

восстановила функцию почек при проведении плазмообмена. Срок назначения экулизумаба от начала заболевания составил $15,2 \pm 12,4$ дня (от 3 до 38 дней). 5 пациенток из 10 (50%) получают экулизумаб без отмены. Препарат был отменен у 5 пациенток (50%). Рецидив наблюдался в 1 случае (20%), и был купирован после возобновления терапии экулизумабом.

Кумулятивная выживаемость пациенток с а-аГУС составила: 1-месячная – 100%, 1-годичная – 100 % и пятилетняя – 87,5 %. Кумулятивная почечная выживаемость пациенток с а-аГУС составила: 1-месяч-

ная 73%, 1-годичная – 73 % и пятилетняя – 73%. При этом основные потери функции почек приходятся на срок до 1 мес после начала заболевания.

Выводы: Длительное наблюдение пациенток с акушерским аГУС показывает, что острое почечное повреждение, требующее проведения гемодиализа, наблюдается в момент манифестации заболевания более чем у 90% пациенток. При своевременном назначении комплемент-блокирующей терапии обеспечивается удовлетворительная выживаемость пациенток, как и почечная выживаемость.

DOI: 10.28996/2618-9801-2025-4-447-449

Молекулярные изменения подоцитов и париетальных эпителиальных клеток при первичном ФСГС: серия случаев

**Богданова Е.О.¹ (evdokia.bogdanova@gmail.com), Кочоян З.Ш.¹, Семенова Н.Ю.², Сиповский В.Г.¹,
Добронравов В.А.¹**

¹ ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России, Санкт-Петербург

² ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова» Минздрава России, Санкт-Петербург

Molecular alterations of podocytes and parietal epithelial cells in primary FSGS: a case series

Bogdanova E.O.¹ (evdokia.bogdanova@gmail.com), Kochoyan Z.Sh.¹, Semenova N.Yu.², Sipovsky V.G.¹, Dobronravov V.A.¹

¹ Research Institute of Nephrology, Pavlov University, Saint Petersburg

² Research Department of Pathomorphology, Almazov National Medical Research Center, Saint Petersburg

Актуальность проблемы. Высокая частота прогрессирования первичного фокально-сегментарного гломерулосклероза (пФСГС) до терминальной почечной недостаточности в значительной степени обусловлена отсутствием эффективной терапии, направленной на ключевое патогенетическое звено – повреждение и депопуляцию подоцитов. В связи с этим поиск молекулярных детерминант дестабилизации фенотипа подоцитов представляется крайне важным. Ранее мы показали, что снижение экспрессии WT1 (Wilms' Tumor 1) – критического транскрипционного фактора, ответственного за поддержание фенотипической стабильности подоцитов, и повышение экспрессии десмина в клубочке и париетальном эпителии, характеризуют пФСГС.

Цель работы: сравнительная оценка молекулярного фенотипа подоцитов и париетальных эпителиальных клеток (ПЭК) с фокусом на WT1-ассоциированную регуляцию эпителиально-мезенхимальных маркеров и анализ репаративного потенциала ПЭК.

Материалы и методы исследования. Выполнены количественная иммуноморфологическая

оценка и мультиплексное иммунофлуоресцентное окрашивание коры почки для анализа гломерулярной экспрессии: подоцитарных маркеров (WT1, подоцин), эпителиально-мезенхимальных маркеров (Е-кадгерин, цитокератин 8, нестин, десмин, виментин), маркеров пролиферации и миграции ПЭК (Ki67, CD44, PAX8), компонентов ключевых регуляторных и сигнальных путей: ZHX2/3, Notch (Notch1, Jagged1, Hes1), WNT (β-катенин, Dickkopf-1), ERK1/2 MAPK (phospho-ERK1/2) в группах пациентов с морфологически подтвержденными пФСГС ($n=16$) и IgA нефропатией (IgAN, $n=14$) с ХБП 1-3 стадий, и при резекции почки у пациентов без протеинурии ($n=16$). Конфокальная микроскопия выполнена на базе Центра коллективного пользования Института физиологии им. И.П. Павлова РАН (Санкт-Петербург).

Полученные результаты. Случаи пФСГС были клинически представлены нефротическим синдромом (суточная потеря белка (СПБ): 9,3 (3,1-14) г), типичными изменениями при световой микроскопии и ультраструктурном анализе. В группе IgAN протеинурия была менее выраженной (СПБ: 1,2 (0,7-1,6) г).

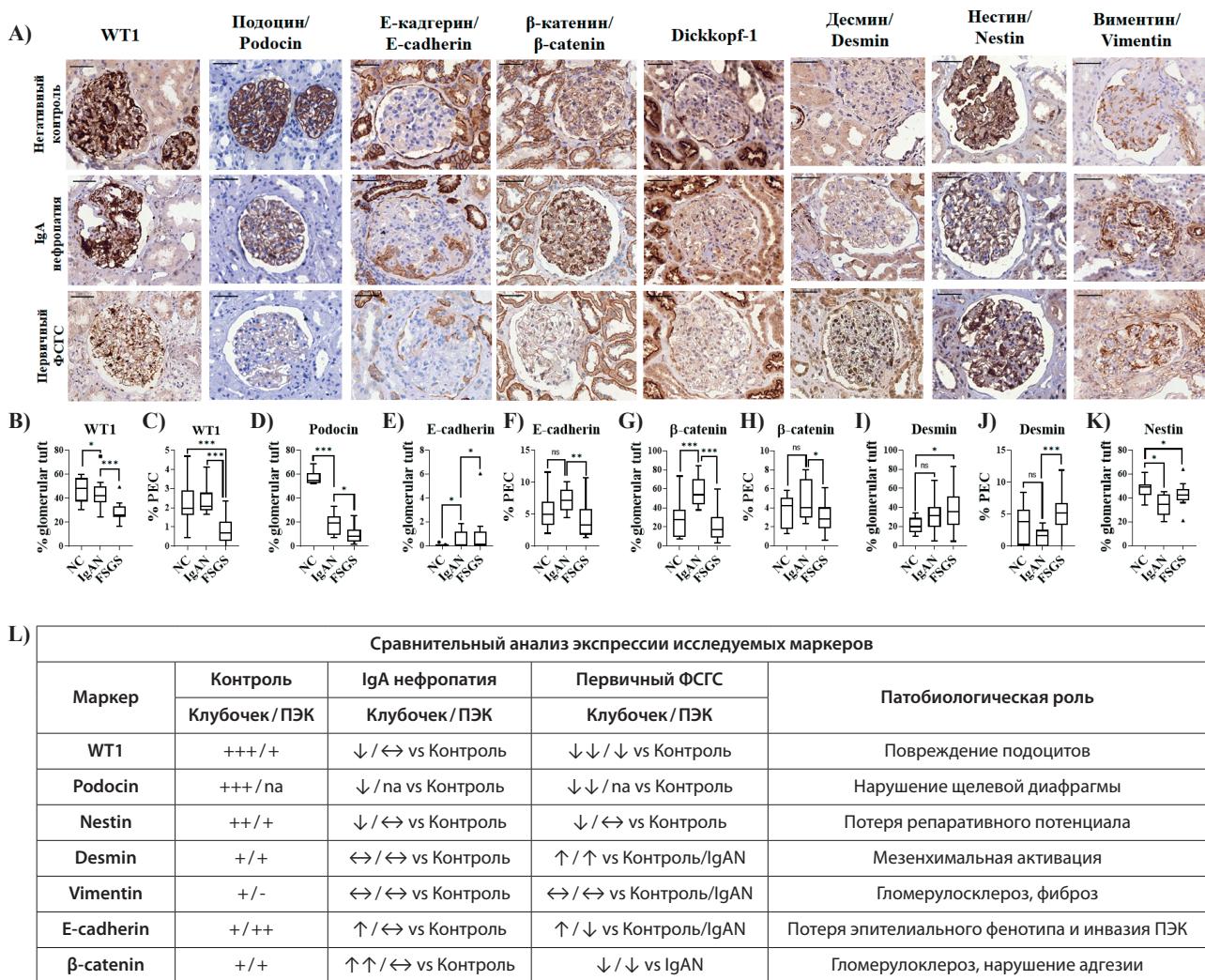


Рис. 1. Иммуноморфологический анализ клубочков в экспериментальной и контрольных группах: (A) Иммуногистохимические паттерны окрашивания ключевых маркеров (масштабная линейка: 50 мкм); (B-K) Количественная морфометрия ИГХ экспрессии маркеров в клубочке и ПЭК (% площади позитивных ПЭК от площади клубочка с капсулой); (L) Сводные данные экспрессии ключевых гистологических маркеров подоцитов и париетальных эпителиальных клеток; Примечание: na, not applicable; % glomerular tuft, % позитивного окрашивания клубочка; %PEC, % позитивно окрашенной капсулы клубочка от суммарной площади клубочка с капсулой Шумлянского-Боумена.

Fig. 1. Immunomorphological analysis of glomeruli in experimental and control groups: (A) Immunohistochemical staining patterns of key markers (scale bar: 50 μ m); (B-K) Quantitative morphometry of IHC marker expression in the glomerulus and PEC (% area of positive PECs relative to the total glomerular area with the capsule); (L) Summary data of expression levels for key histological markers in podocytes and parietal epithelial cells. Note: na, not applicable; % glomerular tuft, percentage of positive staining in the glomerular tuft; %PEC, percentage of positively stained Bowman's capsule area relative to the total glomerular area including Bowman's capsule.

Расчетная скорость клубочковой фильтрации при пФСГС и IgAN не различалась: 85 (53-103) и 76 (52-87) мл/мин/1,73 м² соответственно.

При пФСГС и IgAN выявлен общий паттерн молекулярных изменений подоцитов: снижение WT1, подоцина и нестинина (Рис. 1 А, В, Д, И, К, Л),

При пФСГС снижение WT1 и подоцина более выражены (Рис. 1 В, Д) и сопровождаются ядерным перераспределением транскрипционного фактора ZHX2, активацией канонического пути Notch1 и ERK1/2 МАРК (Рис. 2 А-С), повышенной экспрессией десмина (Рис. 1 А, И) и сниженной экспрессией β-катенина (Рис. 1 А, Г). Различия в экспрессии

β-катенина не связаны с уровнем его ингибитора Dickkopf-1 (Рис. 1 А).

Изменения ПЭК при пФСГС сопровождаются сниженной экспрессией WT1 и Е-кадгерина (Рис. 1 А, С, F), признаками повышенной пролиферативной (Hes1+, Ki67+) и миграционной (CD44+, PAX8+) активности ПЭК (Рис. 2 В, Е-Г) с формированием Е-кадгерин-позитивных участков клубочка (Рис. 1 А).

В объединенной группе гломерулопатий (пФСГС и IgAN) уровень экспрессии WT1 коррелирует с эпителиальными маркерами – β-катенином (клубочек, ПЭК), Е-кадгерином (ПЭК), подоцином (клу-

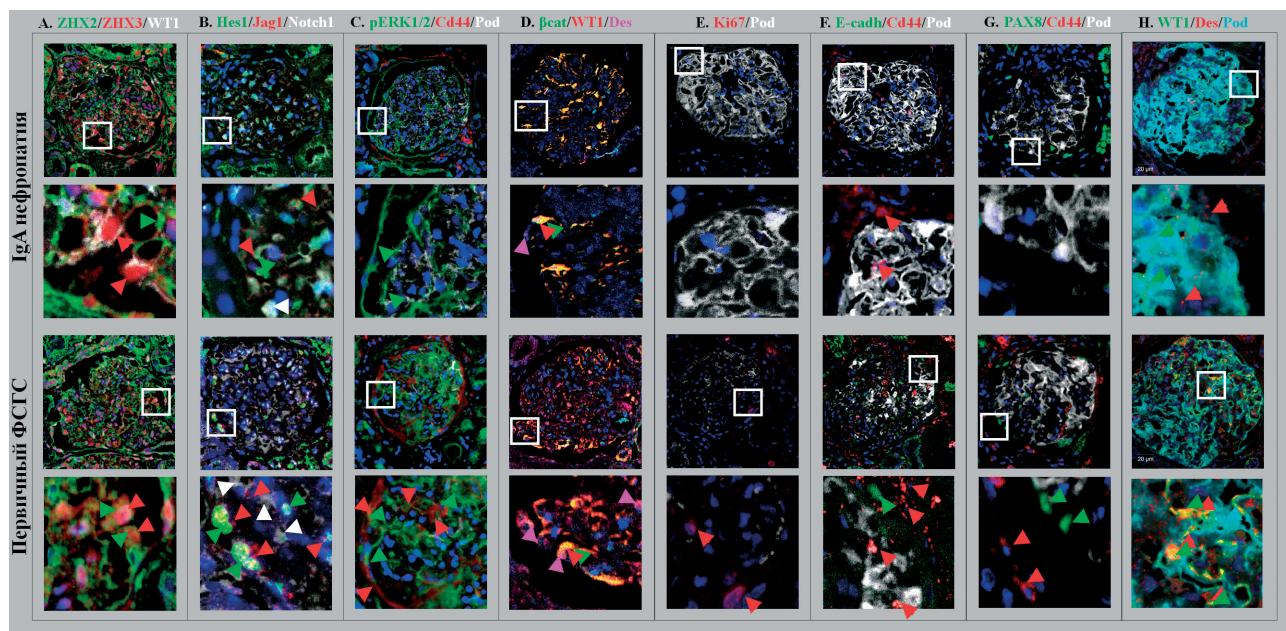


Рис. 2. Мультиплексный иммунофлуоресцентный анализ ко-экспрессии ключевых регуляторных молекул в клубочках при первичном ФСГС

Представлены репрезентативные изображения, иллюстрирующие патологические изменения в подоцитах и париетальных эпителиальных клетках (ПЭК):

- (A) Ко-экспрессия транскрипционных факторов подоцитов WT1 и ZHX2, ZHX3;
- (B) Ко-локализация компонентов сигнального пути Notch: Hes1, Jag1 и Notch1;
- (C) Активация сигнального пути ERK1/2 (phospho-ERK1/2) и его эффектора CD44;
- (D) Экспрессия транскрипционного фактора подоцитов WT1, эпителиального маркера β-катенина и мезенхимального маркера десмина;
- (E) Пролиферативная активность (Ki67) в клетках клубочка;
- (F) Ко-экспрессия эпителиального маркера ПЭК Е-кадгерина и маркера активации ПЭК – CD44;
- (G) Экспрессия маркеров активации ПЭК PAX8 и CD44;
- (H) Сравнительный анализ фенотипа подоцитов: сохраненная экспрессия WT1 и подоцина при IgA-нефропатии и фенотип дедифференцировки (снижение WT1 и подоцина, повышение десмина) при первичном ФСГС;

Примечание: Все изображения получены с использованием мультиплексной иммунофлуоресцентной микроскопии.

Fig. 2. Multiplex immunofluorescence analysis of key regulatory molecule co-expression in glomeruli in primary FSGS

Representative images illustrating pathological alterations in podocytes and parietal epithelial cells (PECs):

- (A) Co-expression of podocyte transcription factors WT1, and ZHX2, ZHX3;
- (B) Co-localization of Notch signaling pathway components: Hes1, Jag1, and Notch1;
- (C) Activation of the ERK1/2 signaling pathway (phospho-ERK1/2) and its effector CD44;
- (D) Expression of the podocyte transcription factor WT1, epithelial marker β-catenin, and mesenchymal marker desmin;
- (E) Proliferative activity (Ki67) in glomerular cells;
- (F) Co-expression of the PEC epithelial marker E-cadherin and PEC activation marker CD44;
- (G) Expression of PEC activation markers PAX8 and CD44;
- (H) Comparative analysis of podocyte phenotype: retained WT1 and podocin expression in IgA nephropathy vs. dedifferentiation phenotype (reduced WT1 and podocin, increased desmin) in primary FSGS.

Нот: All images were acquired using multiplex immunofluorescence microscopy.

бочек) ($r=38-60, p<0,037$) и мезенхимальным маркером – десмином (ПЭК) ($r=-0,44, p=0,008$). В группе пФСГС, WT1 негативно ассоциирован с экспрессией десмина ($r=-0,74, p=0,011$), который при мультиплексном иммунофлуоресцентном окрашивании преимущественно локализован в подоцитах со сниженными WT1 и подоцином (Рис. 2 Н).

Выраженность протеинурии коррелирует со сниженной экспрессией WT1 и подоцина ($r>-0,42, p<0,009$), наличием Е-кадгерин-позитивных участков ($r=0,39, p=0,010$) в клубочке, и сниженным Е-кадгерином в ПЭК ($r=-0,31, p=0,047$).

Заключение. В основе патогенеза первичного ФСГС лежат глубокие молекулярные изменения в подоцитах и париетальных эпителиальных клетках. Ключевыми из них являются дедифференцировка подоцитов с утратой эпителиального и приобретением мезенхимального фенотипа, а также патологическая активация ПЭК с нарушением их reparативного потенциала. Совокупность этих процессов составляет молекулярную основу выраженных структурно-функциональных нарушений клубочка, определяющих тяжесть заболевания и устойчивость к ИСТ.