

Определение мочевых маркеров фокального сегментарного гломерулосклероза с помощью протеомного анализа

А.А. Виноградов^{✉1}, Н.В. Чеботарева², А.Е. Бугрова³, А.Г. Бржозовский⁴, Т.Н. Краснова^{1,2}, К.З. Насибуллина², А.С. Кононихин⁴, С.В. Моисеев²

¹ФГБОУ ВО «Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова», Москва, Россия;

²ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Россия;

³ФГБУН «Институт биохимической физики им. Н.М. Эмануэля» РАН, Москва, Россия;

⁴АНОО ВО «Сколковский институт науки и технологии», Москва, Россия

Аннотация

Обоснование. Фокальный сегментарный гломерулосклероз (ФСГС) относится к первичным подоцитопатиям, которые характеризуются первичным повреждением подоцитов и высокой протеинурией. Поиск биомаркеров и факторов, участвующих в прогрессировании этого заболевания почек, является актуальной задачей в настоящее время.

Цель. Оценить протеомный профиль мочи у больных с ФСГС и выделить мочевые биомаркеры подоцитопатий.

Материалы и методы. В исследовании включен 41 пациент с диагнозом хронического гломерулонефрита – 27 мужчин и 14 женщин. По данным морфологического исследования у 28 пациентов диагностирован ФСГС, у 9 – со стероид-чувствительным нефротическим синдромом и 14 – со стероид-резистентным (СР) нефротическим синдромом. В группу сравнения вошли 13 больных с мембранозной нефропатией. Исследование протеома мочи проводилось методом таргетной хромато-масс-спектрометрии в режиме мониторинга множественных реакций с использованием синтетических изотопно-меченых пептидных стандартов.

Результаты. Наибольшие различия по белковому составу мочи выявлены в подгруппах стероид-чувствительного и СР ФСГС. В группе СР ФСГС в дебюте заболевания отмечалось высокое содержание белков, отражающих повреждение гломерулярного фильтра (аполипопротеин А-IV, орозомукоид, кадгерин, гемопексин, витронектин), а также белков, связанных с тубуло-интерстициальным воспалением и накоплением экстрацеллюлярного матрикса (ретинол- и витамин-D-связывающие белки, кининоген-1, люмикан и нейрофилин-2). По сравнению с группой мембранозной нефропатии у больных с ФСГС отмечена достоверно более высокая концентрация в моче карнозинызы, орозомукоида, кадгерина-13, тенасцина X, остеоопонтина, цинк- α -2-гликопротеина.

Заключение. Таким образом, у больных со СР ФСГС протеомный профиль мочи включает большее количество белков в повышенных концентрациях, что отражает тяжелое повреждение различных отделов нефрона по сравнению с больными со стероид-чувствительным ФСГС и мембранозной нефропатией.

Ключевые слова: подоцитопатии, фокальный сегментарный гломерулосклероз, нефротический синдром, стероид-чувствительный, стероид-резистентный, протеом мочи, масс-спектрометрия

Для цитирования: Виноградов А.А., Чеботарева Н.В., Бугрова А.Е., Бржозовский А.Г., Краснова Т.Н., Насибуллина К.З., Кононихин А.С., Моисеев С.В. Определение мочевых маркеров фокального сегментарного гломерулосклероза с помощью протеомного анализа. Терапевтический архив. 2023;95(6):457–461. DOI: 10.26442/00403660.2023.06.202266

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2023 г.

Информация об авторах / Information about the authors

✉ **Виноградов Анатолий Александрович** – аспирант каф. внутренних болезней фак-та фундаментальной медицины ФГБОУ ВО «МГУ им. М.В. Ломоносова». Тел.: +7(985)117-93-71; e-mail: anatoliy_vinogradov@list.ru; ORCID: 0000-0001-7529-0215

Чеботарева Наталья Викторовна – д-р мед. наук, проф. каф. внутренних, профессиональных болезней и ревматологии ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет). ORCID: 0000-0003-2128-8560

Бугрова Анна Евгеньевна – канд. биол. наук, ст. науч. сотр. лаб. нейробиологии ФГБУН «ИБХФ им. Н.М. Эмануэля». ORCID: 0000-0003-4568-7507

Бржозовский Александр Геннадьевич – канд. биол. наук, науч. сотр. лаб. масс-спектрометрии и омиксных технологий Центра наук о жизни АНОО ВО «Сколтех». ORCID: 0000-0003-1128-1795

Краснова Татьяна Николаевна – канд. мед. наук, зав. каф. внутренних болезней фак-та фундаментальной медицины ФГБОУ ВО «МГУ им. М.В. Ломоносова», доц. каф. внутренних болезней ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет). ORCID: 0000-0002-7647-3942

Насибуллина Карина Зинуровна – студентка ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет).

Кононихин Алексей Сергеевич – канд. физ.-мат. наук, ст. науч. сотр. лаб. масс-спектрометрии и омиксных технологий Центра наук о жизни АНОО ВО «Сколтех». ORCID: 0000-0002-2238-3458

✉ **Anatoliy A. Vinogradov.** E-mail: anatoliy_vinogradov@list.ru; ORCID: 0000-0001-7529-0215

Natalia V. Chebotareva. ORCID: 0000-0003-2128-8560

Anna E. Bugrova. ORCID: 0000-0003-4568-7507

Alexander G. Brzhozovskiy. ORCID: 0000-0003-1128-1795

Tatiana N. Krasnova. ORCID: 0000-0002-7647-3942

Karina Z. Nasibullina.

Alexey S. Kononikhin. ORCID: 0000-0002-2238-3458

Study of urinary markers of different podocytopathies by proteomic analysis

Anatoliy A. Vinogradov¹, Natalia V. Chebotareva², Anna E. Bugrova³, Alexander G. Brzhozovskiy⁴, Tatiana N. Krasnova^{1,2}, Karina Z. Nasibullina², Alexey S. Kononikhin⁴, Sergey V. Moiseev²

¹Lomonosov Moscow State University, Moscow, Russia;

²Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia;

³Emanuel Institute for Biochemical Physics, Moscow, Russia;

⁴Skolkovo Institute of Science and Technology, Moscow, Russia

Abstract

Background. Focal segmental glomerulosclerosis (FSGS) is a primary podocytopathy characterized by primary podocyte detection and high proteinuria. The search for biomarkers and factors associated with the progression of this disease is an important task nowadays.

Aim. To assess the proteomic profile of urine in patients with FSGS and to isolate urinary biomarkers of podocytopathies.

Materials and methods. The study included 41 patients diagnosed with chronic glomerulonephritis, 27 men and 14 women. According to the morphological study, 28 patients were diagnosed with FSGS, 9 with steroid-sensitive nephrotic syndrome and 14 with steroid-resistant nephrotic syndrome. The comparison group included 13 patients with membranous nephropathy. The study of the urinary proteome was carried out by targeted liquid chromatography-mass spectrometry using multiple reaction monitoring with synthetic stable isotope labelled peptide standards.

Results. The main differences in the protein profile of urine were found in the subgroups of steroid-sensitive (SS) and steroid-resistant (SR) FSGS. In the FSGS SR group, at the onset of the disease, there was a high concentration of proteins reflecting damage to the glomerular filter (apo-lipoprotein A-IV, orosomucoid, cadherin, hemopexin, vitronectin), as well as proteins associated with tubulo-interstitial inflammation and accumulation of extracellular matrix (retinol- and vitamin D-binding proteins, kininogen-1, lumican and neurophilin-2). Compared with the membranous nephropathy group, FSGS patients had significantly higher urinary concentrations of carnosinase, orosomucoid, cadherin-13, tenascin X, osteopontin, and zinc-alpha-2-glycoprotein.

Conclusion. Thus, in patients with SR FSGS, the proteomic profile of urine includes more proteins at elevated concentrations, which reflects severe damage to various parts of the nephron compared with patients with SS FSGS and membranous nephropathy.

Keywords: podocytopathies, focal segmental glomerulosclerosis, nephrotic syndrome, steroid-sensitive, steroid-resistant, urinary proteome, mass spectrometry

For citation: Vinogradov AA, Chebotareva NV, Bugrova AE, Brzhozovskiy AG, Krasnova TN, Nasibullina KZ, Kononikhin AS, Moiseev SV. Study of urinary markers of different podocytopathies by proteomic analysis. *Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.)*. 2023;95(6):457–461. DOI: 10.26442/00403660.2023.06.202266

Введение

Фокальный сегментарный гломерулосклероз (ФСГС) и мембранозная нефропатия (МН) относятся к заболеваниям с первичным повреждением подоцитов, на первый план в клинической картине которых выходят протеинурия и нефротический синдром [1, 2]. В последние годы отмечается тенденция к росту заболеваемости ФСГС, которая приближается к диабетической нефропатии [3]. Доля терминальной стадии хронической болезни почек при ФСГС увеличилась в 11 раз – с 0,2 до 2,3% за 21-летний период. Частота терминальной ХБП при МН также остается высокой [4].

Поиск специфических маркеров среди белков и пептидов мочи в целом является новым перспективным направлением в связи с высокой информативностью и стабильностью мочи как объекта анализа. Кроме того, протеом мочи может отражать активность различных патологических механизмов развития заболевания почек, использоваться для поиска биомаркеров и дифференциальной диагностики заболеваний почек [5]. Опубликованы единичные исследования по протеомике мочи у больных подоцитопатиями, однако эти исследования включают небольшое число наблюдений [6, 7].

Цель исследования – оценить протеомный профиль мочи у больных с различными вариантами течения ФСГС в сравнении с МН для определения возможных биомаркеров для дифференциальной диагностики этих заболеваний.

Материалы и методы

Клиническая характеристика обследованных пациентов

Пациенты с диагнозом подоцитопатии ($n=41$) включены в исследование, 27 мужчин и 14 женщин в возрасте от 19 до 75 лет, медиана возраста 51 (35; 60) год. У 28 пациентов установлен морфологический вариант ФСГС. В группе ФСГС 14 пациентов имели стероид-резистентный (СР) нефротический синдром (СРНС) и 9 пациентов – стероид-чувствительный нефротический синдром. В группу сравнения вошли 13 пациентов с МН. Нарушение функции почек (расчетная скорость клубочковой фильтрации – СКФ СКД-ЕР1 < 60 мл/мин/1,73 м²) отмечено у 17 пациентов, сохранная функция почек – у 24 пациентов. Характеристика обследованных пациентов представлена в **табл. 1**. В таблице представлена медиана [25 и 75-й квартиль].

Таргетная хромато-масс-спектрометрия в режиме мониторинга множественных реакций с использованием синтетических изотопно-меченых пептидных стандартов

Анализ смеси триптических пептидов образцов мочи проводился методом высокоэффективной жидкостной хроматографии/масс-спектрометрии в режиме мониторинга множественных реакций (LC/MRM-MS) с использованием синтетических изотопно-меченых пептидных

Информация об авторах / Information about the authors

Моисеев Сергей Валентинович – чл.-кор. РАН, д-р мед. наук, проф., зав. каф. внутренних, профессиональных болезней и ревматологии, дир. Клиники ревматологии, нефрологии и профпатологии им. Е.М. Тареева Университетской клинической больницы №3 ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет).
ORCID: 0000-0002-7232-4640

Sergey V. Moiseev. ORCID: 0000-0002-7232-4640

Таблица 1. Клиническая характеристика больных с ФСГС и МН**Table 1. Clinical characteristics of patients with focal segmental glomerulosclerosis and membranous nephropathy**

Показатели	ФСГС	МН
<i>n</i>	28	13
Возраст, лет	43 (27,0; 58,5)	54,0 (51,0; 63,0)
Пол (мужской), абс. (%)	17 (60,7)	10 (76,9)
Протеинурия, г/сут	3,65 (2,5; 5,0)	3,2 (2,0; 3,9)
Нефротический синдром, абс. (%)	19 (67,9)	8 (61,5)
Альбумин сыворотки, г/л	26,7 (20,65; 34,1)	28,0 (21,3; 32,7)
Креатинин, мкмоль/л	116,4 (78,00; 155,18)	93,7 (80,1; 117,3)
Число больных с СКФ <60 мл/мин/1,73 м ² , абс. (%)	13 (46,4)	4 (30,8)
Терапия, %:		
глюкокортикостероиды	78,6	46,2
циклоспорин	60,7	23,1
циклофосфамид	57,1	38,5
микофенолата мофетил	25	7,7
Стероид-резистентность, %	50	–
Резистентность к другим иммуносупрессивным препаратам, %	21,4	15,4

стандартов (SIS). Высокоэффективная жидкостная хроматография (ExionLC™ UHPLC system, ThermoFisher Scientific, Walhalm, США). Тройной квадрупольный масс-спектрометр SCIEX QTRAP 6500+ (SCIEX, Toronto, Канада), метод ионизации пептидов – электроспрей (ESI). Полученные данные проанализированы с помощью программного обеспечения PEAKS XPro, SPSS Statistics 21. Для сравнения количественных показателей из двух групп применяли непараметрический критерий Манна–Уитни.

Результаты

Метод таргетной хромато-масс-спектрометрии мочи продемонстрировал достоверные различия в подгруппах больных с ФСГС со стероид-чувствительным нефротическим синдромом и СРНС по протеомному профилю. Выделены отдельные белки, повышение концентрации которых в моче отражает различные механизмы почечного заболевания. Достоверно более высокие концентрации в моче кислого α-1-гликопротеина (орозомукоида), аполипопротеина А-IV, кадгерина-13, гелсолина, гемопексина и витронектина отражают повреждение подоцитов и гломерулярного фильтра у больных со СР ФСГС (табл. 2).

Подгруппа СР ФСГС характеризуется более высоким уровнем белков, которые экскретируются с мочой при тубуло-интерстициальном повреждении и активации накопления компонентов экстрацеллюлярного матрикса (ЭЦМ). Так, в этой подгруппе СР ФСГС отмечены достоверно более высокие показатели ретинол- и витамин-Д-связывающих белков, кининогена-1, а также компонентов, участвующих в накоплении фиброза, – люмикана, тенасци-

на и нейрофилина-2. Белками, отражающими окислительный стресс и активацию воспаления, являются кластерин, глутатион-пероксидаза и карнозиназа, концентрация которых достоверно выше в группе СР ФСГС (см. табл. 2).

При сравнении групп ФСГС с МН различия выявлены по следующим белкам мочи: β-аланин-гистидин дипептидазе (карнозиназе), кислому α-1-гликопротеину (орозомукоиду), кадгерину-13, тенасцину Х, остеопонтину, цинк-α-2-гликопротеину, уровень которых оказался выше при ФСГС независимо от характера течения болезни (см. табл. 2).

Обсуждение

Основные различия по спектру белков в нашем исследовании выявлены у больных с ФСГС при разделении на подгруппы стероид-чувствительного и СРНС. У больных со СРНС отмечены наиболее высокие концентрации в моче белков, которые отражают тяжесть повреждения подоцитов или процессов, способствующих отслоению подоцитов от гломерулярной базальной мембраны и отражающих повреждение гломерулярного фильтра. В частности, кислый α-1-гликопротеин (орозомукоид) – белок, который по молекулярной массе и размеру (43 кДа) меньше, чем альбумин, является ранним маркером гломерулярного повреждения у больных сахарным диабетом и ожирением, появляется в моче до развития альбуминурии [8, 9]. S. Kalantari и соавт. также указывают на то, что выявление высокой концентрации этого белка в моче может быть использовано для дифференциальной диагностики СР ФСГС [10]. Повреждение гломерулярного фильтра сопровождается повышением концентрации в моче липопротеидов, например аполипопротеина А-IV [11]. Повышается экскреция с мочой кадгерина-13 – белка, регулирующего адгезию подоцитов к гломерулярной базальной мембране, и гелсолина, который обладает потенциальным повреждающим воздействием на активный цитоскелет подоцитов [12, 13]. Гликопротеин гемопексин стоит в ряду белков-кандидатов на факторы проницаемости, так как замечено, что добавление этого белка к культуре подоцитов вызывает их структурную перестройку и повышение подвижности [14–16]. Мы также установили значительное повышение уровня витронектина в моче больных со СР ФСГС. Известно, что витронектин формирует комплекс с интегринами на поверхности подоцита и повышение его экспрессии вызывает нарушение связывания подоцита с базальной мембраной [17], что может являться причиной массивного отслоения подоцитов при ФСГС.

Важным результатом является то, что у больных со СР ФСГС процессы тубуло-интерстициального повреждения и накопления ЭЦМ максимально активированы уже в дебюте заболевания. Об этом свидетельствует высокое содержание в моче ретинол- и витамин-Д-связывающих белков и кининогена-1 [18–20]. Ретинол-связывающий белок и кининоген-1 являются маркерами повреждения клеток тубулярного эпителия и, по данным других авторов, факторами, ассоциированными с отсутствием ответа на стероиды [21, 22]. Об интенсивности накопления ЭЦМ свидетельствует выделение с мочой больных с ФСГС люмикана, тенасцина Х и нейрофилина-2 [23–25].

Группа больных с ФСГС, в отличие от группы сравнения МН, характеризовалась более высокими показателями орозомукоида и кадгерина-13 в моче, отражающих тяжесть повреждения гломерулярного фильтра и подоцитов [8, 9, 12], тенасцина Х и остеопонтина – показателей тубулярного повреждения и интерстициального фиброза [26], а также β-аланин-гистидин дипептидазы (карно-

Таблица 2. Белки, дифференцирующие ФСГС, МН

Table 2. Proteins differentiating focal segmental glomerulosclerosis and membranous nephropathy

Белок	1. ФСГС	1а. СЧ ФСГС	1б. СР ФСГС	2. МН	p
α-1-кислый гликопротеин	2606,85 [1613,60; 4039,23]	2087,60 [1545,20; 3599,20]	3275,55 [2354,48; 4253,88]	1464,70 [993,26; 2309,10]	1 vs 2: p=0,008 1b vs 2: p=0,003
α-2-HS-гликопротеин	6,80 [2,03; 19,56]	2,03 [0,93; 3,36]	15,80 [8,82; 31,71]	2,45 [0,96; 19,91]	1a vs 1b: p=0,013
Аполипопротеин А-IV	8,75 [0,83; 17,56]	0,59 [0,18; 1,72]	12,86 [8,29; 21,00]	13,70 [0,71; 17,26]	1a vs 1b: p=0,006
β-Аланин-гистидин дипептидаза	0,16 [0,10; 0,31]	0,22 [0,15; 0,38]	0,12 [0,10; 0,27]	0,06 [0,06; 0,07]	1 vs 2: p=0,002 1b vs 2: p=0,006
Кадгерин-13	0,48 [0,37; 0,72]	0,62 [0,40; 0,79]	0,44 [0,40; 0,62]	0,23 [0,14; 0,42]	1 vs 2: p=0,011 1a vs 1b: p=0,025
Кластерин	58,59 [20,04; 122,80]	25,09 [19,45; 38,67]	109,11 [87,17; 253,74]	18,25 [11,19; 114,05]	1b vs 2: p=0,033 1a vs 1b: p=0,002
Гелсолин	5,06 [2,05; 8,45]	2,71 [1,97; 4,65]	6,56 [4,99; 10,79]	3,22 [1,94; 9,88]	1a vs 1b: p=0,023
Глутатион пероксидаза 3	0,17 [0,04; 0,30]	0,04 [0,02; 0,10]	0,28 [0,17; 0,42]	0,04 [0,03; 0,14]	1b vs 2: p=0,011 1a vs 1b: p=0,006
Гемопексин	104,14 [14,59; 257,62]	14,72 [8,16; 31,12]	237,13 [165,81; 306,12]	22,24 [12,31; 265,23]	1a vs 1b: p=0,011
Кининоген-1	327,33 [179,07; 565,15]	190,52 [171,01; 283,27]	508,50 [380,95; 791,45]	104,76 [83,71; 573,72]	1 vs 2: p=0,058 1b vs 2: p=0,025 1a vs 1b: p=0,011
Люмикан	2,36 [0,46; 4,72]	0,30 [0,23; 0,57]	3,89 [3,26; 5,31]	0,53 [0,29; 6,16]	1a vs 1b: p=0,010
Нейрофилин-2	9,33 [5,59; 21,44]	7,50 [5,86; 9,43]	16,83 [8,72; 54,57]	4,14 [3,35; 13,15]	1 vs 2: p=0,058 1b vs 2: p=0,014 1a vs 1b: p=0,039
Остеопонтин	0,70 [0,49; 1,18]	0,58 [0,53; 2,05]	0,93 [0,60; 1,28]	0,39 [0,29; 0,69]	1b vs 2: p=0,048
Ретинол-связывающий белок 4	22,36 [4,79; 90,33]	5,30 [2,65; 9,41]	86,67 [47,22; 128,50]	2,50 [1,46; 76,64]	1b vs 2: p=0,048 1a vs 1b: p=0,003
Тенасцин Х	2,06 [1,05; 2,80]	1,27 [0,92; 2,82]	2,65 [1,58; 3,23]	0,86 [0,68; 1,43]	1 vs 2: p=0,014 1b vs 2: p=0,003
Витамин-Д-связывающий белок	39,32 [9,13; 141,64]	9,46 [1,64; 16,19]	131,77 [60,59; 218,34]	16,65 [9,89; 73,32]	1b vs 2: p=0,048 1a vs 1b: p=0,001
Витронектин	17,40 [4,90; 76,37]	5,69 [1,83; 8,91]	68,20 [39,31; 123,84]	3,09 [2,71; 64,54]	1b vs 2: p=0,068

Примечание. Значения медиан и интерквартильный размах концентраций белков выражены в относительных единицах; СЧ ФСГС – стероид-чувствительный ФСГС.

зиказы) – фермента, который предотвращает апоптоз подоцитов [27].

Заключение

Таким образом, протеомный профиль мочи больных с ФСГС отражает активные процессы повреждения подоцитов, тубулярных клеток и накопления интерстициального фиброза. У больных со стероид-резистентным ФСГС особенности изменения спектра белков мочи свидетельствуют о наиболее тяжелом повреждении почки уже в дебюте заболевания.

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 публи-

кации: 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.

Информированное согласие на публикацию. Пациенты подписали форму добровольного информированного согласия на публикацию медицинской информации.

Consent for publication. Written consent was obtained from the patients for publication of relevant medical information.

Источник финансирования. Данное исследование поддержано грантом Российского научного фонда №21-74-20173.

Funding source. The research was supported by a grant from the Russian Scientific Fund 21-74-20173.

Список сокращений

МН – мембранозная нефропатия
СКФ – скорость клубочковой фильтрации
СР – стероид-резистентный

СРНС – стероид-резистентный нефротический синдром
ФСГС – фокальный сегментарный гломерулосклероз
ЭЦМ – экстрацеллюлярный матрикс

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Praga M, Morales E, Herrero JC, et al. Absence of hypoalbuminemia despite massive proteinuria in focal segmental glomerulosclerosis secondary to hyperfiltration. *Am J Kidney Dis.* 1999;33(1):52-8. DOI:10.1016/s0272-6386(99)70257-x
- Rydel JJ, Korbet SM, Borok RZ, Schwartz MM. Focal segmental glomerular sclerosis in adults: presentation, course, and response to treatment. *Am J Kidney Dis.* 1995;25(4):534-42. DOI:10.1016/0272-6386(95)90120-5
- Sim JJ, Batech M, Hever A, et al. Distribution of biopsy-proven presumed primary glomerulonephropathies in 2000–2011 among a racially and ethnically diverse US population. *Am J Kidney Dis.* 2006;68:533-44. DOI:10.1053/j.ajkd.2016.03.416
- Kitiyakara C, Eggers P, Kopp JB. Twenty-one-year trend in ESRD due to focal segmental glomerulosclerosis in the United States. *Am J Kidney Dis.* 2004;44(5):815-25. DOI:10.1053/j.ajkd.2004.07.008
- Coon JJ, Züribig P, Dakna M, et al. CE-MS analysis of the human urinary proteome for biomarker discovery and disease diagnostics. *Proteomics Clin Appl.* 2008;2:964-73. DOI:10.1002/prca.200800024
- Kalantari S, Nafar M, Samavat S, et al. Urinary prognostic biomarkers in patients with focal segmental glomerulosclerosis. *Nephrourol Mon.* 2014;6(2):e16806. DOI:10.5812/numonthly.16806
- Pérez V, López D, Boixadera E, et al. Comparative differential proteomic analysis of minimal change disease and focal segmental glomerulosclerosis. *BMC Nephrol.* 2017;18(1):49. DOI:10.1186/s12882-017-0452-6
- Medyńska A, Chrzanowska J, Kościelska-Kasprzak K, et al. Alpha-1 Acid Glycoprotein and Podocin mRNA as Novel Biomarkers for Early Glomerular Injury in Obese Children. *J Clin Med.* 2021;10(18):4129. DOI:10.3390/jcm10184129
- Christiansen MS, Iversen K, Larsen CT, et al. Increased urinary orosomucoid excretion: A proposed marker for inflammation and endothelial dysfunction in patients with type 2 diabetes. *Scand J Clin Lab Invest.* 2009;69:272-81. DOI:10.1080/00365510802531100
- Kalantari S, Nafar M, Rutishauser D, et al. Predictive urinary biomarkers for steroid-resistant and steroid-sensitive focal segmental glomerulosclerosis using high resolution mass spectrometry and multivariate statistical analysis. *BMC Nephrol.* 2014;15:141. DOI:10.1186/1471-2369-15-141
- Lingenhel A, Lhotta K, Neyer U, et al. Role of the kidney in the metabolism of apolipoprotein A-IV: influence of the type of proteinuria. *J Lipid Res.* 2006;47(9):2071-9. DOI:10.1194/jlr.M600178-JLR200
- Kretzler M. Regulation of adhesive interaction between podocytes and glomerular basement membrane. *Microsc Res Tech.* 2002;57(4):247-53. DOI:10.1002/jemt.10083
- Yu CJ, Damaiyanti DW, Yan SJ, et al. The Pathophysiologic Role of Gelsolin in Chronic Kidney Disease: Focus on Podocytes. *Int J Mol Sci.* 2021;22(24):13281. DOI:10.3390/ijms222413281
- Kapojos JJ, Poelstra K, Borghuis T, et al. Regulation of plasma hemopexin activity by stimulated endothelial or mesangial cells. *Nephron Physiol.* 2004;96(1):1-10. DOI:10.1159/000075574
- Pukajło-Marczyk A, Zwolińska D. Involvement of Hemopexin in the Pathogenesis of Proteinuria in Children with Idiopathic Nephrotic Syndrome. *J Clin Med.* 2021;10(14):3160. DOI:10.3390/jcm10143160
- Lennon R, Singh A, Welsh GI, et al. Hemopexin induces nephrin-dependent reorganization of the actin cytoskeleton in podocytes. *J Am Soc Nephrol.* 2008;19(11):2140-9. DOI:10.1681/ASN.2007080940
- Shen J, Zhu Y, Zhang S, et al. Vitronectin-activated $\alpha\beta 3$ and $\alpha\beta 5$ integrin signalling specifies haematopoietic fate in human pluripotent stem cells. *Cell Prolif.* 2021;54(4):e13012. DOI:10.1111/cpr.13012
- Choudhary A, Mohanraj PS, Krishnamurthy S, Rajappa M. Association of Urinary Vitamin D Binding Protein and Neutrophil Gelatinase-Associated Lipocalin with Steroid Responsiveness in Idiopathic Nephrotic Syndrome of Childhood. *Saudi J Kidney Dis Transpl.* 2020;31(5):946-56. DOI:10.4103/1319-2442.301201
- Mirković K, Doorenbos CR, Dam WA, et al. Urinary vitamin D binding protein: a potential novel marker of renal interstitial inflammation and fibrosis. *PLoS One.* 2013;8(2):e55887. DOI:10.1371/journal.pone.0055887
- Bennett MR, Pordal A, Haffner C, et al. Urinary Vitamin D-Binding Protein as a Biomarker of Steroid-Resistant Nephrotic Syndrome. *Biomark Insights.* 2016;11:1-6. DOI:10.4137/BMI.S31633
- Gonzalez-Calero L, Martin-Lorenzo M, Ramos-Barron A, et al. Urinary Kininogen-1 and Retinol binding protein-4 respond to Acute Kidney Injury: predictors of patient prognosis? *Sci Rep.* 2016;6:19667. DOI:10.1038/srep19667
- Mastroianni Kirsztajn G, Nishida SK, Silva MS, et al. Urinary retinol-binding protein as a prognostic marker in the treatment of nephrotic syndrome. *Nephron.* 2000;86(2):109-14. DOI:10.1159/000045727
- Krishnan A, Li X, Kao WY, Viker K, et al. Lumican, an extracellular matrix proteoglycan, is a novel requisite for hepatic fibrosis. *Lab Invest.* 2012;92(12):1712-25. DOI:10.1038/labinvest.2012.121
- Schramek H, Sarközi R, Lauterberg C, et al. Neuropilin-1 and neuropilin-2 are differentially expressed in human proteinuric nephropathies and cytokine-stimulated proximal tubular cells. *Lab Invest.* 2009;89(11):1304-16. DOI:10.1038/labinvest.2009.96
- Xie Q, Zhang M, Mao X, et al. Matrix protein Tenascin-C promotes kidney fibrosis via STAT3 activation in response to tubular injury. *Cell Death Dis.* 2022;13(12):1044. DOI:10.1038/s41419-022-05496-z
- Steinbrenner I, Sekula P, Kotsis F, et al. Association of osteopontin with kidney function and kidney failure in chronic kidney disease patients: the GCKD study. *Nephrol Dial Transplant.* 2022:gfac173. DOI:10.1093/ndt/gfac173
- Riedel E, Pfister F, Braunagel M, et al. Carnosine prevents apoptosis of glomerular cells and podocyte loss in STZ diabetic rats. *Cell Physiol Biochem.* 2011;28(2):279-88. DOI:10.1159/000331740

Статья поступила в редакцию / The article received: 14.03.2023



OMNIDOCTOR.RU