

Современные представления о патогенезе IgA нефропатии

М.Л. Зубкин^{1,2,3}, Д.А. Солдатов³, Н.Ф. Фролова³, В.И. Червинко^{1,2,3}, Е.В. Крюков⁴

¹ Федеральное бюджетное учреждение науки «Московский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии имени Г.Н. Габричевского» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, улица адмирала Макарова, д. 10, 125212, Москва, Российская Федерация

² Филиал федерального государственного бюджетного военного образовательного учреждения высшего образования «Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова» Министерства обороны Российской Федерации, ул. Малая Черкизовская, д. 7, 107392, Москва, Российская Федерация

³ Государственное бюджетное учреждение здравоохранения города Москвы «Городская клиническая больница № 52 Департамента здравоохранения г. Москвы», Московский городской научно-практический центр нефрологии и патологии трансплантированной почки, ул. Пехотная, д. 3, 123182, Москва, Российская Федерация

⁴ Федеральное государственного бюджетного военного образовательное учреждение высшего образования «Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова» Министерства обороны Российской Федерации, улица Академика Лебедева, д. 6, 194044, Санкт-Петербург, Российская Федерация

Для цитирования: Зубкин М.Л., Солдатов Д.А., Фролова Н.Ф. и соавт. Современные представления о патогенезе IgA нефропатии. Нефрология и диализ. 2024. 26(1):35-54. doi: 10.28996/2618-9801-2024-1-35-54

Current concepts of the pathogenesis IgA nephropathy

M.L. Zubkin^{1,2,3}, D.A. Soldatov³, N.F. Frolova³, V.I. Chervinko^{1,2,3}, E.V. Kryukov⁴

¹ G.N. Gabrichevsky Research Institute for Epidemiology and Microbiology, 125212, 10 admiral Makarov str., Moscow, Russian Federation

² Branch of the S.M. Kirov Military Medical Academy, 7 Malaya Cherkizovskaya str., 107392, Moscow, Russian Federation

³ Moscow City Hospital No. 52, Moscow City Clinical and Scientific Center of Nephrology and Kidney Transplant Pathology, 3, Pekhotnaya str., 123182, Moscow, Russian Federation

⁴ S.M. Kirov Military Medical Academy, 6, Akademika Lebedeva str., 194044, St. Petersburg, Russian Federation

For citation: Zubkin M.L., Soldatov D.A., Frolova N.F. et al. Current concepts of the pathogenesis IgA nephropathy. Nephrology and Dialysis. 2024. 26(1):35-54. doi: 10.28996/2618-9801-2024-1-35-54

Ключевые слова: IgA нефропатия, галактозо-дефицитный IgA1, иммунные комплексы, триггеры

Резюме

Введение: иммуноглобулин А нефропатия является самым распространенным в мире и в России первичным хроническим гломерулонефритом и одной из наиболее значимых причин развития терминальной стадии хронической болезни почек, требующей применения заместительной почечной терапии. Заболевание дебютирует у людей преимущественно молодого и трудоспособного возраста (от 20 до 40 лет), что определяет его социальную значимость. Также известно о высокой частоте ре-

Адрес для переписки: Зубкин Михаил Леонидович

e-mail: m-zubkin@yandex.ru

Corresponding author: Mikhail L. Zubkin

e-mail: m-zubkin@yandex.ru

<https://orcid.org/0000-0001-5271-1902>

цидивов IgA нефропатии после трансплантации донорской почки. Спектр клинических проявлений и морфологической картины заболевания чрезвычайно разнообразен, варьируя от изолированного мочевого синдрома (асимптоматическая микрогематурия/протеинурия) до нефритической активности, нефротического синдрома и даже быстро прогрессирующего гломерулонефрита.

Цель настоящего обзора представить современный взгляд на патогенез IgA нефропатии.

Основные сведения: в настоящее время сформировалось принципиальное понимание природы этого заболевания, а также появились отдельные данные о более тонких механизмах его развития. Стало очевидным, что IgA нефропатия является аутоиммунной болезнью, в основе которой лежит образование иммунных комплексов (ИК). В роли аутоантигена выступает галактозо-дефицитный IgA1 (Gd-IgA1), образующийся в результате ослабленного гликозилирования отдельных участков шарнирной области тяжелых цепей этого иммуноглобулина. Его продукция осуществляется клетками MALT-системы (mucosa-associated lymphoid tissue), а именно лимфоидной ткани миндалин ротоглотки NALT (nasal-associated lymphoid tissue) и дистального отдела тонкого кишечника GALT (gut-associated lymphoid tissue). Однако в последние годы значительную роль в патогенезе IgA нефропатии отводят так называемой оси «кишечник-почка». ИК, связываясь с особыми рецепторами, расположенными на мезангиоцитах почечного клубочка, запускают процесс его повреждения. В представленном научном обзоре приводится информация о структуре и продукции IgA как в норме, так и в условиях, способствующих развитию патологии. Рассматриваются триггеры недогликозилирования IgA1, в частности, роль хронических заболеваний носоглотки и кишечника, значение состояния микробиоты этих отделов желудочно-кишечного тракта и пищевых антигенов. Новые данные о патогенезе IgA нефропатии лежат в основе разрабатываемых и уже апробируемых методов лечения заболевания и поэтому могут представлять интерес для клиницистов. Например, крупное международное многоцентровое рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое клиническое исследование NefigArd продемонстрировало эффективность глюкокортикоидного препарата (будесонид/Nefecon) с таргетным высвобождением в дистальном отделе тонкого кишечника при существенно меньшей частоте нежелательных явлений, свойственных системным кортикостероидам.

Abstract

Introduction: immunoglobulin A (IgA) nephropathy is the most common primary chronic glomerulonephritis worldwide and in Russia. IgA nephropathy is one of the most significant causes of the development of end-stage chronic kidney disease, which requires renal replacement therapy. The disease occurs in people of predominantly young and working age (from 20 to 40 years), which determines its social significance. A high rate of relapse of IgA nephropathy after donor kidney transplantation was reported. The spectrum of clinical manifestations and morphological picture of the disease is diverse, ranging from isolated urinary syndrome (asymptomatic microhematuria/proteinuria) to nephritic activity, nephrotic syndrome, and even rapidly progressive glomerulonephritis.

The review aimed to present current view on the pathogenesis of IgA nephropathy

Main information: at present, a fundamental understanding of the nature of this disease has been formed, and some data have appeared on the more subtle mechanisms of its development. It has become obvious that IgA nephropathy is an autoimmune disease based on the immune complexes (IC) formation. Galactose-deficient IgA1 (Gd-IgA1) acts as an autoantigen and is formed as a result of underglycosylation in the hinge region of this immunoglobulin heavy chains. Its production is carried out by cells of the mucosa-associated lymphoid tissue, namely nasal-associated lymphoid tissue (NALT) and gut-associated lymphoid tissue (GALT). However, in recent years, the so-called “gut-kidney” axis has played a significant role in the pathogenesis of IgA nephropathy. IC, binding to special receptors located on the mesangiocytes of the renal glomerulus, trigger the process of its damage. The presented scientific review provides information on the structure and production of IgA both under normal and contributing to pathology conditions. The study examines the triggers of IgA1 underglycosylation, in particular, chronic nasopharynx and intestines diseases, the heterogeneity of the microbiota of these parts of the gastrointestinal tract, and food antigens. New data on the pathogenesis of IgA nephropathy underlie the developed and already tested methods of treating the disease and therefore may be of interest to clinicians. For example, a large international multi-center, randomized, double-blind, placebo-controlled NefigArd trial has demonstrated the effectiveness of a glucocorticoid drug (budesonide/Nefecon) with a targeted release in the ileum with a significantly lower incidence of adverse events in comparison to systemic corticosteroids.

Key words: IgA nephropathy, galactose-deficient IgA1, immune complexes, triggers

Иммуноглобулин А (IgA) нефропатия (IgАН) является наиболее распространенным в мире первичным гломерулонефритом, поражающим преимущественно молодых людей в возрасте от 20 до 40 лет [1]. Наблюдаются отчетливые географические различия в превалентности заболевания. Наиболее широко оно распространено в Азии. В Китае на долю IgАН приходится 45-58% случаев первичного гломерулонефрита, в Японии – 47%, в Корее – 28%, в Сингапуре – 45%. В европейских странах частота выявления болезни колеблется в пределах 10-35% [1]. Причем, если в Европе IgАН чаще болеют мужчины (соотношение с женщинами составляет 3:1), то в Китае оно близко к 1:1 [2]. Заболевание отличается разнообразием клинических проявлений: от бессимптомной минимальной протеинурии с микрогематурией (иногда с синфарингитной макрогематурией) у большей части пациентов до развития нефротического синдрома или быстро прогрессирующего течения в значительно меньшем числе случаев. У 20-40% больных IgАН в течение 10-20 лет после начала может развиться почечная недостаточность [3].

Структура и продукция иммуноглобулина А

Концентрация IgA в сыворотке крови составляет в норме около 2-3 мг/мл, уступая по этому показателю только IgG [4]. Однако в секрете слизистых оболочек именно IgA представлен наиболее широко и наряду со слизью, содержащей муцин и другие протективные белки, играет важнейшую роль в обеспечении их защиты. Циркулирующие в кровотоке IgA, главным образом, являются мономерами (mIgA), происходящими из плазматических клеток костного мозга, тогда как в секрете слизистых они продуцируются преимущественно в виде димеров, состоящих из двух мономеров, связанных соединительной цепью J (рис. 1) [5, 6].

В организме человека IgA представлены двумя подклассами – IgA1 и IgA2, которые отличаются наличием особой вставки в шарнирной области молекулы IgA1, представленной последовательностью из 13 аминокислот. Эта вставка состоит из пролина, серина и треонина, которые через O-связь соединены с молекулой N-ацетилгалактозамина и другими гликанами – галактозой и сиаловой кислотой (рис. 2). Установлено, что присоединение галактозы к молекуле N-ацетилгалактозамина (гликозилирование IgA1) катализируется ферментом гликопротеин-N-ацетилгалактозамин-1,3-бета-галактозилтрансфераза1 (также известном как C1GalT1), для которого требуется специфический шаперон Cosmc [4, 7].

К галактозе посредством фермента сиалилтрансфераза присоединена молекула сиаловой кислоты. Это может происходить в двух конфигурациях – чаще через связь $\alpha 2,3$ или реже через связь $\alpha 2,6$ [7, 8].

Установлено, что в кровотоке преимущественно присутствует изотип IgA1 (89% от общего количества IgA) и почти в 87% он бывает представлен в форме достаточно гликозилированного мономера [4, 9, 10]. Остальная часть циркулирующего IgA1 в основном является слабо O-галактозилированным димером [11]. Наоборот, в секрете всех слизистых оболочек преобладают полимерные варианты IgA (pIgA) и практически всюду также чаще определяется подкласс IgA1 по сравнению с IgA2. Эти различия наиболее заметны в слизистых оболочках носа (соотношение подклассов составляет соответственно 95% и 5%). В остальных участках доля IgA2, по-прежнему, уступает IgA1, хотя и возрастает по сравнению с сывороткой. Их соотношение в слизистой тонкой кишке уже – 70% к 30%, в бронхах – 67% к 33%, в слюне – 63% к 37%. Только в толстом кишечнике состав IgA меняется в сторону приоритета IgA2 над IgA1: соответственно 65% и 35%. Возможно, это обусловлено большей контаминацией толстого кишечника и более высокой устойчивостью молекул IgA2 к воздействию бактериальных протеолитических ферментов [4].

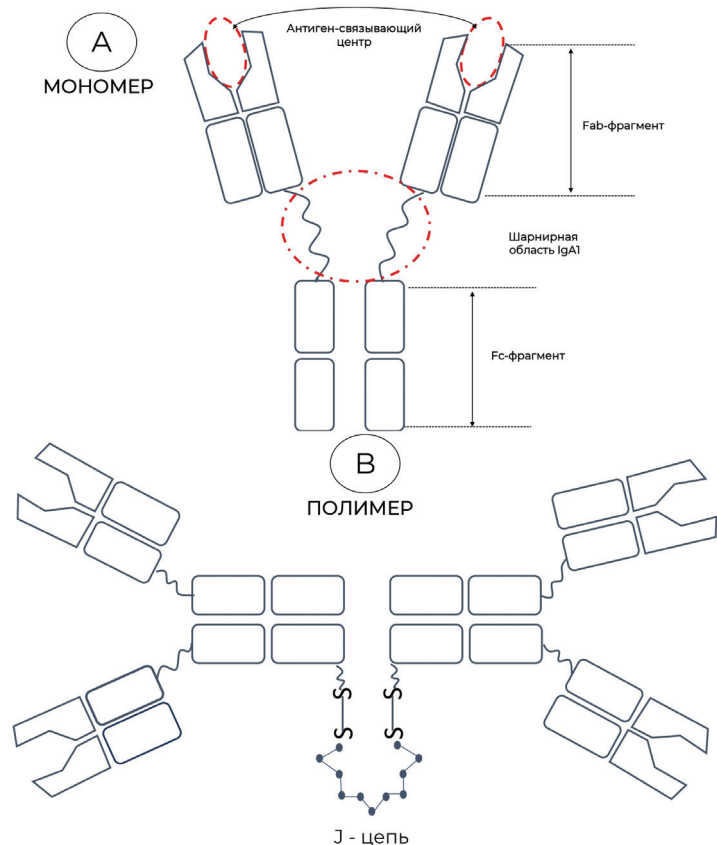


Рис. 1. Строение мономерного и полимерного IgA

Fig. 1. Structure of monomer and polymer IgA

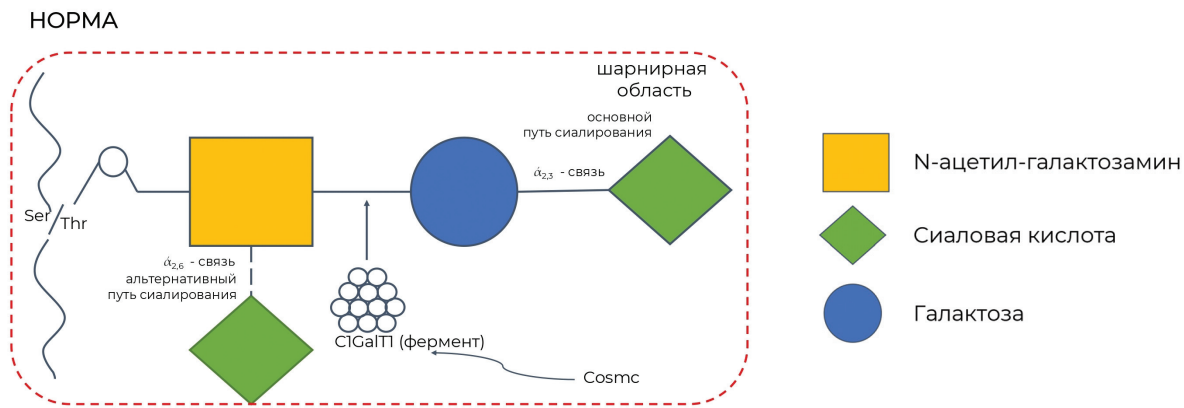


Рис. 2. Механизм нормального гликозилирования IgA1

Ser – серин; Thr – треонин; C1GalT1 – фермент гликопротеин-N-ацетилгалактозамин-1,3-бета-галактозилтрансфераза1; Cosmc – шаперон, специфический для C1GalT1

Fig. 2. Mechanism of normal glycosylation IgA1

Ser – serine; Thr – threonine; C1GalT1 – the enzyme core 1 β 1,3-galactosyltransferase; Cosmc – core-1- β 3-Gal-T Specific Molecular Chaperone

Несмотря на то, что концентрация IgA в крови сильно уступает IgG, его продукция в организме в несколько раз более интенсивная, чем всех иммуноглобулинов вместе взятых [7]. Это связано не только с тем, что основная часть IgA присутствует в слизистых оболочках, но и с потребностью его постоянного восполнения из-за относительно короткого периода выведения (продолжительность полу-жизни составляет около 4-5 дней). Ферментативное расщепление IgA происходит в гепатоцитах, к рецепторам которых молекула IgA фиксируется через терминальный остаток галактозы или N-ацетилгалактозамина [12, 13].

Известно, что основная функция мономера IgA1 в циркуляции заключается в противодействии развитию воспаления и аутоиммунных реакций в организме посредством подавления активации системы комплемента, фагоцитоза, хемотаксиса и антитело-зависимой цитотоксичности [14-17]. По крайней мере, частично супрессорный эффект мономерного IgA1 опосредован связью с его Fc-рецептором – молекулой CD89 [18]. CD89 (или Fc α RI), продуцируемый клетками миелоидного ряда, представляет собой трансмембранный белок, состоящий из двух внеклеточных доменов, трансмембранного участка и внутрицитоплазматического хвоста [6]. Растворимая внеклеточная часть CD89 может образовывать комплекс с IgA1, и именно супрессорные сигналы CD89, доставляемые сывороточным мономером IgA (mIgA), оказывают противовоспалительный эффект [19]. Косвенным подтверждением ингибирующей роли mIgA является более высокая частота воспалительных и аутоиммунных заболеваний у пациентов с его селективным дефицитом [20, 21].

Впоследствии было показано, что CD89 выполняет разнонаправленные функции. Эта молекула обладает способностью переключать отдельные звенья

иммунной системы, направляя сигналы не только для подавления, но и для стимуляции иммунного ответа [22].

В отличие от мономеров циркулирующие в кровотоке pIgA участвуют в иммунном ответе, вызывая активацию эозинофилов, нейтрофилов, моноцитов и макрофагов, высвобождение цитокинов, стимуляцию фагоцитоза, а также антитело-зависимую клеточную цитотоксичность [23]. Установлено, что их уровень повышается при широком спектре патологических состояний – инфекциях, ревматоидном артрите и других заболеваниях суставов, воспалительных заболеваниях кишечника, некоторых аутоиммунных болезнях, в т.ч. при IgA-нефропатии.

Важную роль в защите организма от инфекции играет продуцируемый в слизистых оболочках секреторный IgA (sIgA). Его продукция осуществляется клетками т.н. MALT-системы (mucosa-associated lymphoid tissue – лимфоидная ткань, ассоциированная со слизистыми оболочками). Последняя представлена лимфоидной тканью миндалин носоглотки (кольцо Вальдейера) т.н. NALT (nasal-associated lymphoid tissue), лимфоидной тканью бронхов – BALT (bronchus-associated lymphoid tissue), а также лимфоидными структурами кишечника, включающими в себя пейеровы бляшки и лимфоидные фолликулы – GALT (gut-associated lymphoid tissue). Иммунная система слизистых имеет индуктивные и эффекторные зоны. В индуктивных сайтах MALT-системы наивные В-клетки подвергаются воздействию антигенов (Ag). В эффекторных сайтах продуцируются IgA соответствующими секретирующими плазматическими клетками.

В патогенезе IgA-Н первостепенное значение имеют NALT и GALT. Миндалины носоглотки, локализуясь в начальной части верхних дыхательных путей, защищают их от проникновения патогенных

микроорганизмов. Поверхностный эпителий слизистых оболочек, повторяя контуры фолликулов и образуя крипты, проникает глубоко в миндалины до шести раз, увеличивая площадь их поверхности. В самой глубокой части крипты создается лимфо-эпителиальный симбиоз между эпителиальными клетками и паренхимой миндалин. Именно здесь наблюдается гиперэкспрессия антиген представляющих клеток, в роли которых выступают дендритные клетки и В-клетки памяти. Активированные В-клетки дифференцируются в иммунобласты и продуцируют антитела путем соматической гипермутации, т.е. переключения на продукцию IgA [24].

Поскольку слизистая оболочка кишечника является наибольшей по площади в организме, образуя поверхность, составляющую в сумме 230-300 м², именно кишечник является органом в наибольшей мере ответственным за образование sIgA. Взаимодействие В-клеток слизистых оболочек кишечника с антигеном Ag происходит в подэпителиальном пространстве (*lamina propria*) при участии антиген представляющих клеток (АПК). Важную роль в проникновении Ag в слизистую играют особые микроскладчатые так называемые М-клетки, расположенные между энтероцитами над пейеровыми бляшками или лимфоидными фолликулами. Растворимые Ag могут также транспортироваться трансцеллюлярно. Установлено, что некоторые макрофаги из подэпителиального пространства формируют отростки, которые проникают между энтероцитами и соприкасаются с содержимым просвета кишечника. Неустановленным пока образом эти макрофаги передают захваченные из внешней среды Ag дендритным клеткам [25]. Важно отметить, что каким бы путем ни произошло попадание Ag

в подслизистое пространство, там они поглощаются дендритными клетками для процессинга и презентации эпитопов В-лимфоцитам (рис. 3). Последующая активация В-клеток возможна в двух вариантах: с участием Т-клеточно-зависимого механизма или без участия Т-лимфоцитов (CD4). При задействовании Т-клеточно-зависимого механизма активированные Т-клетки хелперы стимулируют В-клетки с помощью лиганда цитокина CD40 (CD40L), связанного с Т-клеточной мембраной, а также цитокинов таких, как трансформирующий фактор роста (TGF- β), IL-6 и IL-10 [26]. В случае индукции В-клеток без привлечения Т-лимфоцитов стимулирующее воздействие на них оказывают продуцируемые дендритными и эпителиальными клетками фактор активации В-лимфоцитов (BAFF), лиганд, стимулирующий пролиферацию лимфоцитов (APRIL) и IL-10 [27]. Предполагается, что в этом процессе также принимают участие IL-6 и TGF- β [28]. В результате происходит переключение продукции класса антител с других изотипов на изотип IgA [25, 29].

Отличительной чертой лимфоидной ткани слизистых оболочек является наличие в них только эфферентных лимфатических сосудов в отсутствие афферентных сосудов. Активированные под воздействием антигенов В-клетки попадают в регионарные (к примеру, мезентериальные) лимфатические узлы по эфферентным лимфатическим сосудам, где происходит процесс их созревания и трансформации в плазматические клетки. Поскольку афферентные лимфатические сосуды в слизистых оболочках отсутствуют В-клетки транспортируются в эффекторную зону лимфоидной ткани слизистых через систему кровообращения. Важную роль в доставке этих клеток к слизистой оболочке (например, ки-

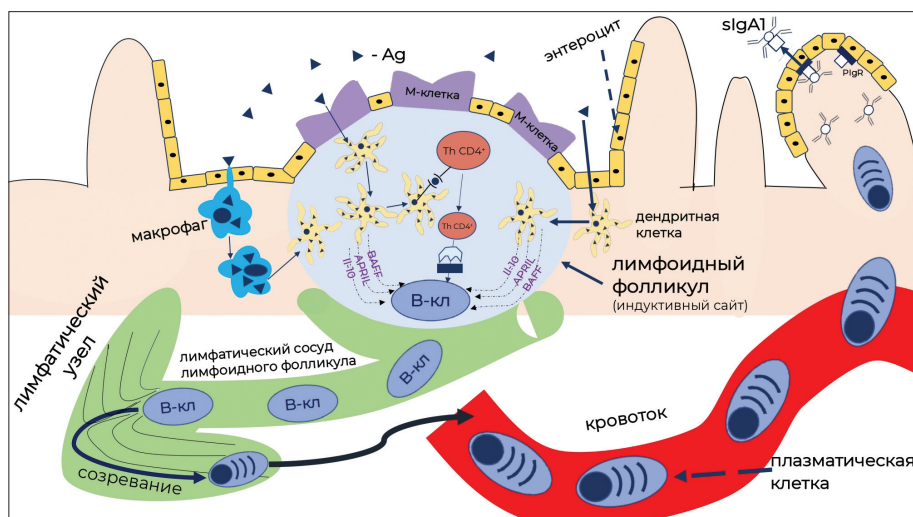


Рис. 3 Механизм нормальной продукции IgA1

Ag – антиген; sIgA1 – секреторный IgA1; plgR – полимерный рецептор Ig; Th CD4+ – Т-хелпер

Fig. 3. Mechanism of normal production of IgA1

Ag – antigen; sIgA1 – secretory IgA1; plgR – the polymeric immunoglobulin receptor; Th CD4+ – T-helper

печника) выполняют т.н. хоуминг-рецепторы, обеспечивающие самонаведение плазматических клеток в соответствующие локусы. В эффекторной зоне плазматические клетки синтезируют IgA [25], которые транспортируются на поверхность слизистой оболочки через эпителиальные клетки с помощью полимерного рецептора Ig (pIgR), экспрессируемого на базолатеральной мембране энтероцита [30]. IgA, связанные с pIgR в везикулах, достигнув апикальной поверхности, подвергаются протеолитическому расщеплению. В результате внеклеточный домен pIgR отсоединяется, а IgA в связке с его оставшейся частью (секреторный компонент – Sc) высвобождаются в виде более устойчивого к содержимому просвета кишечника sIgA [31]. sIgA способны связывать пищевые Ag и микроорганизмы в иммунные комплексы, которые выводятся через кишечник или «патрулируют» антигены через слизистую в систему воротной вены, где в последующем они элиминируются гепатобилиарным путём [25, 32].

Как было указано выше, первичная стимуляция наивных В-клеток происходит с участием или без участия CD4-клеток. Считается, что продуцируемые зависимым от Т-клеток путем антитела класса IgA обладают высокой аффинностью и способны защищать поверхность слизистой оболочки кишечника от инвазии патогенными микроорганизмами. В случае индукции В-клеток посредством Т-клеточно-независимого механизма образуются низкоаффинные IgA-антитела, роль которых сводится к ограничению распространения комменсальных бактерий в просвете кишечника [33, 34].

Факторы патогенеза IgA-нефропатии

В качестве отдельной формы хронического гломерулонефрита IgA-нефропатия была впервые описана 55 лет назад в 1968 году и определялась как первичный хронический мезангиальный пролиферативный нефрит с преимущественным отложением в почечных клубочках IgA [35]. Его продукция оказалась наиболее важным фактором, определяющим развитие заболевания [36, 37]. Однако подтверждением существенно более сложного механизма возникновения болезни стало обнаружение и публикация следующих фактов. Так, например, депозиты IgA были выявлены в мезангии почечных клубочков при аутопсии почти 5% людей, не имеющих при жизни признаков патологии почек и умерших не в результате недостаточности органной недостаточности [38, 39]. Также у реципиентов почечного трансплантата, которым была пересажена донорская почка от больного IgАН, со временем из клубочков исчезали мезангиальные отложения IgA [40, 41].

Позже стало понятно, что развитие IgАН связано с образованием IgA-содержащих иммунных комплексов [42, 43]. В настоящее время приоритетной версией патогенеза IgАН является гипотеза «не-

скольких ударов», хотя и она не может в полной мере объяснить некоторые клинические, патологические и эпидемиологические особенности болезни [28]. Считается, что в условиях избыточной антигенной стимуляции значительно усиливается продукция галактозо-дефицитных IgA1, приобретающих при этом свойства аутоантигена («первый удар»). В ответ на это происходит образование антител чаще класса IgG («второй удар»), которые участвуют в формировании иммунных комплексов (ИК) со слабогликозилированным IgA1 («третий удар»). В результате ИК, попадая в почечный клубочек и соединяясь с мезангиальными клетками, запускают процесс иммунного воспаления («четвертый удар») [8].

Первая модель IgАН на животных была разработана А. Rifai и соавт., 1979, которые, используя мышинный антидинитрофенол (DNP) и DNP-конъюгированный бычий сывороточный альбумин (DNP-BSA), генерировали циркулирующие IgA-содержащие ИК и продемонстрировали их способность к отложению в мезангии [44]. В начале 1980-х К.Л. Isaacs и соавт. (1982 г.) подтвердили значение последних в инициации гломерулярного воспаления [45]. В этих исследованиях была подчеркнута не только важность образования ИК для возникновения гломерулопатии и прогрессирования IgАН, но и решающая роль именно pIgA в формировании циркулирующих нефритогенных ИК. Примерно в то же время исследовательские группы из Японии и Франции, проанализировав физико-химические свойства ИК, имеющих сродство к клубочковому мезангиуму, обнаружили, что в их составе представлены преимущественно отрицательно заряженные димеры IgA1 [46, 47].

Аберрантное гликозилирование IgA1. Нарушение гликозилирования вставки шарнирной области IgA1, выражающееся в неспособности связывания галактозы с молекулой N-ацетилгалактозамина, у пациентов с IgАН обнаружили еще в 90-х годах [48, 49]. Вскоре было показано, что именно эти галактозо-дефицитные IgA1 (GdIgA1) имеют отрицательный заряд и откладываются в мезангии при IgАН [50].

Механизм образования аберрантно гликозилированного (галактозо-дефицитного) циркулирующего IgA1 в настоящее время остается до конца не ясным. Ведущая роль в этом принадлежит дефекту фермента N-ацетилгалактозамин-галактозилтрансфераза (C1GalT1), повреждение которого, по-видимому, в большей степени определяется наличием генетической предрасположенности (рис. 4а). Например, высокие уровни Gd-IgA1 в сыворотке были выявлены у 47% и 25% ближайших родственников пациентов с семейными и спорадическими формами IgАН соответственно [51]. Описан полиморфизм генов, ответственных за синтез C1GALT1, который может влиять на O-гликозилирование IgA1 в IgA-секретирующих плазматических клетках [52]. Экспрессия гена фермента C1GALT1 регулируется ми-

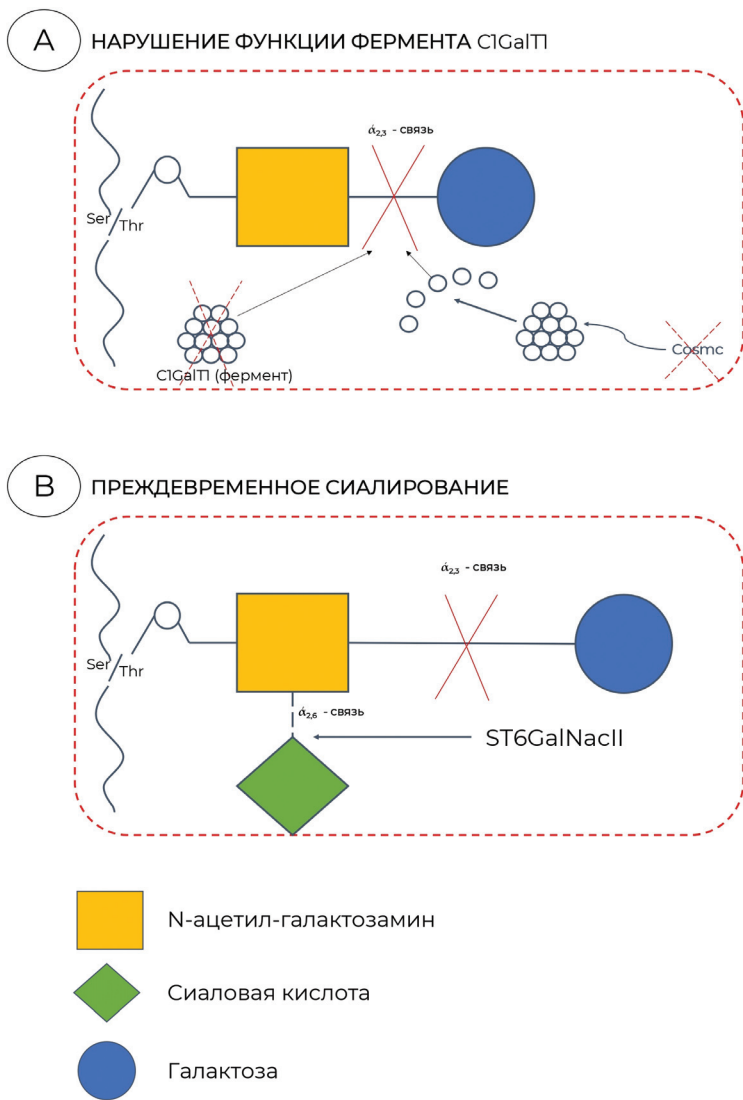


Рис. 4. Механизм образования галактозодефицитного IgA1
А – нарушение функции фермента C1GalT1; **В** – преждевременное сиалирование

Ser – серин; *Thr* – треонин; *C1GalT1* – фермент гликопротеин-N-ацетилгалактозамин-1,3-бета-галактозилтрансфераза1; *Cosmc* – шаперон, специфический для C1GalT1; *ST6GalNaclI* – фермент альфа-2,6-сиалилтрансфераза

Fig. 4. Mechanism of formation of galactose-deficient IgA1
A – dysfunction of the enzyme C1GalT1; **B** – early sialylation

Ser – serine; *Thr* – threonine; *C1GalT1* – the enzyme core 1 β 1,3-galactosyltransferase; *Cosmc* – core-1- β 3-Gal-T Specific Molecular Chaperone; *ST6GalNaclI* – the enzyme N-acetylgalactosamine-specific α 2,6-sialyltransferase

кроРНК, представляющими собой некодирующие одноцепочечные РНК, которые не влияют на структуру генов, но способны изменять их экспрессию. Исследование G. Serino и соавт., 2012, в котором определяли профиль микроРНК у 75 пациентов с IgАН и у 75 здоровых людей, показало, что лейкоциты больных IgАН избыточно экспрессировали специфическую микроРНК (miR-148b), и это коррелировало со сниженной экспрессией гена фермента C1GALT1 [53].

К недогликозилированно IgA1 также может привести метилирование гена специфического шаперона *Cosmc* для C1GALT1 (специфический молекулярный шаперон ядра (core) 1 β 3GalT), который, как и прочие шапероны ответствен за правильное формирование и стабильность нативной третичной и четвертичной структуры белков, в данном случае вышеуказанного фермента [54].

Свой вклад в образование GdIgA1 также вносит преждевременное сиалирование (соединение с сиаловой кислоты) N-ацетилгалактозамина ввиду усиленной активации фермента альфа-2,6-сиалилтрансферазы [55]. Раннее добавление сиаловой кислоты к N-ацетилгалактозамину блокирует присоединение к нему остатка галактозы (рис. 4б).

Место продукции циркулирующего Gd-IgA1 в настоящее время также остается предметом дискуссий. Поскольку в крови определяется димер IgA1 по структуре похожий на тот, что плазматические клетки синтезируют в слизистых оболочках, правомерно предположение, что он продуцируется активированными в них В-лимфоцитами [56]. Согласно преобладающей в настоящее время гипотезе, отдельные плазматические клетки, способные секретировать Gd-IgA1, могут «теряться» во время миграции из мест их индукции и вместо эффекторной зоны тонкого кишечника попадать в костный мозг (рис. 5). Это обусловлено ошибками самонаведения поверхностных хоминг-рецепторов этих клеток или повреждением контррецепторов эндотелия сосудов кишечника или изменениями цитокинового профиля слизистых оболочек [57, 58].

Образование иммунных комплексов.

В конце 90-х годов М. Томана и соавт. (1997, 1999 гг.) установили, что, будучи иммуногенными, Gd-IgA1 обладают способностью стимулировать образование аутоантител преимущественно класса IgG (но также класса IgA и даже IgM) к свободному N-ацетилгалактозамину [49, 59]. Именно IgG-антитела к Gd-IgA1 были обнаружены в мезангии пациентов с IgАН [60], что позволило констатировать нефротоксичность ИК, содержащих Gd-IgA1-IgG.

Одним из факторов массивного образования таких ИК, является не только активизация продукции недогликозилированного IgA1, но и замедление его деградации в печени [61]. Сам по себе дефицит

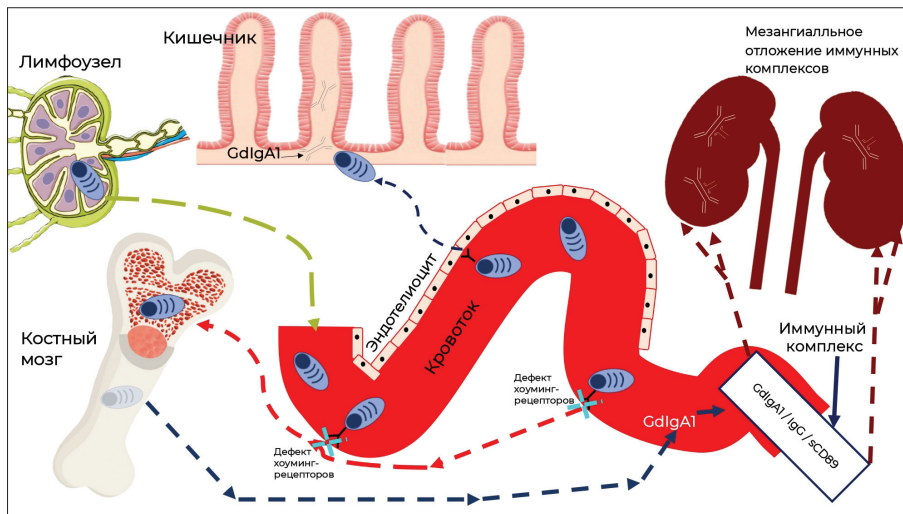


Рис. 5. Механизм образования нефритогенных иммунных комплексов
GdIgA1 – галактодефицитный IgA1; *sCD89* – растворимый CD89

Fig. 5. Mechanism of formation of nephritogenic immune complexes
GdIgA1 – galactose-deficient IgA1; *sCD89* – soluble CD89

галактозы не должен препятствовать утилизации молекул IgA1, поскольку рецептор аспалогликопротеина в гепатоците распознает терминальный N-ацетилгалактозамин, а также галактозу. Однако в том случае, если N-ацетилгалактозамин связан с сиаловой кислотой или занят антителом, то IgA1 не узнается этим рецептором и, следовательно, избегает печеночного катаболизма [62, 63].

Другим важным компонентом ИК является вышеупомянутая растворимая форма Fc-рецептора IgA – растворимый CD89 (*sCD89*). *In vitro* были определены три изоформы *sCD89*, однако только две из них обнаружены *in vivo* [64, 65, 66]. Предполагается, что обе изоформы играют важную роль в формировании ИК при IgАН. Более крупная изоформа с молекулярной массой 50-70 кДа была идентифицирована только в сыворотке пациентов с IgАН; тогда как менее крупная (30 кДа) присутствует в сыворотке не только больных, но и здоровых людей. Предполагается, что при IgАН контакт *GdIgA1* с *CD89* на поверхности клеток вызывает «сбрасывание» более крупной изоформы (превращается в растворимую форму), что приводит к образованию комплексов *GdIgA1-sCD89*, также обладающих тропизмом к мезангию [64]. Патогенная роль *CD89* была продемонстрирована на трансгенных мышах, которые экспрессировали этот рецептор на макрофагах и моноцитах. У исследуемых мышей наблюдались спонтанно возникающие массивные мезангиальные отложения IgA, инфильтрация клубочков и расширение мезангиального матрикса, а клинически – гематурия и умеренная протеинурия [64]. Было показано, что у людей с активным течением IgАН иммунный комплекс *GdIgA1-sCD89*, первоначально присутствовавший в крови, впоследствии перестает

определяться, что, по-видимому, указывает на его захват клетками мезангиума [66]. Подтверждением вышесказанного являются результаты исследования L. Berthelot и соавт., 2015 [67]. Авторы анализировали концентрацию в крови *GdIgA1/sCD89*-содержащих ИК у пациентов с IgАН до и после трансплантации почки. Оказалось, что после операции у части больных с развившимся рецидивом IgАН наблюдалось повышение *GdIgA1/sCD89*, а при иммуногистохимическом исследовании нефробиоптатов в мезангии было обнаружено значительное количество депозитов *GdIgA1/sCD89*. Полученные данные позволяют полагать, что *sCD89*-содержащие ИК могут играть важную роль в активации IgАН. Мезангиальные отложения *sCD89* были также обнаружены у детей с IgАН [68].

В отличие от крупной растворимой изоформы *CD89* ее более мелкий вариант в комплексе с IgA, вероятно, препятствует связыванию IgG с *GdIgA1* и предотвращает прогрессирование заболевания [65, 66, 69]. Регуляция образования растворимых изоформ молекулы *CD89* после соединения с *pIgA* мало изучена, и в настоящее время отсутствуют данные, позволяющие говорить о механизмах дифференцированного выделения 30-кДа- и 50-кДа-вариантов *CD89* [69].

Имеются сообщения о том, что IgA-содержащие ИК, могут быть представлены не только в классическом варианте (*GdIgA1/IgG* или *IgA*) или в виде *GdIgA1-sCD89*, но и образовываться в результате самоагрегации IgA1 путем соединения нескольких молекул через дисульфидные мостики J цепи. Предполагается, что такая самоагрегация происходит только с *GdIgA1*, поскольку наличие галактозы препятствует этому процессу [70]. В целом ряде на-

учных обзоров также сообщается об ИК, состоящих из GdIgA1/IgG/sCD89 [23, 71-73].

Механизмы иммуно-воспалительной реакции почечного клубочка. Значительный вклад в изучение механизма и последствий обстоятельств депонирования молекул IgA1 в почечном клубочке внесла международная группа исследователей во главе с R.C. Monteiro. Они установили, что этот иммуноглобулин является одним из лигандов рецептора трансферрина CD71/TfR, который экспрессируется на мезангиальных клетках [74]. Также оказалось, что CD71 имеет высокую авидность к полимерному GdIgA1, в то время как у здоровых людей с нормально галактозилированным мономерным IgA1 сверхэкспрессии этого рецептора в мезангиальной области не отмечалось [75]. В той же публикации была подтверждена определяющая роль шарнирной области IgA1 в отложении IgA-содержащих ИК. Удалось показать, что в эксперименте с использованием мутированных рекомбинантных димерных молекул IgA1, лишённых O-гликанов, не возникало их взаимодействия с CD71. Более того I.C. Moura и соавт., 2005 установили, что иммунные комплексы, содержащие GdIgA1, при IgАН могут инициировать процесс аутоамплификации, включающий гиперэкспрессию CD71, и это приводило к последующему нарастанию количества мезангиальных депозитов и мезангиальной пролиферации [76].

В исследовании из Китая, выполненном в группе из 282 больных IgАН, было показано, что CD71 может являться предиктором прогрессирующего течения заболевания. Так, при иммуногистохимическом исследовании почечных биоптатов у пациентов с мезангиальной пролиферацией (M1 по шкале Оксфордской морфологической классификации, 2017) выраженность окрашивания CD71 была большей, чем у больных с оценкой M0, и эта особенность была связана с нарастающей почечной дисфункцией. При этом также был обнаружен более высокий уровень экспрессии мРНК CD71 в цитоплазме мезангиоцитов и полученный результат коррелировал с выраженностью протеинурии [77].

Таким образом, можно считать доказанным, что связывание GdIgA1-IgG ИК с CD71 на поверхности мезангиоцитов при IgАН является ключевым фактором их активации. В клетке нарастает концентрация кальция и инозитолтрифосфата, усиливается фосфорилирование тирозина, следствием чего становится продукция и последующее высвобождение провоспалительных и профибротических цитокинов таких, как IL-6, IL-8, IL-1b и трансформирующий фактор роста бета (TGF- β) [76, 78, 79]. Последние усиливают локальную пролиферацию мезангиальных клеток, синтез внеклеточного матрикса, повреждение подоцитов, а также фильтруются в мочу, где активируют эпителиальные клетки проксимальных канальцев и тем самым провоцируют тубулоинтерстициальное повреждение [80].

Важную роль во взаимодействии ИК с мезангиальным CD71 отводят sCD89 [81]. Полагают, что sCD89 обеспечивает не только тропизм GdIgA1-содержащих нефритогенных ИК к мезангиоцитам, но и через mTOR путь стимулирует их пролиферацию [73]. В эксперименте *in vitro* также было показано, что связывание комплекса GdIgA1-sCD89 с мезангием приводило к экспрессии кальций-зависимого фермента трансглутаминаза 2 (TG2), известного своим участием в прогрессировании почечного фиброза [82]. На модели трансгенных мышей была продемонстрирована положительная корреляция между сверхэкспрессией мезангиальной трансглутаминазы 2 и отложением IgA1 [82]. Оказалось, что взаимодействие sCD89 с CD71 нарушается в отсутствие TG2 [82, 71]. Исследования в клинике установили, что у пациентов с IgАН в почечных биоптатах также определялось значительное количество данного фермента и это коррелировало с тяжестью клинических и гистологических проявлений болезни [83].

Одним из важнейших звеньев в механизме повреждения почечного клубочка при IgАН является активация системы комплемента, о чем свидетельствуют депозиты C3 фрагмента в мезангии, наблюдаемые в 90% случаев заболевания [84, 85]. Установлены 2 пути активации комплемента при IgАН – альтернативный и лектиновый. Участие альтернативного пути подтверждено рядом исследований. Концентрации продуктов деградации C3 (iC3b, C3c, C3d) оказались повышенными в плазме крови пациентов с IgАН [86], а в иммунодепозитах мезангия обнаруживали пропердин, фактор H и FHR5 [85, 87-90]. Существует мнение, что GdIgA1 способен непосредственно активировать альтернативный путь системы комплемента, расщепляя C3 [73].

Полимерный IgA может также активировать лектиновый путь комплемента [91]. Установлено, что *in vitro* IgA1, вероятно, через N-гликаны кальций-зависимым образом может взаимодействовать с лектином связывающим манозу (MBL). IgA с MBL обнаруживали в 17-25% нефробиоптатов при IgАН [92, 93]. Была выявлена корреляция между наличием депозитов MBL и тяжестью клинических проявлений заболевания [94]. Мезангиальные отложения C4d компонента комплемента не является редкостью при IgАН [95], и в отсутствие C1q свидетельствуют об активации лектинового пути, поскольку одновременно в составе депозитов обнаруживаются MBL-ассоциированные сериновые протеазы (MASP-1, MASP-2) и фиколин [92, 94].

Продукты активации комплемента C3a и C5a, обладают широким провоспалительным потенциалом и связаны с активностью и тяжестью IgA-нефропатии. C3a также задействован в индукции синтетического фенотипа мезангиальных клеток, что объясняет расширение мезангиального матрикса, наблюдаемое у больных IgАН [96].

Среди факторов воспаления почечного клубочка при IgАН важное место занимает эндотелин-1. У 95% пациентов наблюдалась повышенная экспрессия мРНК эндотелина-1 в моноцитах и положительная корреляция с протеинурией и гистопатологической картиной. Напротив, на фоне лечения IgАН значения мРНК эндотелина-1 и уровень протеинурии одновременно снижались у 15 из 40 пациентов [97]. В настоящее время доказана роль этого пептида в развитии протеинурии, накоплении внеклеточного матрикса, в прогрессировании фиброза [98, 99]. Также установлено, что эндотелин-1 повреждает подоциты, и это опосредуется расположенными на их поверхности рецепторами ETA. Воздействие пептида *in vitro* разрушало их актиновый цитоскелет, в то время как использование антагонистов рецепторов эндотелина предотвращало повреждение [99].

Хотя мезангиальная пролиферация и накопление мезангиального матрикса важнейшая морфологическая составляющая патологии почечного клубочка при IgАН, у части больных, как правило с более тяжелым течением, может развиваться эндокапиллярная пролиферация, фибриноидные некрозы стенки капилляров с разрывом их базальных мембран, заинтересованностью подоцитов и париетальных эпителиальных клеток, что в конечном итоге приводит к образованию клеточных, клеточно-фиброзных полулуний и склерозированию клубочка. Известны результаты количественного определения маркера макрофагов CD68 в биоптатах почечного клубочка, которые свидетельствуют о том, что число макрофагов сильно коррелировало со степенью эндокапиллярной гиперклеточности [100]. В формировании полулуний при IgАН участвуют фибриноген и связанные с фибрином молекулы, компоненты базальной мембраны клубочков, высвобождающиеся в результате ее разрывов, такие как коллаген IV и V типа, ламинин, фибронектин и цитокератин, устойчиво положительные на всех стадиях формирования полулуний. Виментин, обычно локализованный в подоцитах и париетальных эпителиальных клетках, также играет ключевую роль в их образовании при IgАН [101].

Триггеры IgАН. Предположительно существует несколько факторов, провоцирующих интенсивное абберантное гликозилирование молекул IgA1 как первичного фактора развития болезни. К ним относятся возбудители инфекционных заболеваний, в первую очередь, верхних дыхательных путей и желудочно-кишечного тракта, хронические воспалительные заболевания миндалин и кишечника, нарушения микробиоты полости рта и кишечника, а также пищевые аллергены.

Поскольку у значительной части больных IgАН эпизоды макрогематурии следуют за острыми респираторными инфекциями было высказано предположение, что в инициации и прогрессировании IgАН могут участвовать специфические патогенные ми-

кроорганизмы. Действительно, были выявлены ассоциации возникновения IgАН с такими инфекционными агентами, как цитомегаловирус, аденовирусы, вирусы простого герпеса, вирус Эпштейна-Барр, палочка параинфлюэнцы (*Haemophilus parainfluenzae*), золотистый стафилококк (*Staphylococcus aureus*) [102-106]. Более того, маркеры некоторых из этих патогенов наряду с депозитами IgA обнаруживались в ткани почек больных IgАН. Тем не менее, несмотря на то что ДНК цитомегаловируса так же, как и антигены *Haemophilus parainfluenzae* неоднократно определялись в образцах почечной ткани при IgАН, специфическая связь этих возбудителей с патогенезом заболевания не была доказана [104, 107, 108]. Имеется достаточное число наблюдений за пациентами с гломерулонефритом, ассоциированным со стафилококковой инфекцией. При этом в большинстве случаев определялось совместное депонирование антигенов клеточной оболочки золотистого стафилококка, IgA и C3 в клубочках почек [109]. В то же время, при нефритах стафилококковой этиологии отсутствовали депозиты IgA в склерозированных клубочках, что казалось не типичным для истинной IgA-нефропатии. При протеомном анализе нефробиоптатов у таких пациентов были продемонстрированы более высокие уровни белков моноцитов/макрофагов и белков внеклеточного матрикса по сравнению с IgA-нефропатией [110]. Поэтому в настоящее время «стафилококковые» нефриты с IgA-депозитами принято относить не к IgАН, а к инфекционно-ассоциированным гломерулонефритам [111]. Точка зрения о возможной связи других вышеупомянутых инфекционных агентов с развитием именно IgАН также не получила широкого признания в связи с относительно небольшими выборками в представленных публикациях, вероятностью внешней контаминации изучаемых материалов, а также в виду того, что ассоциация острой инфекции, вызванной этими патогенами, была обнаружена не только с IgАН, но и с другими гломерулярными заболеваниями [10].

Другая гипотеза предполагает, что развитие IgАН тесно связано с хроническим воспалительным процессом в слизистых оболочках организма человека. Ярким примером такого воспаления является тонзиллит. Известно значение миндалин в качестве важного источника сывороточного IgA у пациентов с IgАН. Обычно тонзиллярная иммунная реакция срабатывает против внешних патогенных бактерий, тогда как против местной комменсальной микробиоты развита толерантность. Однако существует предположение, что при IgАН происходит «срыв» иммунной толерантности. Поэтому любой микроорганизм может спровоцировать активацию иммунокомпетентных клеток. Известно, что последовательность нуклеотидов, обычно присутствующая в ДНК всех бактерий (CpG-ODN – олигодезоксинуклеотид, относящийся к патоген-ассоциированным молеку-

лярным паттернам – PAMP, то есть к индукторам вос-
падения), является лигандом для TLR9, индуцируя
врожденный иммунный ответ [112]. Ряд исследова-
телей изучали способность этого фрагмента ДНК
выступать в роли антигенного фактора для тонзил-
лярных моноцитов и лимфоцитов. В результате
экспериментов *in vitro* удалось установить, что мо-
нонуклеарные клетки миндалин больных IgAN про-
дублируют высокие уровни IgA, IFN- γ , BAFF, APRIL
в ответ на CpG-ODN [113, 114]. Уровень APRIL в сыво-
ротке также был выше у пациентов с IgAN по срав-
нению с больными тонзиллитом, но без гломеруло-
нефрита и, более того, значительно снижался после
тонзиллэктомии [114, 115]. Y.L. Zhai и соавт. (2016 г.)
продемонстрировали высокие значения APRIL
в сыворотке у пациентов с IgAN и отметили тен-
денцию к повышению синтеза рецепторов APRIL
в В-лимфоцитах. В рамках этого исследования в той
же группе пациентов выявили положительную кор-
реляцию между уровнями APRIL и Gd-IgA1 и по-
казали в условиях *in vitro* увеличенную продукцию
Gd-IgA1 в ответ на воздействие экзогенного APRIL
на В-лимфоциты. Нельзя не отметить зафиксиро-
ванные более низкие уровни pCKФ и повышенную
протеинурию у пациентов на фоне высоких зна-
чений APRIL в сыворотке [116]. H. Suzuki и соавт.
(2008 г.) в экспериментах с использованием моде-
лей на животных выявили повышенные уровни IgA
в сыворотке и гломерулярные IgA депозиты после
интраназального введения CpG-ODN. В этом же ис-
следовании была продемонстрирована связь между
полиморфизмом гена TLR9 и прогрессированием
IgAN, что позволяет предположить важную роль
взаимодействия CpG-ODN с TLR9 в патогенезе за-
болевания [117].

Также было обнаружено, что при IgAN у тон-
зиллярных Т-лимфоцитов повышена экспрессия
TCR V β 6. Более того отмечалось увеличение ко-
личества таких Т-клеток после стимуляции анти-
геном *Haemophilus parainfluenza*. Были обнаружены
Т-лимфоциты, инфильтрирующие почки, которые
экспрессировали высокие уровни TCR V β 6, что
говорит об их происхождении преимущественно
из миндалин [115, 118]. Интересным представляется
тот факт, что количество этого типа Т-лимфоцитов
в периферической крови было больше при IgAN
по сравнению с больными рецидивирующим
тонзиллитом и синдромом обструктивного апноэ
сна без IgAN, причем после тонзиллэктомии
этот показатель имел тенденцию к нормализации
[115, 118].

При анализе экспрессии хемокиновых рецепто-
ров в тонзиллярных Т-клетках при IgAN был обна-
ружен повышенный уровень CXCR3 (мембранный
белок-хемокиновый рецептор). Эти Т-клетки могут
инфильтрировать почечный интерстиций, и их
число положительно коррелирует со снижением по-
чечной функции при IgAN [119], что подтверждает

непосредственное участие Т-лимфоцитов миндалин
в патогенезе заболевания [115, 118, 120].

Было показано, что среди мононуклеаров минда-
лин пациентов с IgAN была значительно увеличена
доля CD8+Т-клеток с хемокиновым рецептором
CX3CR1 и его лигандом фракталкином, экспресси-
руемом на эндотелии сосудов, в особенности после
стимуляции CpG-ODN. Доля этих клеток в пери-
ферической крови пациентов с IgAN также была
увеличена, но уменьшилась после тонзиллэктомии
одновременно с исчезновением гематурии. Кроме
того, гематурия у данных пациентов коррелировала
с экспрессией CX3CR1 Т-лимфоцитов, что наводит
на мысль о том, что тонзиллярные CD8+ Т-клетки
могут мигрировать в почечные клубочки, где они
связываются со своим лигандом фракталкином [115,
121, 122]. Таким образом, одним из факторов разви-
тия и прогрессирования IgAN является избыточный
иммунный ответ с активацией гуморального и кле-
точного пути в ответ на нарушение аутоотолерант-
ности миндалин.

Имеются убедительные данные о связи патогене-
за IgAN с группой воспалительных заболеваний
кишечника (ВЗК). Полногеномное ассоциативное
исследование (GWAS) продемонстрировало, что
элементы окружающей среды и генетическая пре-
драсположенность к функциональным изменениям
в иммунной системе слизистой оболочки кишеч-
ника играют важную роль в развитии IgAN. В рам-
ках этого исследования были выявлены локусы
предрасположенности к IgAN, ассоциированные
с отдельными белками, участвующими в защите
целостности кишечника и в контроле иммунного
ответа слизистой оболочки, и, соответственно,
определяющие также склонность к возникнове-
нию ВЗК [24]. В большом шведском исследовании
с участием около 4000 пациентов была установлена
связь IgAN с повышенным риском развития ВЗК
как до, так и после постановки диагноза нефро-
патии. Более того, оказалось, что ВЗК повышают
риск прогрессирования IgAN до терминальной ста-
дии почечной недостаточности [123]. Косвенным
подтверждением такой связи являются результаты
3 фазы двойного слепого рандомизированного
и плацебо-контролируемого исследования NefIgArd,
которое у пациентов с IgAN продемонстрировало
уменьшение протеинурии и снижение риска про-
грессирования почечной недостаточности при перо-
ральном использовании препарата будесонид с на-
правленным высвобождением в подвздошной кишке
(Nefecon) [124]. Считается, что одним из факторов,
предрасполагающих к развитию IgAN при ВЗК,
является повышенная проницаемость кишечника,
следствием которой становится избыточная анти-
генная стимуляция лимфоидной ткани слизистой
оболочки. Было показано, что даже при первичной
IgAN повышение кишечной проницаемости, уста-
новленное с помощью маркера 51Cr-ЭДТА, отчет-

ливо коррелировало с увеличением уровня IgA-ИК в сыворотке [125, 126].

В последние годы большое внимание уделяется роли микробиоты ротовой полости и особенно кишечника в развитии как системных, так и местных иммунных реакций. Считается, что врожденный и адаптивный иммунный ответ формирует биохимический барьер между микробиотой и организмом хозяина [10], посредством которого обеспечивается бесконфликтное сосуществование хозяина и комменсальной микробиоты кишечника в симбиотических отношениях. В случаях, когда барьер в силу различных причин повреждается, может возникнуть расстройство, ведущее к воспалительной реакции вследствие увеличения антигенной нагрузки на В-клетки и переключения продукции класса антител с изотипа IgG/IgM на IgA [127, 128]. Одним из состояний, приводящих к этому, является дисбиоз, под которым понимают чрезмерное увеличение в объеме недопредставленных в норме или потенциально опасных бактерий [129].

Общепризнано, что состояние микробиоты ротовой полости, в особенности, миндалин имеет важное значение в развитии и прогрессировании IgАН. Так, при этом заболевании наблюдали более высокие показатели колонизации миндалин бактериями рода *Neisseria* по сравнению со здоровыми людьми и высокий уровень сывороточного IgA к антигенам этих бактерий, входящих в состав комменсальной микробиоты [130]. По данным одного из китайских исследований, в целом микробное разнообразие полости рта у пациентов с IgАН было ниже по сравнению со здоровыми. Авторы также заметили качественные различия в составе микробиоты. Оппортунистические патогены рода *Carnocytophaga*, вызывающие пародонтит у иммунокомпетентных пациентов, и бактерии рода *SR1 genera incertae sedis* преобладали, тогда как представители рода *Rothia*, наоборот, были в дефиците у таких пациентов [131]. Полученные данные об относительном увеличении количества бактерий рода *Carnocytophaga* были подтверждены в работе У. Сао и соавт., 2018, изучавших состав микрофлоры ротовой полости у больных IgАН с хроническим пародонтитом [132]. Более того, группой J.W. He и соавт., 2021 была обнаружена положительная корреляция между численностью *Carnocytophaga* и уровнем протеинурии при IgАН. Эти же исследователи высказали предположение, о том, что общая относительная численность микробов, являющихся представителями критически важных родов для данного типа гломерулонефрита, может отражать активность заболевания [131].

Сравнительные результаты корейского исследования состава микробиоты миндалин в группах пациентов с IgАН, диабетической и мембранозной нефропатиями, а также у здоровых лиц продемонстрировали относительное преобладание при IgАН бактерий родов *Ruminococcus*, *Rabnella* и *Clostridium*.

Бактерии родов *Haemophilus*, *Staphylococcus*, *Treponema*, *Campylobacter* были обнаружены у всех исследуемых и статистически значимых различий между ними установлено не было. Представители родов *Firmicutes*, *Proteobacteria*, *Bacteroidetes*, *Actinobacteria* были доминирующими во всех наблюдавшихся группах, однако относительная численность *Proteobacteria* была выше у здоровых по сравнению с нефрологическими пациентами. Наоборот, бактерии *Firmicutes* и *Bacteroidetes* преобладали у больных с патологией почек [133].

По-видимому, не меньшее, а возможно и более важное значение для возникновения IgАН имеет состояние микробиоты кишечника. Было показано, что выращивание мышей экспериментальной модели IgАН в безмикробной среде или использование у них антибиотиков широкого спектра действия для уничтожения кишечных патогенов предотвращало мезангиальные отложения IgA1 и воспаление клубочков, хотя и не снижало уровни IgA1 и IgA1-содержащих ИК в сыворотке [134].

Как известно, кишечная микробиота наряду с другими факторами участвует в переключении наивных В-клеток на продукцию различных классов иммуноглобулинов посредством как зависимых от Т-клеток, так и независимых от Т-клеток механизмов. Микроорганизмы в кишечнике через взаимодействие с Toll-like-receptor (TLR) и NOD-подобными рецепторами эпителиальных клеток стимулируют выработку энтероцитами, дендритными и стромальными клетками таких цитокинов, как IL-6, IL-10, TGF- β , а также BAFF и APRIL, вызывающих активацию В-клеток [128, 135]. Это подтверждается множеством фактов, свидетельствующих об участии микробиоты кишечника в возникновении различных эффектов, инициирующих В-клеточную активность. В одном из исследований сообщалось, что трансгенные мыши со сверхэкспрессией BAFF проявляли признаки аутоиммунного заболевания, включая гиперплазию В-клеток и повышенную продукцию специфических IgA против комменсальной микробиоты. В результате с возрастом у них развивался фатальный нефрит вследствие отложения IgA-депозитов в мезангии [136]. Другой факт – липополисахариды мембраны грамотрицательных бактерий способны ингибировать экспрессию мРНК специфического молекулярного шаперона (Cosmc), что приводит к избыточному образованию Gd-IgA1 – репагоющему фактору, инициирующему развитие IgАН [54].

Различные виды микробов имеют разные IgA-индуцирующие потенциалы. Например, было показано, что *Bacteroides ovatus* стимулируют повышенную продукцию IgA в толстой кишке мышей посредством Т-клеточно-зависимого пути активации В-клеток [137]. В 2014 году М. De Angelis и соавт. в первом исследовании на людях доказали наличие корреляции между дисбиозом кишечника и развитием IgАН [138]. Авторы изучали состав фекальной

микробиоты, а также фекальный и мочевой метаболом у пациентов с непрогрессирующей и прогрессирующей IgАН. Им удалось показать, что в случаях прогрессирующего течения заболевания (отсутствие положительной динамики протеинурии и нарастающая почечная дисфункция, несмотря на поддерживающую терапию блокаторами РААС) наблюдалось существенно более низкое микробное разнообразие по сравнению с более благоприятным вариантом болезни или здоровыми людьми. На уровне родов/видов бактерий наличие *Ruminococcaceae*, *Lachnospiraceae*, *Eubacteriaceae* и *Streptococcaceae* в образцах стула пациентов с обоими вариантами течения IgАН приводило к увеличению количества *Firmicutes*, в то время как у здоровых лиц было выявлено более высокое содержание родов *Clostridium*, *Enterococcus* и *Lactobacillus*. По сравнению с группой здоровых людей количество видов *Bifidobacterium* уменьшилось в образцах фекалий как при непрогрессирующей, так и при прогрессирующей IgАН в то время, как в отношении видов *Sutterellaceae* и *Enterobacteriaceae* наблюдалась противоположная тенденция.

Следующий шаг к пониманию тесной связи между микробиотой кишечника и IgАН был сделан еще в одном исследовании [139]. Было установлено, что уровень пяти специфических метаболитов микробиоты, а именно 4-(1,1,3,3-тетраметилбутил) фенола, п-трет-бутилфенола, метилнеопентилфталевой кислоты, гексадецилового эфира бензойной кислоты и фуранона А у пациентов IgАН в сыворотке крови коррелировал с повышенной величиной ВАФФ. Фенол, как известно, также оказывает токсическое действие на кишечную стенку, снижая барьерную функцию и повышая ее проницаемость [140], что приводит к гиперреактивности слизистой оболочки. Также выяснилось, что пациенты с IgАН имеют более высокий уровень циркулирующих в кишечнике (CCR9+ β 7 интегрин+) регуляторных В-клеток и IgA+ В-клеток памяти по сравнению со здоровыми, что предрасполагает к абберантной продукции Gd-IgA.

Среди факторов, провоцирующих развитие IgАН, определенную роль могут играть антитела класса IgA к пищевым антигенам. Стало известно, что у некоторых больных IgАН с повышенной проницаемостью кишечника в кровотоке были обнаружены высокие уровни антиалиментарных IgA-антител [141]. Например, такие пищевые антигены, как бычий сывороточный альбумин (БСА) и β -лактоглобулин могут стимулировать образование IgA-содержащих иммунных комплексов. У пациентов с IgАН определяли ИК с антителами класса IgA к антигену БСА, однако их патогенная способность пока остается неясной [142]. Также сообщалось, что употребление коровьего молока, в котором содержится β -лактоглобулин, у пациентов с IgАН вызывало повышение уровня IgA-содержащих ИК и ингибировалось противоаллергическим средством кромогликат натрия [143].

Особую роль в качестве пищевого антигена играет глютен. К заболеваниям, связанным с употреблением в пищу глютен-содержащих продуктов, а именно пшеницы, ржи и ячменя, относятся глютеновая болезнь (целиакия), а также чувствительность к пшенице без целиакии и аллергия на пшеницу. В совокупности их распространенность оценивается примерно в 5% от общего числа населения Земли, и в последние годы стремительно увеличивается [144].

Целиакия (ЦАК) представляет собой аутоиммунное заболевание тонкого кишечника, возникающее в ответ на употребление в пищу злаковых, содержащих глютен. Болеют генетически предрасположенные люди – носители лейкоцитарных антигенов HLA II класса, таких как HLA-DQ2 и реже HLA-DQ8.

Наиболее активным антигеном, входящим в состав глютена (клейковина, представленная различными гликопротеинами), является глиадин, а точнее его не до конца перевариваемые в кишечнике пептиды, которые становятся триггером развития как глютеновой болезни, так и чувствительности к пшенице без целиакии (ЧП без ЦАК).

При ЦАК пептиды глиадина, связываясь с рецептором CXCR3 на поверхности энтероцитов, стимулируют секрецию зонулина – мощного модулятора плотных контактов. Следствием этого становится увеличение кишечной проницаемости и избыточный трафик этих пептидов в lamina propria [145, 146], где они подвергаются дезамидированию при участии тканевой трансглутаминазы 2 (tTG2). В результате происходит активация адаптивного иммунного ответа, управляемого Т-хелперами (Th1/Th17) и характеризующегося продукцией IFN γ , TNF α , IL17, IL18 и IL21 [147]. Эти провоспалительные цитокины стимулируют созревание и дифференцировку В-лимфоцитов в плазматические клетки, секретирующие антитела к глиадину, tTG2 и эндомизию [148], вызывают активацию Т-лимфоцитов-киллеров [149], что еще в большей степени ведёт к повреждению слизистой оболочки кишечника и усиливает кишечную проницаемость.

Известно, что глютеновая болезнь имеет не только кишечные, но и внекишечные проявления. Антитела, продуцируемые при ЦАК, обычно определяются не только в слизистой оболочке тонкой кишки, но и в крови, а также в других местах их депонирования – в органах, вовлечённых в патологический процесс при этом заболевании [150, 151].

В 1990 году А. Pasternack и соавт. [152] у больных с целиакией описали возможность отложения антител класса IgA в клубочках почек, а в 1993 году G. Woodrow и соавт. диагностировали у пациента сочетание ЦАК и IgA-нефропатии [153]. Оказалось, что эти два заболевания объединяет абберантный иммунный ответ с продукцией IgA, который является главным фактором их патогенеза [9]. Так у мышей, три предшествующих поколения которых получали

безглютеновую диету, введение глютена в рацион позволило индуцировать фенотип IgАН. При этом глиадин взаимодействовал не только с IgA, но также с растворимым CD89 и мезангиальным рецептором CD71 IgA1 [154].

Было высказано предположение о том, антитела к tTG2, играющие ведущую роль в развитии ЦАК, в условиях богатой глютенном диеты способствуют отложению IgA-содержащих иммунных комплексов в почке, усугубляя течение IgАН [82, 83]. Более того, Costa и соавт. (2018 г.) обнаружили депонирование анти-tTG2 в мезангии почечного клубочка у больного с IgA-нефропатией и ЦАК, топографически совпадающее с классическими иммунными комплексами, вызывающими развитие IgАН [155]. Учитывая, что в патогенезе кожных и неврологических проявлений ЦАК важную роль играют представленные в дерме и миелине антитела к различным изотипам tTG, авторы предполагают возможность аналогичного механизма и при IgАН [156].

Было показано, что у людей с ЦАК риск развития IgАН возрастает в 3-19 раз [156, 157], хотя, по данным P. Collin и соавт., (2002 г.), ЦАК была диагностирована только у 3,6% пациентов с IgАН [158]. Клинические проявления IgАН у больных ЦАК варьируют от классического варианта в виде синфарингитной макрогематурии до возможности развития нефротического синдрома [159, 160]. Было высказано предположение о возрастающем риске прогрессирования IgАН до терминальной стадии хронической болезни почек в случае сочетания с ЦАК [161].

По данным многих исследователей, назначение безглютеновой диеты вызывало ремиссию и ЦАК и IgАН [153, 159, 162, 163].

Относительно недавно стало известно об атипичных случаях ЦАК, характеризовавшихся на начальной стадии минимальными клиническими проявлениями или даже отсутствием симптоматики и морфологических признаков поражения желудочно-кишечного тракта, но с циркулирующими или уже депонированными антителами класса IgA. Этим определяются трудности, а зачастую и поздняя диагностика болезни. Например, было установлено, что отложения IgA в кишечнике могут быть обнаружены у пациентов с глютеновой болезнью в отсутствие циркулирующих аутоантител к tTG/эндомизию [164, 165], а анти-tTG в кровотоке и депозиты, содержащие эти IgA, в тонкой кишке могут

определяться до развития характерной для этого заболевания атрофии ворсинок слизистой оболочки и являются лишь предвестником его манифестной формы [151, 166, 167]. Нечто подобное наблюдали R.Nurmi и соавт. (2021 г.), которые обнаружили аутоантитела IgA к глиадину и тканевой трансглутаминазе в клубочке не только у больных IgАН с ЦАК, но и без неё. Причём у 2 из 3 таких пациентов диагноз целиакии был поставлен через несколько лет после выявления анти-tTG в почках [168].

В настоящее время ещё недостаточно оснований утверждать о прямой причинной связи IgA-tTG с развитием IgАН. Однако необходимы дальнейшие исследования для уточнения распространённости латентных форм или начальных стадий ЦАК при IgАН с целью определения групп пациентов, у которых возможно наличие такой связи и нуждающихся в назначении безглютеновой диеты. Теоретически также нельзя исключить роль ЧП без ЦАК в патогенезе IgАН, и это представляется чрезвычайно важным обстоятельством в аспекте значительно более высокой распространённости этого расстройства по сравнению с ЦАК.

Заключение

За последние годы существенно улучшилось понимание патогенеза IgАН, что безусловно открывает новые перспективы в подходах к лечению этого заболевания. Однако вопросов в отношении тонких механизмов его развития остается, по-прежнему, еще достаточно много. Разнообразие этих механизмов, их триггеров, широкий спектр клинико-морфологической картины и связанные с этим различия в темпах прогрессирования IgАН вызывают сомнения – сталкиваемся ли мы с вариабельностью одного заболевания, описанного Ж. Берже как мезангиальный нефрит с доброкачественной гематурией, или под этим термином скрывается, как минимум, еще одна нозология, в основе которой также лежит аномальная продукция IgA, но болезнь отличается эндокapилярной реакцией клубочков, некротическими изменениями, формированием полулуний и характеризуется прогрессирующим течением. Ответ мы сможем получить лишь в будущем после дальнейших углубленных исследований особенностей патогенеза различных клинических и морфологических вариантов заболевания.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

The authors declare no conflict of interests.

Исследование не имело финансовой поддержки.

The study had no financial support.

Вклад авторов:

Написание текста – Зубкин М.Л., Солдатов Д.А., Фролова Н.Ф., Червинко В.И., Крюков Е.В.; редактирование – Зубкин М.Л., Солдатов Д.А.; утверждение окончательного варианта статьи – Зубкин М.Л., Солдатов Д.А.; ответственность за целостность всех частей статьи – Зубкин М.Л.

Author's contribution:

Text writing – M.L. Zubkin, D.A. Soldatov, N.F. Frolova, V.I. Chervinko, E.V. Kryukov; editing article – M.L. Zubkin, D.A. Soldatov; approval of the final version of the article – M.L. Zubkin, D.A. Soldatov; responsibility for the integrity of all parts of the article – M.L. Zubkin.

Информация об авторе:

Зубкин Михаил Леонидович – доктор медицинских наук, профессор кафедры терапии неотложных состояний филиала Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова Минобороны России, руководитель клинко-диагностического отдела ФБУН МНИИЭМ им. Г.Н. Габричевского Роспотребнадзора, врач-нефролог ГБУЗ ГКБ №52 Департамента здравоохранения города Москвы, Москва, <https://orcid.org/0000-0001-5271-1902>, E-mail: m-zubkin@yandex.ru

Солдатов Данил Аскерович – врач-нефролог ГБУЗ ГКБ №52 Департамента здравоохранения города Москвы, Москва, <https://orcid.org/0000-0002-4754-2555>, E-mail: danil.soldatov.1996@mail.ru

Фролова Надия Фяатовна – кандидат медицинских наук, заместитель главного врача по нефрологической помощи ГБУЗ ГКБ №52 Департамента здравоохранения города Москвы, Москва, <https://orcid.org/0000-0002-6086-5220>, e-mail: nadiya.frolova@yandex.ru

Червинко Валерий Иванович – кандидат медицинских наук, доцент кафедры терапии неотложных состояний филиала Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова Минобороны России, ведущий научный сотрудник ФБУН МНИИЭМ им. Г.Н. Габричевского Роспотребнадзора, врач-нефролог ГБУЗ ГКБ №52 Департамента здравоохранения города Москвы, Москва, <https://orcid.org/0000-0003-1051-2897>, e-mail: dok534@yandex.ru

Крюков Евгений Владимирович – член-корреспондент РАН, доктор медицинских наук, профессор, начальник Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова Минобороны России, Санкт-Петербург, <https://orcid.org/0000-0002-8396-1936>, e-mail: evgeniy.md@mail.ru

Author's information:

Mikhail L. Zubkin, e-mail: m-zubkin@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0001-5271-1902>

Danil A. Soldatov, e-mail: danil.soldatov.1996@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-4754-2555>

Nadiya F. Frolova, e-mail: nadiya.frolova@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0002-6086-5220>

Valeriy I. Chervinko, e-mail: dok534@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0003-1051-2897>

Evgeniy V. Kryukov, e-mail: evgeniy.md@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-8396-1936>

Список литературы

1. Schena F.P., Nistor I. Epidemiology of IgA Nephropathy: A Global Perspective. *Semin Nephrol.* 2018. 38:435-442. doi: 10.1016/j.semnephrol.2018.05.013
2. Zhang Z., Zhang Y., Zhang H. IgA nephropathy: a Chinese perspective. *Glomerular Dis.* 2021. 2(1):30-41. doi: 10.1159/000520039
3. Gharavi A.G., Yan Y., Scolari F. et al. IgA nephropathy, the most common cause of glomerulonephritis, is linked to 6q22-23. *Nat Genet.* 2000. 26(3):354-357. doi: 10.1038/81677
4. Kerr M.A. The structure and function of human IgA. *Biochem. J.* 1990. 271:285-296. doi: 10.1042/bj2710285
5. Kutteh W.H., Prince S.J., Mestecky J. Tissue origins of human polymeric and monomeric IgA. *J Immunol.* 1982. 128(2):990-995.
6. Monteiro R.C., Van De Winkel J.G. IgA Fc receptors. *Annu Rev Immunol.* 2003. 21:177-204. doi: 10.1146/annurev.immunol.21.120601.141011
7. Novak J., Julian B.A., Tomana M. et al. IgA glycosylation and IgA immune complexes in the of IgA nephropathy. *Semin Nephrol.* 2008. 28:78-87. doi: 10.1016/j.semnephrol.2007.10.009
8. Suzuki H., Kiyulok K., Novak J. et al. The pathophysiology of IgA nephropathy. *J Am Soc Nephrol.* 2011. 22(10):1795-1803. doi: 10.1681/ASN.2011050464
9. Papista C., Berthelot L., Monteiro R.C. Dysfunctions of the Iga system: a common link between intestinal and renal diseases. *Cell Mol Immunol.* 2011. 8(2):126-34. doi: 10.1038/cmi.2010.69
10. He J.W., Zhou X.J., Lv J.C. et al. Perspectives on how mucosal immune responses, infections and gut microbiome shape IgA nephropathy and future therapies. *Theranostics.* 2020. 10(25):11462-11478. doi: 10.7150/thno.49778
11. Webbi B., Oblet C., Boyer F. et al. Mesangial Deposition Can Strongly Involve Innate-Like IgA Molecules Lacking Affinity Maturation. *J Am Soc Nephrol.* 2019. 30(7):1238-1249. doi: 10.1681/ASN.2018111089
12. Tomana M., Kulbavy R., Mestecky J. Receptor-mediated binding and uptake of immunoglobulin A by human liver. *Gastroenterology.* 1988. 94(3):762-770. doi: 10.1016/0016-5085(88)90252-1
13. Stockert R.J., Kressner M.S., Collins J.C. et al. IgA interaction with the asialoglycoprotein receptor. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1982. 79(20):6229-6231. doi: 10.1073/pnas.79.20.6229
14. Griffiss J.M., Goroff D.K. IgA blocks IgM and IgG-initiated immune lysis by separate molecular mechanisms. *J Immunol.* 1983. 130(6):2882-2885.
15. Wilton J.M. Suppression by IgA of IgG-mediated phagocytosis by human polymorphonuclear leucocytes. *Clin Exp Immunol.* 1978. 34(3):423-428.
16. Van Epps D.E., Williams R.C. Jr. Suppression of leucocyte chemotaxis by human IgA myeloma components. *J Exp*

Med. 1976. 144(5):1227-1242. doi: 10.1084/jem.144.5.1227

17. *Russell M.W., Sibley D.A., Nikolova E.B. et al.* IgA antibody as a non-inflammatory regulator of immunity. *Biochem. Soc. Trans.* 1997. 25:466-470.

18. *Pasquier B., Launay P., Kanamaru Y. et al.* Identification of Fc α RI as an inhibitory receptor that controls inflammation: dual role of Fc γ RIIb. *Immunity.* 2005. 22(1):31-42. doi: 10.1016/j.immuni.2004.11.017

19. *Rossato E., Ben Mkaddem S., Kanamaru Y. et al.* Reversal of Arthritis by Human Monomeric IgA Through the Receptor-Mediated SH2 Domain-Containing Phosphatase 1 Inhibitory Pathway. *Arthritis Rheumatol.* 2015. 67(7):1766-1777. doi: 10.1002/art.39142

20. *Jacob C.M., Pastorino A.C., Fabl K. et al.* Autoimmunity in IgA deficiency: revisiting the role of IgA as a silent housekeeper. *J Clin Immunol.* 2008. 28 Suppl 1:56-61. doi: 10.1007/s10875-007-9163-2

21. *Ammann A.J., Hong R.* Selective IgA deficiency: presentation of 30 cases and a review of the literature. *Medicine (Baltimore).* 1971. 50(3):223-236.

22. *Monteiro R.C.* Role of IgA and IgA fc receptors in inflammation. *J Clin Immunol.* 2010. 30(1):1-9. doi: 10.1007/s10875-009-9338-0

23. *Monteiro R.C., Rafieh D., Gleeson P.J.* Is There a Role for Gut Microbiome Dysbiosis in IgA Nephropathy? *Microorganisms.* 2022. 10(4):683. doi: 10.3390/microorganisms10040683

24. *Gesualdo L., Di Leo V., Coppo R.* The mucosal immune system and IgA nephropathy. *Semin Immunopathol.* 2021. 43(5):657-668. doi: 10.1007/s00281-021-00871-y

25. *Мерфу К., Увер К.* Иммунобиология по Джанвэю; пер. с англ. Под ред. Г.А. Игнатъевой, О.А. Свитич, И.Н. Дьякова. М.: Логосфера, 2020. 613-663 с.

Murphy K., Weaver K. Janeway's immunobiology, 9th edition; per. s angl. Pod red. G.A. Ignatevoj, O.A. Svitich, I.N. Djakova. M.: Logosfera, 2020. 613-663 s.

26. *Cerutti A.* The regulation of IgA class switching. *Nat Rev Immunol.* 2008. 8(6):421-434. doi: 10.1038/nri2322

27. *Chen K., Magri G., Grasset E.K. et al.* Rethinking mucosal antibody responses: IgM, IgG and IgD join IgA. *Nat Rev Immunol.* 2020. 20(7):427-441. doi: 10.1038/s41577-019-0261-1

28. *Du Y., Cheng T., Liu C. et al.* IgA Nephropathy: Current Understanding and Perspectives on Pathogenesis and Targeted Treatment. *Diagnostics (Basel).* 2023. 13(2):303. doi: 10.3390/diagnostics13020303

29. *Saba M.K., Julian B.A., Novak J. et al.* Secondary IgA nephropathy. *Kidney Int.* 2018. 94:674-681. doi: 10.1016/j.kint.2018.02.030

30. *Kaetzel C.S., Mestecky J., Johansen F.E.* Two Cells, One Antibody: The Discovery of the Cellular Origins and Transport of Secretory IgA. *J. Immunol.* 2017. 198:1765-1767. doi: 10.4049/jimmunol.1700025

31. *Tuma P., Hubbard A.L.* Transcytosis: crossing cellular barriers. *Physiol Rev.* 2003. 83:871-932. doi: 10.1152/physrev.00001.2003

32. *Kiyono H., Fukuyama S.* NALT- versus Peyer's-patch-mediated mucosal immunity. *Nat Rev Immunol.* 2004. 4(9):699-710. doi: 10.1038/nri1439

33. *Fagarasan S., Kawamoto S., Kanagawa O. et al.* Adaptive

immune regulation in the gut: T cell-dependent and T cell-independent IgA synthesis. *Annu Rev Immunol.* 2010. 28:243-273. doi: 10.1146/annurev-immunol-030409-101314

34. *Grasset E.K., Chorny A., Casas-Recasens S. et al.* Gut T cell-independent IgA responses to commensal bacteria require engagement of the TACI receptor on B cells. *Sci Immunol.* 2020. 5(49):eaat7117. doi: 10.1126/sciimmunol.aat7117

35. *Berger J., Hinglais N.* Les ddpôts intercapillaires d'IgA-IgG [Intercapillary deposits of IgA-IgG]. *J Urol Nephrol (Paris).* 1968. 74(9):694-695.

36. *Coppo R.* The intestine-renal connection in IgA nephropathy. *Nephrol Dial Transplant.* 2015. 30(3):360-366. doi: 10.1093/ndt/gfu343

37. *Maillard N., Wyatt R.J., Julian B.A. et al.* Current Understanding of the Role of Complement in IgA Nephropathy. *J Am Soc Nephrol.* 2015. 26(7):1503-1512. doi: 10.1681/ASN.2014101000

38. *Sinniah R.* Occurrence of mesangial IgA and IgM deposits in a control necropsy population. *J Clin Pathol.* 1983. 36(3):276-279. doi: 10.1136/jcp.36.3.276

39. *Waldherr R., Rambausek M., Duncker W.D. et al.* Frequency of mesangial IgA deposits in a non-selected autopsy series. *Nephrol Dial Transplant.* 1989. 4(11):943-946. doi: 10.1093/ndt/4.11.943

40. *Cuevas X., Lloveras J., Mir M. et al.* Disappearance of mesangial IgA deposits from the kidneys of two donors after transplantation. *Transplant Proc.* 1987. 19(1 Pt 3):2208-2209.

41. *Silva F.G., Chander P., Pirani C.L. et al.* Disappearance of glomerular mesangial IgA deposits after renal allograft transplantation. *Transplantation.* 1982. 33(2):241-246.

42. *Novak J., Tomana M., Matousovic K. et al.* IgA1-containing immune complexes in IgA nephropathy differentially affect proliferation of mesangial cells. *Kidney Int.* 2005. 67(2):504-513. doi: 10.1111/j.1523-1755.2005.67107.x

43. *Novak J., Raskova Kafkova L., Suzuki H. et al.* IgA1 immune complexes from pediatric patients with IgA nephropathy activate cultured human mesangial cells. *Nephrol Dial Transplant.* 2011. 26(11):3451-3457. doi: 10.1093/ndt/gfr448

44. *Rifai A., Small P.A. Jr., Teague P.O. et al.* Experimental IgA nephropathy. *J Exp Med.* 1979. 150(5):1161-1173. doi: 10.1084/jem.150.5.1161

45. *Isaacs K.L., Miller F.* Role of antigen size and charge in immune complex glomerulonephritis. *Lab. Investig.* 1982. 47:198-205.

46. *Tomino Y., Sakai H., Miura M. et al.* Detection of polymeric IgA in glomeruli from patients with IgA nephropathy. *Clin. Exp. Immunol.* 1982. 49:419-425.

47. *Monteiro R.C., Halbwachs-Mecarelli L., Roque-Barreira M.C. et al.* Charge and size of mesangial IgA in IgA nephropathy. *Kidney Int.* 1985. 28(4):666-671. doi: 10.1038/ki.1985.181

48. *Mestecky J., Tomana M., Crowley-Nowick P.A. et al.* Defective galactosylation and clearance of IgA1 molecules as a possible etiopathogenic factor in IgA nephropathy. *Contrib Nephrol.* 1993. 104:172-182. doi: 10.1159/000422410

49. *Tomana M., Matousovic K., Julian B.A. et al.* Galactose-deficient IgA1 in sera of IgA nephropathy patients is present in complexes with IgG. *Kidney Int.* 1997. 52(2):509-516. doi: 10.1038/ki.1997.361

50. Allen A.C., Bailey E.M., Brenckley P.E. et al. Mesangial IgA1 in IgA nephropathy exhibits aberrant O-glycosylation: observations in three patients. *Kidney Int.* 2001. 60(3):969-973. doi: 10.1046/j.1523-1755.2001.060003969.x
51. Gharavi A.G., Moldoveanu Z., Wyatt R.J. et al. Aberrant IgA1 glycosylation is inherited in familial and sporadic IgA nephropathy. *J Am Soc Nephrol.* 2008. 19(5):1008.
52. Wang Y.N., Zhou X.J., Chen P. et al. Interaction between GALNT12 and C1GALT1 Associates with Galactose-Deficient IgA1 and IgA Nephropathy. *J Am Soc Nephrol.* 2021. 32(3):545-552. doi: 10.1681/ASN.2020060823
53. Serino G., Sallustio F., Cox S.N. et al. Abnormal miR-148b expression promotes aberrant glycosylation of IgA1 in IgA nephropathy. *J Am Soc Nephrol.* 2012. 23(5):814-824. doi: 10.1681/ASN.2011060567
54. Qin W., Zhong X., Fan J.M. et al. External suppression causes the low expression of the Cosmc gene in IgA nephropathy. *Nephrol Dial Transplant.* 2008. 23(5):1608-1614. doi: 10.1093/ndt/gfm781
55. Suzuki H., Moldoveanu Z., Hall S. et al. IgA1-secreting cell lines from patients with IgA nephropathy produce aberrantly glycosylated IgA1. *J Clin Invest.* 2008. 118(2):629-639. doi: 10.1172/JCI33189
56. Bene M.C., Faure G., Duheille J. IgA nephropathy: characterization of the polymeric nature of mesangial deposits by in vitro binding of free secretory component. *Clin Exp Immunol.* 1982. 47(3):527-534.
57. Knoppova B., Reily C., Maillard N. et al. The Origin and Activities of IgA1-Containing Immune Complexes in IgA Nephropathy. *Front Immunol.* 2016. 7:117. doi: 10.3389/fimmu.2016.00117
58. Coppo R. Treatment of IgA nephropathy: Recent advances and prospects. *Nephrol Ther.* 2018. 14 Suppl 1:13-21. doi: 10.1016/j.nephro.2018.02.010
59. Tomana M., Novak J., Julian B.A. et al. Circulating immune complexes in IgA nephropathy consist of IgA1 with galactose-deficient hinge region and antiglycan antibodies. *J Clin Invest.* 1999. 104(1):73-81. doi: 10.1172/JCI5535
60. Rizk D.V., Saba M.K., Hall S. et al. Glomerular Immunodeposits of Patients with IgA Nephropathy Are Enriched for IgG Autoantibodies Specific for Galactose-Deficient IgA1. *J Am Soc Nephrol.* 2019. 30(10):2017-2026. doi: 10.1681/ASN.2018111156
61. Mestecky J., Hashim O.H., Tomana M. Alterations in the IgA carbohydrate chains influence the cellular distribution of IgA1. *Contrib Nephrol.* 1995. 111:66-71. doi: 10.1159/000423879
62. Novak J., Vu H.L., Novak L. et al. Interactions of human mesangial cells with IgA and IgA-containing immune complexes. *Kidney Int.* 2002. 62(2):465-475. doi: 10.1046/j.1523-1755.2002.00477.x
63. Phillips J.O., Komiyama K., Epps J.M. et al. Role of hepatocytes in the uptake of IgA and IgA-containing immune complexes in mice. *Mol Immunol.* 1988. 25(9):873-879. doi: 10.1016/0161-5890(88)90124-1
64. Launay P., Grossetête B., Arcos-Fajardo M. et al. Fcalpha receptor (CD89) mediates the development of immunoglobulin A (IgA) nephropathy (Berger's disease). Evidence for pathogenic soluble receptor-IgA complexes in patients and CD89 transgenic mice. *J Exp Med.* 2000. 191(11):1999-2009. doi: 10.1084/jem.191.11.1999
65. Van der Boog P.J., De Fijter J.W., Van Kooten C. et al. Complexes of IgA with FcalphaRI/CD89 are not specific for primary IgA nephropathy. *Kidney Int.* 2003. 63(2):514-521. doi: 10.1046/j.1523-1755.2003.00756.x
66. Vuong M.T., Hahn-Zoric M., Lundberg S. et al. Association of soluble CD89 levels with disease progression but not susceptibility in IgA nephropathy. *Kidney Int.* 2010. 78(12):1281-1287. doi: 10.1038/ki.2010.314
67. Bertelot L., Robert T., Vuiblet V. et al. Recurrent IgA nephropathy is predicted by altered glycosylated IgA, autoantibodies and soluble CD89 complexes. *Kidney Int.* 2015. 88(4):815-822. doi: 10.1038/ki.2015.158
68. Cambier A., Gleeson P.J., Abbad L. et al. Soluble CD89 is a critical factor for mesangial proliferation in childhood IgA nephropathy. *Kidney Int.* 2022. 101(2):274-287. doi: 10.1016/j.kint.2021.09.023
69. Boyd J.K., Barratt J. Immune complex formation in IgA nephropathy: CD89 a 'saint' or a 'sinner'? *Kidney Int.* 2010. 78(12):1211-1213. doi: 10.1038/ki.2010.365
70. Xie X., Gao L., Liu P. et al. Propensity of IgA to self-aggregate via tailpiece cysteine-471 and treatment of IgA nephropathy using cysteamine. *JCI Insight.* 2021. 6(19):e150551. doi: 10.1172/jci.insight.150551
71. Nihei Y., Suzuki H., Suzuki Y. Current understanding of IgA antibodies in the pathogenesis of IgA nephropathy. *Front Immunol.* 2023. 14:1165394. doi: 10.3389/fimmu.2023.1165394
72. Гуляев С.В., Стрижаков А.А., Чеботарева Н.В., и соавт. Роль MALT-системы кишечника в патогенезе IgA-нефропатии. *Терапевтический архив.* 2021. 93(6):724-728. doi: 10.26442/00403660.2021.06.200868
73. Guljaev S.V., Strizhakov L.A., Chebotareva N.V., et al. Role of the intestinal MALT in pathogenesis of the IgA-nephropathy. *Терапевтический архив.* 2021. 93(6):724-728. doi: 10.26442/00403660.2021.06.200868
74. Luvizotto M.J., Menezes-Silva L., Woronik V. et al. Gut-kidney axis in IgA nephropathy: Role on mesangial cell metabolism and inflammation. *Frontiers in Cell and Developmental Biology.* 2022. 10:993716. doi: 10.3389/fcell.2022.993716
75. Moura I.C., Centelles M.N., Arcos-Fajardo M. et al. Identification of the transferrin receptor as a novel immunoglobulin (Ig)A1 receptor and its enhanced expression on mesangial cells in IgA nephropathy. *J Exp Med.* 2001. 194(4):417-425. doi: 10.1084/jem.194.4.417
76. Moura I.C., Arcos-Fajardo M., Sadaka C. et al. Glycosylation and size of IgA1 are essential for interaction with mesangial transferrin receptor in IgA nephropathy. *J Am Soc Nephrol.* 2004. 15(3):622-634. doi: 10.1097/01.asn.0000115401.07980.0c
77. Moura I.C., Arcos-Fajardo M., Gdoura A. et al. Engagement of transferrin receptor by polymeric IgA1: evidence for a positive feedback loop involving increased receptor expression and mesangial cell proliferation in IgA nephropathy. *J Am Soc Nephrol.* 2005. 16(9):2667-2676. doi: 10.1681/ASN.2004111006
78. Jhee J.H., Nam B.Y., Park J.T. et al. CD71 mesangial IgA1 receptor and the progression of IgA nephropathy. *Transl Res.* 2021. 230:34-43. doi: 10.1016/j.trsl.2020.10.007
79. Gómez-Guerrero C., Duque N., Egido J. Stimulation of

- Fc(alpha) receptors induces tyrosine phosphorylation of phospholipase C-gamma(1), phosphatidylinositol phosphate hydrolysis, and Ca²⁺ mobilization in rat and human mesangial cells. *J Immunol.* 1996. 156(11):4369-76.
79. *Gómez-Guerrero C., López-Armada M.J., González E. et al.* Soluble IgA and IgG aggregates are catabolized by cultured rat mesangial cells and induce production of TNF-alpha and IL-6, and proliferation. *J Immunol.* 1994. 153(11):5247-55.
80. *Boyd J.K., Cheung C.K., Molyneux K. et al.* An update on the pathogenesis and treatment of IgA nephropathy. *Kidney Int.* 2012. 81(9):833-843. doi: 10.1038/ki.2011.501
81. *Monteiro R.C.* Recent advances in the physiopathology of IgA nephropathy. *Nephrol Ther.* 2018. 14 Suppl 1:1-8. doi: 10.1016/j.nephro.2018.02.004
82. *Berthelot L., Papista C., Maciel T.T. et al.* Transglutaminase is essential for IgA nephropathy development acting through IgA receptors. *J Exp Med.* 2012. 209:793-806. doi: 10.1084/jem.20112005
83. *Ikee R., Kobayashi S., Hemmi N. et al.* Involvement of transglutaminase-2 in pathological changes in renal disease. *Nephron Clin Pract.* 2007. 105:139-146. doi: 10.1159/000098646
84. *Berger J.* IgA glomerular deposits in renal disease. *Transplant Proc.* 1969. 1(4):939-944.
85. *Béné M.C., Faure G.C.* Mucosal immunity and IgA nephropathies. *Semin Nephrol.* 1987. 7(4):297-300.
86. *Wyatt R.J., Kanayama Y., Julian B.A. et al.* Complement activation in IgA nephropathy. *Kidney Int.* 1987. 31(4):1019-1023. doi: 10.1038/ki.1987.101
87. *Bene M.C., Faure G.C.* Composition of mesangial deposits in IgA nephropathy: complement factors. *Nephron.* 1987. 46(2):219. doi: 10.1159/000184350
88. *Evans D.J., Williams D.G., Peters D.K. et al.* Glomerular deposition of properdin in Henoch-Schönlein syndrome and idiopathic focal nephritis. *Br Med J.* 1973. 3(5875):326-328. doi: 10.1136/bmj.3.5875.326
89. *Zhang J.J., Jiang L., Liu G. et al.* Levels of urinary complement factor H in patients with IgA nephropathy are closely associated with disease activity. *Scand J Immunol.* 2009. 69(5):457-464. doi: 10.1111/j.1365-3083.2009.02234.x
90. *Murphy B., Georgiou T., Machet D. et al.* Factor H-related protein-5: a novel component of human glomerular immune deposits. *Am J Kidney Dis.* 2002. 39(1):24-27. doi: 10.1053/ajkd.2002.29873
91. *Roos A., Bouwman L.H., van Gijlsnijck-Janssen D.J. et al.* Human IgA activates the complement system via the mannan-binding lectin pathway. *J Immunol.* 2001. 167(5):2861-2868. doi: 10.4049/jimmunol.167.5.2861
92. *Endo M., Ohi H., Ohsawa I. et al.* Glomerular deposition of mannose-binding lectin (MBL) indicates a novel mechanism of complement activation in IgA nephropathy. *Nephrol Dial Transplant.* 1998. 13(8):1984-1990. doi: 10.1093/ndt/13.8.1984
93. *Matsuda M., Shikata K., Wada J. et al.* Deposition of mannan binding protein and mannan binding protein-mediated complement activation in the glomeruli of patients with IgA nephropathy. *Nephron.* 1998. 80(4):408-413. doi: 10.1159/000045212
94. *Roos A., Rastaldi M.P., Caharesi N. et al.* Glomerular activation of the lectin pathway of complement in IgA nephropathy is associated with more severe renal disease. *J Am Soc Nephrol.* 2006. 17(6):1724-1734. doi: 10.1681/ASN.2005090923
95. *Miyazaki R., Kuroda M., Akiyama T. et al.* Glomerular deposition and serum levels of complement control proteins in patients with IgA nephropathy. *Clin Nephrol.* 1984. 21(6):335-340.
96. *Wan J.X., Fukuda N., Endo M. et al.* Complement 3 is involved in changing the phenotype of human glomerular mesangial cells. *J Cell Physiol.* 2007. 213(2):495-501. doi: 10.1002/jcp.21129
97. *Nakamura T., Ebihara I., Shirato I. et al.* Endothelin-1 mRNA expression by peripheral blood monocytes in IgA nephropathy. *Lancet.* 1993. 342(8880):1147-1148. doi: 10.1016/0140-6736(93)92126-e
98. *Barton M., Yanagisawa M.* Endothelin: 20 years from discovery to therapy. *Can J Physiol Pharmacol.* 2008. 86(8):485-498. doi: 10.1139/Y08-059
99. *Koban D.E., Barton M.* Endothelin and endothelin antagonists in chronic kidney disease. *Kidney Int.* 2014. 86(5):896-904. doi: 10.1038/ki.2014.143
100. *Trimarchi H., Barratt J., Cattran D.C. et al.* Oxford Classification of IgA nephropathy 2016: an update from the IgA Nephropathy Classification Working Group. *Kidney Int.* 2017. 91(5):1014-1021. doi: 10.1016/j.kint.2017.02.003
101. *Trimarchi H., Haas M., Coppo R.* Crescents and IgA Nephropathy: A Delicate Marriage. *J Clin Med.* 2022. 11(13):3569. doi: 10.3390/jcm11133569
102. *Tomino Y., Yagame M., Omata F. et al.* A case of IgA nephropathy associated with adeno- and herpes simplex viruses. *Nephron.* 1987. 47(4):258-261. doi: 10.1159/000184520
103. *Invama H., Horikoshi S., Shirato I. et al.* Epstein-Barr virus detection in kidney biopsy specimens correlates with glomerular mesangial injury. *Am J Kidney Dis.* 1998. 32(5):785-93. doi: 10.1016/s0272-6386(98)70134-9
104. *Park J.S., Song J.H., Yang W.S. et al.* Cytomegalovirus is not specifically associated with immunoglobulin A nephropathy. *J Am Soc Nephrol.* 1994. 4:1623-1626. doi: 10.1681/ASN.V481623
105. *Sharmin S., Shimizu Y., Haginawa M. et al.* Staphylococcus aureus antigens induce IgA-type glomerulonephritis in Balb/c mice. *J Nephrol.* 2004. 17(4):504-511.
106. *Suzuki S., Nakatomi Y., Sato H. et al.* Haemophilus parainfluenzae antigen and antibody in renal biopsy samples and serum of patients with IgA nephropathy. *Lancet.* 1994. 343(8888):12-16. doi: 10.1016/s0140-6736(94)90875-3
107. *Suzuki S., Kimura H., Gejyo F.* [Haemophilus parainfluenzae antigens in IgA nephropathy]. *Rinsho Byori.* 1998. 46(1):17-25.
108. *Ogura Y., Suzuki S., Shirakawa T. et al.* Haemophilus parainfluenzae antigen and antibody in children with IgA nephropathy and Henoch-Schönlein nephritis. *Am J Kidney Dis.* 2000. 36(1):47-52. doi: 10.1053/ajkd.2000.8264
109. *Koyama A., Sharmin S., Sakurai H. et al.* Staphylococcus aureus cell envelope antigen is a new candidate for the induction of IgA nephropathy. *Kidney Int.* 2004. 66(1):121-132. doi: 10.1111/j.1523-1755.2004.00714.x
110. *Takayasu M., Hirayama K., Shimobata H. et al.* Staphylococcus aureus Infection-Related Glomerulonephritis with Dominant IgA Deposition. *Int J Mol Sci.* 2022. 23(13):7482. doi: 10.3390/ijms23137482
111. *Sethi S., De Vriese A.S., Ferrenza F.C.* Acute glomeru-

- lonephritis. *Lancet*. 2022. 399(10335):1646-1663. doi: 10.1016/S0140-6736(22)00461-5
112. *Sumarti S., Yamazaki T., Svetlana C. et al.* Recognition of CpG oligodeoxynucleotides by human Toll-like receptor 9 and subsequent cytokine induction. *Biochem Biophys Res Commun*. 2013. 430(4):1234-1239. doi: 10.1016/j.bbrc.2012.12.068
113. *Goto T., Bandoh N., Yoshizaki T. et al.* Increase in B-cell activation factor (BAFF) and IFN-gamma productions by tonsillar mononuclear cells stimulated with deoxycytidyl-deoxyguanosine oligodeoxynucleotides (CpG-ODN) in patients with IgA nephropathy. *Clin Immunol*. 2008. 126(3):260-269. doi: 10.1016/j.clim.2007.11.003
114. *Takahara M., Kumai T., Komabayashi Y. et al.* Aberrant expression of APRIL (a proliferation-inducing ligand) in tonsils from IgA nephropathy patients. *J Immunol Allergo Otolaryngol*. 2013. 31(2):57-58.
115. *Harabuchi Y., Takahara M.* Recent advances in the immunological understanding of association between tonsil and immunoglobulin A nephropathy as a tonsil-induced autoimmune/inflammatory syndrome. *Immun Inflamm Dis*. 2019. 7(2):86-93. doi: 10.1002/iid3.248
116. *Zhai Y.L., Zbu L., Shi S.F. et al.* Increased APRIL Expression Induces IgA1 Aberrant Glycosylation in IgA Nephropathy. *Medicine (Baltimore)*. 2016. 95(11):e3099. doi: 10.1097/MD.0000000000003099
117. *Suzuki H., Suzuki Y., Narita I. et al.* Toll-like receptor 9 affects severity of IgA nephropathy. *J Am Soc Nephrol*. 2008. 19(12):2384-2395. doi: 10.1681/ASN.2007121311
118. *Nozawa H., Takahara M., Yoshizaki T. et al.* Selective expansion of T cell receptor (TCR) V beta 6 in tonsillar and peripheral blood T cells and its induction by in vitro stimulation with *Haemophilus parainfluenzae* in patients with IgA nephropathy. *Clin Exp Immunol*. 2008. 151(1):25-33. doi: 10.1111/j.1365-2249.2007.03523.x
119. *Segeer S., Banas B., Wörnle M. et al.* CXCR3 is involved in tubulointerstitial injury in human glomerulonephritis. *Am J Pathol*. 2004. 164(2):635-49. doi: 10.1016/S0002-9440(10)63152-5
120. *Takahara M., Komabayashi Y., Nagato T. et al.* Expression of APRIL and CXCR3 in tonsils from IgA nephropathy patients. *J Immunol Allergo Otolaryngol*. 2012. 30(2):109-110.
121. *Imai T., Hieshima K., Haskell C. et al.* Identification and molecular characterization of fractalkine receptor CX3CR1, which mediates both leukocyte migration and adhesion. *Cell*. 1997. 91(4):521-530. doi: 10.1016/s0092-8674(00)80438-9
122. *Otake R., Takahara M., Ueda S. et al.* Up-regulation of CX3CR1 on tonsillar CD8-positive cells in patients with IgA nephropathy. *Hum Immunol*. 2017. 78(4):375-383. doi: 10.1016/j.humimm.2017.02.004
123. *Rehberg J., Symreng A., Ludvigsson J.F. et al.* Inflammatory Bowel Disease Is More Common in Patients with IgA Nephropathy and Predicts Progression of ESKD: A Swedish Population-Based Cohort Study. *J Am Soc Nephrol*. 2021. 32(2):411-423. doi: 10.1681/ASN.2020060848
124. *Barratt J., Lafayette R., Kristensen J. et al.* NefIgArd Trial Investigators. Results from part A of the multi-center, double-blind, randomized, placebo-controlled NefIgArd trial, which evaluated targeted-release formulation of budesonide for the treatment of primary immunoglobulin A nephropathy. *Kidney Int*. 2023. 103(2):391-402. doi: 10.1016/j.kint.2022.09.017
125. *Davin J.C., Forget P., Mabieu P.R.* Increased intestinal permeability to (51 Cr) EDTA is correlated with IgA immune complex-plasma levels in children with IgA-associated nephropathies. *Acta Paediatr Scand*. 1988. 77(1):118-124. doi: 10.1111/j.1651-2227.1988.tb10609.x
126. *Kovács T., Kun L., Schmelzger M. et al.* Do intestinal hyperpermeability and the related food antigens play a role in the progression of IgA nephropathy? I. Study of intestinal permeability. *Am J Nephrol*. 1996. 16(6):500-505. doi: 10.1159/000169050
127. *Rollino C., Vischini G., Coppo R.* IgA nephropathy and infections. *J Nephrol*. 2016. 29(4):463-468. doi: 10.1007/s40620-016-0265-x
128. *Kiryuk K., Novak J.* The genetics and immunobiology of IgA nephropathy. *J Clin Invest*. 2014. 124(6):2325-2332. doi: 10.1172/JCI74475
129. *Stecher B., Maier L., Hardt W.D.* 'Blooming' in the gut: how dysbiosis might contribute to pathogen evolution. *Nat Rev Microbiol*. 2013. 11(4):277-284. doi: 10.1038/nrmicro2989
130. *Currie E.G., Coburn B., Porfilio E.A. et al.* Immunoglobulin A nephropathy is characterized by anticommensal humoral immune responses. *JCI Insight*. 2022. 7(5):e141289. doi: 10.1172/jci.insight.141289
131. *He J.W., Zhou X.J., Hou P. et al.* Potential Roles of Oral Microbiota in the Pathogenesis of Immunoglobulin A Nephropathy. *Front Cell Infect Microbiol*. 2021. 11:652837. doi: 10.3389/fcimb.2021.652837
132. *Cao Y., Qiao M., Tian Z. et al.* Comparative Analyses of Subgingival Microbiome in Chronic Periodontitis Patients with and Without IgA Nephropathy by High Throughput 16S rRNA Sequencing. *Cell Physiol Biochem*. 2018. 47(2):774-783. doi: 10.1159/000490029
133. *Park J.I., Kim T.Y., Oh B. et al.* Comparative analysis of the tonsillar microbiota in IgA nephropathy and other glomerular diseases. *Sci Rep*. 2020. 10(1):16206. doi: 10.1038/s41598-020-73035-x
134. *Chemouny J.M., Gleeson P.J., Abbad L. et al.* Modulation of the microbiota by oral antibiotics treats immunoglobulin A nephropathy in humanized mice. *Nephrol Dial Transplant*. 2019. 34(7):1135-1144. doi: 10.1093/ndt/gfy323
135. *Nakawesi J., This S., Hütter J. et al.* $\alpha\beta$ 8 integrin-expression by BATF3-dependent dendritic cells facilitates early IgA responses to Rotavirus. *Mucosal Immunol*. 2021. 14(1):53-67. doi: 10.1038/s41385-020-0276-8
136. *McCarthy D.D., Kujawa J., Wilson C. et al.* Mice over-expressing BAFF develop a commensal flora-dependent, IgA-associated nephropathy. *J Clin Invest*. 2011. 121(10):3991-4002. doi: 10.1172/JCI45563
137. *Yang C., Mogno I., Contijoch E.J. et al.* Fecal IgA Levels Are Determined by Strain-Level Differences in *Bacteroides ovatus* and Are Modifiable by Gut Microbiota Manipulation. *Cell Host Microbe*. 2020. 27(3):467-475.e6. doi: 10.1016/j.chom.2020.01.016
138. *De Angelis M., Montemurro E., Piccolo M. et al.* Microbiota and metabolome associated with immunoglobulin A nephropathy (IgAN). *PLoS One*. 2014. 9(6):e99006. doi: 10.1371/journal.pone.0099006
139. *Sallustio F., Curci C., Chaoul N. et al.* High levels of gut-homing immunoglobulin A+ B lymphocytes support the

- pathogenic role of intestinal mucosal hyperresponsiveness in immunoglobulin A nephropathy patients. *Nephrol Dial Transplant*. 2021. 36(3):452-464. doi: 10.1093/ndt/gfaa264
140. Nyangale E.P., Mottram D.S., Gibson G.R. Gut microbial activity, implications for health and disease: the potential role of metabolite analysis. *J Proteome Res*. 2012. 11(12):5573-5585. doi: 10.1021/pr300637d
141. Coppo R., Amore A., Roccatello D. et al. IgA antibodies to dietary antigens and lectin-binding IgA in sera from Italian, Australian, and Japanese IgA nephropathy patients. *Am J Kidney Dis*. 1991. 17(4):480-487. doi: 10.1016/s0272-6386(12)80644-5
142. Yap H.K., Sakai R.S., Woo K.T. et al. Detection of bovine serum albumin in the circulating IgA immune complexes of patients with IgA nephropathy. *Clin Immunol Immunopathol*. 1987. 43(3):395-402. doi: 10.1016/0090-1229(87)90149-8
143. Sato M., Takayama K., Wakasa M. et al. Estimation of circulating immune complexes following oral challenge with cow's milk in patients with IgA nephropathy. *Nephron*. 1987. 47(1):43-48. doi: 10.1159/000184455
144. Serena G., D'Avino P., Fasano A. Celiac Disease and Non-celiac Wheat Sensitivity: State of Art of Non-dietary Therapies. *Front Nutr*. 2020. 7:152. doi: 10.3389/fnut.2020.00152
145. Yin J., Yu F.S. Rho kinases regulate corneal epithelial wound healing. *Am J Physiol Cell Physiol*. 2008. 295:378-387. doi: 10.1152/ajpcell.90624.2007
146. Tripathi A., Lammers K.M., Goldblum S. et al. Identification of human zonulin, a physiological modulator of tight junctions, as preheptoglobulin-2. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2009. 106:16799-16804. doi: 10.1073/pnas.0906773106
147. Rubio-Tapia A., Murray J.A. Celiac disease. *Curr Opin Gastroenterol*. 2010. 26:116-122. doi: 10.1097/MOG.0b013e3283365263
148. Fasano A. Zonulin and its regulation of intestinal barrier function: the biological door to inflammation, autoimmunity, and cancer. *Physiol Rev*. 2011. 91:151-175. doi: 10.1152/physrev.00003.2008
149. Kim S.M., Mayassi T., Jabri B. Innate immunity: actuating the gears of celiac disease pathogenesis. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. 2015. 29:425-443. doi: 10.1016/j.bpg.2015.05.001
150. Dieterich W., Ehnis T., Bauer M. et al. Identification of tissue transglutaminase as the autoantigen of celiac disease. *Nat Med*. 1997. 3:797-801. doi: 10.1038/nm0797-797
151. Korponay-Szabó I.R., Halttunen T. et al. In vivo targeting of intestinal and extraintestinal transglutaminase 2 by coeliac auto-antibodies. *Gut*. 2004. 53:641-648. doi: 10.1136/gut.2003.024836
152. Pasternack A., Collin P., Mustonen J. et al. Glomerular IgA deposits in patients with celiac disease. *Clin Nephrol*. 1990. 34(2):56-60.
153. Woodrow G., Innes A., Boyd S.M. et al. A case of IgA nephropathy with coeliac disease responding to a gluten-free diet. *Nephrol Dial Transplant*. 1993. 8:1382-1383.
154. Papista C., Lechner S., Ben Mkeaddem S. et al. Gluten exacerbates IgA nephropathy in humanized mice through gliadin-CD89 interaction. *Kidney Int*. 2015. 88:276-285. doi: 10.1038/ki.2015.94
155. Costa S., Currò G., Pellegrino S. et al. Case report on pathogenetic link between gluten and IgA nephropathy. *BMC Gastroenterol*. 2018. 18(1):64. doi: 10.1186/s12876-018-0792-0
156. Welander A., Sundelin B., Fored M. et al. Increased risk of IgA Nephropathy among individuals with celiac disease. *J Clin Gastroenterol*. 2013. 47:678-683. doi: 10.1097/MCG.0b013e318284792e
157. Nurmi R., Pasternack C., Salmi T. et al. J Intern Med. The risk of renal comorbidities in celiac disease patients depends of the phenotype of celiac disease. 2022. 292:279-287. doi: 10.1111/joim.13532
158. Collin P., Syrjänen J., Partanen J. et al. Celiac disease and HLA DQ in patients with IgA nephropathy. *Am J Gastroenterol*. 2002. 97:2572-2576. doi: 10.1111/j.1572-0241.2002.06025.x
159. Slavin S.F. IgA Nephropathy as the Initial Presentation of Celiac Disease in an Adolescent. *Pediatrics*. 2021. 148(4):e2021051332. doi: 10.1542/peds.2021-051332
160. Habura I., Fiedorowicz K., Woźniak A. et al. IgA nephropathy associated with coeliac disease. *Centr Eur J Immunol*. 2019. 44 (1):106-108. doi: 10.5114/ceji.2019.84021
161. Welander A., Prutz K.G., Fored M. et al. Increased risk of end-stage renal disease in individuals with celiac disease. *Gut*. 2012. 61:64-68. doi: 10.1136/gutjnl-2011-300134
162. Coppo R., Amore A., Roccatello D. Dietary antigens and primary immunoglobulin A nephropathy. *J Am Soc Nephrol*. 1992. 2:173-180. doi: 10.1681/ASN.V210s173
163. Koivuvuuta N., Tertti R., Heiro M. et al. A case report: a patient with IgA nephropathy and coeliac disease. Complete clinical remission following gluten-free diet. *Nephrol Dial Transplant*. 2009. 2:161-163. doi: 10.1093/ndtplus/sfn205
164. Salmi T.T., Collin P., Korponay-Szabó I.R. et al. Endomysial antibody-negative coeliac disease: Clinical characteristics and intestinal autoantibody deposits. *Gut*. 2006. 55:1746-1753. doi: 10.1136/gut.2005.071514
165. Hadjivassiliou M., Mäki M., Sanders D.S. et al. Auto-antibody targeting of brain and intestinal transglutaminase in gluten ataxia. *Neurology*. 2006. 66:373-377. doi: 10.1212/01.wnl.0000196480.55601.3a
166. Koskinen O., Collin P., Korponay-Szabó I. et al. Gluten dependent small bowel mucosal transglutaminase 2-specific IgA deposits in overt and mild enteropathy coeliac disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2008. 47:436-442. doi: 10.1097/MPG.0b013e31817b6dec
167. Kaukinen K., Peräaho M., Collin P. et al. Small-bowel mucosal transglutaminase 2-specific IgA deposits in coeliac disease without villous atrophy: A prospective and randomized clinical study. *Scand J Gastroenterol*. 2005. 40:564-572. doi: 10.1080/00365520510023422
168. Nurmi R., Korponay-Szabó I., Laurila K. et al. Celiac Disease-Type Tissue Transglutaminase Autoantibody Deposits in Kidney Biopsies of Patients with IgA Nephropathy. *Nutrients*. 2021. 13(5):1594. doi: 10.3390/nu13051594

Дата получения статьи: 09.11.2023

Дата принятия к печати: 12.12.2023

Submitted: 09.11.2023

Accepted: 12.12.2023