 (7): 453-471. doi: 10.1038/s41577-022-00816-y. Epub 2023 Jan 12. PMID: 36635359; PMCID: PMC9838307.
2. Guo Q, Wu S, Xu C, Wang J, Chen J. Global Disease Burden From Acute Glomerulonephritis 1990-2019. *Kidney Int Rep.* 2021 May 5; 6 (8): 2212-2217. doi: 10.1016/j.ekir.2021.04.038. PMID: 34386671; PMCID: PMC8343788.
3. Issa W, Njeim R, Carrasco A, Burke GW, Mitrofanova A. Role of the Innate Immune Response in Glomerular Disease Pathogenesis: Focus on Podocytes. *Cells.* 2024 Jul 6; 13 (13): 1157. doi: 10.3390/cells13131157. PMID: 38995008; PMCID: PMC11240682.
4. Dantas M, Silva LBB, Pontes BTM, Dos Reis MA, de Lima PSN, Moysés Neto M. Membranous nephropathy. *J Bras Nefrol.* 2023 Apr-Jun; 45 (2): 229-243. doi: 10.1590/2175-8239-JBN-2023-0046en. PMID: 37527529; PMCID: PMC10627124.
5. Ma H, Sandor DG, Beck LH Jr. The role of complement in membranous nephropathy. *Semin Nephrol.* 2013 Nov; 33 (6): 531-42. doi: 10.1016/j.semnephrol.2013.08.004. PMID: 24161038; PMCID: PMC4274996.
6. Mellors RC, Ortega LG. Analytical pathology. III. New observations on the pathogenesis of glomerulonephritis, lipid nephrosis, periarteritis nodosa and secondary amyloidosis in man. *Am J Pathol.* 1956 May-Jun; 32 (3): 455-99. PMID: 13313715; PMCID: PMC1942685.
7. McGrogan A, Franssen CF, de Vries CS. The incidence of primary glomerulonephritis worldwide: a systematic review of the literature. *Nephrol Dial Transplant.* 2011 Feb; 26 (2): 414-30. doi: 10.1093/ndt/gfq665. Epub 2010 Nov 10. PMID: 21068142.
8. Bobart SA, Tehranian S, Sethi S, Alexander MP, Nasr SH, Moura Marta C, Vrana JA, Said S, Giesen CD, Lieske JC, Fervenza FC, De Vriese AS. A Target Antigen-Based Approach to the Classification of Membranous Nephropathy. *Mayo Clin Proc.* 2021 Mar; 96 (3): 577-591. doi: 10.1016/j.mayocp.2020.11.028. PMID: 33673911.
9. Akiyama S, Imai E, Maruyama S. Immunology of membranous nephropathy. *F1000Res.* 2019 May 24; 8: F1000 Faculty Rev-734. doi: 10.12688/f1000research.17589.1. PMID: 31168358; PMCID: PMC6537914.
10. Heymann W, Kmetec EP, Wilson SG, Hunter JL, Hackel DB, Okuda R, Cuppage F. Experimental autoimmune renal disease in rats. *Ann NY Acad Sci.* 1965 Jun 30; 124 (1): 310-22. doi: 10.1111/j.1749-6632.1965.tb18966.x. PMID: 4158883.
11. Semenikhina M, Stefanenko M, Spires DR, Ilatovskaya DV, Palygin O. Nitric-Oxide-Mediated Signaling in Podocyte Pathophysiology. *Biomolecules.* 2022 May 25; 12 (6): 745. doi: <https://doi.org/10.3390/biom12060745>. PMID: 35740870; PMCID: PMC9221338.
12. Kwiatkowska E, Stefacska K, Zielicki M, Sakowska J, Jankowiak M, Trzonkowski P, Marek-Trzonkowska N, Kwiatkowski S. Podocytes-The Most Vulnerable Renal Cells in Preeclampsia. *Int J Mol Sci.* 2020 Jul 17; 21 (14): 5051. doi: <https://doi.org/10.3390/ijms21145051>. PMID: 32708979; PMCID: PMC7403979.
13. Lv X, Wang J, Zhang L, Shao X, Lin Y, Liu H, Ma G, Li J, Zhou S, Yu P. Canagliflozin reverses Th1/Th2 imbalance and promotes podocyte autophagy in rats with membranous nephropathy. *Front Immunol.* 2022 Dec 1; 13: 993869. doi: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2022.993869>. PMID: 36531996; PMCID: PMC9751039.
14. Cybulsky AV, Quigg RJ, Salant DJ. Experimental membranous nephropathy redux. *Am J Physiol Renal Physiol.* 2005 Oct; 289 (4): F660-71. doi: <https://doi.org/10.1152/ajprenal.00437.2004>. PMID: 16159900; PMCID: PMC1325222.
15. Liu W, Gao C, Liu Z, Dai H, Feng Z, Dong Z, Zheng Y, Gao Y, Tian X, Liu B. Idiopathic Membranous Nephropathy: Glomerular Pathological Pattern Caused by Extrarenal Immunity Activity. *Front Immunol.* 2020 Sep 16;

- 11: 1846. doi: 10.3389/fimmu.2020.01846. PMID: 33042109; PMCID: PMC7524879.
16. Sethi S. New 'Antigens' in Membranous Nephropathy. *J Am Soc Nephrol*. 2021 Feb; 32 (2): 268-278. doi: 10.1681/ASN.2020071082. Epub 2020 Dec 30. PMID: 33380523; PMCID: PMC8054892.
17. Sethi S, Beck LH Jr, Glassock RJ, Haas M, De Vriese AS, Caza TN, Hoxha E, Lambeau G, Tomas NM, Madden B, Debiec H, D'Agati VD, Alexander MP, Amer H, Appel GB, Barbour SJ, Caravaca-Fontan F, Cattran DC, Casal Moura M, D'Avila DO, Eick RG, Garovic VD, Greene EL, Herrera Hernandez LP, Jennette JC, Lieske JC, Markowitz GS, Nath KA, Nasr SH, Nast CC, Pani A, Praga M, Remuzzi G, Rennke HG, Ruggerenti P, Roccattello D, Soler MJ, Specks U, Stahl RAK, Singh RD, Theis JD, Velosa JA, Wetzels JFM, Winearls CG, Yandian F, Zand L, Ronco P, Fervenza FC. Mayo Clinic consensus report on membranous nephropathy: proposal for a novel classification. *Kidney Int*. 2023 Dec; 104 (6): 1092-1102. doi: 10.1016/j.kint.2023.06.032. Epub 2023 Oct 5. PMID: 37795587.
18. Debiec H, Guignonis V, Mougenot B, Decobert F, Haymann JP, Bensman A, Deschknes G, Ronco PM. Antenatal membranous glomerulonephritis due to anti-neutral endopeptidase antibodies. *N Engl J Med*. 2002 Jun 27; 346 (26): 2053-60. doi: 10.1056/NEJMoa012895. PMID: 12087141.
19. Ronco P, Debiec H, Guignonis V. Mechanisms of disease: Alloimmunization in renal diseases. *Nat Clin Pract Nephrol*. 2006 Jul; 2 (7): 388-97. doi: 10.1038/ncpneph0198. PMID: 16932467.
20. Beck LH Jr. PLA2R and THSD7A: Disparate Paths to the Same Disease? *J Am Soc Nephrol*. 2017 Sep; 28 (9): 2579-2589. doi: 10.1681/ASN.2017020178. Epub 2017 Jul 3. PMID: 28674044; PMCID: PMC5576947.
21. East L, Isacke CM. The mannose receptor family. *Biochim Biophys Acta*. 2002 Sep 19; 1572 (2-3): 364-86. doi: 10.1016/s0304-4165(02)00319-7. PMID: 12223280.
22. Ancian P, Lambeau G, Mattiäi MG, Lazdunski M. The human 180-kDa receptor for secretory phospholipases A2. Molecular cloning, identification of a secreted soluble form, expression, and chromosomal localization. *J Biol Chem*. 1995 Apr 14; 270 (15): 8963-70. doi: 10.1074/jbc.270.15.8963. PMID: 7721806.
23. Tomas NM, Beck LH Jr, Meyer-Schwesinger C, Seitz-Polski B, Ma H, Zahner G, Dolla G, Hoxha E, Helmchen U, Dabert-Gay AS, Debayle D, Merchant M, Klein J, Salant DJ, Stahl RAK, Lambeau G. Thrombospondin type-1 domain-containing 7A in idiopathic membranous nephropathy. *N Engl J Med*. 2014 Dec 11; 371 (24): 2277-2287. doi: 10.1056/NEJMoa1409354. Epub 2014 Nov 13. PMID: 25394321; PMCID: PMC4278759.
24. Salant DJ. Unmet challenges in membranous nephropathy. *Curr Opin Nephrol Hypertens*. 2019 Jan; 28 (1): 70-76. doi: 10.1097/MNH.0000000000000459. PMID: 30451735; PMCID: PMC6289589.
25. Francis JM, Beck LH Jr, Salant DJ. Membranous Nephropathy: A Journey From Bench to Bedside. *Am J Kidney Dis*. 2016 Jul; 68 (1): 138-47. doi: 10.1053/j.ajkd.2016.01.030. Epub 2016 Apr 13. PMID: 27085376; PMCID: PMC4921260.
26. Ju W, Greene CS, Eichinger F, Nair V, Hodgins JB, Bitzer M, Lee YS, Zhu Q, Kehata M, Li M, Jiang S, Rastaldi MP, Cohen CD, Troyanskaya OG, Kretzler M. Defining cell-type specificity at the transcriptional level in human disease. *Genome Res*. 2013 Nov; 23 (11): 1862-73. doi: 10.1101/gr.155697.113. Epub 2013 Aug 15. PMID: 23950145; PMCID: PMC3814886.
27. Kistler AD, Salant DJ. Complement activation and effector pathways in membranous nephropathy. *Kidney Int*. 2024 Mar; 105 (3): 473-483. doi: 10.1016/j.kint.2023.10.035. Epub 2023 Dec 21. PMID: 38142037.
28. Fujigaki Y, Nagase M, Honda N. Intraglomerular basement membrane translocation of immune complex (IC) in the development of passive in situ IC nephritis of rats. *Am J Pathol*. 1993 Mar; 142 (3): 831-42. PMID: 8456943; PMCID: PMC1886793.
29. Beck LH Jr, Salant DJ. Membranous nephropathy: from models to man. *J Clin Invest*. 2014 Jun; 124 (6): 2307-14. doi: 10.1172/JCI72270. Epub 2014 Jun 2. PMID: 24892704; PMCID: PMC4089468.
30. Baker PJ, Ochi RF, Schulze M, Johnson RJ, Campbell C, Couser WG. Depletion of C6 prevents development of proteinuria in experimental membranous nephropathy in rats. *Am J Pathol*. 1989 Jul; 135 (1): 185-94. PMID: 2672823; PMCID: PMC1880216.
31. Motavalli R, Etemadi J, Soltani-Zangbar MS, Ardalan MR, Kahroba H, Roshangar L, Nouri M, Aghebati-Maleki L, Khiavi FM, Abediazar S, Mehdizadeh A, Hojjat-Farsangi M, Mahmoodpoor A, Kafil HS, Zolfaghari M, Ahmadian Heris J, Yousefi M. Altered Th17/Treg ratio as a possible mechanism in pathogenesis of idiopathic membranous nephropathy. *Cytokine*. 2021 May; 141: 155452. doi: 10.1016/j.cyto.2021.155452. Epub 2021 Feb 8. PMID: 33571932.
32. Zhao Q, Dai H, Liu X, Jiang H, Liu W, Feng Z, Zhang N, Gao Y, Dong Z, Zhou X, Du J, Zhang

- N, Rui H, Yuan L, Liu B. Helper T Cells in Idiopathic Membranous Nephropathy. *Front Immunol.* 2021 May 20; 12: 665629. doi: 10.3389/fimmu.2021.665629. PMID: 34093559; PMCID: PMC8173183.
33. Li H, Wu H, Guo Q, Yu H, Xu Y, Yu J, Wang Z, Yi H. Myeloid-Derived Suppressor Cells Promote the Progression of Primary Membranous Nephropathy by Enhancing Th17 Response. *Front Immunol.* 2020 Aug 20; 11: 1777. doi: 10.3389/fimmu.2020.01777. PMID: 32973748; PMCID: PMC7468481.
 34. Cremoni M, Brglez V, Perez S, Decoupigny F, Zorzi K, Andreani M, Gйrard A, Boyer-Suavet S, Ruetsch C, Benzaken S, Esnault V, Seitz-Polski B. Th17-Immune Response in Patients With Membranous Nephropathy Is Associated With Thrombosis and Relapses. *Front Immunol.* 2020 Nov 26; 11: 574997. doi: 10.3389/fimmu.2020.574997. PMID: 33324398; PMCID: PMC7725714.
 35. Kuroki A, Iyoda M, Shibata T, Sugisaki T. Th2 cytokines increase and stimulate B cells to produce IgG4 in idiopathic membranous nephropathy. *Kidney Int.* 2005 Jul; 68 (1): 302-10. doi: 10.1111/j.1523-1755.2005.00415.x. PMID: 15954921.
 36. Rosenzweig M, Languille E, Debiec H, Hygino J, Dahan K, Simon T, Klatzmann D, Ronco P. Субпопуляції В- і Т-клітин у пацієнтів із важкою ідіопатичною мембранозною нефропатією можуть передбачити ранню відповідь на ритуксимаб. *Kidney Int.* 2017 Липень; 92 (1): 227-237. doi: 10.1016/j.kint.2017.01.012. Epub 2017, 15 березня. PMID: 28318628.
 37. Masutani K, Taniguchi M, Nakashima H, Yotsueda H, Kudoh Y, Tsuruya K, Tokumoto M, Fukuda K, Kanai H, Hirakata H, Iida M. Up-regulated interleukin-4 production by peripheral T-helper cells in idiopathic membranous nephropathy. *Nephrol Dial Transplant.* 2004 Mar; 19 (3): 580-6. doi: 10.1093/ndt/gfg572. PMID: 14767012.
 38. Qi YY, Zhou XJ, Cheng FJ, Hou P, Ren YL, Wang SX, Zhao MH, Yang L, Martinez J, Zhang H. Increased autophagy is cytoprotective against podocyte injury induced by antibody and interferon- γ in lupus nephritis. *Ann Rheum Dis.* 2018 Dec; 77 (12): 1799-1809. doi: 10.1136/annrheumdis-2018-213028. Epub 2018 Sep 12. PMID: 30209031; PMCID: PMC6800572.
 39. Zhou XJ, Klionsky DJ, Zhang H. Podocytes and autophagy: a potential therapeutic target in lupus nephritis. *Autophagy.* 2019 May; 15 (5): 908-912. doi: 10.1080/15548627.2019.1580512. Epub 2019 Feb 17. PMID: 30755075; PMCID: PMC6526813.
 40. Couser WG. Primary Membranous Nephropathy. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2017 Jun 7; 12 (6): 983-997. doi: 10.2215/CJN.11761116. Epub 2017 May 26. Erratum in: *Clin J Am Soc Nephrol.* 2017 Sep 7; 12 (9): 1528. doi: 10.2215/CJN.07190717. PMID: 28550082; PMCID: PMC5460716.
 41. Sinico RA, Mezzina N, Trezzi B, Ghiggeri GM, Radice A. Immunology of membranous nephropathy: from animal models to humans. *Clin Exp Immunol.* 2016 Feb; 183 (2): 157-65. doi: 10.1111/cei.12729. Epub 2015 Nov 24. PMID: 26459770; PMCID: PMC4711165.
 42. Zhou HS, Cui Z, Wang H, Gao TT, Wang L, Wu J, Xiong ZY, Hao J, Zhao MH. The therapeutic effects of human embryonic stem cells-derived immunity-and-matrix regulatory cells on membranous nephropathy. *Stem Cell Res Ther.* 2022 Jun 7; 13 (1): 240. doi: 10.1186/s13287-022-02917-w. PMID: 35672767; PMCID: PMC9172125.
 43. Sengupta U, Kumar V, Yadav AK, Marwaha N, Kohli HS, Sakhuja V, Jha V. Infusion of autologous bone marrow mononuclear cells leads to transient reduction in proteinuria in treatment refractory patients with Idiopathic membranous nephropathy. *BMC Nephrol.* 2013 Dec 1; 14: 262. doi: 10.1186/1471-2369-14-262. PMID: 24289828; PMCID: PMC4219434.
 44. Chung EYM, Wang YM, Keung K, Hu M, McCarthy H, Wong G, Kairaitis L, Bose B, Harris DCH, Alexander SI. Membranous nephropathy: Clearer pathology and mechanisms identify potential strategies for treatment. *Front Immunol.* 2022 Nov 2; 13: 1036249. doi: 10.3389/fimmu.2022.1036249. PMID: 36405681; PMCID: PMC9667740.
 45. Gauckler P, Shin JI, Alberici F, Audard V, Bruchfeld A, Busch M, Cheung CK, Crnogorac M, Delbarba E, Eller K, Faguer S, Galesic K, Griffin S, van den Hoogen MWF, Hульковб Z, Jeyabalan A, Karras A, King C, Kohli HS, Mayer G, Maas R, Muto M, Moiseev S, Odler B, Pepper RJ, Quintana LF, Radhakrishnan J, Ramachandran R, Salama AD, Schuьnermarck U, Segelmark M, Smith L, Tesaw V, Wetzels J, Willcocks L, Windpessl M, Zand L, Zonozi R, Kronbichler A; RITERM study group. Rituximab in Membranous Nephropathy. *Kidney Int Rep.* 2021 Jan 13; 6 (4): 881-893. doi: 10.1016/j.ekir.2020.12.035. PMID: 33912740; PMCID: PMC8071613.

*Вперше надійшла до редакції 19.06.2024 р.
Рекомендована до друку на засіданні
редакційної колегії після рецензування*