

Современные представления о роли системы комплемента при мембранозной нефропатии

Е.С. Камышова[✉], Т.А. Семерюк, И.Н. Бобкова

ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Россия

Аннотация

Мембранозная нефропатия (МН) – иммунологически опосредованное гломерулярное заболевание, которое является наиболее частой причиной нефротического синдрома у взрослых. Протеинурия при МН развивается в результате повреждения подоцитов, обусловленного активацией системы комплемента в ответ на отложение в субэпителиальном пространстве иммунных комплексов, содержащих различные ауто- и экзогенные антигены. Ведущую роль в реализации комплементопосредованного подоцитарного повреждения играет мембраноатакующий комплекс (МАК), представляющий собой конечный продукт активации системы комплемента по любому из трех путей (классическому, лектиновому или альтернативному). В настоящее время основной путь активации комплемента, приводящий к формированию МАК при МН, не установлен. В статье обсуждаются современные доказательства участия в развитии МН различных путей активации комплемента, в том числе в зависимости от природы антигена и подкласса IgG, а также недавно установленные новые молекулярные механизмы повреждения подоцитов, обусловленные активацией комплемента.

Ключевые слова: мембранозная нефропатия, комплемент, мембраноатакующий комплекс, IgG4, рецептор фосфолипазы A2, PLA2R

Для цитирования: Камышова Е.С., Семерюк Т.А., Бобкова И.Н. Современные представления о роли системы комплемента при мембранозной нефропатии. Терапевтический архив. 2022;94(6):772–776. DOI: 10.26442/00403660.2022.06.201563

REVIEW

Modern view on the complement system role in membranous nephropathy

Elena S. Kamyshova[✉], Tatyana A. Semeryuk, Irina N. Bobkova

Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia

Abstract

Membranous nephropathy (MN), an immune-mediated glomerular disease, is the most common cause of adult nephrotic syndrome. In MN, proteinuria is developed by podocyte damage due to the complement system activation in response to the subepithelial deposition of immune complexes containing various auto- and exogenous antigens. Membrane-attacking complex (MAC) is the terminal product of any complement pathways activation (classical, lectin or alternative) and plays the leading role in the complement-mediated podocytic damage. Thus far, the main pathway of complement activation leading to the formation of MAC in MN has not been established. The review highlights current evidence of various complement pathways activation in the development of MN, as well as recently established new molecular mechanisms of complement-mediated podocyte damage.

Keywords: membranous nephropathy, complement, membrane attack complex, IgG4, phospholipase A2 receptor, PLA2R

For citation: Kamyshova ES, Semeryuk TA, Bobkova IN. Modern view on the complement system role in membranous nephropathy. Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.). 2022;94(6):772–776. DOI: 10.26442/00403660.2022.06.201563

Информация об авторах / Information about the authors

[✉]Камышова Елена Сергеевна – канд. мед. наук, доц. каф. внутренних, профессиональных болезней и ревматологии Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет). Тел.: +7(916)344-48-38; e-mail: kamyshova_e_s@staff.sechenov.ru; ORCID: 0000-0002-1823-0125

Семерюк Татьяна Александровна – аспирант каф. внутренних, профессиональных болезней и ревматологии Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет). ORCID: 0000-0002-3271-6412

Бобкова Ирина Николаевна – д-р мед. наук, проф. каф. внутренних, профессиональных болезней и ревматологии Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет). ORCID: 0000-0002-8007-5680

[✉]Elena S. Kamyshova. E-mail: kamyshova_e_s@staff.sechenov.ru; ORCID: 0000-0002-1823-0125

Tatyana A. Semeryuk. ORCID: 0000-0002-3271-6412

Irina N. Bobkova. ORCID: 0000-0002-8007-5680

Мембранозная нефропатия (МН) – заболевание почек, клинически проявляющееся выраженной протеинурией с формированием (в большинстве случаев) нефротического синдрома. Причиной протеинурии является повреждение подоцитов в результате активации системы комплемента в ответ на отложение в субэпителиальном пространстве иммунных комплексов, содержащих различные ауто- и экзогенные антигены.

У пациентов с МН в ткани почек, крови и в моче находят разные компоненты и регуляторные факторы комплемента, что отражает вовлеченность в развитие заболевания различных путей его активации. Несмотря на то что полученные данные еще нуждаются в детальном анализе, они уже представляют интерес, особенно в свете раскрывающихся перспектив использования при МН комбинированной терапии.

В данном обзоре кратко освещена роль системы комплемента в развитии МН.

Роль мембраноатакующего комплекса в повреждении подоцитов при МН

Первые доказательства участия системы комплемента в повреждении подоцитов получены в исследованиях пассивного хеймановского нефрита (ХН) у крыс (модель МН), продемонстрировавших, что в реализации комплементопосредованной цитотоксичности ведущую роль играет мембраноатакующий комплекс (МАК) [1–4]. МАК является конечным продуктом активации системы комплемента по любому из 3 путей (классическому, лектиновому или альтернативному) и представляет собой трансмембранный канал, в формировании которого участвуют компоненты комплемента C5b, C6, C7, C8 и C9. Встраиваясь в липидный бислой клеточной мембраны, МАК индуцирует образование активных форм кислорода и эйкозаноидов, стимулирует реорганизацию цитоскелета, диссоциацию белков щелевой диафрагмы путем прямого цитопатического действия, что приводит к сублетальному повреждению подоцита [5, 6]. В результате усиливается проницаемость гломерулярной капиллярной стенки и развивается протеинурия.

Многочисленные иммуногистохимические исследования продемонстрировали присутствие МАК в ткани почки при МН: наиболее интенсивное свечение МАК (гранулярного, линейного или смешанного характера) наблюдалось преимущественно в клубочках (как правило, вдоль стенок гломерулярных капилляров) и практически отсутствовало в мезангии, причем интенсивность свечения МАК в клубочках почки коррелировала с выраженностью протеинурии, а в канальцах – с уровнем креатинина в крови [7–10]. В моделях МН у животных дефицит или ингибирование отдельных компонентов МАК (C5, C6 или C8) предотвращало образование депозитов МАК в ткани почки и развитие протеинурии [2, 11, 12]. Так, в модели пассивного ХН ежедневные инъекции яда кобры вызывали дефицит C3-компонента комплемента в сыворотке крови и препятствовали развитию протеинурии несмотря на продолжающееся формирование субэпителиальных депозитов иммуноглобулина (IgG) [11]. В другой работе у крыс с приобретенным дефицитом компонента C3 наблюдалось отсутствие МАК в депозитах, расположенных в стенке капилляров клубочка [2]. Ингибирование C6-компонента комплемента с помощью анти-C6-антител также предотвращало развитие протеинурии в модели пассивного ХН у крыс [12]. Дальнейшие исследования у человека подтвердили взаимосвязь между экскрецией МАК с мочой и выраженностью протеинурии [13–15], а в ряде работ была выявлена ассоциация

между высоким уровнем МАК в моче и нарушением функции почек [16–18].

Полученные результаты легли в основу концепции, рассматривающей активацию системы комплемента с формированием МАК в качестве ключевого этапа комплементопосредованного повреждения подоцита и развития протеинурии, а сам МАК – в качестве биомаркера активности заболевания. В то же время описанные в литературе случаи развития нефротического синдрома у крыс с дефицитом C6-компонента комплемента в моделях активного и пассивного ХН подвергают сомнению исключительную роль системы комплемента в повреждении подоцита и свидетельствуют о существовании независимых от МАК механизмов подоцитарного повреждения [19, 20]. Кроме того, в настоящее время не установлен превалирующий путь активации комплемента, приводящий к формированию МАК.

Возможные пути активации комплемента при МН, приводящие к формированию МАК

Благодаря прогрессу в представлениях о патогенезе МН, которому в значительной степени способствовала идентификация целевых подоцитарных антигенов и антител к ним, МН в настоящее время рассматривают как гетерогенную группу заболеваний, характеризующихся сходными гистологическими проявлениями (диффузное утолщение участков базальных мембран клубочков и наличие в них субэпителиальных электронно-плотных депозитов, содержащих IgG) и механизмами развития (связывание циркулирующих антител с собственными подоцитарными или экзогенными антигенными мишенями с образованием иммунных комплексов в субэпителиальном пространстве) [21]. Полученные в настоящее время результаты серологических и иммуногистохимических исследований свидетельствуют о зависимости пути активации комплемента при МН от природы антигена, подкласса IgG и т.п.

Лектиновый путь

Лектиновый путь активации комплемента не требует участия антител и запускается при связывании антигенов лектинами, циркулирующими в плазме крови, например лектином, связывающим маннозу (MBL).

Долгое время основной обсуждаемой проблемой был тот факт, что в отличие от экспериментальных моделей ХН, в которых IgG способен фиксировать компоненты комплемента и таким образом индуцировать активацию системы комплемента, при первичной МН у человека (как PLA2R-, так и THSD7A-ассоциированной) основным подклассом IgG в составе гломерулярных иммунных комплексов является IgG4, который не может взаимодействовать с C1q и эффективно активировать систему комплемента по классическому пути [22–24]. В то же время выявление в составе гломерулярных иммунных комплексов C4 в отсутствие C1q указывало на возможность участия в механизмах повреждения подоцитов при первичной МН лектинового пути активации комплемента [25, 26]. Это предположение нашло подтверждение в дальнейших исследованиях, продемонстрировавших патогенетическую роль aberrантно гликозилированного (галактозодефицитного) IgG4, который, взаимодействуя с MBL, способен напрямую активировать лектиновый путь [27–29]. В пользу этого свидетельствуют и клинико-морфологические корреляции: в работе N. Hayashi и соавт. [28] у пациентов с PLA2R- и/или THSD7A-позитивной МН частота выявления депозитов MBL была выше, чем при PLA2R- и/или

THSD7A-негативной МН, и коррелировала с интенсивностью свечения IgG4. Кроме того, группа пациентов с отложением MBL в клубочках почек характеризовалась более тяжелым интерстициальным фиброзом и более высокой частотой неблагоприятных клинических исходов, а в многофакторной модели пропорциональных рисков Кокса интенсивность свечения MBL являлась предиктором риска снижения функции почек и отсутствия снижения протеинурии у этих пациентов.

Молекулярные механизмы повреждения подоцитов в результате активации комплемента по лектиновому пути были частично расшифрованы в опубликованном в 2021 г. исследовании G. Haddad и соавт. [29]. В культуре подоцитов человека, экспрессирующих PLA2R, сыворотка пациентов с PLA2R-позитивной МН или изолированный IgG4 (но не сыворотка, в которой отсутствует IgG4) в присутствии комплемента индуцировали протеолиз двух основных подоцитарных белков (синаптоподина и нефрина) и дезорганизацию цитоскелета подоцита, в то время как специфическая блокада лектинового пути предотвращала дегградацию этих белков. У PLA2R-позитивных пациентов с МН наблюдалось повышение уровней галактозодефицитного IgG4, коррелирующее с титрами антител к PLA2R и выявленной при клеточном анализе дегградацией синаптоподина и нефрина. Эти данные указывают на то, что образующиеся при нарушении гликозилирования галактозодефицитные аутоантитела к PLA2R1, относящиеся к подклассу IgG4, могут приобретать способность активировать систему комплемента. В свою очередь дегликозилирование IgG4 препятствовало дегградации подоцитарных белков (синаптоподина и нефрина) и фиксации MBL и комплемента на подоцитах [29].

В эксперименте *in vitro* с ингибиторами комплемента авторы также показали, что помимо сборки МАК для индукции протеолиза синаптоподина и нефрина под действием цистеиновых и аспарагиновых протеаз необходимы образование C3a- и C5a-компонентов комплемента и соединение их с соответствующими рецепторами (C3aR1 и C5aR1) [29]. Высокая экспрессия C3aR1 и C5aR1 наблюдалась в биоптатах пациентов с МН. Это свидетельствует о важной роли сигнальных путей C3a/C3aR1 и C5a/C5aR1 в повреждении подоцитов.

В итоге авторы предложили модель патогенеза первичной МН, согласно которой к повреждению подоцитов приводят три основных события:

- 1) образование галактозодефицитных антител к PLA2R1 подкласса IgG4, способных связывать MBL и активировать систему комплемента по лектиновому пути;

- 2) формирование МАК и C3a- и C5a-компонентов комплемента;

- 3) повышенная экспрессия C3aR1 и C5aR1 на подоцитах, облегчающая передачу сигналов C3aR1 и C5aR1, что снижает уровни клеточного циклического аденозинмонофосфата. Дальнейшее встраивание МАК в мембрану подоцитов и активация сигнальных путей, регулируемых C3aR1/C5aR1, способствуют протеолизу синаптоподина и нефрина и, соответственно, дезорганизации цитоскелета подоцита [29].

Классический путь

Классический путь активации комплемента инициируется при связывании белка комплемента C1, состоящего из субъединиц C1q, C1r и C1s, с иммуноглобулинами (IgG1, IgG2, IgG3 и IgM), что приводит к дальнейшей последовательной активации каскада ферментов, участвующих в формировании воспалительного ответа.

Отсутствие в ранее проведенных исследованиях депозитов C1q-компонента комплемента при первичной МН [25] согласуется с неспособностью IgG4 активировать систему комплемента по классическому пути. Однако в последующих исследованиях частота выявления депозитов C1q при первичной МН составила от 17 до 77%, что может объясняться различиями в чувствительности применяемых методов [26, 30–32]. Накопленные данные, указывающие на возможное «переключение» выработки антител к PLA2R с подкласса IgG1 на ранней стадии МН на подкласс IgG4 по мере прогрессирования заболевания, а также обнаружение отрицательной корреляции между интенсивностью окрашивания IgG4 и C1q в капиллярах клубочка, позволили обсуждать потенциальную роль в механизмах развития МН классического пути активации комплемента [30, 31]. В то же время отсутствие различий в клинических и патоморфологических характеристиках, ответе на лечение и исходах у больных МН с/без депозитов C1q в клубочках, а также взаимосвязи между уровнями C1q в крови и моче и клиническими проявлениями первичной МН [31], по-видимому, свидетельствует в пользу того, что, несмотря на возможную активацию классического пути у некоторых пациентов с первичной МН, он не играет основную роль в повреждении подоцитов.

Активация классического пути наблюдается при вторичной МН, для которой характерно наличие в клубочках C1q, особенно при волчаночном нефрите V класса [33], а доминирующим подклассом является IgG1 [34]. В более поздних исследованиях наличие депозитов C1q выявлено при EXT1/EXT2-ассоциированной МН [34, 35]. Так, S. Sethi и соавт. [35] описали подгруппу пациентов с PLA2R-негативной МН, у которых в крови выявлены маркеры системного заболевания (антинуклеарный фактор, антитела к двуспиральной ДНК, SSA, SSB, антисмитовский антиген и т.п.) и субэпителиальные депозиты EXT1 или EXT2.

В литературе описан случай активации комплемента по классическому пути у пациента с рецидивом МН в трансплантате вследствие продукции моноклональных антител к PLA2R класса IgG3-к [36]. При иммунохимическом исследовании нефробиоптата определялись только депозиты IgG3-к в сочетании с компонентами классического пути активации комплемента (C1q, C3, C5b-9), в то время как отложения MBL отсутствовали.

Еще одним примером активации комплемента по классическому пути является неонатальная аллоиммунная МН – крайне редкий вариант МН, описанный у детей, рожденных от матерей с генетически обусловленным отсутствием фермента нейтральной эндопептидазы (NEP). В результате аллоиммунизации к NEP плода в материнском организме вырабатываются анти-NEP-антитела (преимущественно подкласса IgG1), которые, проникая через фетоплацентарный барьер, взаимодействуют с NEP на подоцитах почек плода и запускают классический путь активации комплемента. В образцах ткани почек детей с МН, рожденных от NEP-дефицитных матерей, обнаруживают IgG1 совместно с C1q, C3 и C5b-9 [37].

Альтернативный путь

Альтернативный путь активации системы комплемента, в отличие от классического, не требует участия антител, начинается с ковалентного связывания активной фракции C3b с фактором В и образования комплекса C3bBb (конвертаза альтернативного пути), обладающего ферментативной активностью.

У пациентов с МН одним из свидетельств активации комплемента по альтернативному пути является наличие в гломерулярных депозитах факторов, участвующих в синтезе и регулирующих активность C3bBb. Так, S. Bally и соавт. описали случай развития МН у пациента с генетически обусловленным дефицитом MBL (исключает активацию лектинового пути), у которого при иммунофлуоресцентном исследовании наблюдалось интенсивное свечение в суб-эпителиальных депозитах PLA2R, IgG4, C3 и МАК, а также фактора В и пропердина (стабилизирует C3bBb) [38]. Общая гемолитическая активность комплемента, уровни С4 и фактора В в крови находились в пределах нормальных значений, концентрация С3 в крови была несколько снижена, а активность конвертазы альтернативного пути активации комплемента повышена. В этом же исследовании авторы проанализировали данные 77 больных МН и обнаружили еще 4 пациентов с генетическими вариантами в промоторной и кодирующих областях, ассоциированными с дефицитом MBL, у которых при иммунофлуоресценции обнаруживалась картина, сходная с картиной у 1-го пациента [38].

Прямые доказательства участия альтернативного пути в развитии протеинурии получены в эксперименте на модели МН у мышей с дефицитом фактора В [39]. В отличие от мышей дикого типа у мышей с отсутствием фактора В не развивалась альбуминурия и отсутствовали отложения МАК в клубочках, несмотря на сходное количество депозитов IgG.

Поскольку активация альтернативного пути контролируется регуляторными белками, изменение концентрации или активности этих белков в результате генетических нарушений или выработки ингибирующих антител может привести к повышению активности альтернативного пути комплемента. С. Seikrit и соавт. [40] описали случай формирования антител класса IgG3 к фактору комплемента Н (CFH) у пациента с PLA2R-позитивной первичной МН, у которого в дальнейшем наблюдалось нарушение функции почек, несмотря на исчезновение антител к PLA2R. В этом же исследовании авторы проанализировали группу из 92 пациентов с МН и выявили еще два случая появления антител к CFH. Несмотря на то что авторы сообщили о развитии нарушения функции почек у 1-го пациента, в целом исходы у пациентов с антителами к CFH не отличались от таковых в общей когорте пациентов. В другой работе, включавшей 81 пациента с МН, антитела к CFH отсутствовали [41]. Тем не менее выявление CFH и CFH-связанных

белков в работах с использованием методики микродиссекции клубочков и масс-спектрометрии полученного материала у пациентов с PLA2R-ассоциированной МН не позволяет исключить вклад альтернативного пути активации комплемента в развитие МН [34, 42].

Заключение

Таким образом, полученные к настоящему времени данные подтверждают потенциальную роль в развитии МН каждого из 3 путей активации комплемента, однако факторы, определяющие доминирующий механизм при конкретном антигенном варианте МН, изучены недостаточно. Дальнейшая расшифровка механизмов комплементопосредованного повреждения подоцитов представляется перспективной для обоснования и разработки новых направлений терапии МН, связанных с блокадой разных путей активации комплемента. Наряду с уже вошедшей в клиническую практику анти-В-клеточной терапией комплементоблокирующие средства могут быть полезны при лечении прогрессирующих и резистентных форм МН.

Раскрытие интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Disclosure of interest. The authors declare that they have no competing interests.

Вклад авторов. Авторы декларируют соответствие своего авторства международным критериям ICMJE. Все авторы в равной степени участвовали в подготовке публикации: разработка концепции статьи, получение и анализ фактических данных, написание и редактирование текста статьи, проверка и утверждение текста статьи.

Authors' contribution. The authors declare the compliance of their authorship according to the international ICMJE criteria. All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work.

Источник финансирования. Авторы декларируют отсутствие внешнего финансирования для проведения исследования и публикации статьи.

Funding source. The authors declare that there is no external funding for the exploration and analysis work.

Список сокращений

МАК – мембраноатакующий комплекс
МН – мембранозная нефропатия
ХН – хеймановский нефрит
CFH – фактор комплемента Н

Ig – иммуноглобулин
MBL – лектин, связывающий маннозу
NEP – нейтральная эндопептидаза

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Cybulsky AV, Rennke HG, Feintzeig ID, Salant DJ. Complement-induced glomerular epithelial cell injury. Role of the membrane attack complex in rat membranous nephropathy. *J Clin Invest.* 1986;77(4):1096-107. DOI:10.1172/JCI112408
2. Perkinson DT, Baker PJ, Couser WG, et al. Membrane attack complex deposition in experimental glomerular injury. *Am J Pathol.* 1985;120(1):121-8.
3. Couser WG, Johnson RJ, Young BA, et al. The effects of soluble recombinant complement receptor 1 on complement-mediated experimental glomerulonephritis. *J Am Soc Nephrol.* 1995;5(11):1888-94. DOI:10.1681/ASN.V5111888
4. Petermann AT, Kroff R, Blonski M, et al. Podocytes that detach in experimental membranous nephropathy are viable. *Kidney Int.* 2003;64(4):1222-31. DOI:10.1046/j.1523-1755.2003.00217.x
5. Kerjaschki D, Schulze M, Binder S, et al. Transcellular transport and membrane insertion of the C5b-9 membrane attack complex of complement by glomerular epithelial cells in experimental membranous nephropathy. *J Immunol.* 1989;143(2):546-52.
6. Takano T, Elimam H, Cybulsky AV. Complement-Mediated Cellular Injury. *Semin Nephrol.* 2013;33(6):586-601. DOI:10.1016/j.semnephrol.2013.08.009

7. Koopman JJE, van Essen MF, Rennke HG, et al. Deposition of the Membrane Attack Complex in Healthy and Diseased Human Kidneys. *Front Immunol.* 2021;11:599974. DOI:10.3389/fimmu.2020.599974
8. Ootaka T, Suzuki M, Sudo K, et al. Histologic localization of terminal complement complexes in renal diseases. An immunohistochemical study. *Am J Clin Pathol.* 1989;91(2):144-51. DOI:10.1093/ajcp/91.2.144
9. Lai KN, Lo ST, Lai FM. Immunohistochemical study of the membrane attack complex of complement and S-protein in idiopathic and secondary membranous nephropathy. *Am J Pathol.* 1989;135(3):469-76.
10. Papagianni AA, Alexopoulos E, Leontsini M, Papadimitriou M. C5b-9 and adhesion molecules in human idiopathic membranous nephropathy. *Nephrol Dial Transplant.* 2002;17(1):57-63. DOI:10.1093/ndt/17.1.57
11. Salant DJ, Belok S, Madaio MP, Couser WG. A new role for complement in experimental membranous nephropathy in rats. *J Clin Invest.* 1980;66(6):1339-50. DOI:10.1172/JCI109987
12. Baker PJ, Ochi RF, Schulze M, et al. Depletion of C6 prevents development of proteinuria in experimental membranous nephropathy in rats. *Am J Pathol.* 1989;135(1):185-94.
13. Schulze M, Donadio JV Jr, Pruchno CJ, et al. Elevated urinary excretion of the C5b-9 complex in membranous nephropathy. *Kidney Int.* 1991;40(3):533-8. DOI:10.1038/ki.1991.242
14. Montinaro V, Lopez A, Monno R, et al. Renal C3 synthesis in idiopathic membranous nephropathy: correlation to urinary C5b-9 excretion. *Kidney Int.* 2000;57(1):137-46. DOI:10.1046/j.1523-1755.2000.00812.x
15. Zhang MF, Huang J, Zhang YM, et al. Complement activation products in the circulation and urine of primary membranous nephropathy. *BMC Nephrol.* 2019;20(1):313. DOI:10.1186/s12882-019-1509-5
16. Kon SP, Coupes B, Short CD, et al. Urinary C5b-9 excretion and clinical course in idiopathic human membranous nephropathy. *Kidney Int.* 1995;48(6):1953-8. DOI:10.1038/ki.1995.496
17. Brenchley PE, Coupes B, Short CD, et al. Urinary C3dg and C5b-9 indicate active immune disease in human membranous nephropathy. *Kidney Int.* 1992;41(4):933-7. DOI:10.1038/ki.1992.143
18. Coupes BM, Kon SP, Brenchley PEC, et al. The temporal relationship between urinary C5b-9 and C3dg and clinical parameters in human membranous nephropathy. *Nephrol Dial Transplant.* 1993;8(5):397-401. DOI:10.1093/oxfordjournals.ndt.a092491
19. Leenaerts PL, Hall BM, Van Damme BJ, et al. Active Heymann nephritis in complement component C6 deficient rats. *Kidney Int.* 1995;47(6):1604-14. DOI:10.1038/ki.1995.224
20. Spicer ST, Tran GT, Killingsworth MC, et al. Induction of passive Heymann nephritis in complement component 6-deficient PVG rats. *J Immunol.* 2007;179(1):172-8. DOI:10.4049/jimmunol.179.1.172
21. Alsharhan L, Beck LH. Membranous Nephropathy: Core Curriculum 2021. *Am J Kidney Dis.* 2021;77(3):440-53. DOI:10.1053/j.ajkd.2020.10.009
22. Beck LH Jr, Bonegio RG, Lambeau G, et al. M-type phospholipase A2 receptor as target antigen in idiopathic membranous nephropathy. *N Engl J Med.* 2009;361(1):11-21. DOI:10.1056/NEJMoa0810457
23. 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):2277-87. DOI:10.1056/NEJMoa1409354
24. Borza DB. Alternative Pathway Dysregulation and the Conundrum of Complement Activation by IgG4 Immune Complexes in Membranous Nephropathy. *Front Immunol.* 2016;7:157. DOI:10.3389/fimmu.2016.00157
25. Jennette JC, Hipp CG. Immunohistopathologic evaluation of C1q in 800 renal biopsy specimens. *Am J Clin Pathol.* 1985;83(4):415-20. DOI:10.1093/ajcp/83.4.415
26. Segawa Y, Hisano S, Matsushita M, et al. IgG subclasses and complement pathway in segmental and global membranous nephropathy. *Pediatr Nephrol.* 2010;25(6):1091-9. DOI:10.1007/s00467-009-1439-8
27. Yang Y, Wang C, Jin L, et al. IgG4 anti-phospholipase A2 receptor might activate lectin and alternative complement pathway meanwhile in idiopathic membranous nephropathy: an inspiration from a cross-sectional study. *Immunol Res.* 2016;64(4):919-30. DOI:10.1007/s12026-016-8790-1
28. Hayashi N, Okada K, Matsui Y, et al. G-32olomerular mannose-binding lectin deposition in intrinsic antigen-related membranous nephropathy. *Nephrol Dial Transplant.* 2018;33(5):832-40. DOI:10.1093/ndt/gfx235
29. Haddad G, Lorenzen JM, Ma H, et al. Altered glycosylation of IgG4 promotes lectin complement pathway activation in anti-PLA2R1-associated membranous nephropathy. *J Clin Invest.* 2021;131(5):e140453. DOI:10.1172/JCI140453
30. Huang CC, Lehman A, Albawardi A, et al. IgG subclass staining in renal biopsies with membranous glomerulonephritis indicates subclass switch during disease progression. *Mod Pathol.* 2013;26(6):799-805. DOI:10.1038/modpathol.2012.237
31. Zhang MF, Cui Z, Zhang YM, et al. Clinical and prognostic significance of glomerular C1q deposits in primary MN. *Clin Chim Acta.* 2018;485:152-7. DOI:10.1016/j.cca.2018.06.050
32. Wiech T, Stahl RAK, Hoxha E. Diagnostic role of renal biopsy in PLA2R1-antibody-positive patients with nephrotic syndrome. *Mod Pathol.* 2019;32(9):1320-8. DOI:10.1038/s41379-019-0267-z
33. Larsen CP, Messias NC, Silva FG, et al. Determination of primary versus secondary membranous glomerulopathy utilizing phospholipase A2 receptor staining in renal biopsies. *Mod Pathol.* 2013;26(5):709-15. DOI:10.1038/modpathol.2012.207
34. Ravindran A, Madden B, Charlesworth MC, et al. Proteomic Analysis of Complement Proteins in Membranous Nephropathy. *Kidney Int Rep.* 2020;5(5):618-26. DOI:10.1016/j.ekir.2020.01.018
35. Sethi S, Madden BJ, Debiec H, et al. Exostosin 1/Exostosin 2-Associated Membranous Nephropathy. *J Am Soc Nephrol.* 2019;30(6):1123-36. DOI:10.1681/ASN.2018080852
36. Debiec H, Hanoy M, Francois A, et al. Recurrent membranous nephropathy in an allograft caused by IgG3κ targeting the PLA2 receptor. *J Am Soc Nephrol.* 2012;23(12):1949-54. DOI:10.1681/ASN.2012060577
37. Vivarelli M, Emma F, Pellé T, et al. Genetic homogeneity but IgG subclass-dependent clinical variability of alloimmune membranous nephropathy with anti-neutral endopeptidase antibodies. *Kidney Int.* 2015;87(3):602-9. DOI:10.1038/ki.2014.381
38. Bally S, Debiec H, Ponard D, et al. Phospholipase A2 Receptor-Related Membranous Nephropathy and Mannan-Binding Lectin Deficiency. *J Am Soc Nephrol.* 2016;27(12):3539-44. DOI:10.1681/ASN.2015101155
39. Luo W, Oлару F, Miner JH, et al. Alternative Pathway Is Essential for Glomerular Complement Activation and Proteinuria in a Mouse Model of Membranous Nephropathy. *Front Immunol.* 2018;9:1433. DOI:10.3389/fimmu.2018.01433
40. Seikrit C, Ronco P, Debiec H. Factor H Autoantibodies and Membranous Nephropathy. *N Engl J Med.* 2018;379(25):2479-81. DOI:10.1056/NEJMc1805857
41. Valoti E, Noris M, Remuzzi G. More about Factor H Autoantibodies in Membranous Nephropathy. *N Engl J Med.* 2019;381(16):1590-2. DOI:10.1056/NEJMc1905608
42. Kawata N, Kang D, Aiuchi T, et al. Proteomics of human glomerulonephritis by laser microdissection and liquid chromatography-tandem mass spectrometry. *Nephrology (Carlton).* 2020;25(4):351-9. DOI:10.1111/nep.13676

Статья поступила в редакцию / The article received: 23.03.2022



OMNIDOCTOR.RU