

С.И. КУДРЯШОВ, М.А. СТЕНИНА, Л.М. КАРЗАКОВА,
И.М. ГРИГОРЬЕВА, О.И. АВТОНОМОВА, М.В. ШЕСТИПАЛОВА

ОСОБЕННОСТИ Т-СИСТЕМЫ ИММУНИТЕТА У БОЛЬНЫХ ГЛОМЕРУЛОНЕФРИТАМИ С НЕФРОТИЧЕСКИМ СИНДРОМОМ

Ключевые слова: гломерулонефрит, нефротический синдром, Т-лимфоциты, Т-регуляторные клетки, субпопуляция Т-лимфоцитов.

Изучение вопросов, касающихся гломерулонефритов с нефротическим синдромом, является одной из актуальных проблем медицины в связи с их распространенностью во всем мире, преимущественно в молодой возрастной группе. Различают первичный (идиопатический) нефротический синдром, встречающийся в 80-90% случаев, и вторичный нефротический синдром, связанный преимущественно с системными аутоиммунными заболеваниями, сахарным диабетом и новообразованиями. Известно, что гломерулонефриты, проявляющиеся нефротическим синдромом (мембранозная нефропатия, фокально-сегментарный гломерулосклероз, нефропатия с минимальными изменениями), являются аутоиммунными заболеваниями. К настоящему времени остаются неизученными иммунологические механизмы патогенеза гломерулонефритов с нефротическим синдромом, связанные с Т-системой адаптивного иммунитета.

Цель исследования – изучить роль Т-системы иммунитета в патогенезе первичного нефротического синдрома на основе исследования иммунорегуляторных, активированных субпопуляций Т-лимфоцитов пациентов с данной патологией.

Материал и методы. В исследование отобрано 136 больных хроническим гломерулонефритом с нефротическим синдромом. Оценка Т-системы иммунитета включала определение фенотипа лимфоцитов иммунорегуляторных субпопуляций Т-клеток (Т-хелперы/индукторы, цитотоксические Т-лимфоциты), различных субпопуляций активированных Т-клеток (активированные Т-лимфоциты; активированные Т-лимфоциты, экспрессирующие CD25 – альфа-цепь рецептора IL-2; активированные цитотоксические Т-лимфоциты, экспрессирующие HLA-DR и CD38) и регуляторных Т-клеток (Трег-клеток).

Результаты исследования. У пациентов обследованной когорты обнаружено увеличение числа Т-лимфоцитов и Т-хелперных клеток, а также активированных Т-лимфоцитов, экспрессирующих антигены HLA-DR. При этом показатели содержания цитотоксических Т-клеток и числа активированных Т-клеток, экспрессирующих рецептор IL-2 – CD25, не отличались от аналогичных показателей у здоровых лиц. Показатели содержания Трег-клеток и активированных цитотоксических Т-лимфоцитов с фенотипом CD3+CD8^{bright}CD38⁺ были снижены. Иммунорегуляторный индекс (Т-хелперы/цитотоксические Т-лимфоциты) был повышен, что обусловлено увеличением числа Т-хелперных клеток на фоне неизменного числа цитотоксических Т-лимфоцитов.

Выводы. Результаты исследования свидетельствуют о том, что основными чертами Т-системы иммунного ответа при первичном нефротическом синдроме являются дисбаланс в соотношении содержания иммунорегуляторных клеток за счет преобладания Т-хелперных клеток и уменьшение числа Трег-клеток.

Изучение вопросов, касающихся гломерулонефритов (ГН) с нефротическим синдромом (НС), является одной из острых проблем медицины в связи с их распространенностью во всем мире, преимущественно в молодой возрастной группе. Ежегодно регистрируется в среднем 3 новых случая НС на 100 000 взрослого населения и 2-7 случаев у детей в возрасте до 18 лет [8]. Различают первичный (идиопатический) НС (пНС), встречающийся в 80–90% случаев, и вторичный НС, связанный преимущественно с системными аутоиммунными заболеваниями, сахарным диабетом и новообразованиями. Основные черты НС – протеинурия выше 3,5 г в сутки, гипоальбуминемия ниже 30 г/л, гиперлипидемия и выраженные отеки [20]. В зависимости от ответа на терапию

стероидами различают стероидчувствительный НС (СЧНС) и стероидрезистентный (СРНС). СРНС приводит к хронической болезни почек (ХБП) и терминальной стадии почечной недостаточности примерно у 50 % пациентов [23]. Хотя не вызывает сомнений, что основным звеном в развитии нефротической протеинурии является повышение проницаемости клубочкового фильтра вследствие повреждения подоцитов, остаются неизученными иммунологические механизмы патогенеза ГН с НС. Показано, что ключевым звеном в иммунопатогенезе пНС является дисбаланс между иммунорегуляторными субпопуляциями Т-лимфоцитов – CD4⁺-клетками (Т-хелперами) и CD8⁺-клетками (цитотоксическими клетками). Установлено, что у большинства детей с пНС наблюдаются уменьшение количества циркулирующих в крови CD4⁺-Т-клеток и увеличение – CD8⁺ – Т-клеток в период рецидива заболевания [11, 16]. Противоположный результат получен А. Kuroki et al. при исследовании группы пациентов с пНС, у которых оказался повышенным индекс CD4⁺-Т-клетки/CD8⁺-Т-клетки [16]. В последние годы получены данные, указывающие на ключевую роль в развитии аутоиммунных заболеваний, к разряду которых относятся ГН с НС, Т-регуляторных клеток (Трег-клеток) субпопуляции Т-хелперных клеток [14]. Известные из литературы данные по изучению Трег-клеток весьма противоречивы. В ряде публикаций сообщалось об уменьшении числа Трег-клеток при пНС [17, 19, 28], в то время как F.C. Fervenza et al. иллюстрируют отсутствие изменений в Трег-клетках [7]. Противоречивость литературных данных по изучению иммунорегуляторных субпопуляций Т-лимфоцитов у больных ГН с НС диктует необходимость исследования субпопуляционного состава Т-лимфоцитов при данной патологии почек. Благодаря значительным достижениям в изучении экспрессии различных дифференцировочных маркеров на лимфоцитах в последние годы удалось охарактеризовать ряд различных активированных субпопуляций Т-лимфоцитов, участвующих в патогенезе различных аутоиммунных заболеваний человека [21]. Однако остается неясным, какова роль иммунорегуляторных и активационных субпопуляций в развитии ГН с НС.

Цель исследования – выявить ключевые иммунологические звенья патогенеза ГН с НС на основе исследования иммунорегуляторных, активированных субпопуляций Т-системы иммунитета.

Материал и методы исследования. В исследование включено 136 больных хроническим ГН с НС. У 91 пациента диагноз был подтвержден данными гистоморфологического исследования нефробиоптата и/или определения в сыворотке крови аутоантител к трансмембранному рецептору фосфолипазы A2 М-типа (анти-PLA2R-антител) в соответствии с рекомендациями Международного руководства KDIGO (от англ. «Kidney Disease: Improving Global Outcomes») в редакции от 2021 г. [13]. Гистоморфологические изменения при пНС очень вариабельны, среди них можно выделить три основных типа, идентифицируемые как мембранозная нефропатия (МНП) [22], фокальный сегментарный гломерулосклероз (ФСГС) [26], нефропатия с минимальными изменениями (НПМИ) [29]. В части случаев обнаруживают при пНС мезангиопролиферативный ГН (МезПГН) [24]. В качестве контрольных использовали показатели 30 практически здоровых лиц.

Оценка Т-системы иммунитета включала определение фенотипа лимфоцитов различной популяционной и субпопуляционной принадлежности: Т-клеток, иммунорегуляторных субпопуляций Т-клеток (Т-хелперы/индукторы, цитотоксические Т-лимфоциты), незрелых клеток, различных субпопуляций активированных Т-клеток (активированные Т-лимфоциты; активированные Т-лимфоциты,

экспрессирующие альфа-цепь рецептора IL-2; активированные цитотоксические Т-лимфоциты, экспрессирующие HLA-DR и CD38) и Трег-клеток. Содержание клеток в крови обозначалось с помощью двух показателей – относительного значения (%) и абсолютного значения (в 1 л). Что касается показателей содержания активированных CD38-позитивных цитотоксических Т-лимфоцитов и Трег-клеток, они рассчитывались в процентах относительно числа цитотоксических Т-лимфоцитов и Т-хелперных клеток соответственно. При фенотипировании клеток использовали панель моноклональных антител (МКА), меченных флюоресцирующими метками. Исследование проводили методом многоцветной проточной цитофлуориметрии на проточном цитометре Cytomics FC 500 MPL (Beckman Coulter, США) с использованием реагентов Beckman Coulter, США.

При статистической обработке результатов исследования использовали пакет статистических программ «Statistica 10.0» (США). Прежде чем начать статистическую обработку в группах исследования, проводили проверку на характер распределения значений показателей с использованием метода Холмогорова–Смирнова. При нормальном (гауссовском) распределении частных изучаемого показателя применяли параметрические методы статистического анализа. Данные представляли в виде средней арифметической величины (M) со среднеквадратичным отклонением (SD): $M \pm SD$. Значения показателей в группах сравнивали с помощью критерия Стьюдента (p). При установлении асимметричного характера распределения совокупности данных прибегали к применению непараметрических методов: данные представляли в виде медианы (Me) с указанием диапазона частных в виде межквартильных значений ($P_{25} - P_{75}$). Значения показателей в группах сравнивали, применяя критерий Манна–Уитни (p_{m-w}). Дихотомические показатели сравнивали по критерию «кси квадрат» для четырехпольных таблиц (p_{χ^2}).

Результаты исследования. В табл. 1 представлены данные по составу исследованной когорты больных и группы контроля.

Таблица 1

Состав включенных в группу исследования больных ГН с НС

Показатель		Больные ГН с НС
Общее число обследованных	n (%)	136 (100)
Возраст, годы, $M \pm SD$	$M \pm SD$	33,2 \pm 6,5
Мужчины	n (%)	91 (67)
Продолжительность заболевания, месяцы	$M \pm SD$	65,4 \pm 19,6
Число рецидивов за последний год	$M \pm SD$	3,3 \pm 1,1
Число пациентов с часто рецидивирующим НС	n (%)	54 (39,7)
Число пациентов с персистирующим течением НС	n (%)	4 (2,9)
Установлен морфологический вариант	n (%)	91 (67)
В том числе МНП	n (%)	62 (68,1)
ФСГС	n (%)	15 (16,5)
МезПГН	n (%)	10 (11,0)
НПМИ	n (%)	4 (4,4)
Умеренный риск нарушения функции почек	n (%)	59 (43,4)
Высокий и очень высокий риски нарушения функции почек	n (%)	77 (56,6)

Средний возраст отобранных в исследование пациентов составил 33,2 \pm 6,5 года. Среди обследованных больных было 91 мужчин (67%) и 45 женщин (33%). У 66,9% диагноз был верифицирован в результате гистоморфологического исследования нефробиоптата и/или определения в сыворотке крови маркера МНП – анти-PLA2R-антител. В результате у 62 пациентов установлена

МНП, у 15 – ФСГС, у 10 МезПГН и у 4 – НПМИ. В соответствии с анамнестическими данными отечный синдром у большинства больных возникал и прогрессировал постепенно: вначале появлялись параорбитальные отеки по утрам, отеки лодыжек по вечерам, по мере развития заболевания отеки распространялись на все туловище и приобретали постоянный характер. У 23 больных были выявлены при физикальном и инструментальном исследовании признаки асцита и гидроторакса. Артериальное давление колебалось у разных пациентов в пределах от 110/65 до 180/120 мм рт. ст., протеинурия от 3,4 до 21 г в сутки, уровень сывороточного альбумина от 15,4 до 32,2 г/л, скорость клубочковой фильтрации расчетным методом по СКД-ЕРІ – от 54 до 95 мл/мин/1,73 м², длительность заболевания – от 13 месяцев до 7 лет. Среди обследованных больных преобладали лица с высоким и очень высоким риском развития почечной недостаточности. В качестве контрольных использовали показатели 30 практически здоровых лиц. Демографические показатели групп больных и контроля были сопоставимы между собой.

При анализе иммунологических показателей крови ориентировались на клеточные дифференцировочные маркеры – CD (от англ. «Cluster of differentiation»). CD3⁺-клетки идентифицировали как Т-лимфоциты, CD3⁺CD4⁺CD45⁺-клетки – Т-хелперы/индукторы, CD3⁺CD8⁺CD45⁺-клетки – цитотоксические Т-лимфоциты, CD4⁺CD8⁺CD45⁺ – незрелые Т-лимфоциты, CD3⁺HLA-DR⁺CD45⁺ – активированные Т-лимфоциты, CD3⁺CD25⁺CD45⁺ – активированные Т-лимфоциты, несущие α-цепь рецептора IL-2, CD8⁺HLA-DR⁺CD45⁺ – активированные цитотоксические Т-лимфоциты, несущие антиген HLA-DR, CD4⁺CD25^{bright}CD127^{neg}CD45⁺ – Treg-клетки, CD3⁺CD8^{bright}CD38⁺ – активированные цитотоксические Т-лимфоциты с выраженной экспрессией CD8 антигена, несущие антиген CD38. Результаты анализа полученных данных выявили ряд особенностей в Т-системе иммунитета у больных ГН, в частности увеличение числа Т-лимфоцитов и Т-хелперных клеток, а также активированных Т-лимфоцитов, экспрессирующих антигены HLA-DR (табл. 2). При этом показатели содержания цитотоксических Т-клеток и числа активированных Т-клеток, экспрессирующих рецептор IL-2 – CD25, не отличались от аналогичных показателей у здоровых лиц. Показатели относительного содержания Treg-клеток и активированных цитотоксических Т-лимфоцитов с фенотипом CD3⁺CD8^{bright}CD38⁺ были снижены. Иммунорегуляторный индекс (Т-хелперы/цитотоксические Т-лимфоциты) был повышен, что было обусловлено увеличением числа Т-хелперных клеток на фоне неизменного числа цитотоксических Т-лимфоцитов.

Таблица 2

Показатели Т-системы иммунитета у больных ГН с НС

Показатель	Здоровые лица (n = 30)	Больные ГН с НС (n = 136)	p _{m-w}
Т-лимфоциты (CD3 ⁺ CD19 ⁺), ×10 ⁹ /л	<u>1,45</u> 0,80–2,2	<u>2,3</u> 1,7–3,2	0,01
Т-лимфоциты (CD3 ⁺ CD19 ⁺), %	<u>69</u> 59–81	<u>78,5</u> 76,0–87,0	0,05
Т-хелперы (CD3 ⁺ CD4 ⁺ CD45 ⁺), ×10 ⁹ /л	<u>0,76</u> 0,51–0,99	<u>1,5</u> 1,1–2,2	0,001
Т-хелперы (CD3 ⁺ CD4 ⁺ CD45 ⁺), %	<u>41</u> 32–50	<u>54</u> 49,0–56,0	0,01
Цитотоксические Т-лимфоциты (CD3 ⁺ CD8 ⁺ CD45 ⁺), ×10 ⁹ /л	<u>0,59</u> 0,29–0,88	<u>0,6</u> 0,5–0,68	NS

Окончание табл. 2

Показатель	Здоровые лица (n = 30)	Больные ГН с НС (n = 136)	p _{m-w}
Цитотоксические Т-лимфоциты (CD3 ⁺ CD8 ⁺ CD45 ⁺), %	<u>24</u> 18–30	<u>20,3</u> 17,0–27,8	NS
Незрелые Т-лимфоциты (CD4 ⁺ CD8 ⁺ CD45 ⁺), %	<u>1</u> 0–2	<u>0,2</u> 0,1–0,34	0,001
Т-хелперы/цитотоксические Т-лимфоциты (CD3 ⁺ CD4 ⁺ /CD3 ⁺ CD8 ⁺)	<u>1,7</u> 1,2–2,3	<u>2,8</u> 1,7–3,5	0,05
HLA-DR ⁺ -активированные Т-лимфоциты (CD3 ⁺ HLA-DR ⁺ CD45 ⁺), ×10 ⁹ /л	<u>0,17</u> 0,025–0,30	<u>0,3</u> 0,2–0,4	0,05
HLA-DR ⁺ -активированные Т-лимфоциты (CD3 ⁺ HLA-DR ⁺ CD45 ⁺), %	<u>5</u> 1,5–10	<u>9,0</u> 7,0–12,3	0,001
CD25 ⁺ -активированные Т-лимфоциты (CD3 ⁺ CD25 ⁺ CD45 ⁺), ×10 ⁹ /л	<u>0,14</u> 0,05–0,30	<u>0,22</u> 0,1–0,3	NS
CD25 ⁺ -активированные Т-лимфоциты (CD3 ⁺ CD25 ⁺ CD45 ⁺), %	<u>6,9</u> 4,0–12	<u>5,9</u> 4,4–7,9	NS
Treg-клетки (CD4 ⁺ CD25 ^{bright} CD127 ^{neg} CD45 ⁺), %	<u>3,5</u> 2,1–5,5	<u>2,80</u> 1,73–2,90	0,01
HLA-DR ⁺ -активированные цитотоксические Т-лимфоциты (CD8 ⁺ HLA-DR ⁺ CD45 ⁺), ×10 ⁹ /л	<u>0,045</u> 0,05–0,085	<u>0,040</u> 0,05–0,09	NS
HLA-DR ⁺ -активированные цитотоксические Т-лимфоциты (CD8 ⁺ HLA-DR ⁺ CD45 ⁺), %	<u>1,9</u> 0,5–3,5	<u>2,60</u> 1,97–5,23	0,001
Активированные цитотоксические Т-лимфоциты (CD3 ⁺ CD8 ^{bright} CD38 ⁺), %	<u>5</u> 0–8	<u>0,89</u> 0,60–1,22	0,001

Примечания: значения показателей представлены в виде дроби, в числителе которой – медиана, в знаменателе – межквартильный размах значений, NS – различие статистически незначимо ($p_{m-w} > 0,05$).

Обсуждение результатов исследования. Анализ частоты встречаемости различных гистоморфологических форм у включенных в исследование больных ГН с НС демонстрирует преобладание МНП. На втором месте по частоте встречаемости ФСГС. По данным литературы, МНП является одной из наиболее распространенных причин НС у взрослых и одной из основных причин терминальной стадии почечной недостаточности [4]. В последние годы частота МНП резко возросла. Ретроспективное исследование медицинских документов 34 630 госпитализированных в различные медицинские учреждения Китая пациентов, которым проводились гистоморфологические исследования нефробиоптатов с 1 января 2009 г. по 31 декабря 2018 г., подтвердило, что частота встречаемости МНП (24,96%) превзошла частоту IgA-нефропатии (24,09%), которая считалась наиболее распространенным вариантом первичного ГН в Китае у взрослых [9]. Наши данные соответствуют литературным данным о преобладании в европейских странах и Китае среди всех гистоморфологических вариантов пНС МНП. Известные из литературы сведения о том, что ГН с НС поражает молодых людей, преимущественно мужского пола, также подтверждается демографическими показателями обследованной нами когорты больных. 39,7% госпитализированных больных имели частые рецидивы НС, что объясняет довольно высокий показатель среднего числа рецидивов в течение года.

Подводя итоги анализа иммунологических показателей у больных ГН, следует отметить, что выявленные изменения свидетельствуют о наличии дисбаланса между основными иммунорегуляторными субпопуляциями Т-лимфоцитов – Т-хелперными клетками и цитотоксическими Т-лимфоцитами за счет увеличения числа первых. A. Kuroki et al. также сообщили о повышении у больных МНП соотношения Т-хелперы/цитотоксические Т-лимфоциты на фоне сохранения

содержания клеток данных субпопуляций на уровнях здоровых лиц [15]. В соответствии с нашими данными, содержание незрелых Т-лимфоцитов было ниже, чем у здоровых лиц, что, видимо, обусловлено активацией Т-лимфоцитов и приобретением активационного маркера – HLA-DR. Известно, что HLA-DR являются антигенами комплекса гистосовместимости человека II класса, степень их экспрессии на поверхности Т-клеток увеличивается на поздних стадиях активации [1]. Оказалось сниженным содержание клеток наиболее активной субпопуляции цитотоксических Т-лимфоцитов, несущих антиген CD38 на фоне высокой плотности экспрессии антигена CD8. Лимфоциты данной субпопуляции являются активированными, пролиферирующими и цитотоксическими транспортными клетками [12]. Снижение их числа относительно здоровых лиц свидетельствует о депрессии Т-клеточной цитотоксичности. Ранее проведенные исследования не выявили существенных изменений в Т-системе иммунитета у взрослых больных ГН с НС [3, 5]. Были описаны изменения лишь в содержании Трег-клеток [19], обладающих способностью подавлять иммунные реакции для обеспечения адекватного баланса реакции иммунной системы на чужеродные антигены и собственные антигены. Основными функциями данных клеток являются блокирование патогенного иммунологического ответа, опосредуемого аутореактивными клетками, установление и поддержание иммунного гомеостаза в тканях. Участие Трег-клеток в этом механизме имеет решающее значение для защиты от аутоиммунных заболеваний. Несмотря на их незначительный процент, Трег-клетки выполняют важную функцию в поддержании иммунной толерантности к аутоантигенам [6, 25]. Ранее сообщалось, что уровни Трег-клеток возвращаются к нормальным уровням в период ремиссии, вызванной лечением стероидами или ритуксимабом [2]. Результаты исследования свидетельствуют о существенном уменьшении числа Трег-клеток при ГН с НС. Трег-клетки регулируют иммунный ответ благодаря способности подавлять активность В-клеток, макрофагов, NK-клеток, цитотоксических Т-лимфоцитов и дендритных клеток либо напрямую [27], либо опосредованно, индуцируя выработку противовоспалительных цитокинов – TGF- β и IL-10 [10].

Итак, полученные данные свидетельствуют об увеличении содержания Т-хелперных клеток и депрессии активации цитотоксических Т-лимфоцитов – основных эффекторных клеток клеточного звена адаптивного иммунитета. Взаиморегулирующие отношения между клеточным и гуморальным механизмами адаптивного иммунитета предполагают активацию гуморального механизма в условиях депрессии клеточной составляющей адаптивного иммунного ответа. Похоже, что обнаруженное нами увеличение числа Т-хелперных клеток у больных пНС обусловлено увеличением и активацией Т-хелперных клеток 2-го типа (Th2), ассоциированных с активностью гуморального иммунитета. Ранее сообщалось о преобладании активности Th2-клеток у больных НС в условиях подавленной ауто толерантности, связанной со снижением содержания и активности Трег-клеток. Увеличение количества Th2-клеток является важной причиной аномальной секреции IgG В-клетками и отложения иммунных комплексов (Ig + антиген) в почках [15]. Активация гуморального звена адаптивного иммунитета обуславливает образование аутоантител, связывающихся с аутоантигенами гломерулярных подоцитов. Образующиеся при этом иммунные комплексы локализуются субэпителиально, активируя систему комплемента, эффекторные компоненты которой оказывают повреждающее действие на подоциты и вызывают повышение проницаемости клубочкового фильтра. Свидетельством участия

аутоиммунных механизмов гуморального типа в развитии ГН с НС может служить обнаружение у 70-90% больных МНП, основным гистоморфологическим вариантом пНС, циркулирующих аутоантител против трансмембранного рецептора 1 фосфолипазы A2 (PLA2R1) или против тромбоспондина, содержащего домен 1 типа 7A (THSD7A) [18]. Другим доказательством значимости гуморальных механизмов в патогенезе ГН с НС являются успешные результаты их лечения ритуксимабом – МКА против CD20 В-лимфоцитов – основных клеток гуморального иммунитета. Данные МКА фиксируются на поверхности В-лимфоцитов, активируют систему комплемента и вызывают разрушение данных клеток по механизму комплементзависимой цитотоксичности [12].

Выводы. Результаты исследования свидетельствуют о том, что основными чертами Т-системы иммунного ответа при ГН с НС являются дисбаланс в соотношении содержания Т-хелперных и цитотоксических клеток и уменьшение числа Трег-клеток. Содержание числа цитотоксических Т-лимфоцитов сопоставимо с таковым у здоровых, а число клеток наиболее активной их субпопуляции – CD3⁺CD8^{bright}CD38⁺ – уменьшено, следовательно, цитотоксические Т-лимфоциты не участвуют в патогенезе ГН с НС. Требуется продолжение исследований для уточнения роли иммунорегуляторных субпопуляций Т-хелперных клеток – Th1-, Th2-, Th17-, Трег-клеток в развитии рефрактерного НС. С этой целью необходимо изучение особенностей цитокинового профиля при пНС с акцентом на цитокины, ассоциированные с активностью измененных при пНС клеточных субпопуляций.

Литература / References

1. Bajnok A., Ivanova M., Rigo J., Jr., Toldi G. The Distribution of Activation Markers and Selectins on Peripheral T Lymphocytes in Preeclampsia. *Mediators Inflamm.*, 2017, vol. 2017, e8045161. DOI: 10.1155/2017/8045161.
2. Boumediene A., Vachin P., Sendeyo K. et al. NEPHRUTIX: A randomized, double-blind, placebo vs. Rituximab-controlled trial assessing T-cell subset changes in Minimal Change Nephrotic Syndrome. *J. Autoimmun.*, 2018, vol. 88, pp. 91–102. DOI: 10.1016/j.jaut.2017.10.006.
3. Campbell R.E., Thurman J.M. The Immune System and Idiopathic Nephrotic Syndrome. *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.*, 2022, vol. 17, pp. 1823–1834. DOI: 10.2215/CJN.07180622.
4. Chen M., Liu J., Xiong Y., Xu G. Treatment of Idiopathic Membranous Nephropathy for Moderate or Severe Proteinuria: A Systematic Review and Network Meta-Analysis. *Int. J. Clin. Pract.*, 2022, vol. 2022, e4996239. DOI: 10.1155/2022/4996239.
5. Colucci M., Oniszczyk J., Vivarelli M., Audard V. B-Cell Dysregulation in Idiopathic Nephrotic Syndrome: What We Know and What We Need to Discover. *Front. Immunol.*, 2022, vol. 13, e823204. DOI: 10.3389/fimmu.2022.823204.
6. Dall'Era M., Pauli M.L., Remedios K. et al. Autoimmunity Centers of Excellence. Adoptive Treg Cell Therapy in a Patient With Systemic Lupus Erythematosus. *Arthritis Rheumatol.*, 2019, vol. 71(3), pp. 431–440. DOI: 10.1002/art.40737.
7. Fervenza F.C., Appel G.B., Barbour S.J. et al. Rituximab or Cyclosporine in the Treatment of Membranous Nephropathy. *N. Engl. J. Med.*, 2019, vol. 381(1), pp. 36–46. DOI: 10.1056/NEJMoa1814427.
8. Go A.S., Tan T.C., Chertow G.M. et al. Primary nephrotic syndrome and risks of ESKD, cardiovascular events, and death: the Kaiser Permanente nephrotic syndrome study. *J. Am. Soc. Nephrol.*, 2021, vol. 32, pp. 2303–2314. DOI: 10.1681/ASN.2020111583.
9. Hu R., Quan S., Wang Y. et al. Spectrum of biopsy proven renal diseases in central China: A 10-year retrospective study based on 34,630 cases. *Sci. Rep.*, 2020, vol. 10, e10994. DOI: 10.1038/s41598-020-67910-w.
10. Jarnicki A.G., Lysaght J., Todryk S., Mills K.H. Suppression of antitumor immunity by IL-10 and TGF-beta-producing T cells infiltrating the growing tumor: influence of tumor environment on the induction of CD4⁺ and CD8⁺ regulatory T cells. *J. Immunol.*, 2006, vol. 177(2), pp. 896–904. DOI: 10.4049/jimmunol.177.2.896.
11. Kemper M.J., Zepf K., Klaassen I. et al. Changes of lymphocyte populations in pediatric steroid-sensitive nephrotic syndrome are more pronounced in remission than in relapse. *Am J. Nephrol.*, 2005, vol. 25(2), pp. 132–137. DOI: 10.1159/000085357.
12. Khandelwal P., Chaturvedi V., Owsley E. et al. CD38^{bright}CD8⁺ T Cells Associated with the Development of Acute GVHD Are Activated, Proliferating, and Cytotoxic Trafficking Cells. *Biol. Blood Marrow Transplant.*, 2020, vol. 26(1), pp. 1–6. DOI: 10.1016/j.bbmt.2019.08.008.

13. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Glomerular Diseases Work Group. KDIGO 2021 Clinical Practice Guideline for the Management of Glomerular Diseases. *Kidney Int.*, 2021, vol. 100(4S), S1–S276. DOI: 10.1016/j.kint.2021.05.021.
14. Kumar P., Saini S., Khan S. et al. Restoring self-tolerance in autoimmune diseases by enhancing regulatory T-cells. *Cell Immunol.*, 2019, vol. 339, pp. 41–49. DOI: 10.1016/j.cellimm.2018.09.008.
15. Kuroki A., Iyoda M., Shibata T., Sugisaki T. Th2 cytokines increase and stimulate B cells to produce IgG4 in idiopathic membranous nephropathy. *Kidney Int.*, 2005, vol. 68(1), pp. 302–310. DOI: 10.1111/j.1523-1755.2005.00415.x.
16. Lama G., Luongo I., Tirino G. et al. T-lymphocyte populations and cytokines in childhood nephrotic syndrome. *Am. J. Kidney Dis.*, 2002, vol. 39(5), pp. 958–965. DOI: 10.1053/ajkd.2002.32769.
17. Ma D.H., Yang X.D., Hua Q.J. et al. Changes and significance of Treg and Th17 in adult patients with primary membranous nephropathy. *Clin. Nephrol.*, 2021, vol. 96(3), pp. 155–164. DOI: 10.5414/CN110333.
18. Motavalli R., Etemadi J., Kahroba H. et al. Immune system-mediated cellular and molecular mechanisms in idiopathic membranous nephropathy pathogenesis and possible therapeutic targets. *Life Sci.*, 2019, vol. 238, e116923. DOI: 10.1016/j.lfs.2019.116923.
19. Motavalli R., Etemadi J., Soltani-Zangbar M.S. et al. Altered Th17/Treg ratio as a possible mechanism in pathogenesis of idiopathic membranous nephropathy. *Cytokine*, 2021, vol. 141, e155452. DOI: 10.1016/j.cyto.2021.155452.
20. Pal A., Kaskel F. History of nephrotic syndrome and evolution of its treatment. *Front. Pediatr.*, 2016, vol. 4, p. 56. DOI: 10.3389/fped.2016.00056.
21. Piedra-Quintero Z.L., Wilson Z., Nava P., Guerau-de-Arellano M. CD38: An Immunomodulatory Molecule in Inflammation and Autoimmunity. *Front. Immunol.*, 2020, vol. 30(11), e597959. DOI: 10.3389/fimmu.2020.597959.
22. Ponticelli C., Praga M., Moroni G. Calcineurin Inhibitors in Membranous Nephropathy. *Kidney Int. Rep.*, 2021, vol. 6(10), pp. 2537–2539. DOI: 10.1016/j.ekir.2021.08.008.
23. Primary nephrotic syndrome in children: Clinical significance of histopathologic variants of minimal change and of diffuse mesangial hypercellularity. A Report of the International Study of Kidney Disease in Children. *Kidney Int.*, 1981, vol. 20, pp. 765–771. DOI: 10.1038/ki.1981.209.
24. Richards N.T., Darby S., Howie A.J. et al. Knowledge of renal histology alters patient management in over 40% of cases. *Nephrol. Dial. Transplant.*, 1994, vol. 9(9), pp. 1255–1259.
25. Sakaguchi S. Taking regulatory T cells into medicine. *J. Exp. Med.*, 2021, vol. 218(6), e20210831. DOI: 10.1084/jem.20210831.
26. Salfi G., Casiraghi F., Remuzzi G. Current understanding of the molecular mechanisms of circulating permeability factor in focal segmental glomerulosclerosis. *Front. Immunol.*, 2023, vol. 14, e1247606. DOI: 10.3389/fimmu.2023.1247606.
27. So L., Obata-Ninomiya K., Hu A. et al. Regulatory T cells suppress CD4+ effector T cell activation by controlling protein synthesis. *J. Exp. Med.*, 2023, vol. 220(3), e20221676. DOI: 10.1084/jem.20221676.
28. Tsuji S., Akagawa S., Akagawa Y. et al. Idiopathic nephrotic syndrome in children: role of regulatory T cells and gut microbiota. *Pediatr. Res.*, 2021, vol. 89(5), pp. 1185–1191. DOI: 10.1038/s41390-020-1022-3.
29. Vivarelli M., Massella L., Ruggiero B., Emma F. Minimal change disease. *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.*, 2017, vol. 12, pp. 332–345. DOI: 10.2215/CJN.05000516.

КУДРЯШОВ СЕРГЕЙ ИГОРЕВИЧ – кандидат медицинских наук, доцент кафедры внутренних болезней, Чувашский государственный университет, Россия, Чебоксары (medicpro21@mail.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2277-9425>).

СТЕНИНА МАРИНА АЛЕКСАНДРОВНА – доктор медицинских наук, профессор кафедры иммунологии, Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова, Россия, Москва (stenina_ma@mail.ru; ORCID: <https://orcid.org/0009-0007-0488-9598>).

КАРЗАКОВА ЛУИЗА МИХАЙЛОВНА – доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой внутренних болезней, Чувашский государственный университет, Россия, Чебоксары (luizak58@mail.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5899-6352>).

АВТОНОМОВА ОЛЬГА ИЛЬИНИЧНА – кандидат медицинских наук, главный врач, Диагностический центр «Фрезениус Нефрокеа», Россия, Новочебоксарск (olga-aoi@yandex.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9259-2661>).

ГРИГОРЬЕВА ИРИНА МИХАЙЛОВНА – врач-нефролог нефрологического отделения, Республиканская клиническая больница, Россия, Чебоксары (sim003@yandex.ru; ORCID: <https://orcid.org/0009-0002-3512-5295>).

ШЕСТИПАЛОВА МАРИЯ ВЛАДИМИРОВНА – заведующая лабораторией, Централизованная диагностическая лаборатория «Гемохелп» (ООО «АВК-Мед»), Россия, Нижний Новгород (zavlab@gemohelp.ru; ORCID: <https://orcid.org/0009-0004-5508-4069>).

Sergey I. KUDRYASHOV, Marina A. STENINA, Luisa M. KARZAKOVA,
Olga I. AUTONOMOVA, Irina M. GRIGORIEVA, Maria V. SHESTIPALOVA

FEATURES OF THE T-IMMUNE SYSTEM IN PATIENTS WITH GLOMERULONEPHRITISES WITH NEPHROTIC SYNDROME

Key words: glomerulonephritis, nephrotic syndrome, T-lymphocytes, T-regulatory cells, T-cell subset.

The study of issues related to glomerulonephritises with nephrotic syndrome is one of the urgent problems of medicine due to their prevalence worldwide, mainly in the young age group. Medical workers distinguish primary (idiopathic) nephrotic syndrome, which occurs in 80–90% of cases, and secondary nephrotic syndrome, mainly associated with systemic autoimmune diseases, diabetes mellitus and neoplasms. Glomerulonephritises, manifested by nephrotic syndrome (membranous nephropathy, focal segmental glomerulosclerosis, nephropathy with minimal changes), are known to be autoimmune diseases. To date, the immunological mechanisms of the pathogenesis of glomerulonephritises with nephrotic syndrome associated with the T-system of adaptive immunity remain unexplored.

The aim of the study was to study the role of the T-immune system in the pathogenesis of primary nephrotic syndrome based on the study of immunoregulatory, activated T-cell subsets in patients with this pathology.

Material and methods. 136 patients with chronic glomerulonephritis with nephrotic syndrome were selected for the study. The assessment of the T-immune system included determination of the lymphocyte phenotype of immunoregulatory T-cell subsets (T-helper/inducers, cytotoxic T-lymphocytes), various subpopulations of activated T-cells (activated T-lymphocytes; activated T-lymphocytes expressing CD25–alpha chain of IL-2 receptor; activated cytotoxic T-lymphocytes expressing HLA-DR and CD38) and regulatory T-cells (Treg cells).

Study results. In the patients of the examined cohort, an increase in the number of T-lymphocytes and T-helper cells, as well as activated T-lymphocytes expressing HLA-DR antigens, was found. At this, the content of cytotoxic T-cells and the number of activated T-cells expressing the IL-2 – CD25 receptor did not differ from similar indicators in healthy individuals. The levels of Treg cells and activated cytotoxic T-lymphocytes with the CD3+CD8brightCD38+ phenotype were reduced. The immunoregulatory index (T-helpers/cytotoxic T-lymphocytes) was increased, due to an increase in the number of T-helper cells against the background of an unchanged number of cytotoxic T-lymphocytes.

Conclusions. The results of the study indicate that the main features of the T-system of the immune response in primary nephrotic syndrome are imbalance in the ratio of the content of immunoregulatory cells due to predominance of T-helper cells and a decrease in the number of Treg cells.

SERGEY I. KUDRYASHOV – Candidate of Medical Sciences, Associate Professor, Department of Internal Diseases, Chuvash State University, Russia, Cheboksary (medicpro21@mail.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2277-9425>).

MARINA A. STENINA – Doctor of Medical Sciences, Professor, Department of Immunology, N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Russia, Moscow (stenina_ma@mail.ru; ORCID: <https://orcid.org/0009-0007-0488-9598>).

LUISA M. KARZAKOVA – Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of Internal Diseases Department, Chuvash State University, Russia, Cheboksary (luizak58@mail.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5899-6352>).

OLGA I. AUTONOMOVA – Candidate of Medical Sciences, Chief Physician, Fresenius Nephroke Dialysis Center, Russia, Novocheboksarsk (olga-aoi@yandex.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9259-2661>).

IRINA M. GRIGORIEVA – Nephrologist, Nephrological Department, Republican Clinical Hospital, Russia, Cheboksary (sim003@yandex.ru; ORCID: <https://orcid.org/0009-0002-3512-5295>).

MARIA V. SHESTIPALOVA – Head of the Laboratory, Centralized Diagnostic Laboratory «Hemohelp» («ABK-Med»), Russia, Nizhny Novgorod (zavlab@gemohelp.ru; ORCID: <https://orcid.org/0009-0004-5508-4069>).

Формат цитирования: Кудряшов С.И., Стенина М.А., Карзакова Л.М., Григорьева И.М., Автономова О.И., Шестипалова М.В. Особенности Т-системы иммунитета у больных гломерулонефритами с нефротическим синдромом [Электронный ресурс] // Acta medica Eurasica. – 2024. – № 1. – С. 10–18. – URL: <http://acta-medica-eurasica.ru/single/2024/1/2>. DOI: 10.47026/2413-4864-2024-1-10-18.