



Эволюция в понимании патогенеза идиопатической мембранозной нефропатии: от экспериментальных моделей к клинике

Бобкова И.Н.¹ • Кахсуруева П.А.¹ • Ставровская Е.В.¹ • Филатова Е.Е.¹

Мембранозная нефропатия (МН) – наиболее частая причина развития нефротического синдрома у взрослых. В обзоре отражена более чем 60-летняя история изучения данного заболевания, представлена эволюция в понимании его патогенеза – от эксперимента к клинике. Благодаря созданию в 1959 г. животной модели МН (активный и пассивный Хеймановский нефрит) был идентифицирован почечный аутоантиген – белок мегалин, экспрессируемый в ножковых отростках подоцитов. В ходе экспериментальных исследований подтверждено формирование иммунных комплексов *in situ* из циркулирующих антител к мегалину, что ведет к активации комплемента с образованием в субэпителиальном пространстве мембраноатакующего комплекса, вызывающего сублетальное повреждение подоцитов с реорганизацией их актинового цитоскелета, диссоциацией белков щелевидной диафрагмы,

приводящих к увеличению проницаемости фильтрационного барьера и развитию протеинурии. Так понимание природы идиопатической МН эволюционировало от иммунокомплексного гломерулярного повреждения к подоцитопатии, и был открыт путь для поиска других подоцитсвязанных антигенов. Механизмы подоцитарного повреждения были признаны ключевыми в развитии идиопатической МН и у человека, но в течение многих лет проводился поиск отличных от мегалина антигенных мишеней, поскольку человеческие подоциты этот белок не экспрессируют. В первом десятилетии XXI в. такие аутоантигены были идентифицированы – нейтральная эндопептидаза, трансмембранный М-типа рецептор фосфолипазы A₂, домен тромбоспондина 1-го типа, содержащий 7A, – и установлена ведущая роль аутоантител, направленных на эти подоцитарные мишени. Новые знания легли в основу

создания современных методов диагностики и лечения МН.

Ключевые слова: идиопатическая мембранозная нефропатия, Хеймановский нефрит, мегалин, подоцитарная нейтральная эндопептидаза, М-типа рецептор фосфолипазы A₂, домен тромбоспондина 1-го типа, содержащий 7A

Для цитирования: Бобкова И.Н., Кахсуруева П.А., Ставровская Е.В., Филатова Е.Е. Эволюция в понимании патогенеза идиопатической мембранозной нефропатии: от экспериментальных моделей к клинике. Альманах клинической медицины. 2017;45(7):553–64. doi: 10.18786/2072-0505-2017-45-7-553-564.

Поступила 03.07.2017;
принята к публикации 17.07.2017

Мембранозная нефропатия (МН), или мембранозный гломерулонефрит – вариант иммунокомплексного поражения клубочков почек с развитием большой протеинурии. Из всех вариантов гломерулярного повреждения МН служит самой частой причиной развития нефротического синдрома у взрослых. Название заболевания отражает патологические изменения, выявляемые в ткани почки, – утолщение гломерулярной базальной мембраны вследствие депозиции иммунных комплексов под ножками подоцитов и интрамембранозного отложения матриксного материала, продуцируемого пораженными подоцитами. Гистологические признаки этого заболевания впервые описаны более 60 лет назад. Но и в новом тысячелетии оно продолжает активно изучаться. Основу формирования иммунных комплексов при идиопатической МН составляет образование аутоантител к внутренним антигенам клубочка;

за последние десятилетия достигнуты большие успехи в их идентификации. Вторичная МН представляет собой результат специфического поражения клубочков иммунными комплексами, в которые включены экзогенные (вирусные, опухолевые и др.) антигены. Обзор сфокусирован на эволюции представлений о механизмах развития идиопатической МН.

Этапы изучения патогенеза мембранозной нефропатии

Выявление характерных морфологических признаков

Логическим началом изучения МН стало признание ее в качестве отдельной клинико-морфологической формы гломерулонефрита. В пятидесятые годы прошлого столетия, в период возросшего интереса к морфологическому исследованию почечной ткани и внедрения новых технологий его проведения, была описана триада признаков,



которая до настоящего времени является основой диагностики МН. В 1957 г. патоморфолог из Нью-Йорка D.V. Jones [1], используя при исследовании биоптатов почки специальную окраску на основе серебра (теперь она известна как окраска по Джонсону, визуализирующая ретикулиновые волокна соединительной ткани), описал один из типичных признаков мембранозного гломеруло-нефрита – изменения в структуре гломерулярной базальной мембраны. В 1959 г. H.Z. Movat и D.D. McGregor [2] при проведении у больных мембранозным гломеруло-нефритом электронной микроскопии биоптатов почек обнаружили в областях изменения гломерулярной базальной мембраны электронно-плотные субэпителиальные депозиты – второй характерный признак МН. Именно такая локализация депозитов послужила основанием для появления синонимов названия болезни – экстра- или эпимембранозный гломеруло-нефрит. Ранее, в 1957 г., R.C. Mellors и соавт. [3], применив технику иммунофлюоресцентного исследования ткани почек, выявили присутствие в субэпителиальных депозитах иммуноглобулина G (IgG) – третий характерный признак МН.

Современная диагностика МН основывается на гистологическом и иммунофлюоресцентном исследовании ткани почки. Основным морфологическим критерием МН на светооптическом уровне служат «пунктирность» и «шипики» гломерулярной базальной мембраны. Однако на ранних стадиях заболевания эти признаки могут отсутствовать. Для поздних стадий характерны расщепление и удвоение базальных мембран. При иммуногистохимическом исследовании в капиллярах клубочков обнаруживаются фиксацию IgG (для идиопатической МН – преимущественно IgG4), компонентов системы комплемента (C3, C5b–9).

Электронно-микроскопическое исследование устраняет сомнения относительно характера структурных нарушений, особенно на ранних стадиях, когда светооптические изменения не выражены.

Создание животной модели

Последующими важными этапами изучения МН стали создание животной модели и идентификация аутоантигенов, ответственных за развитие заболевания.

В 1959 г. W. Neumann путем внутрибрюшинного введения крысам гомогената крысиных почек вызвал развитие у животных заболевания, идентичного по своим клиническим и патологическим признакам МН человека (так называемый

Бобкова Ирина Николаевна – д-р мед. наук, профессор кафедры внутренних, профессиональных болезней и пульмонологии медико-профилактического факультета¹
✉ 143090, Московская обл., г. Краснознаменск, ул. Гагарина, 11а–23, Российская Федерация. Тел.: +7 (917) 559 71 43. E-mail: irbo.mma@mail.ru

Каксуруева Патимат Ахметовна – аспирант кафедры внутренних, профессиональных болезней и пульмонологии медико-профилактического факультета¹

Ставровская Екатерина Викторовна – канд. мед. наук, доцент кафедры внутренних, профессиональных болезней и пульмонологии медико-профилактического факультета¹

Филатова Екатерина Евгеньевна – студентка¹

активный нефрит Хеймана) [4]. Он предположил образование у крыс аутоантител к какому-то неизвестному антигену, содержащемуся во введенном гомогенате, с последующим образованием иммунных комплексов и их отложением в почке; полученная экспериментальная модель рассматривалась как пример «аутоиммунного нефроза». В последующем подобная болезнь у крыс была воспроизведена путем не активной, а пассивной иммунизации при введении им гетерологичных антител, полученных у овец или кроликов, к предполагаемому аутоантигену, содержащемуся в почечном гомогенате (так называемый пассивный нефрит Хеймана) [5]. В течение нескольких лет среди исследователей доминировала теория, что иммунные комплексы при Хеймановском нефрите образуются преимущественно в циркуляции, где они приобретают определенные свойства, позволяющие им проникать в клубочки. В частности, обсуждалась их способность диссоциировать, проходить через гломерулярную базальную мембрану и агрегировать на ее субэпителиальной стороне.

В 1968 г. неизвестный аутоантиген был частично охарактеризован. В гомогенате почечной ткани он представлен фракцией клеток почечных канальцев. Последующее биохимическое исследование этой фракции показало, что это гликопротеин, экспрессируемый щеточной каймой канальцевых эпителиоцитов [6]. Полученные данные индуцировали проведение целого ряда исследований, пытающихся прояснить, каким образом канальцевый антиген попадает в субэпителиальные депозиты.

В 1978 г. B.J. Van Damme [7] и W.G. Couser [8] обнаружили, что найденный антиген экспрессируется также и в подоцитах. Это послужило объяснением повреждения клубочков и позволило обсуждать образование субэпителиальных иммунных комплексов *in situ*.

В 1980 г. D. Kerjaschki и M.G. Farquhar, используя метод аффинной хроматографии с иммобилизованным лектином, идентифицировали этот антиген. Им оказался гликопротеин с молекулярной массой 600 кДа [9]. В последующем он был назван мегалином. Дальнейшие исследования показали, что мегалин является трансмембранным полиспецифическим рецептором семейства липопротеинов низкой плотности, который у крыс (но не у человека) помимо щеточной каймы эпителиальных клеток канальцев локализован в клатриновых ямках на поверхности ножковых отростков подоцитов [10]. В проксимальных канальцах мегалин вместе с другим

¹ ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Минздрава России; 119991, г. Москва, ул. Трубецкая, 8/2, Российская Федерация



белком кубилином участвует в механизмах реабсорбции путем эндоцитоза профильтровавшихся белков, в частности альбумина [11]. Функции мегалина в подоцитах пока не уточнены. Как установлено, антигенные детерминанты, участвующие в воспроизведении Хеймановского нефрита, ограничены лишь частью молекулы мегалина. Сегодня подтверждено, что мегалин содержит несколько таких антигенных детерминант [10–13], а гликозилирование этих эпитопов играет ключевую роль в реализации их нефритогенности [14].

Другой возможный механизм образования субэпителиальных депозитов был освещен в работах S. Batsford 1980 г. [15] и W.A. Border 1981 г. [16], продемонстрировавших развитие типичной МН у животных при внутривенном вливании им катионных белков гетерологичной сыворотки (например, катионного человеческого IgG, ферритина или катионного бычьего альбумина). Исследователи убедительно показали, что повреждение было вызвано электрохимически медирированной депозицией катионного антигена в субэпителиальных отделах гломерулярной базальной мембраны вследствие взаимодействия катионов с ее отрицательно заряженными (анионными) компонентами (возможно, гепарансульфат-протеогликанами). Вслед за антигенами в гломерулярную базальную мембрану проникают циркулирующие антитела, что приводит к формированию иммунных комплексов *in situ*. По-видимому, данный механизм развития МН в большей степени характерен для вторичных форм заболевания.

Таким образом, спустя четверть века после первоначального описания МН были осмыслены основные патогенетические механизмы, ответственные за формирование при активном и пассивном нефрите Хеймана электронно-плотных субэпителиальных депозитов, содержащих IgG. Следующими этапами на пути к пониманию природы МН стало изучение механизмов, посредством которых образованные депозиты приводят к развитию протеинурии, а также поиск антигенов, служащих мишенью антител при данной болезни у человека.

Участие системы комплемента в патогенезе мембранозной нефропатии

Формирование иммунных комплексов *in situ* из циркулирующих гетерологичных (пассивный нефрит) или аутологичных (активный нефрит) антител и связанного с подоцитами антигена ведет к активации комплемента по альтернативному пути с образованием в субэпителиальном

пространстве мембраноатакующего комплекса (МАК) C5b–9 с последующим повреждением подоцита, нарушением проницаемости фильтрационного барьера, развитием протеинурии [17–20]. Подтверждением этому служит обнаружение при МН компонентов комплемента (C3, преимущественно C3c), а также C5b–9 МАК в составе иммунных депозитов [21, 22].

Впервые важная роль системы комплемента в развитии МН была продемонстрирована в 1980 г. D.J. Salant и соавт. [23]. Предварительное подавление общей активности комплемента у лабораторных крыс путем введения им яда кобры предупреждало развитие протеинурии при последующем воспроизведении у них Хеймановского нефрита, несмотря на образование в клубочках субэпителиальных депозитов. Более поздние исследования показали, что у животных с ингибированной активностью C6 (необходимого компонента для формирования МАК) не развивается протеинурия при последующем воспроизведении у них МН [24]. В настоящее время получены убедительные свидетельства ключевой роли C5b–9 МАК в механизмах повреждения почек при МН [25–27]. Образованный на мембране подоцитов C5b–9 МАК вызывает сублетальное повреждение подоцитов через генерацию реактивных кислородных радикалов и протеиназ, расщепляющих компоненты мембран, активацию стресса эндоплазматического ретикулума, реорганизацию активного цитоскелета, диссоциацию основных структурных белков щелевидной диафрагмы путем прямого цитопатического действия (рисунок). В результате этих повреждений усиливается проницаемость гломерулярной капиллярной стенки, развивается протеинурия [17, 25]. Повреждение C5b–9 МАК подоцитарной ДНК с ослаблением пролиферативных механизмов этих клеток, активация механизмов апоптоза, ослабление связи подоцитов с гломерулярной базальной мембраной и их слушивание в мочевое пространство способствуют потере подоцитов в клубочке, развитию очагов фиброза [17, 18]. Поврежденные подоциты начинают продуцировать компоненты матрикса, которые откладываются в подлежащей гломерулярной базальной мембране, вызывая характерное ее утолщение.

Расшифровка молекулярных механизмов повреждения подоцитов при МН послужила аргументом в пользу применения ряда препаратов, непосредственно воздействующих на подоцит с восстановлением его структуры и функции [27]. В частности, циклоспорин помимо иммуносупрессивного действия блокирует в подоците

кальцийерин и тем самым препятствует дефосфорилированию белка синаптоподина, что обеспечивает стабилизацию α -актинового цитоскелета подоцита и в конечном итоге улучшает его функцию, снижает протеинурию [29, 30]. Свойством укреплять цитоскелет подоцита обладают и глюкокортикостероиды – они повышают активность RhoA-гуанинтрифосфатазы, основного белка синтеза стрессорных (пучковых) волокон α -актинового цитоскелета. В настоящее время все большее число исследователей склоняются к мысли о том, что при МН комбинацию циклоспорина с низкими дозами глюкокортикоидов следует рассматривать в качестве терапии первой линии.

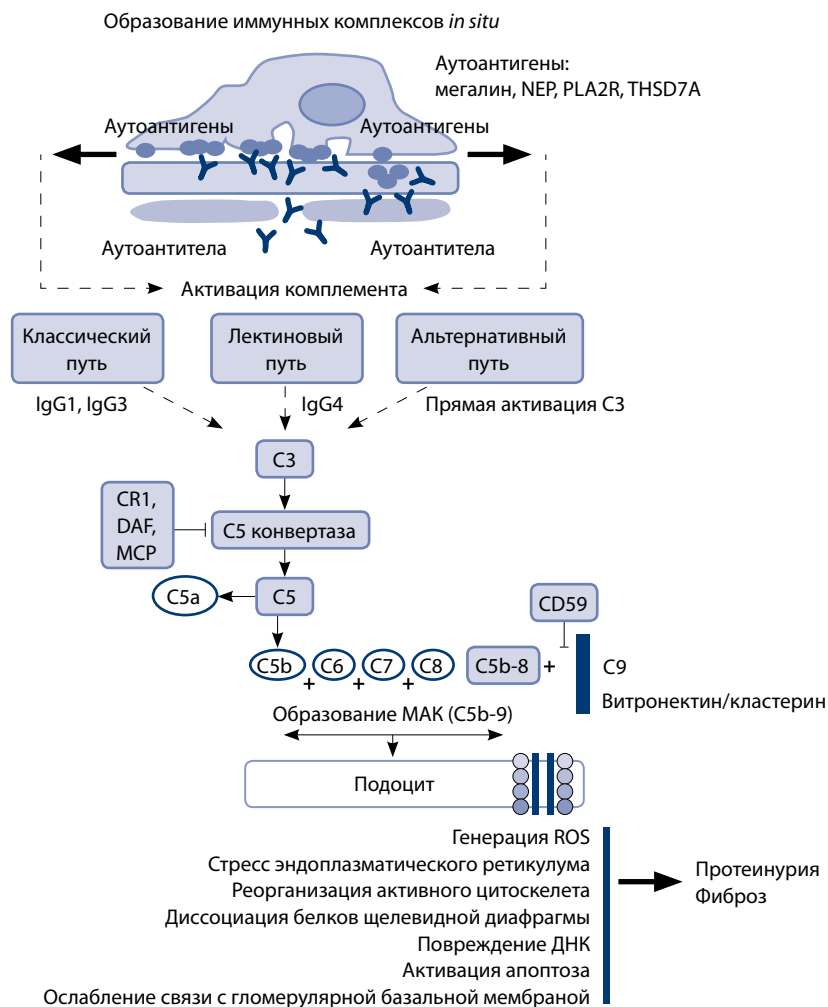
Образовавшийся на поверхности подоцита МАК при МН не приводит к лизису клетки, наблюдается ее сублетальное повреждение. Обсуждается существование у подоцитов защитных механизмов от чрезмерного образования МАК [26]. Полагают, что в такой ситуации включается естественный эндоцитозный путь утилизации МАК, наблюдается его массивное проникновение через клатриновые пузырьки в везикулярные тела. Затем происходит экзоцитоз МАК, везикулярное содержимое попадает в мочевое пространство, при этом МАК может быть обнаружен в экскретируемой моче. Если емкость трансцеллюлярного пути насыщается, МАК проникает в подоцит и активирует в нем процессы повреждения.

Поскольку IgG4 (основной субкласс антител при идиопатической МН) из-за низкой аффинности не способен к классическому пути активации комплемента, допускают маннансвязывающий (лектиновый) путь его активации, подобный C1q классическому механизму активации (см. рисунок).

Роль клеточного звена иммунитета в патогенезе мембранозной нефропатии

Роль Т-клеточного иммунитета в механизмах повреждения почек при МН обсуждается [26]. Клеточная инфильтрация клубочков при активном Хеймановском нефрите обычно невелика, но даже небольшое количество активированных Т-лимфоцитов индуцирует выработку медиаторов, которые способствуют развитию подоцитарной дисфункции, усугубляют подоцитарное повреждение, вызванное образованием иммунных комплексов и активацией комплемента.

Роль клеточного иммунного ответа в патогенезе МН подтверждается наблюдениями, в которых снижение количества цитотоксических CD8⁺ клеток уменьшало степень



Механизмы формирования субэпителиальных депозитов, активации системы комплемента и повреждения подоцитов при идиопатической мембранозной нефропатии (адаптировано по [28]); NEP (neutral endopeptidase) – нейтральная эндопептидаза, PLA₂R (phospholipase A₂ receptor) – рецептор фосфолипазы A₂, THSD7A (thrombospondin type-1 domain containing 7A) – домен тромбоспондина 1-го типа, содержащий 7A; CR1 (complement receptor-1) – рецептор комплемента 1-го типа, DAF (decay accelerating factor) – фактор ускорения распада, MCP (membrane cofactor protein) – мембранокофакторный протеин, МАК – мембраноатакующий комплекс

выраженности повреждения. Так, на модели активного Хеймановского нефрита было показано, что подавление образования CD8⁺ клеток предупреждает развитие протеинурии у крыс [31]. Подобные эффекты наблюдались и при применении у крыс с активным Хеймановским нефритом анти-CD8⁺ антител [32].

Важную роль в продукции нефритогенных антител играет Th2-цитокинзависимая активация CD20⁺ В-лимфоцитов, в связи с чем теоретически обосновано применение при идиопатической МН анти-CD20⁺ В-клеточных моноклональных антител (ритуксимаба) [27, 33].



Идентификация человеческих аутоантигенов

В течение нескольких десятилетий после создания W. Neumann животной модели МН между различными исследовательскими группами велись дискуссии о том, насколько точно эта модель отражает механизмы развития болезни у человека. Ряд фактов, в частности, неутешительные результаты обнаружения мегалина в нормальных человеческих подоцитах и антимегалиновых антител в сыворотке крови больных идиопатической МН, позволяли сомневаться в релевантности Хеймановской модели. В то же время при вторичной форме МН у пациентов с серповидно-клеточной анемией антиген мегалина был обнаружен в субэпителиальных депозитах. Близкое сходство клинических и морфологических проявлений МН у животных и человека позволило исследователям сойтись во мнении, что патогенез Хеймановского нефрита и идиопатической МН у человека похож, но не идентичен.

В течение многих лет попытки идентификации патогенных циркулирующих антител при МН у человека были безуспешными. В 2002 г. был открыт первый нефритогенный антиген человека – *подоцитарная нейтральная эндопептидаза* (NEP, нефрилизин), цинксодержащая металлопротеиназа с молекулярным весом 90 кД. Н. Debies и исследовательская группа P. Ronco [34, 35] описали редкий неонатальный вариант МН у детей, рожденных от матерей с генетически обусловленным отсутствием NEP. В результате аллоиммунизации к NEP плода (полученной от отца) в организме матери вырабатываются анти-NEP антитела (IgG1 или IgG4 субкласса), которые проникают через плацентарный барьер и взаимодействуют с NEP на подоцитах почек плода, что ведет к развитию типичной МН с высокой протеинурией и нефротического синдрома у новорожденных. При этом в субэпителиальных депозитах обнаруживались IgG и C5b-9 МАК. Описанный авторами неонатальный вариант МН послужил четким подтверждением (полученным уже не в эксперименте, а у человека) общепринятой концепции [36, 37], согласно которой подоциты и их мембран-ассоциированные белки играют ключевую роль в развитии МН, предоставляя антигенные мишени для циркулирующих антител с последующим формированием иммунных комплексов *in situ*.

Дальнейшие поиски антигенных мишеней при МН привели к тому, что в 2009 г. была установлена ведущая роль в патогенезе идиопатической МН у человека аутоантител, направленных на *трансмембранный М-типа рецептор фосфолипазы A₂* (PLA₂R) [35]. Этот гликопротеин обнаруживается

в нормальных клубочках человека, где он экспрессируется преимущественно в подоцитах. В настоящее время уточнены структурные и функциональные особенности этого рецептора [20, 28, 38–40]. Он имеет внутриклеточный, трансмембранный и внеклеточный отделы, причем последнему принадлежит решающая роль в связывании с аутоантителами к PLA₂R. Внеклеточный отдел PLA₂R представлен N-терминальным богатым цистеином доменом, фибронектинподобным доменом и комплексом из 8 повторяющихся лектиноподобных доменов С-типа. N-терминальный и С-типа лектиноподобный домены, соединяясь с помощью дисульфидного мостика, образуют структуру с определенным конформационным строением, необходимым для соединения с аутоантителами к PLA₂R. Этот рецептор может функционировать в качестве регулятора эффектов PLA₂, вызывая активацию или торможение разнообразных биологических реакций (активность митоген-активированной протеинкиназы – MAPK, продукция реактивных кислородных радикалов и повреждение ДНК, клеточные сигнальные пути, в частности воспаление) [20].

L. Beck и другие сотрудники лаборатории D. Salant из Бостонского университета показали: у больных идиопатической МН циркулирующие и обнаруживаемые в депозитах анти-PLA₂R антитела представляют собой преимущественно IgG4 [41]. Была продемонстрирована колокализация PLA₂R и IgG4 в субэпителиальных депозитах у больных МН; кроме того, установлено, что IgG, выделенный из биоптатов этих пациентов, реагирует с рекомбинантным PLA₂R. Циркулирующие в сыворотке анти-PLA₂R антитела выявляются у 70–80% больных идиопатической МН, тогда как у здоровых, у пациентов с вторичной МН и при других видах гломерулонефрита они не обнаруживаются. Это позволило предложить определение этих антител в сыворотке для дифференциальной диагностики первичной и вторичной форм МН [37, 41–43]. Выявление антител к PLA₂R в биоптате почки считается более чувствительным методом диагностики идиопатической МН, чем их определение в циркуляции [44, 45]. А значит, в ряде случаев отсутствие аутоантител к PLA₂R в сыворотке не исключает развития PLA₂R-ассоциированной идиопатической МН.

Установлено, что сывороточный уровень анти-PLA₂R антител в период обострения МН превышает таковой у пациентов с ремиссией заболевания и прямо коррелирует с выраженностью протеинурии [44, 46–48]. В ряде работ уменьшение уровня анти-PLA₂R антител, наблюдаемое



в результате лечения больных МН, предшествовало значимому снижению протеинурии [46, 47]. Отмечено появление анти-PLA₂R антител в циркуляции при развитии возвратной МН в трансплантате и снижение уровня аутоантител при эффективном купировании рецидива болезни [49]. Эти наблюдения послужили весомым аргументом в пользу внедрения в практику метода неинвазивного мониторинга активности и эффективности лечения МН, оценки прогноза с помощью определения циркулирующих анти-PLA₂R антител, по-видимому, более чувствительного, чем только оценка протеинурии [28, 47, 50–53].

В настоящее время еще не решен вопрос, что запускает аутоиммунную реакцию с выработкой аутоантител к собственным подоцитарным антигенам. Обсуждается генетическая детерминированность МН [54–56]. Н.С. Stanescu в 2011 г. опубликовал результаты генетического обследования 556 пациентов белой расы, страдающих идиопатической МН [54]. Были идентифицированы две аллели, достоверно ассоциированные с идиопатической МН: хромосома 2q24 содержит ген, кодирующий синтез рецептора PLA₂R, являющегося антигенной мишенью при идиопатической нефропатии, а хромосома 6p21 – ген, кодирующий комплекс HLA-DQA1 (именно данная аллель HLA ассоциируется с продукцией аутоантител к PLA₂R). Частота выявления аллелей риска HLA в европейской популяции составила 39,2%. При гомозиготном носительстве обеих аллелей идиопатическая МН развивалась у 78,5% пациентов. В китайской популяции частота выявления аллелей риска HLA была ниже, чем у европейцев (12,1%) [56].

Существует точка зрения, согласно которой молекулярная мимикрия PLA₂R эпитопов, вызванная микробами [40] или различными экологическими антигенами, может привести к производству анти-PLA₂R антител у генетически предрасположенных пациентов, имеющих аллели риска HLA-DQA1 [28].

Установлено, что 20–30% пациентов с идиопатической МН являются серонегативными по циркулирующим анти-PLA₂R антителам, однако этот факт пока не получил четкого разъяснения. Предположительно, у какой-то доли таких больных имеется нераспознанная вторичная МН. Можно также обсуждать наличие других подоцитарных антигенных детерминант, к которым вырабатываются свои комплементарные антитела.

В 2014 г. N.M. Tomas и L. Beck описали у больных МН другой, отличный от PLA₂R, мембран-ассоциированный подоцитарный антиген – *домен*

тромбоспондина 1-го типа, содержащий 7A (THSD7A) [57]. Антитела к THSD7A, полученные от больных МН, при введении лабораторным мышам вызвали развитие типичного для этой болезни поражения клубочков [58].

Первоначально THSD7A был обнаружен в эндотелии сосудов плаценты. Как полагают, взаимодействуя с α_vβ3-интегринами, он регулирует миграцию эндотелиальных клеток [59]. При иммуногистохимическом исследовании ткани здоровой почки подтверждена гломерулярная экспрессия данного белка. Выявлена четкая локализация свечения в клубочках THSD7A и маркера подоцитов нефрина, что подтверждает экспрессию этого антигена именно в подоцитах [60].

THSD7A содержит большой внеклеточный отдел, представленный 11 повторениями тромбоспондина 1-го типа и 14 участками гликолизации, а также отдел, богатый аргинином, глицином, аспарагиновой кислотой. THSD7A и PLA₂R имеют много общих структурных и биохимических свойств – экспрессируются на мембране подоцитов, имеют большую молекулярную массу, большой внеклеточный отдел, представленный множественными повторениями дисульфидно связанных доменов и N-доменами гликолизации [28].

Антитела к THSD7A выявляются примерно у 10% пациентов с первичной МН, негативных по антителам к PLA₂R, и не обнаруживаются при вторичной МН и других гломерулярных заболеваниях [28, 59, 61]. Методом иммунопреципитации было подтверждено, что антитела к THSD7A, как и антитела к PLA₂R, относятся преимущественно к IgG4 классу [28].

У сероположительных по анти-THSD7A больных идиопатической МН выявлялась интенсивная экспрессия THSD7A в клубочках, в отличие от пациентов со вторичной МН, у которых гломерулярная экспрессия THSD7A и циркулирующие комплементарные антитела не обнаруживались [59].

Доказано, что уровень аутоантител к THSD7A в циркуляции нарастает в период обострения МН и снижается при уменьшении протеинурии. Это позволяет обсуждать возможность использования данного показателя, как и анти-PLA₂R антител, для неинвазивного мониторинга активности заболевания и оценки эффективности лечения [59]. Однако пока не существует серийно выпускаемых наборов для определения циркулирующих аутоантител к THSD7A.

Появились сообщения о выявлении помимо поверхностных еще и цитоплазматических подоцитарных антигенов, в частности, альдозоредуктазы, супероксиддисмутазы-2 [62].



Альдозоредуктаза принадлежит к семейству альдо-кеторедуктаз, ее специфическая функция заключается в превращении глюкозы в сорбитол, накопление которого в клетках и тканях вызывает их повреждение. Фермент также вовлечен в процессы окисления жирных кислот. В норме он в небольших количествах экспрессируется только в эпителиальных клетках в медуллярном отделе почки, в гломерулах отсутствует. Супероксиддисмутаза относится к группе антиоксидантных ферментов, защищает организм человека от постоянно образующихся высокотоксичных кислородных радикалов, катализирует превращение супероксида в кислород и пероксид водорода. В эксперименте *in vitro* подтверждено участие супероксиддисмутазы в регуляции окислительного стресса. Клинические исследования показали, что антитела к альдозоредуктазе и супероксиддисмутаза-2 в клубочках почки выявляются только у больных первичной МН и не обнаруживаются в здоровой почке и при других видах нефрита. В сыворотке крови больных идиопатической МН были достоверно повышены уровни циркулирующих антител к альдозоредуктазе и супероксиддисмутаза-2 [63]. Конфокальная и иммуноэлектронная микроскопия ткани почки у больных первичной МН подтвердила четкое совпадение депозиции альдозоредуктазы и супероксиддисмутаза-2 с депозитами IgG4 и МАК. Это послужило аргументом в пользу версии о возможной роли данных аутоантигенов в генезе идиопатической МН. По мнению ряда авторов, в процессе уже развившейся МН и ее естественного течения возможна неоэкспрессия в подоцитах альдозоредуктазы и супероксиддисмутаза-2 с последующей активацией механизмов окислительного стресса, что поддерживает подоцитное повреждение, а возможно, и способствует его прогрессированию. Идея активации в подоцитах окислительного стресса при МН не нова [57]. В эксперименте с Хеймановской моделью нефротического синдрома было показано, что воздействие на подоциты МАК C5b-9 приводило к продукции ими кислородных радикалов и последующему их повреждению. В то же время воздействие на подоциты антиоксиданта пробукола способствовало уменьшению депозитов в клубочках и снижению протеинурии. Однако до настоящего времени предположение об участии цитоплазматических подоцитарных антигенов альдозоредуктазы, супероксиддисмутаза-2 в качестве антигенных мишеней, инициирующих образование антител, формирование иммунных комплексов и развитие МН, остается спорным,

поскольку в здоровых подоцитах альдозоредуктаза и супероксиддисмутаза-2 не выявляются.

Таким образом, сегодня среди аутоантигенов, ответственных за развитие МН у человека, однозначно подтверждена роль мембран-ассоциированных белков подоцитов – PLA₂R и THSD7A, NER.

Заключение

За последние несколько десятилетий благодаря главным образом экспериментальным исследованиям достигнуты большие успехи в изучении механизмов возникновения МН. Морфологическое описание заболевания дало путь к последующему патогенетическому объяснению базовых процессов его развития. Понимание природы МН вышло на новый уровень. Это связано прежде всего с идентификацией подоцитарных аутоантигенов и аутоантител, ответственных за развитие идиопатической МН у человека, с расшифровкой механизмов иммунокомплексного повреждения (активация комплемента, роль клеточного звена иммунитета). Новые знания легли в основу создания современных методов диагностики МН (в частности, определение уровня антител к PLA₂R и THSD7A в циркуляции и в ткани почки для дифференциации идиопатической формы болезни), мониторингования ее активности, разработки схем рациональной терапии, включающей патогенетически обоснованное воздействие на подоцитарную дисфункцию.

Однако и в новом тысячелетии МН продолжает активно изучаться, так как ряд аспектов ее патогенеза еще нуждается в уточнении. В частности, пока отсутствуют четкие представления о том, что вызывает аутоиммунный ответ и запускает процесс выработки аутоантител к собственным подоцитарным белкам, к которым организм длительное время был толерантен. Не решен вопрос, почему при наличии PLA₂R в других клетках и органах образование аутоантител к ним приводит к поражению только почек. Необходимо уточнить изменения иммунной регуляции синтеза антител к PLA₂R и THSD7A, способствующие спонтанной ремиссии МН. Дальнейшая расшифровка механизмов аутоиммунного ответа, расширение представлений о генетической предрасположенности к образованию аутоантител к подоцитарным антигенам позволят получить ответы на возникшие вопросы и восполнить недостающие звенья в понимании патогенеза МН, что очень важно для стратификации риска развития, прогнозирования течения этой болезни и разработки новых направлений терапевтического воздействия. ©

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование

Работа проведена без привлечения дополнительного финансирования со стороны третьих лиц.



Литература

1. Jones DB. Nephrotic glomerulonephritis. *Am J Pathol.* 1957;33(2):313–29.
2. Movat HZ, McGregor DD. The fine structure of the glomerulus in membranous glomerulonephritis (lipoid nephrosis) in adults. *Am J Clin Pathol.* 1959;32(2):109–27. doi: 10.1093/ajcp/32.2.109.
3. Mellors RC, Ortega LG, Holman HR. Role of gamma globulins in pathogenesis of renal lesions in systemic lupus erythematosus and chronic membranous glomerulonephritis, with an observation on the lupus erythematosus cell reaction. *J Exp Med.* 1957;106(2):191–202. doi: 10.1084/jem.106.2.191.
4. Heymann W, Hackel DB, Harwood S, Wilson SG, Hunter J. Production of nephrotic syndrome in rats by Freund's adjuvants and rat kidney suspensions. *Proc Soc Exp Biol Med.* 1959;100(4):660–4.
5. Feenstra K, van den Lee R, Greben HA, Arends A, Hoedemaeker PJ. Experimental glomerulonephritis in the rat induced by antibodies directed against tubular antigens. I. The natural history: a histologic and immunohistologic study at the light microscopic and the ultrastructural level. *Lab Invest.* 1975;32(2):235–42.
6. Edgington TS, Glassock RJ, Dixon FJ. Autologous immune complex nephritis induced with renal tubular antigen. I. Identification and isolation of the pathogenetic antigen. *J Exp Med.* 1968;127(3):555–72. doi: 10.1084/jem.127.3.555.
7. Van Damme BJ, Fleuren GJ, Bakker WW, Vernier RL, Hoedemaeker PJ. Experimental glomerulonephritis in the rat induced by antibodies directed against tubular antigens. V. Fixed glomerular antigens in the pathogenesis of heterologous immune complex glomerulonephritis. *Lab Invest.* 1978;38(4):502–10.
8. Couser WG, Steinmuller DR, Stilmant MM, Salant DJ, Lowenstein LM. *J Clin Invest.* Experimental glomerulonephritis in the isolated perfused rat kidney. 1978;62(6):1275–87. doi: 10.1172/JCI109248.
9. Kerjaschki D, Farquhar MG. The pathogenic antigen of Heymann nephritis is a membrane glycoprotein of the renal proximal tubule brush border. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1982;79(18):5557–61.
10. Farquhar MG, Saito A, Kerjaschki D, Orlando RA. The Heymann nephritis antigenic complex: megalin (gp330) and RAP. *J Am Soc Nephrol.* 1995;6(1):35–47.
11. Oleinikov AV, Feliz BJ, Makker SP. A small N-terminal 60-kD fragment of gp600 (megalyn), the major autoantigen of active Heymann nephritis, can induce a full-blown disease. *J Am Soc Nephrol.* 2000;11(1):57–64.
12. Ronco P, Debiec H. Molecular dissection of target antigens and nephritogenic antibodies in membranous nephropathy: towards epitope-driven therapies. *J Am Soc Nephrol.* 2006;17(7):1772–4.
13. Tramontano A, Knight T, Vizzuso D, Makker SP. Nested N-terminal megalin fragments induce high-titer autoantibody and attenuated Heymann nephritis. *J Am Soc Nephrol.* 2006;17(7):1979–85. doi: 10.1681/ASN.2005101144.
14. Shah P, Tramontano A, Makker SP. Intramolecular epitope spreading in Heymann nephritis. *J Am Soc Nephrol.* 2007;18(12):3060–6. doi: 10.1681/ASN.2007030342.
15. Batsford S, Oite T, Takamiya H, Vogt A. Anionic binding sites in the glomerular basement membrane: possible role in the pathogenesis of immune complex glomerulonephritis. *Ren Physiol.* 1980;3(1–6):336–40.
16. Border WA, Kamil ES, Ward HJ, Cohen AH. Antigenic changes as a determinant of immune complex localization in the rat glomerulus. *Lab Invest.* 1981;45(5):442–9.
17. Nangaku M, Shankland SJ, Couser WG. Cellular response to injury in membranous nephropathy. *J Am Soc Nephrol.* 2005;16(5):1195–204. doi: 10.1681/ASN.2004121098.
18. Glassock 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.
19. 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.
20. Debiec H, Ronco P. Immunopathogenesis of membranous nephropathy: an update. *Semin Immunopathol.* 2014;36(4):381–97. doi: 10.1007/s00281-014-0423-y.
21. Schulze M, Pruchno CJ, Burns M, Baker PJ, Johnson RJ, Couser WG. Glomerular C3c localization indicates ongoing immune deposit formation and complement activation in experimental glomerulonephritis. *Am J Pathol.* 1993;142(1):179–87.
22. Perkinson DT, Baker PJ, Couser WG, Johnson RJ, Adler S. Membrane attack complex deposition in experimental glomerular injury. *Am J Pathol.* 1985;120(1):121–8.
23. 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.
24. Baker PJ, Ochi RF, Schulze M, Johnson RJ, Campbell C, Couser WG. Depletion of C6 prevents development of proteinuria in experimental membranous nephropathy in rats. *Am J Pathol.* 1989;135(1):185–94.
25. Ma H, Sandor DG, Beck LH Jr. The role of complement in membranous nephropathy. *Semin Nephrol.* 2013;33(6):531–42. doi: 10.1016/j.semnephrol.2013.08.004.
26. Арьев АЛ, Изотова АБ. Современные представления о патогенезе идиопатического мембранозного гломерулонефрита. *Нефрология.* 2004;8(4):92–5.
27. Cattran DC, Brenchley PE. Membranous nephropathy: integrating basic science into improved clinical management. *Kidney Int.* 2017;91(3):566–74. doi: 10.1016/j.kint.2016.09.048.
28. Ronco P, Debiec H. 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.
29. Смирнов АВ. Лечение гломерулопатий циклоспорином: правильный подход с неверным обоснованием. *Нефрология.* 2010;14(4):9–22.
30. Козловская ЛВ. Хронический гломерулонефрит: аргументы в пользу применения циклоспоринона. *Клиническая нефрология.* 2010;(3):56–61.
31. Penny MJ, Boyd RA, Hall BM. Permanent CD8(+) T cell depletion prevents proteinuria in active Heymann nephritis. *J Exp Med.* 1998;188(10):1775–84. doi: 10.1084/jem.188.10.1775.
32. Salant DJ, Madaio MP, Adler S, Stilmant MM, Couser WG. Altered glomerular permeability induced by F(ab')₂ and Fab' antibodies to rat renal tubular epithelial antigen. *Kidney Int.* 1982;21(1):36–43. doi: 10.1038/ki.1982.6.
33. Bombardieri AS, Derebail VK, McGregor JG, Kshirsagar AV, Falk RJ, Nachman PH. Rituximab therapy for membranous nephropathy: a systematic review. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2009;4(4):734–44. doi: 10.2215/CJN.05231008.
34. Debiec H, Guignon V, Mougnot B, Decobert F, Haymann JP, Bensman A, Deschênes G, Ronco PM. Antenatal membranous glomerulonephritis due to anti-neutral endopeptidase antibodies. *N Engl J Med.* 2002;346(26):2053–60. doi: 10.1056/NEJMoa012895.
35. Ronco P, Debiec H. Advances in membranous nephropathy: success stories of a long journey. *Clin Exp Pharmacol Physiol.* 2011;38(7):460–6. doi: 10.1111/j.1440-1681.2011.05506.x.
36. Ronco P, Debiec H. Target antigens and nephritogenic antibodies in membranous nephrop-



- athy: of rats and men. *Semin Immunopathol.* 2007;29(4):445–58. doi: 10.1007/s00281-007-0091-2.
37. Kerjaschki D. Pathomechanisms and molecular basis of membranous glomerulopathy. *Lancet.* 2004;364(9441):1194–6. doi: 10.1016/S0140-6736(04)17154-7.
38. Behnert A, Fritzler MJ, Teng B, Zhang M, Bollig F, Haller H, Skoberne A, Mahler M, Schiffer M. An anti-phospholipase A2 receptor quantitative immunoassay and epitope analysis in membranous nephropathy reveals different antigenic domains of the receptor. *PLoS One.* 2013;8(4):e61669. doi: 10.1371/journal.pone.0061669.
39. Kao L, Lam V, Waldman M, Glasscock RJ, Zhu Q. Identification of the immunodominant epitope region in phospholipase A2 receptor-mediating autoantibody binding in idiopathic membranous nephropathy. *J Am Soc Nephrol.* 2015;26(2):291–301. doi: 10.1681/ASN.2013121315.
40. Fresquet M, Jowitt TA, Gummadova J, Collins R, O’Cualain R, McKenzie EA, Lennon R, Brenchley PE. Identification of a major epitope recognized by PLA2R autoantibodies in primary membranous nephropathy. *J Am Soc Nephrol.* 2015;26(2):302–13. doi: 10.1681/ASN.2014050502.
41. Beck LH Jr, Bonegio RG, Lambeau G, Beck DM, Powell DW, Cummins TD, Klein JB, Salant DJ. 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.
42. Hoxha E, Harendza S, Zahner G, Panzer U, Steinmetz O, Fechner K, Helmchen U, Stahl RA. An immunofluorescence test for phospholipase-A2-receptor antibodies and its clinical usefulness in patients with membranous glomerulonephritis. *Nephrol Dial Transplant.* 2011;26(8):2526–32. doi: 10.1093/ndt/gfr247.
43. Dai H, Zhang H, He Y. Diagnostic accuracy of PLA2R autoantibodies and glomerular staining for the differentiation of idiopathic and secondary membranous nephropathy: an updated meta-analysis. *Sci Rep.* 2015;5:8803. doi: 10.1038/srep08803.
44. Kimura Y, Miura N, Debiec H, Morita H, Yamada H, Banno S, Ronco P, Imai H. Circulating antibodies to α -enolase and phospholipase A2 receptor and composition of glomerular deposits in Japanese patients with primary or secondary membranous nephropathy. *Clin Exp Nephrol.* 2017;21(1):117–26. doi: 10.1007/s10157-016-1235-2.
45. 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.
46. Qin HZ, Zhang MC, Le WB, Ren Q, Chen DC, Zeng CH, Liu L, Zuo K, Xu F, Liu ZH. Combined Assessment of Phospholipase A2 Receptor Autoantibodies and Glomerular Deposits in Membranous Nephropathy. *J Am Soc Nephrol.* 2016;27(10):3195–203. doi: 10.1681/ASN.2015080953.
47. Beck LH Jr, Fervenza FC, Beck DM, Bonegio RG, Malik FA, Erickson SB, Cosio FG, Cattran DC, Salant DJ. Rituximab-induced depletion of anti-PLA2R autoantibodies predicts response in membranous nephropathy. *J Am Soc Nephrol.* 2011;22(8):1543–50. doi: 10.1681/ASN.2010111125.
48. Hofstra JM, Beck LH Jr, Beck DM, Wetzels JF, Salant DJ. Anti-phospholipase A2 receptor antibodies correlate with clinical status in idiopathic membranous nephropathy. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2011;6(6):1286–91. doi: 10.2215/CJN.07210810.
49. Stahl R, Hoxha E, Fechner K. PLA2R autoantibodies and recurrent membranous nephropathy after transplantation. *N Engl J Med.* 2010;363(5):496–8. doi: 10.1056/NEJMc1003066.
50. Kim YG, Choi YW, Kim SY, Moon JY, Ihm CG, Lee TW, Jeong KH, Yang SH, Kim YS, Oh YJ, Lee SH. Anti-Phospholipase A2 Receptor Antibody as Prognostic Indicator in Idiopathic Membranous Nephropathy. *Am J Nephrol.* 2015;42(3):250–7. doi: 10.1159/000440983.
51. Bech AP, Hofstra JM, Brenchley PE, Wetzels JF. Association of anti-PLA2R antibodies with outcomes after immunosuppressive therapy in idiopathic membranous nephropathy. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2014;9(8):1386–92. doi: 10.2215/CJN.10471013.
52. Kanigicherla D, Gummadova J, McKenzie EA, Roberts SA, Harris S, Nikam M, Poulton K, McWilliam L, Short CD, Venning M, Brenchley PE. Anti-PLA2R antibodies measured by ELISA predict long-term outcome in a prevalent population of patients with idiopathic membranous nephropathy. *Kidney Int.* 2013;83(5):940–8. doi: 10.1038/ki.2012.486.
53. Hoxha E, Thiele I, Zahner G, Panzer U, Harendza S, Stahl RA. Phospholipase A2 receptor autoantibodies and clinical outcome in patients with primary membranous nephropathy. *J Am Soc Nephrol.* 2014;25(6):1357–66. doi: 10.1681/ASN.2013040430.
54. Stanescu HC, Arcos-Burgos M, Medlar A, Bockenbauer D, Kottgen A, Dragomirescu L, Voinescu C, Patel N, Pearce K, Hubank M, Stephens HA, Laundry V, Padmanabhan S, Zawadzka A, Hofstra JM, Coenen MJ, den Heijer M, Kiemeny LA, Bacq-Daian D, Stengel B, Powis SH, Brenchley P, Feehally J, Rees AJ, Debiec H, Wetzels JF, Ronco P, Mathieson PW, Kleta R. 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.
55. Bullich G, Ballarín J, Oliver A, Ayasreh N, Silva I, Santín S, Díaz-Encarnación MM, Torra R, Ars E. 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.
56. Lv J, Hou W, Zhou X, Liu G, Zhou F, Zhao N, Hou P, Zhao M, Zhang H. 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.
57. Tomas NM, Beck LH Jr, Meyer-Schwesinger C, Seitz-Polski B, Ma H, Zahner G, Dolla G, Hoxha E, Helmchen U, Dabert-Gay AS, Debayle D, Merchant M, Klein J, Salant DJ, Stahl RAK, Lambeau G. Thrombospondin type-1 domain-containing 7A in idiopathic membranous nephropathy. *N Engl J Med.* 2014;371(24):2277–87. doi: 10.1056/NEJMoa1409354.
58. Tomas NM, Hoxha E, Reinicke AT, Fester L, Helmchen U, Gerth J, Bachmann F, Budde K, Koch-Nolte F, Zahner G, Rune G, Lambeau G, Meyer-Schwesinger C, Stahl RA. Autoantibodies against thrombospondin type 1 domain-containing 7A induce membranous nephropathy. *J Clin Invest.* 2016;126(7):2519–32. doi: 10.1172/JCI85265.
59. Wang CH, Su PT, Du XY, Kuo MW, Lin CY, Yang CC, Chan HS, Chang SJ, Kuo C, Seo K, Leung LL, Chuang YJ. 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.
60. Iwakura T, Ohashi N, Kato A, Baba S, Yasuda H. Prevalence of Enhanced Granular Expression of Thrombospondin Type-1 Domain-Containing 7A in the Glomeruli of Japanese Patients with Idiopathic Membranous Nephropathy.



- PLoS One. 2015;10(9):e0138841. doi: 10.1371/journal.pone.0138841.
61. 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.
- ## References
- Jones DB. Nephrotic glomerulonephritis. *Am J Pathol*. 1957;33(2):313–29.
 - Movat HZ, McGregor DD. The fine structure of the glomerulus in membranous glomerulonephritis (lipoid nephrosis) in adults. *Am J Clin Pathol*. 1959;32(2):109–27. doi: 10.1093/ajcp/32.2.109.
 - Mellors RC, Ortega LG, Holman HR. Role of gamma globulins in pathogenesis of renal lesions in systemic lupus erythematosus and chronic membranous glomerulonephritis, with an observation on the lupus erythematosus cell reaction. *J Exp Med*. 1957;106(2):191–202. doi: 10.1084/jem.106.2.191.
 - Heymann W, Hackel DB, Harwood S, Wilson SG, Hunter J. Production of nephrotic syndrome in rats by Freund's adjuvants and rat kidney suspensions. *Proc Soc Exp Biol Med*. 1959;100(4):660–4.
 - Feenstra K, van den Lee R, Greben HA, Arends A, Hoedemaeker PJ. Experimental glomerulonephritis in the rat induced by antibodies directed against tubular antigens. I. The natural history: a histologic and immunohistologic study at the light microscopic and the ultrastructural level. *Lab Invest*. 1975;32(2):235–42.
 - Edgington TS, Glasscock RJ, Dixon FJ. Autologous immune complex nephritis induced with renal tubular antigen. I. Identification and isolation of the pathogenetic antigen. *J Exp Med*. 1968;127(3):555–72. doi: 10.1084/jem.127.3.555.
 - Van Damme BJ, Fleuren GJ, Bakker WW, Vernier RL, Hoedemaeker PJ. Experimental glomerulonephritis in the rat induced by antibodies directed against tubular antigens. V. Fixed glomerular antigens in the pathogenesis of heterologous immune complex glomerulonephritis. *Lab Invest*. 1978;38(4):502–10.
 - Couser WG, Steinmuller DR, Stilmant MM, Salant DJ, Lowenstein LM. J Clin Invest. Experimental glomerulonephritis in the isolated perfused rat kidney. 1978;62(6):1275–87. doi: 10.1172/JCI109248.
 - Kerjaschki D, Farquhar MG. The pathogenic antigen of Heymann nephritis is a membrane glycoprotein of the renal proximal tubule brush border. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1982;79(18):5557–61.
 - Farquhar MG, Saito A, Kerjaschki D, Orlando RA. The Heymann nephritis antigenic complex: megalin (gp330) and RAP. *J Am Soc Nephrol*. 1995;6(1):35–47.
 - Oleinikov AV, Feliz BJ, Makker SP. A small N-terminal 60-kD fragment of gp600 (megalyn), the major autoantigen of active Heymann nephritis, can induce a full-blown disease. *J Am Soc Nephrol*. 2000;11(1):57–64.
 - Ronco P, Debiec H. Molecular dissection of target antigens and nephritogenic antibodies in membranous nephropathy: towards epitope-driven therapies. *J Am Soc Nephrol*. 2006;17(7):1772–4.
 - Tramontano A, Knight T, Vizzuso D, Makker SP. Nested N-terminal megalin fragments induce high-titer autoantibody and attenuated Heymann nephritis. *J Am Soc Nephrol*. 2006;17(7):1979–85. doi: 10.1681/ASN.2005101144.
 - Shah P, Tramontano A, Makker SP. Intramolecular epitope spreading in Heymann nephritis. *J Am Soc Nephrol*. 2007;18(12):3060–6. doi: 10.1681/ASN.2007030342.
 - Batsford S, Oite T, Takamiya H, Vogt A. Anionic binding sites in the glomerular basement membrane: possible role in the pathogenesis of immune complex glomerulonephritis. *Ren Physiol*. 1980;3(1–6):336–40.
 - Border WA, Kamil ES, Ward HJ, Cohen AH. Antigenic changes as a determinant of immune complex localization in the rat glomerulus. *Lab Invest*. 1981;45(5):442–9.
 - Nangaku M, Shankland SJ, Couser WG. Cellular response to injury in membranous nephropathy. *J Am Soc Nephrol*. 2005;16(5):1195–204. doi: 10.1681/ASN.2004121098.
 - 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.
 - 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.
 - Debiec H, Ronco P. Immunopathogenesis of membranous nephropathy: an update. *Semin Immunopathol*. 2014;36(4):381–97. doi: 10.1007/s00281-014-0423-y.
 - Schulze M, Pruchno CJ, Burns M, Baker PJ, Johnson RJ, Couser WG. Glomerular C3c localization indicates ongoing immune deposit formation and complement activation in experimental glomerulonephritis. *Am J Pathol*. 1993;142(1):179–87.
 - Perkinson DT, Baker PJ, Couser WG, Johnson RJ, Adler S. Membrane attack complex deposition in experimental glomerular injury. *Am J Pathol*. 1985;120(1):121–8.
 - 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.
 - Baker PJ, Ochi RF, Schulze M, Johnson RJ, Campbell C, Couser WG. Depletion of C6 prevents development of proteinuria in experimental membranous nephropathy in rats. *Am J Pathol*. 1989;135(1):185–94.
 - Ma H, Sandor DG, Beck LH Jr. The role of complement in membranous nephropathy. *Semin Nephrol*. 2013;33(6):531–42. doi: 10.1016/j.semnephrol.2013.08.004.
 - Ar'ev AL, Izotova AB. A modern image of pathogenesis of idiopathic membranous glomerulonephritis. *Nephrology*. 2004;8(4):92–5. Russian.
 - Cattran DC, Brenchley PE. Membranous nephropathy: integrating basic science into improved clinical management. *Kidney Int*. 2017;91(3):566–74. doi: 10.1016/j.kint.2016.09.048.
 - Ronco P, Debiec H. 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.
 - Smirnov AV. Glomerulopathy treatment by cyclosporine: the right approach with the wrong rationale. *Nephrology*. 2010;14(4):9–22. Russian.



30. Kozlovskaya LV. Chronic glomerulonephritis: arguments for cyclosporine use. *Clinical Nephrology*. 2010;(3):56–61. Russian.
31. Penny MJ, Boyd RA, Hall BM. Permanent CD8(+) T cell depletion prevents proteinuria in active Heymann nephritis. *J Exp Med*. 1998;188(10):1775–84. doi: 10.1084/jem.188.10.1775.
32. Salant DJ, Madaio MP, Adler S, Stilmant MM, Couser WG. Altered glomerular permeability induced by F(ab')₂ and Fab' antibodies to rat renal tubular epithelial antigen. *Kidney Int*. 1982;21(1):36–43. doi: 10.1038/ki.1982.6.
33. Bomback AS, Derebail VK, McGregor JG, Kshirsagar AV, Falk RJ, Nachman PH. Rituximab therapy for membranous nephropathy: a systematic review. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2009;4(4):734–44. doi: 10.2215/CJN.05231008.
34. Debiec H, Guignon V, Mougenot B, Decobert F, Haymann JP, Bensman A, Deschênes G, Ronco PM. Antenatal membranous glomerulonephritis due to anti-neutral endopeptidase antibodies. *N Engl J Med*. 2002;346(26):2053–60. doi: 10.1056/NEJMoa012895.
35. Ronco P, Debiec H. Advances in membranous nephropathy: success stories of a long journey. *Clin Exp Pharmacol Physiol*. 2011;38(7):460–6. doi: 10.1111/j.1440-1681.2011.05506.x.
36. Ronco P, Debiec H. Target antigens and nephritogenic antibodies in membranous nephropathy: of rats and men. *Semin Immunopathol*. 2007;29(4):445–58. doi: 10.1007/s00281-007-0091-2.
37. Kerjaszki D. Pathomechanisms and molecular basis of membranous glomerulopathy. *Lancet*. 2004;364(9441):1194–6. doi: 10.1016/S0140-6736(04)17154-7.
38. Behnert A, Fritzier MJ, Teng B, Zhang M, Bollig F, Haller H, Skoberne A, Mahler M, Schiffer M. An anti-phospholipase A2 receptor quantitative immunoassay and epitope analysis in membranous nephropathy reveals different antigenic domains of the receptor. *PLoS One*. 2013;8(4):e61669. doi: 10.1371/journal.pone.0061669.
39. Kao L, Lam V, Waldman M, Glassock RJ, Zhu Q. Identification of the immunodominant epitope region in phospholipase A2 receptor-mediating autoantibody binding in idiopathic membranous nephropathy. *J Am Soc Nephrol*. 2015;26(2):291–301. doi: 10.1681/ASN.2013121315.
40. Fresquet M, Jowitz TA, Gummadova J, Collins R, O'Connell R, McKenzie EA, Lennon R, Brenchley PE. Identification of a major epitope recognized by PLA2R autoantibodies in primary membranous nephropathy. *J Am Soc Nephrol*. 2015;26(2):302–13. doi: 10.1681/ASN.2014050502.
41. Beck LH Jr, Bonegio RG, Lambeau G, Beck DM, Powell DW, Cummins TD, Klein JB, Salant DJ. 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.
42. Hoxha E, Harendza S, Zahner G, Panzer U, Steinmetz O, Fechner K, Helmchen U, Stahl RA. An immunofluorescence test for phospholipase-A2-receptor antibodies and its clinical usefulness in patients with membranous glomerulonephritis. *Nephrol Dial Transplant*. 2011;26(8):2526–32. doi: 10.1093/ndt/gfr247.
43. Dai H, Zhang H, He Y. Diagnostic accuracy of PLA2R autoantibodies and glomerular staining for the differentiation of idiopathic and secondary membranous nephropathy: an updated meta-analysis. *Sci Rep*. 2015;5:8803. doi: 10.1038/srep08803.
44. Kimura Y, Miura N, Debiec H, Morita H, Yamada H, Banno S, Ronco P, Imai H. Circulating antibodies to α -enolase and phospholipase A2 receptor and composition of glomerular deposits in Japanese patients with primary or secondary membranous nephropathy. *Clin Exp Nephrol*. 2017;21(1):117–26. doi: 10.1007/s10157-016-1235-2.
45. 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.
46. Qin HZ, Zhang MC, Le WB, Ren Q, Chen DC, Zeng CH, Liu L, Zuo K, Xu F, Liu ZH. Combined Assessment of Phospholipase A2 Receptor Autoantibodies and Glomerular Deposits in Membranous Nephropathy. *J Am Soc Nephrol*. 2016;27(10):3195–203. doi: 10.1681/ASN.2015080953.
47. Beck LH Jr, Fervenza FC, Beck DM, Bonegio RG, Malik FA, Erickson SB, Cosio FG, Cattran DC, Salant DJ. Rituximab-induced depletion of anti-PLA2R autoantibodies predicts response in membranous nephropathy. *J Am Soc Nephrol*. 2011;22(8):1543–50. doi: 10.1681/ASN.2010111125.
48. Hofstra JM, Beck LH Jr, Beck DM, Wetzels JF, Salant DJ. Anti-phospholipase A2 receptor antibodies correlate with clinical status in idiopathic membranous nephropathy. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2011;6(6):1286–91. doi: 10.2215/CJN.07210810.
49. Stahl R, Hoxha E, Fechner K. PLA2R autoantibodies and recurrent membranous nephropathy after transplantation. *N Engl J Med*. 2010;363(5):496–8. doi: 10.1056/NEJMc1003066.
50. Kim YG, Choi YW, Kim SY, Moon JY, Ihm CG, Lee TW, Jeong KH, Yang SH, Kim YS, Oh YJ, Lee SH. Anti-Phospholipase A2 Receptor Antibody as Prognostic Indicator in Idiopathic Membranous Nephropathy. *Am J Nephrol*. 2015;42(3):250–7. doi: 10.1159/000440983.
51. Bech AP, Hofstra JM, Brenchley PE, Wetzels JF. Association of anti-PLA2R antibodies with outcomes after immunosuppressive therapy in idiopathic membranous nephropathy. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2014;9(8):1386–92. doi: 10.2215/CJN.10471013.
52. Kanigicherla D, Gummadova J, McKenzie EA, Roberts SA, Harris S, Nikam M, Poulton K, McWilliam L, Short CD, Venning M, Brenchley PE. Anti-PLA2R antibodies measured by ELISA predict long-term outcome in a prevalent population of patients with idiopathic membranous nephropathy. *Kidney Int*. 2013;83(5):940–8. doi: 10.1038/ki.2012.486.
53. Hoxha E, Thiele I, Zahner G, Panzer U, Harendza S, Stahl RA. Phospholipase A2 receptor autoantibodies and clinical outcome in patients with primary membranous nephropathy. *J Am Soc Nephrol*. 2014;25(6):1357–66. doi: 10.1681/ASN.2013040430.
54. Stanescu HC, Arcos-Burgos M, Medlar A, Bockenbauer D, Kottgen A, Dragomirescu L, Voinescu C, Patel N, Pearce K, Hubank M, Stephens HA, Laundry V, Padmanabhan S, Zawadzka A, Hofstra JM, Coenen MJ, den Heijer M, Kiemeny LA, Bacq-Daian D, Stengel B, Powis SH, Brenchley P, Feehally J, Rees AJ, Debiec H, Wetzels JF, Ronco P, Mathieson PW, Kleta R. 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.
55. Bullich G, Ballarín J, Oliver A, Ayasreh N, Silva I, Santín S, Díaz-Encarnación MM, Torra R, Ars E. 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.
56. Lv J, Hou W, Zhou X, Liu G, Zhou F, Zhao N, Hou P, Zhao M, Zhang H. 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.
57. Tomas NM, Beck LH Jr, Meyer-Schwesinger C, Seitz-Polski B, Ma H, Zahner G, Dolla G, Hoxha E, Helmchen U, Dabert-Gay AS, Debayle D, Merchant M, Klein J, Salant DJ, Stahl RAK, Lambeau G. Thrombospondin type-1 domain-containing 7A in idiopathic membranous nephropathy. *N Engl J Med*. 2014;371(24):2277–87. doi: 10.1056/NEJMoa1409354.
58. Tomas NM, Hoxha E, Reinicke AT, Fester L, Helmchen U, Gerth J, Bachmann F, Budde K,



- Koch-Nolte F, Zahner G, Rune G, Lambeau G, Meyer-Schwesinger C, Stahl RA. Autoantibodies against thrombospondin type 1 domain-containing 7A induce membranous nephropathy. *J Clin Invest*. 2016;126(7):2519–32. doi: 10.1172/JCI85265.
59. Wang CH, Su PT, Du XY, Kuo MW, Lin CY, Yang CC, Chan HS, Chang SJ, Kuo C, Seo K, Leung LL, Chuang YJ. 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.
60. Iwakura T, Ohashi N, Kato A, Baba S, Yasuda H. Prevalence of Enhanced Granular Expression of Thrombospondin Type-1 Domain-Containing 7A in the Glomeruli of Japanese Patients with Idiopathic Membranous Nephropathy. *PLoS One*. 2015;10(9):e0138841. doi: 10.1371/journal.pone.0138841.
61. 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.
62. Prunotto M, Carnevali ML, Candiano G, Murtas C, Bruschi M, Corradini E, Trivelli A, Magnasco A, Petretto A, Santucci L, Mattei S, Gatti R, Scolari F, Kador P, Allegri L, Ghiggeri GM. Autoimmunity in membranous nephropathy targets aldose reductase and SOD2. *J Am Soc Nephrol*. 2010;21(3):507–19. doi: 10.1681/ASN.2008121259.
63. Neale TJ, Ojha PP, Exner M, Poczewski H, Rürger B, Witztum JL, Davis P, Kerjaschki D. Proteinuria in passive Heymann nephritis is associated with lipid peroxidation and formation of adducts on type IV collagen. *J Clin Invest*. 1994;94(4):1577–84. doi: 10.1172/JCI117499.

Evolution in the understanding of idiopathic membranous nephropathy pathogenesis: from experimental models to the clinic

Bobkova I.N.¹ • Kakhsurueva P.A.¹ • Stavrovskaya E.V.¹ • Filatova E.E.¹

Membranous nephropathy (MN) is the leading cause of nephrotic syndrome in adults. This review describes a 60-year history of MN study and represents an evolution in the understanding of its pathogenesis from experimental models to the clinic. Due to the development in 1959 of an MN animal model (active and passive Heymann's nephritis) the renal autoantigen podocyte-related protein megalin was identified. Experimental studies confirmed that the immune deposits consisting of megalin with circulating anti-megalin antibodies are formed *in situ*. That leads to the complement activation providing with the membrane attack complex formation in the subepithelial space which causes a sub-lethal podocyte injury with a reorganization of their actin cytoskeleton and a dissociation of slit diaphragm proteins. As the result, the permeability of the filtration barrier increases leading to the proteinuria. Thus, the understanding of an idiopathic MN pathogenesis evolved from an immune complex-mediated damage into a podocytopathy so the pathway for the other podocyte-related antigens search was opened. Mechanisms of podocytes damage were considered to be the leading ones in the human idiopathic MN development. Nevertheless, the

searching for antigenic targets different from the megalin was continued for many years, as human podocytes do not express this protein. In the first decade of the 21st century such autoantigens as neutral endopeptidase, M-type phospholipase A2 receptor, and thrombospondin type-1 domain-containing 7A were identified. Furthermore, the leading role of autoantibodies directed against these podocyte targets was confirmed. New knowledge formed the basis for modern diagnostics and treatment methods of MN.

Key words: idiopathic membranous nephropathy, megalin, Heymann's nephritis, podocyte neutral endopeptidase, M-type phospholipase A2 receptor, thrombospondin type-1 domain-containing 7A

For citation: Bobkova IN, Kakhsurueva PA, Stavrovskaya EV, Filatova EE. Evolution in the understanding of idiopathic membranous nephropathy pathogenesis: from experimental models to the clinic. *Almanac of Clinical Medicine*. 2017;45(7):553–64. doi: 10.18786/2072-0505-2017-45-7-553-564.

Received 3 July 2017; Accepted 17 July 2017

Bobkova Irina N. – MD, PhD, Professor, Chair of Internal Medicine and Occupational Medicine, Faculty of Preventive Medicine¹
✉ 11a–23 Gagarina ul., Krasnoznamensk, Moscow Region, 143090, Russian Federation.
Tel.: +7 (917) 559 71 43. E-mail: irbo.mma@mail.ru

Kakhsurueva Patimat A. – MD, Postgraduate Student, Chair of Internal Medicine and Occupational Medicine, Faculty of Preventive Medicine¹

Stavrovskaya Ekaterina V. – MD, PhD, Associate Professor, Chair of Internal Medicine and Occupational Medicine, Faculty of Preventive Medicine¹

Filatova Ekaterina E. – Student¹

Conflicts of Interest

The authors declare that they have no conflict of interests.

¹I.M. Sechenov First Moscow State Medical University; 8/2 Trubetskaya ul., Moscow, 119991, Russian Federation