

Генетические детерминанты развития и течения мембранозной нефропатии

Е.С. КАМЫШОВА, И.Н. БОБКОВА, И.А. ГОРЕЛОВА, П.А. КАХСУРУЕВА, Е.Е. ФИЛАТОВА

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

Аннотация

Мембранозная нефропатия (МН) – одна из наиболее частых причин нефротического синдрома у взрослых. В зависимости от этиологии выделяют первичную (идиопатическую) и вторичную МН (последняя развивается при ряде состояний, таких как аутоиммунные заболевания, инфекции, злокачественные новообразования, применение определенных лекарственных препаратов и др.). Недавно были идентифицированы два основных подоцитарных антигена, участвующих в патогенезе идиопатической МН (ИМН): рецептор фосфолипазы A₂ M-типа (phospholipase A₂ receptor – PLA₂R) и домен тромбоспондина 1-го типа, содержащий 7A (thrombospondin type-1 domain containing 7A – THSD7A). Обнаружение циркулирующих специфических антител к этим антигенам изменило подход к диагностике и лечению ИМН. Тем не менее вопрос о том, что определяет выработку данных антител, остается открытым. Обсуждается роль генетических факторов. В настоящем обзоре представлены результаты исследований, продемонстрировавших значимые ассоциации между определенными генетическими вариантами (в первую очередь генов *HLA* и *PLA2R1*) и ИМН.

Ключевые слова: идиопатическая мембранозная нефропатия, рецептор фосфолипазы A₂ M-типа (PLA₂R), главный комплекс гистосовместимости человека (HLA), гены HLA класса II, ген PLA₂R1.

Genetic determinants of the development and course of membranous nephropathy

E.S. KAMYSHOVA, I.N. BOBKOVA, I.A. GORELOVA, P.A. KAKHSURUEVA, E.E. FILATOVA

I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Ministry of Health of Russia (Sechenov University), Moscow, Russia

Membranous nephropathy (MN) is one of the most common causes of nephrotic syndrome in adults and is classified as either primary (idiopathic) or secondary MN according to underlying etiology (the later result from some known disease such as systemic autoimmune diseases, infections, malignancies, drugs, etc). In recent years, phospholipase A₂ receptor 1 (PLA₂R) and thrombospondin type-1 domain-containing 7A (THSD7A) were identified as two major podocytic antigens involved in the pathogenesis of idiopathic MN (IMN). And the discovery of circulating antibodies specific for these target antigens has transformed the diagnostic workup and significantly improved management of IMN. However why do such antibodies develop is not conclusively established. The role of underlying genetic factors is discussed. The review presents the results of recent studies, that have shown significant associations of specific genetic factors (particularly human leucocyte antigen class II and PLA₂R1 genes) with IMN.

Keywords: idiopathic membranous nephropathy, phospholipase A₂ receptor (PLA₂R), Human Leukocyte Antigens (HLA), gene, MPC class II, PLA₂R1.

АТ – антитела

ДИ – доверительный интервал

ИК – иммунные комплексы

ИМН – идиопатическая мембранозная нефропатия

ИСТ – иммуносупрессивная терапия

МН – мембранозная нефропатия

ОШ – отношение шансов

ФНО – фактор некроза опухоли

Мембранозная нефропатия (МН) представляет собой один из вариантов иммунокомплексного поражения клубочков почек, обусловленного субэпителиальным отложением иммунных комплексов (ИК), и является наиболее частой причиной развития нефротического синдрома у взрослых [1]. Характер течения МН варьирует от возможного развития спонтанной ремиссии до неуклонного прогрессирования с исходом в терминальную почечную недостаточность, несмотря на проведение адекватной иммуносупрессивной терапии [2]. Как правило, МН является первичным (идиопатическим) заболеванием, обусловленным образованием ИК из собственных антигенов клубочка и антител к ним. Но примерно в 1/3 случаев МН развивается вторично на фоне аутоиммунных заболеваний, злокачественных новообразований, вирусной инфекции, применения определенных лекарственных препаратов [3, 4] в результате специфического поражения почечных клубочков ИК, содержащими экзогенные антигены.

В последнем десятилетии достигнут значительный прогресс в представлениях о патогенезе идиопатической МН (ИМН) благодаря обнаружению ряда подоцитарных антигенов, в первую очередь трансмембранного рецептора фосфолипазы A₂ M-типа (phospholipase A₂ receptor – PLA₂R) и домена тромбоспондина 1-го типа, содержащего 7A (thrombospondin type-1 domain containing 7A – THSD7A). В 2009 г. Л.Н. Векс и соавт. [5] впервые продемонстрировали наличие антител класса IgG₄ (в крови и в составе депозитов в клубочках почек) к экспрессируемому подоцитами антигену PLA₂R (анти-PLA₂R-АТ) примерно у 70% взрослых пациентов с ИМН, а также установили, что при вторичной МН и при других видах гломерулонефрита данные антитела не обнаруживаются. В дальнейшем эти результаты подтвердились в ряде других исследований [6–9]. Позднее при ИМН идентифицировали антитела класса IgG₄ к другому мембраноассоциированному подоцитарному антигену – THSD7A [10]; анти-THSD7A-антитела (анти-

THSD7A-AT) присутствуют примерно у 2–5% больных ИМН [10] и также не обнаруживаются при вторичной МН и других гломерулярных заболеваниях [7, 11, 12]. Примерно 10% больных ИМН являются серонегативными по анти-PLA₂R-AT и анти-THSD7A-AT, что позволяет обсуждать наличие других, еще неидентифицированных подоцитарных антигенов в качестве причины ИМН. Тем не менее до настоящего времени факторы, обуславливающие выработку антител к собственным антигенам подоцитов и, следовательно, индуцирующие развитие ИМН, окончательно не установлены. В качестве одного из них обсуждается генетическая детерминированность.

Изучение генетической предрасположенности к развитию ИМН

Первые исследования генетической предрасположенности к ИМН посвящены изучению вклада генов главного комплекса гистосовместимости человека (Human Leukocyte Antigens – HLA) класса II [13–17]. Гены HLA класса II расположены на коротком плече хромосомы 6 (6p21.3) [18] и кодируют три типа молекул HLA класса II (HLA-DR, HLA-DQ, HLA-DP). Молекулы HLA класса II состоят из двух полипептидов, α - и β -цепей, причем число аллелей для α - и β -цепей у молекул каждого типа различно [19]. Это один из наиболее сложных регионов в геноме человека, характеризующийся высоким уровнем полиморфизма [20]; к настоящему времени число уникальных аллелей генов HLA классов I и II превосходит 8000 и 2400 соответственно. Молекулы HLA класса II экспрессируются на иммунокомпетентных клетках (таких как макрофаги, Т- и В-лимфоциты), обеспечивая ряд функций, важнейшей из которых представляется регулирование иммунного ответа. Сложное строение и высокая частота неравновесного сцепления в локусе HLA затрудняют идентификацию специфических аллелей, предрасполагающих к развитию заболевания. Более того, аллели генов HLA часто обладают плейотропными эффектами, в том числе могут по-разному влиять на предрасположенность к различным состояниям. Например, носительство аллелей, ассоциированных с повышенным риском IgA-нефропатии, также может увеличивать риск развития сахарного диабета 1-го типа, но при этом оказывать протективное действие в отношении развития системной красной волчанки [21].

Первое сообщение о генетической предрасположенности к ИМН, ассоциированной с генами HLA класса II, опубликовано Р. Klouda и соавт. [13] в 1979 г. Авторы обнаружили статистически значимое увеличение частоты генотипа HLA-DRW3 в группе больных ИМН по сравнению с контрольной группой. Кроме того, у пациентов с ИМН чаще обнаруживали аллели HLA-B6 и HLA-B18, находящиеся в неравновесии по сцеплению с локусом HLA-DRW3.

В дальнейшем ассоциация между генами HLA класса II и ИМН подтвердилась в других исследованиях, проведенных с участием представителей разных национальностей [14–17].

Обнаружение в ряде исследований повышения уровня фактора некроза опухоли α (ФНО- α) в крови [22] и моче [23] пациентов с ИМН позволило обсуждать его роль в патогенезе заболевания. Работы, продемонстрировавшие увеличение в биоптатах больных ИМН экспрессии ФНО- α в висцеральных эпителиальных клетках клубочков и в гломерулярной базальной мембране (особенно в ассоциации с иммунными депозитами), на молекулярном уровне подтвердили вклад данного цитокина в патогенез ИМН. Это позволило рассматривать ген *TNFA*, кодирующий ФНО- α , в качестве гена-кандидата и изучать ассоциации идентифицированных в нем полиморфных маркеров с предрасположенностью к заболеванию. Наибольшее внимание исследователей привлек полиморфный маркер *G(-308)A (rs1800629)*, носительство аллеля *A* которого ассоциировано с увеличением транскрипционной активности гена *TNFA* [24] и активацией выработки ФНО- α лейкоцитами [25]. Обнаруженное С. Vantis и соавт. [26] статистически значимое ($p < 0,001$) увеличение частоты встречаемости аллеля *A* и генотипа *AA* полиморфного маркера *G(-308)A* гена *TNFA* у 53 пациентов с ИМН по сравнению с контрольной группой ($n=100$) можно рассматривать как еще одно подтверждение возможной роли ФНО- α в патогенезе ИМН.

Идентификация PLA₂R в качестве аутоантигенной мишени при ИМН и установление ведущей роли анти-PLA₂R-AT в патогенезе ИМН послужили стимулом для поиска ассоциации между полиморфизмом гена *PLA₂R1 (2q23-q24)*, кодирующего PLA₂R, и предрасположенностью к развитию ИМН. За последнее десятилетие исследованы однонуклеотидные полиморфизмы, расположенные практически во всех структурных элементах гена *PLA₂R1*: регуляторных участках, интронах, экзонах и т. д. Y.H. Liu и соавт. [27] в 2010 г. впервые проанализировали распределение аллелей и генотипов двух однонуклеотидных полиморфных маркеров гена *PLA₂R1*: *rs6757188 (C/T)* в интроне 12 и *rs35771982 (C/G)* в экзоне 5 у 129 китайцев с ИМН. У больных ИМН наблюдалось статистически значимое увеличение частоты аллеля *G* и генотипов *CG* и *GG* полиморфного маркера *rs35771982* по сравнению с контрольной группой, что свидетельствовало о повышенном риске развития ИМН и, следовательно, об ассоциации данного полиморфного маркера с предрасположенностью к ИМН. Кроме того, идентифицированы гаплотипы, ассоциированные с повышенным (аллель *T [rs6757188]/аллель G [rs35771982]*) и пониженным (*T [rs6757188]/C [rs35771982]*) риском развития ИМН.

Годом позже корейские авторы в исследовании, включавшем, помимо больных ИМН ($n=199$) и контрольной группы ($n=359$), 199 пациентов с вторичной МН, показали, что с предрасположенностью к ИМН оказались ассоциированы как исследованный ранее полиморфный маркер *rs35771982*, так и полиморфный маркер *rs3828323* гена *PLA₂R1* [28]. Обращал на себя внимание тот факт, что частота аллелей и генотипов у больных с вторичной МН не отличалась от таковой в контрольной группе.

Сведения об авторах:

Бобкова Ирина Николаевна – д.м.н., проф. каф. внутренних, профессиональных болезней и ревматологии медико-профилактического факультета

Горелова Ирина Андреевна – аспирант, каф. внутренних, профессиональных болезней и ревматологии медико-профилактического факультета

Кашуруева Патимат Ахметовна – аспирант, каф. внутренних, профессиональных болезней и ревматологии медико-профилактического факультета

Филатова Екатерина Евгеньевна – студентка Международной школы «Медицина будущего» научно-технологического парка биомедицины

Контактная информация:

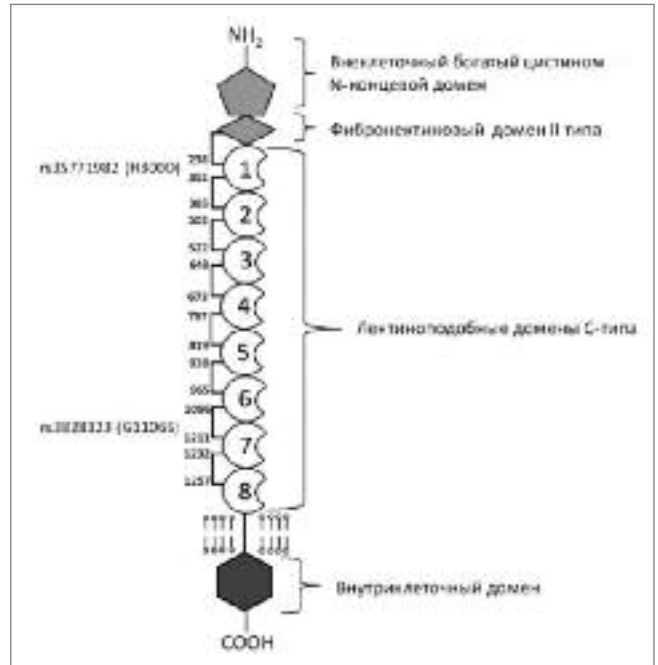
Камышова Елена Сергеевна – к.м.н., ассистент каф. внутренних, профессиональных болезней и ревматологии медико-профилактического факультета; тел.: +7(916)344-48-38; e-mail: kamyshova-es@yandex.ru; ORCID 0000-0002-1823-0125

Поскольку оба данных полиморфизма (*rs35771982* и *rs3828323*) расположены в кодирующих регионах гена *PLA₂R1* (экзонах 5 и 24 соответственно) и им соответствуют полиморфизмы аминокислотной последовательности в первом лектиноподобном домене С-типа (Гис/Асп в положении 300) и линкерном регионе (Гли/Сер в положении 1106), связывающем шестой и седьмой лектиноподобные домены С-типа *PLA₂R* соответственно (см. рисунок), высказаны предположения о том, что точечные (однонуклеотидные) замены могут привести к изменению конформации аутоантигена *PLA₂R* и повлиять на его связывание с субстратом (антителами), а при изменении длины транскрипта может изменяться функция белка. Таким образом, полученные результаты свидетельствуют об ассоциации вариантов гена *PLA₂R1* с предрасположенностью к ИМН.

В 2011 г. опубликованы результаты исследования, ставшего знаковым в понимании механизмов развития аутоиммунного ответа при ИМН. При изучении общегеномных ассоциаций (genome-wide association study, GWAS), включавшем больных ИМН из трех европейских популяций (Дании, Франции и Великобритании), Н.С. Stanescu и соавт. [29] обнаружили статистически значимую ассоциацию ИМН с полиморфными маркерами *rs2187668* гена *HLA-DQA1* и *rs4664308* гена *PLA₂R1*, причем оказалось, что у пациентов, гомозиготных по аллелям риска обоих полиморфных маркеров, вероятность развития ИМН возросла почти в 80 раз [отношение шансов (ОШ) 78,5; 95% доверительный интервал (ДИ) 34,6–178,2]. Полученные авторами результаты позволили говорить о том, что взаимодействие между вариантами генов, кодирующих белки иммунной системы и структурные белки компонентов почечных клубочков, формирует основу для развития ИМН. В результате генетически обусловленных изменений последовательности аминокислот в рецепторе (*PLA₂R*) могут возникать конформационные изменения, влияющие на его иммуногенность и превращающие его в аутоантигенную мишень, что при наличии определенного генотипа HLA будет способствовать дальнейшей активации Т-лимфоцитов и стимуляции выработки специфических антител. О подобных генетических взаимодействиях между вариантами антигенпрезентирующих и кодирующих антигены генов сообщалось и при других аутоиммунных заболеваниях, например при псориазе и сахарном диабете [30, 31].

Работа Н.С. Stanescu и соавт. послужила стимулом к проведению целого ряда аналогичных исследований [32–37], в которых были получены сходные результаты, свидетельствующие о взаимодействии этих двух генов (*HLA* и *PLA₂R1*). Так, J. Lv и соавт. [32], проанализировав три однонуклеотидных полиморфизма в гене *PLA₂R1* (*rs35771982*, *rs3749117* и *rs4664308*) и один – в гене *HLA-DQA1* (*rs2187668*), обнаружили их ассоциации с развитием ИМН в китайской популяции. Однако, в отличие от европейцев, у китайских пациентов риск ИМН, обусловленный гомозиготным носительством аллелей риска полиморфных маркеров (*rs4664308* гена *PLA₂R1* и *rs2187668* гена *HLA-DQA1*), оказался намного ниже: ОШ составило 9,9 (95% ДИ 1,1–91,9).

G. Bullich и соавт. [33] подтвердили ассоциацию данного сочетания полиморфных маркеров с развитием ИМН в испанской популяции, сравнив распределение частот аллелей и генотипов у 86 больных ИМН и 286 здоровых лиц из контрольной группы. В этой когорте при сочетании генотипа AA или AG гена *HLA-DQA1* (*rs2187668*) и генотипа AA гена *PLA₂R1* (*rs4664308*) ОШ составило 7,33 (95% ДИ 3,55–15,13; *p* < 0,001), что свидетельствует о наличии генетической предрасположенности к ИМН.



**Структура рецептора фосфолипазы А₂ М-типа (*PLA₂R*).
Приведено с изменениями из [40]**

В работе индийских авторов [36] у 114 пациентов с ИМН и 95 здоровых добровольцев идентифицировано шесть полиморфных маркеров: *rs4664308*, *rs3749119*, *rs3749117*, *rs4664308*, *rs3828323* гена *PLA₂R1* и *rs2187668* гена *HLA-DQA1*. Из них все, кроме *rs3749117*, оказались ассоциированы с предрасположенностью к ИМН, причем риск развития заболевания у носителей сочетания генотипов AA обоих полиморфных маркеров (*rs2187668* гена *HLA-DQA1* и *rs4664308* гена *PLA₂R1*) оказался ближе к таковому в европейской популяции (ОШ 58,33; 95% ДИ 7,3–597,3).

Недавно опубликована работа Н. Кага и соавт. [37], которые проанализировали ассоциации практически всех вышеупомянутых полиморфных маркеров как с идиопатической, так и со вторичной МН. Наблюдались статистически значимые различия в распределении частот аллелей и генотипов трех полиморфных маркеров гена *PLA₂R1* (*rs3749117*, *rs35771982* и *rs2715918*) и аллелей полиморфного маркера *rs2187668* гена *HLA-DQA1* у пациентов с ИМН и лиц из контрольной группы, тогда как ни один из этих полиморфных маркеров не был ассоциирован со вторичной МН.

Таким образом, несмотря на подтверждение совместного вклада генов *HLA-DQA1* и *PLA₂R1* в предрасположенность к развитию ИМН в целом, полученные данные свидетельствуют о расовых различиях, касающихся как частоты аллелей и генотипов, ассоциированных с повышенным риском развития ИМН, так и величины риска у представителей разных популяций. Например, у лиц европеоидного происхождения наблюдалась более выраженная ассоциация с геном *HLA-DQA1*, в то время как в азиатских популяциях распространенность аллелей риска *HLA-DQA1* оказалась гораздо ниже, чем в европейских странах, как и распространенность собственно МН [38, 39]. Поскольку предполагается, что данные однонуклеотидные полиморфизмы представляют собой «tag-SNP» (т. е. однонуклеотидные полиморфизмы, находящиеся в сильном неравновесии по сцеплению с другими SNP, расположенными в данном локусе) для аллелей, а-

соцированных с развитием заболевания, различия величины ОШ у представителей разных национальностей могут быть обусловлены межпопуляционными различиями в степени и характере неравномерности по сцеплению. Ожидаемые в ближайшем будущем более точное картирование данных локусов и детальный анализ структур гаплотипов в различных популяциях позволят получить более точную информацию.

Кроме того, оказалось, что частота встречаемости аллелей риска гена *PLA₂R1* в общей популяции довольно высока. Так, для проверки предположения о том, что продукция анти-*PLA₂R*-АТ может быть ассоциирована с носительством редких вариантов гена *PLA₂R1*, М.Д. Соупен и соавт. [40] секвенировали кодирующие области гена *PLA₂R1* в выборке, включавшей 95 пациентов (датчан и французов) с ИМН (у 60 больных присутствовали анти-*PLA₂R*-АТ в сыворотке крови, а у 17 пациентов обнаружен антиген *PLA₂R* в ткани почки). В результате идентифицировано 18 полиморфизмов гена *PLA₂R1*, в том числе 2 новых, 7 редких (частота <1%, по данным 1000 Genomesproject [41]) и 9 широко распространенных. Однако, несмотря на то что 6 часто встречающихся полиморфизмов (*rs2715918*, *rs35771982*, *rs3749117*, *rs3749119*, *rs3828323*, *rs4665143*) оказались ассоциированы с развитием ИМН, только у 9 пациентов идентифицированы редкие варианты и только у 4 из этих больных обнаружены анти-*PLA₂R*-АТ. Таким образом, вопреки первоначальному предположению, исследователи пришли к заключению, что патогенез ИМН, по-видимому, не связан с носительством редких полиморфизмов в кодирующей последовательности гена *PLA₂R1*.

Авторы высказали несколько предположений относительно того, почему, несмотря на широкую распространенность в популяции аллелей гена *PLA₂R1*, ассоциированных с повышенным риском развития ИМН, это заболевание остается редким. По их мнению, редкость ИМН может быть связана с тем, что частые варианты могут формировать редко встречающиеся комбинации (гаплоблоки), обуславливающие предрасположенность к ИМН, или с тем, что для развития заболевания необходимо сочетание аллелей риска более чем одного гена-кандидата.

В двух исследованиях, недавно проведенных на популяции больных из Китая, получены новые данные о роли специфических аллелей генов *HLA* в развитии ИМН. Так, Z. Cui и соавт. [42] провели HLA-типирование со средним разрешением (до 4-го знака) по генам *HLA-DRB1*, *HLA-DQA1*, *HLA-DQB1* и *HLA-DPB1* у 261 пациента с ИМН и 599 здоровых добровольцев и обнаружили статистически значимую ассоциацию двух классических аллелей – *DRB1*1501* и *DRB1*0301* – с повышенным риском развития ИМН. Кроме того, наблюдалось значимое взаимодействие между генами *HLA-DRB1* и *PLA₂R1*: при носительстве генотипа AA (полиморфный маркер *rs4664308* гена *PLA₂R1*) в сочетании с аллелем *DRB1*1501* или *DRB1*0301* риск поражения почек возрастал в почти в 30 раз. Компьютерное моделирование показало, что присутствие аргинина в положении 13 (кодируется *DRB1*1501*) и аланина в положении 71 (кодируется *DRB1*0301*) β1-цепи молекулы DR облегчает взаимодействие Т-лимфоцитов с эпитопами на молекуле *PLA₂R*. В то же время моделирование последовательности вариантов гена *PLA₂R1* продемонстрировало лишь незначительное влияние на эпитопы для Т-клеток, свидетельствуя о низкой вероятности того, что кодирующие варианты гена *PLA₂R1* изменяют иммуногенность их генетических продуктов. Таким образом, данное исследование стало первым шагом к

созданию модели взаимодействия между *PLA₂R* и *HLA-DR*, но для выявления ключевых звеньев этого процесса необходимы дальнейшие исследования.

В другом исследовании W.B. Le и соавт. [43] секвенировали весь регион *HLA* у 99 пациентов с анти-*PLA₂R*-положительной ИМН, у 50 больных с анти-*PLA₂R*-отрицательной ИМН и у 100 здоровых индивидуумов. В группе больных анти-*PLA₂R*-положительной ИМН с повышенным риском развития заболевания оказались независимо ассоциированы два аллеля: *HLA-DRB1*15:01* и *HLA-DRB3*02:02*. В валидационном исследовании на независимой выборке, состоявшей из 293 пациентов с анти-*PLA₂R*-положительной ИМН и 285 здоровых индивидуумов, эти результаты подтвердились. Оказалось, что носителями как минимум одного аллеля риска являются 98,7% пациентов с анти-*PLA₂R*-положительной ИМН по сравнению с 43,9% лицами из контрольной группы. Аллели риска также оказались ассоциированы с возрастом начала заболевания: медианы составили 35 и 50 лет у носителей аллеля *HLA-DRB1*15:01* и у всех остальных пациентов соответственно.

Таким образом, хотя полученные авторами этих работ результаты дополнили имеющуюся доказательную базу о роли генов *HLA* в формировании предрасположенности к ИМН, все же они выполнены только на китайской популяции, в связи с чем необходимы дальнейшие исследования, посвященные валидации результатов в других этнических группах.

Изучение генетических детерминант клинического течения ИМН

Параллельно с изучением генетической предрасположенности к ИМН исследовали вклад генов в определение анти-тельного ответа и особенностей клинического течения ИМН (скорости прогрессирования, ответа на лечение и т. п.).

Принимая во внимание вклад провоспалительных цитокинов в развитие и прогрессирование разных форм хронического гломерулонефрита, С. Vantis и соавт. [26] исследовали значение полиморфного маркера *G(-308)A* (*rs1800629*) гена *TNFA* в определении особенностей клинической картины и скорости прогрессирования ИМН. Клинико-лабораторные показатели на момент биопсии почки в группах больных ИМН, выделенных в зависимости от генотипа полиморфного маркера *G(-308)A* гена *TNFA*, не различались, однако наблюдалась тенденция к более частой встречаемости аллеля А в группе пациентов с быстрым прогрессированием ИМН (1/креатинин менее –0,1 дл/мг в год) по сравнению с таковой в группе пациентов с медленным прогрессированием (1/креатинин – 0,1 дл/мг в год и более), однако различия не достигали уровня статистической значимости: 0,42 и 0,3 соответственно ($p>0,05$).

Одновременно с исследованием вклада гена *PLA₂R1* в развитие ИМН проводилось изучение ассоциаций идентифицированных полиморфных маркеров гена *PLA₂R1* с клиническими особенностями течения ИМН. Так, Y.H. Liu и соавт. [27], одними из первых продемонстрировавшие наличие генетической предрасположенности к ИМН, ассоциированной с полиморфными маркерами гена *PLA₂R1*, обнаружили, что носительство генотипа *CT* (*rs6757188*) и генотипа *CG* (*rs35771982*) гена *PLA₂R1* связано с низкой частотой ремиссии заболевания после проведения терапии, в то время как с клиническими показателями, морфологическими характеристиками и выживаемостью такая связь отсутствовала.

В работе S. Kim и соавт. [28] не выявлено ассоциаций между исследованными у больных ИМН полиморфными

маркерами *rs35771982* и *rs3828323* гена *PLA₂R1* и достижением комбинированной конечной точки, представлявшей собой удвоение исходного уровня креатинина, достижение терминальной почечной недостаточности или наступление смерти.

В дальнейшем последовал ряд работ, в которых изучали вклад генетических факторов в продукцию анти-PLA₂R-АТ. Так, в исследовании D. Kanigicherla и соавт. [44], включавшем 90 больных ИМН (90% пациентов являлись представителями европеоидной расы), установлена ассоциация между носительством аллелей *HLA-DQA1*05:01* и *HLA-DQB1*02:01* и уровнем анти-PLA₂R-АТ. Статистически значимо более высокие концентрации антител обнаруживались у носителей одного или двух аллелей *HLA-DQA1*05:01* ($p=0,001$), а также у носителей аллеля *HLA-DQB1*02:01* ($p=0,049$). Авторы исследовали аналогичную взаимосвязь и с полиморфными маркерами *rs3749117* (экзон 5) и *rs4664308* (интрон 1) гена *PLA₂R1*, однако уровни анти-PLA₂R-АТ в группах, выделенных в зависимости от генотипов данных полиморфных маркеров, статистически значимо не различались, наблюдалась лишь тенденция к несколько более высокой концентрации данных антител у носителей генотипа AA по сравнению с пациентами с генотипами AG и GG ($p=0,08$).

J. Lv и соавт. [32] определили уровни анти-PLA₂R-АТ в группах больных ИМН с «протективными» генотипами и генотипами «высокого риска» генов *PLA₂R1* и *HLA-DQA1* ($n=71$, все пациенты – представители китайской популяции). Оказалось, что у носителей протективных генотипов гена *PLA₂R1* [генотипа CC (*rs35771982*), генотипа CC (*rs3749117*) и генотипа GG (*rs4664308*)] анти-PLA₂R-АТ обнаруживались только в 4% случаев, тогда как частота выявления анти-PLA₂R-АТ у больных – носителей генотипов «высокого риска» [GG (*rs35771982*), TT (*rs3749117*) и AA (*rs4664308*)] составила 74%. Аналогичные данные получены для полиморфного маркера *rs2187668* гена *HLA-DQA1*: анти-PLA₂R-АТ присутствовали у 40% пациентов с генотипом GG (низкий риск) и у 65% больных с генотипами GA или AA (высокий риск). Более того, показано, что у носителей «протективных» генотипов обоих генов в сыворотке крови отсутствовали анти-PLA₂R-АТ, тогда как у пациентов с сочетанием генотипов «высокого риска» частота их выявления составила 73%. Авторы также оценили экспрессию PLA₂R в клубочках почек в зависимости от генотипов генов *PLA₂R1* и *HLA-DQA1*. Полученные результаты совпадали с результатами исследования анти-PLA₂R-АТ: экспрессию PLA₂R обнаружили у 8 и 76% больных с протективными генотипами и генотипами «высокого риска» гена *PLA₂R1* соответственно и у 40 и 69% пациентов с защитным генотипом и генотипом высокого риска гена *HLA-DQA1* соответственно; у носителей сочетания генотипов «высокого риска» по обоим генам экспрессия PLA₂R в клубочках обнаруживалась в 75% случаев. Таким образом, авторы впервые продемонстрировали, что носительство большими ИМН аллелей риска (особенно гена *PLA₂R1*) четко ассоциировано с выявлением анти-PLA₂R-АТ в сыворотке крови и экспрессией PLA₂R в клубочках почек. Эти данные подтверждают гипотезу о том, что сочетание аллелей риска генов *PLA₂R1* и *HLA-DQA1* у одного индивидуума может способствовать «ускользанию» от жесткого контроля иммунной системы и приводить к развитию МН.

R. Ramachandran и соавт. [36] также обнаружили ассоциацию между аллелем A полиморфного маркера *rs2187668* гена *HLA-DQA1* и наличием анти-PLA₂R-АТ у 114 больных ИМН ($p=0,0006$), однако в их исследовании

ассоциация между вариантами локусов гена *PLA₂R1* и частотой выявления анти-PLA₂R-АТ отсутствовала.

В работе испанских авторов исследована ассоциация вариантов генов *PLA₂R1* и *HLA-DQA1* с ответом на иммуносупрессивную терапию (ИСТ) [33]. Ответившими считали пациентов, достигших частичной или полной ремиссии на фоне как минимум одного курса ИСТ. В качестве неответивших рассматривали больных, достигших терминальной почечной недостаточности, либо тех, у кого отсутствовало значительное и/или стойкое снижение протеинурии и сохранялось выраженное нарушение функции почек, несмотря на проведение одного или нескольких курсов ИСТ. При многофакторном регрессионном анализе, скорректированном по уровню протеинурии, носительство комбинации генотипов, ассоциированных с повышенным риском развития ИМН (генотип AA или AG полиморфного маркера *rs2187668* гена *HLA-DQA1* и генотип AA полиморфного маркера *rs4664308* гена *PLA₂R1*), оказалось независимым предиктором ответа на ИСТ, тогда как ассоциация с видом ИСТ, возрастом, полом больных и исходным уровнем креатинина отсутствовала. В то же время показатель выживаемости без достижения удвоения исходного уровня креатинина оказался выше у больных – носителей генотипа AA или AG полиморфного маркера *rs2187668* гена *HLA-DQA1* по сравнению с гомозиготами GG (16,3 и 13,0 года соответственно; лог-ранк-тест $p=0,05$). Ассоциация полиморфных маркеров гена *PLA₂R1* с выживаемостью отсутствовала. Авторы высказали предположение о том, что большая эффективность ИСТ у носителей генотипов «высокого риска» развития ИМН могла быть обусловлена более выраженным снижением уровней анти-PLA₂R-АТ, в то же время низкая вероятность ответа на ИСТ у больных с «протективными» генотипами могла объясняться тем, что у них в развитии ИМН вносят вклад другие факторы (генетические и/или факторы внешней среды). Безусловно, для проверки этого предположения необходимы дальнейшие исследования.

Недавно в работе китайских авторов, которые идентифицировали два аллеля гена *HLA-DRB1* (*DRB1*1501* и *DRB1*0301*) в качестве генетических маркеров повышенного риска развития ИМН, также продемонстрирована ассоциация данных аллелей с большей частотой выявления анти-PLA₂R-АТ (72% по сравнению с 50% у пациентов с отсутствием аллелей риска; $\chi^2=10,95$; $p=0,001$) [42].

Заключение

Таким образом, в последнее десятилетие достигнуты значительные успехи в изучении механизмов развития ИМН, в частности, накоплены свидетельства того, что взаимодействие генов, кодирующих белки иммунной системы (гены *HLA*) и белки компонентов почечных подоцитов (ген *PLA₂R1*), по-видимому, определяет ключевые моменты патогенеза ИМН, формируя основу аутоиммунного повреждения клубочков. Показано, что сочетанное носительство определенных генотипов генов *PLA₂R1* и *HLA* может быть ассоциировано с изменением конформации рецептора, увеличивающим его иммуногенность, и выработкой специфических анти-PLA₂R-АТ – ведущими звеньями патогенеза ИМН. Необходимы дальнейшие исследования по выявлению других «неблагоприятных» и «протективных» генотипов ИМН, уточнению их расовых различий, поиску генетической предрасположенности к образованию аутоантител к другим мембраноассоциированным подоцитарным антигенам, уточнению особенностей иммунной регуляции синтеза антител к PLA₂R и THSD7A, способствующих

щих развитию спонтанной ремиссии ИМН. Дальнейшая расшифровка механизмов аутоиммунного ответа, в том числе генетически детерминированных, позволит восполнить недостающие звенья в понимании патогенеза ИМН,

что очень важно для стратификации риска ее развития, прогнозирования течения и ответа на лечение.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Beck LH Jr, Salant DJ. Membranous nephropathy: from models to man. *J Clin Invest.* 2014;124(6):2307-14. doi: 10.1172/JCI72270
2. Polanco N, Gutiérrez E, Covarsí A, Ariza F, Carreño A, Vigil A, Baltar J, Fernández-Fresnedo G, Martín C, Pons S, Lorenzo D, Bernis C, Arrizabalaga P, Fernández-Juárez G, Barrio V, Sierra M, Castellanos I, Espinosa M, Rivera F, Oliet A, Fernández-Vega F, Praga M, Grupo de Estudio de las Enfermedades Glomerulares de la Sociedad Española de Nefrología. Spontaneous remission of nephrotic syndrome in idiopathic membranous nephropathy. *J Am Soc Nephrol.* 2010;21(4):697-704. doi: 10.1681/ASN.2009080861
3. Glasscock RJ. The pathogenesis of idiopathic membranous nephropathy: a 50 year odyssey. *Am J Kidney Dis.* 2010;56(1):157-67. doi:10.1053/j.ajkd.2010.01.008
4. Kerjaschki D. Pathomechanisms and molecular basis of membranous nephropathy. *Lancet.* 2004;364(9441):1194-6. doi:10.1016/S0140-6736(04)17154-7
5. Beck LH Jr, Bonegio RG, Lambeau G, Beck DM, Powell DW, Cummins TD, 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
6. Debiec H, Ronco P. PLA2R autoantibodies and PLA2R glomerular deposits in membranous nephropathy. *N Engl J Med.* 2011;364(7):689-90. doi: 10.1056/NEJMc1011678
7. Ronco P, Debiec H. Updates in renal medicine 1. Pathophysiological advances in membranous nephropathy: time for a shift in patient's care. *Lancet.* 2015;385(9981):1983-92. doi: 10.1016/S0140-6736(15)60731-0
8. Sinico RA, Mezzina N, Trezzi B, Ghiggeri GM, Radice A. Immunology of membranous nephropathy: From animal models to humans. *Clin Exp Immunol.* 2016;183(2):157-65. doi: 10.1111/cei.12729
9. Francis JM, Beck LH Jr, Salant DJ. Membranous nephropathy: A journey from bench to bedside. *Am J Kidney Dis.* 2016;68(1):138-47. doi:10.1053/j.ajkd.2016.01.030
10. Tomas NM, Beck LH Jr, Meyer-Schwesinger C, Seitz-Polski B, Ma H, Zahner G, 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
11. Wang CH, Su PT, Du XY, Kuo MW, Lin CY, Yang CC, et al. Thrombospondin type I domain containing 7A (THSD7A) mediates endothelial cell migration and tube formation. *J Cell Physiol.* 2010;222(3):685-94. doi: 10.1002/jcp.21990
12. Larsen CP, Cossey LN, Beck LH. THSD7A staining of membranous glomerulopathy in clinical practice reveals cases with dual autoantibody positivity. *Mod Pathol.* 2016;29(4):421-6. doi:10.1038/modpathol.2016.32
13. Klouda PT, Manos J, Acheson EJ, Dyer PA, Goldby FS, Harris R, et al. Strong association between idiopathic membranous nephropathy and HLA-DRW3. *Lancet.* 1979;13;2(8146):770-1.
14. Le Petit JC, Laurent B, Berthoux FC. HLA-DR3 and idiopathic membranous nephritis (IMN) association. *Tissue Antigens.* 1982;20:227-8. doi: 10.1111/j.1399-0039.1982.tb00350.x
15. Vaughan RW, Demaine AG, Welsh KI. A DQA1 allele is strongly associated with idiopathic membranous nephropathy. *Tissue Antigens.* 1989;34(5):261-9. doi: 10.1111/j.1399-0039.1989.tb01741.x
16. Ogahara S, Naito S, Abe K, Michinaga I, Arakawa K. Analysis of HLA class II genes in Japanese patients with idiopathic membranous glomerulonephritis. *Kidney Int.* 1992;41(1):175-82. doi: 10.1038/ki.1992.24
17. Chevrier D, Giral M, Perrichot R, Latinne D, Coville P, Muller JY, et al. Idiopathic and secondary membranous nephropathy and polymorphism at TAP1 and HLA-DMA loci. *Tissue Antigens.* 1977;50:164-9. doi: 10.1111/j.1399-0039.1997.tb02855.x
18. Robinson J, Waller MJ, Parham P, Groot N, Bontrop R, Kennedy LJ, et al. IMGT/HLA and IMGT/MHC: sequence databases for the study of the major histocompatibility complex. *Nucleic Acids Res.* 2003;31(1):311-4. doi: 10.1093/nar/gkg070
19. Хайтов Р.М., Алексеев Л.П. Система генов HLA и регуляция иммунного ответа. *Аллергия, астма и клиническая иммунология.* 2000;(8):7-16 [Khaitov RM, Alexeev LP. HLA gene system and regulation of immune response. *Allergiya, Astma i Klinicheskaya Immunologiya.* 2000;(8):7-16 (In Russ.)].
20. Horton R, Gibson R, Coggill P, et al. Variation analysis and gene annotation of eight MHC haplotypes: the MHC Haplotype Project. *Immunogenetics.* 2008;60(1):1-18. doi: 10.1007/s00251-007-0262-2
21. Kiryluk K, Li Y, Scolari F, Sanna-Cherchi S, Choi M, Verbitsky M, et al. Discovery of new risk loci for IgA nephropathy implicates genes involved in immunity against intestinal pathogens. *Nat Genet.* 2014;46(11):1187-96. doi: 10.1038/ng.3118
22. Suranyi MG, Guasch A, Hall B, Myers BD. Elevated levels of tumor necrosis factor- α in the nephrotic syndrome in humans. *Am J Kidney Dis.* 1993;21:251-9. doi: 10.1016/S0272-6386(12)80742-6
23. Honkanen E, von Willebrand E, Teppo AM, Tornroth T, Gronhagen-Riska C. Adhesion molecules and urinary tumor necrosis factor- α in idiopathic membranous glomerulonephritis. *Kidney Int.* 1998;53(4):909-17. doi: 10.1111/j.1523-1755.1998.00833.x
24. Kroeger KM, Carville KS, Abraham LJ. The -308 tumor necrosis factor- α promoter polymorphism effects transcription. *Mol Immunol.* 1997;34(5):391-9. doi: 10.1016/S0161-5890(97)00052-7
25. Bouma G, Crusius JB, Oudkerk Pool M, Kolkman JJ, von Blomberg BM, Kostense PJ, et al. Secretion of tumour necrosis factor- α and lymphotoxin- α in relation to polymorphisms in the TNF genes and HLA-DR alleles. Relevance for inflammatory bowel disease. *Scand J Immunol.* 1996;43(4):456-63. doi: 10.1046/j.1365-3083.1996.d01-65.x
26. Bantis C, Heering PJ, Aker S, Siekierka M, Kuhr N, Grabensee B, et al. Tumor necrosis factor-alpha gene G-308A polymorphism is a risk factor for the development of membranous glomerulonephritis. *Am J Nephrol.* 2006;26:12-5. doi: 10.1159/000090706
27. Liu YH, Chen CH, Chen SY, Lin YJ, Liao WL, Tsai CH, et al. Association of phospholipase A2 receptor 1 polymorphisms with idiopathic membranous nephropathy in Chinese patients in Taiwan. *J Biomed Sci.* 2010;17:81.
28. Kim S, Chin HJ, Na KY, Kim S, Oh J, Chung W, et al. Progressive Renal Disease and Medical Informatics and Genomics Research (PREMIER) members: Single nucleotide polymorphisms in the phospholipase A2 receptor gene are associated with genetic susceptibility to idiopathic membranous nephropathy. *Nephron Clin Pract.* 2011;117(3):c253-8. doi: 10.1159/000320194
29. Stanescu HC, Arcos-Burgos M, Medlar A, Bockenbauer D, Kottgen A, Dragomirescu L, Voinescu C, et al. Risk HLA-DQA1 and PLA(2)R1 alleles in idiopathic membranous nephropathy. *N Engl J Med.* 2011;364(7):616-26. doi: 10.1056/NEJMoa1009742
30. Strange A, Capon F, Spencer CC, Knight J, Weale ME, Allen MH, et al. Genetic Analysis of Psoriasis Consortium and the Wellcome Trust Case Control Consortium 2. A genome-wide association study identifies new psoriasis susceptibility loci and an interaction between HLA-C and ERAP1. *Nat Genet.* 2010;42(11):985-90. doi: 10.1038/ng.694
31. Smyth DJ, Cooper JD, Howson JM, Walker NM, Plagnol V, Stevens H, et al. PTPN22 Trp620 explains the association of chromosome 1p13 with type 1 diabetes and shows a statistical interaction with HLA class II genotypes. *Diabetes.* 2008;57(6):1730-7. doi: 10.2337/db07-1131
32. Lv J, Hou W, Zhou X, Liu G, Zhou F, Zhao N, et al. Interaction between PLA2R1 and HLA-DQA1 variants associates with anti-PLA2R

- antibodies and membranous nephropathy. *J Am Soc Nephrol*. 2013;24(8):1323-9. doi: 10.1681/ASN.2012080771
33. Bullich G, Ballarín J, Oliver A, Ayasreh N, Silva I, Santín S, et al. HLA-DQA1 and PLA2R1 polymorphisms and risk of idiopathic membranous nephropathy. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2014;9(2):335-43. doi: 10.2215/CJN.05310513
34. Saeed M, Beggs ML, Walker PD, Larsen CP. PLA2R-associated membranous glomerulopathy is modulated by common variants in PLA2R1 and HLA-DQA1 genes. *Genes Immun*. 2014 Dec;15(8):556-61. doi: 10.1038/gene.2014.50
35. Sekula P, Li Y, Stanescu HC, Wuttke M, Ekici AB, Bockenhauer D, et al.; GCKD Investigators. Genetic risk variants for membranous nephropathy: Extension of and association with other chronic kidney disease aetiologies. *Nephrol Dial Transplant*. 2017;32(2):325-32. doi: 10.1093/ndt/gfw001
36. Ramachandran R, Kumar V, Kumar A, Yadav AK, Nada R, Kumar H, et al. PLA2R antibodies, glomerular PLA2R deposits and variations in PLA2R1 and HLA-DQA1 genes in primary membranous nephropathy in South Asians. *Nephrol Dial Transplant*. 2016;31(9):1486-93. doi: 10.1093/ndt/gfv399
37. Kaga H, Komatsuda A, Omokawa A, Okuyama S, Mori K, Wakui H, Takahashi N. Analysis of PLA2R1 and HLA-DQA1 sequence variants in Japanese patients with idiopathic and secondary membranous nephropathy. *Clin Exp Nephrol*. 2018 Apr;22(2):275-82. doi: 10.1007/s10157-017-1471-0
38. Zeng CH, Chen HM, Wang RS, Chen Y, Zhang SH, Liu L, et al. Etiology and clinical characteristics of membranous nephropathy in Chinese patients. *Am J Kidney Dis*. 2008 Oct;52(4):691-8. doi: 10.1053/j.ajkd.2008.06.006
39. Hanks JB, Mullan RN, O'Rourke DM, McNamee PT, Maxwell AP, Courtney AE. The changing pattern of adult primary glomerular disease. *Nephrol Dial Transplant*. 2009 Oct;24(10):3050-4. doi: 10.1093/ndt/gfp254
40. Coenen MJ, Hofstra JM, Debiec H, Stanescu HC, Medlar AJ, Stengel B, et al. Phospholipase A2 receptor (PLA2R1) sequence variants in idiopathic membranous nephropathy. *J Am Soc Nephrol*. 2013;24(4): 677-83. doi: 10.1681/ASN.2012070730
41. 1000 Genomes Project Consortium. A global reference for human genetic variation. *Nature*. 2015;526(7571):68-74. doi: 10.1038/nature15393
42. Cui Z, Xie LJ, Chen FJ, Pei ZY, Zhang LJ, Qu Z, et al. MHC class II risk alleles and amino acid residues in idiopathic membranous nephropathy. *J Am Soc Nephrol*. 2017;28(5):1651-64. doi: 10.1681/ASN.2016020114
43. Le WB, Shi JS, Zhang T, Liu L, Qin HZ, Liang S, et al. HLA-DRB1*15:01 and HLADRB3*02:02 in PLA2R-related membranous nephropathy. *J Am Soc Nephrol*. 2017;28(5):1642-50. doi: 10.1681/ASN.2016060644
44. Kanigicherla D, Gummadova J, McKenzie EA, Roberts SA, Harris S, Nikam M, et al. Anti-PLA2R antibodies measured by ELISA predict long-term outcome in a prevalent population of patients with idiopathic membranous nephropathy. *Kidney International*. 2013;83:940-8. doi: 10.1038/ki.2012.486