

Молекулярная нефропатология: новые возможности диагностики заболеваний почек

С.Л. Морозов, В.В. Длин, В.С. Сухоруков, А.С. Воронкова

ОСП «Научно-исследовательский клинический институт педиатрии им. Ю.Е. Вельтищева» ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова, Москва, Россия

Molecular nephropathology: New opportunities for kidney diseases diagnostics

S.L. Morozov, V.V. Dlin, V.S. Sukhorukov, A.S. Voronkova

Academician Yu.E. Veltishchev Research Clinical Institute of Pediatrics, N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russia

В эпоху современной медицины сформировались фундаментальные научные установки в диагностике заболеваний почек, которые основаны на традиционных диагностических инструментах. В представленной статье освещается современный взгляд на возможности диагностики заболеваний почек, основанный на генетических исследованиях. Показана необходимость активного развития методов молекулярной диагностики заболеваний почек, которые не только дополняют традиционные методы, но и дают понимание с точки зрения молекулярной патофизиологии. Активное развитие методов молекулярной диагностики заболеваний почек открывает большой раздел медицины, который можно назвать «молекулярной нефропатологией». Дальнейшее изучение заболеваний почек с позиции молекулярной биологии позволит заново взглянуть на патогенез многих заболеваний и решить ряд проблем с позиций персонализированной терапии, которая учитывает генетические особенности пациента.

Ключевые слова: дети, молекулярная нефропатология, ДНК, РНК, почки, секвенирование NGS, нефротический синдром, персонализированная терапия.

Для цитирования: Морозов С.Л., Длин В.В., Сухоруков В.С., Воронкова А.С. Молекулярная нефропатология: новые возможности в диагностике заболеваний почек. Рос вестн перинатол и педиатр 2017; 62:(3): 32–36. DOI: 10.21508/1027–4065–2017–62–3–32–36

In the era of modern medicine fundamental scientific installation is emerged in the diagnosis of diseases of the kidneys, which are based on traditional diagnostic tools. The presented article describes the modern view on the possibility of diagnosis of kidney diseases, based on genetic studies. The necessity of active development for molecular diagnostic methods of kidney diseases is revealed, which not only complement the traditional methods of research, but also provide insight in point of view of the molecular pathophysiology. Further study of kidney diseases from a position of molecular biology will allow us to take a modern look at the pathogenesis of many diseases and solve a number of problems from the standpoint of personalized therapy that takes into account the genetic characteristics of the patient.

Key words: children, molecular nephropathology, DNA, RNA, kidneys, next-generation sequencing, nephrotic syndrome, personalized therapy.

For citation: Morozov S.L., Dlin V.V., Sukhorukov V.S., Voronkova A.S. Molecular nephropathology. New features in the diagnosis of kidney diseases. Ros Vestn Perinatol i Pediatr 2017; 62:(3): 32–36 (in Russ). DOI: 10.21508/1027–4065–2017–62–3–32–36

В эпоху современной медицины сформировались фундаментальные научные установки в диагностике заболеваний почек, которые основаны преимущественно на морфологических методах исследования: световой микроскопии, иммунофлюоресценции и электронной микроскопии. Однако в последние десятилетия эти методы становятся недостаточными для верификации различных вариантов течения нефрологических заболеваний, особенно с нетипичной клинической картиной. В настоящее время стали

активно развиваться методы молекулярной диагностики, которые не только дополняют традиционные методы исследования, но и дают понимание с точки зрения молекулярной патофизиологии.

Ожидается, что ключевую роль в диагностике болезней почек все большую роль будут играть совершенствующиеся технологии секвенирования, а также развитие транскриптомики, обеспечиваемое внедрением новых возможностей (Nanostring) изучения экспрессии генов не только в свежих, но и в фиксированных и залитых в парафин тканях [1]

Технология nCounter от компании Nanostring technologies основана на классическом методе молекулярной биологии – фотофиксации флюоресцентных меток на специфических молекулах. В данном случае метки имеют особое строение, а именно захватывающую целевую молекулу и репортерную (т.е. непосредственно флюоресцирующую) часть. Благодаря этому при известной структуре продукта практически нет ограничений по дизайну исследовательской панели: она может включать как ДНК, так и РНК или белки. Это открывает широчайшие горизонты для получения больших

© Коллектив авторов, 2017

Адрес для корреспонденции: Морозов Сергей Леонидович – к.м.н., научный сотрудник отдела наследственных и приобретенных болезней почек НИКИ педиатрии им. академика Ю.Е. Вельтищева

Длин Владимир Викторович – д.м.н., проф., зав. отделом наследственных и приобретенных болезней почек НИКИ педиатрии им. академика Ю.Е. Вельтищева

Сухоруков Владимир Сергеевич – д.м.н., проф., зав. лабораторией общей патологии НИКИ педиатрии им. академика Ю.Е. Вельтищева
orcid.org/0000-0001-8927-3176

Воронкова Анастасия Сергеевна – науч. сотр. лаборатории общей патологии НИКИ педиатрии им. академика Ю.Е. Вельтищева
125412 Москва, ул. Талдомская, д. 2.

объемов данных при небольшом количестве входящего продукта. В условиях постоянно совершенствующихся методов ручной и машинной обработки данных показатели, получаемые с помощью nCounter, будут актуальны в течение длительного времени. Эта технология нацелена на получение абсолютного результата — данных о содержании мишени в определенной ткани или клетке. Подобные данные могут быть многократно повторно использованы даже при значительном расширении выборки, поскольку обладают нормализационной гибкостью, что существенно при ассимиляции результатов исследования научным сообществом.

Наибольший интерес в сфере молекулярной медицины сегодня представляет изучение динамических продуктов, к которым в первую очередь относятся РНК. Nanostring предоставляет возможность исследовать любые ее типы, включая некодирующие микроРНК. На сегодняшний день существуют методические опции исследования распределения РНК-продуктов в различных тканях, в том числе в архивных, фиксированных в формалине парафинизированных образцах и даже в единичной клетке (single cell). При этом по точности получаемых данных эта технология сравнима с полимеразной цепной реакцией (ПЦР) в реальном времени, а по производительности — с секвенированием следующего поколения (Next-Generation Sequencing, NGS).

Такое решение сложной технической задачи позволяет выявить многие диагностические проблемы, а широкое внедрение методов транскриптомики потребует непрерывного сотрудничества между клиницистами, молекулярными биологами, генетиками и морфологами.

Многие заболевания почек в настоящее время имеют морфологическую, иммунологическую и клиническую классификацию, которая зачастую не объясняет основные патофизиологические механизмы. Несмотря на свои сильные стороны, морфологическая оценка ограничена в интерпретации поражений почек с неспецифическими этиологическими ассоциациями [2]. Эти ограничения ставят под угрозу возможность установить точный диагноз и назначить эффективное лечение [2, 3].

Развитие методов молекулярной диагностики все больше открывает перспективы персонализированного подхода к изучению патологии на различных уровнях взаимодействия, эти достижения дают качественную оценку ДНК, РНК, белкам и их метаболитам, что позволяет определять новые биомаркеры [1]. Таким образом, необходимость молекулярной диагностики постепенно переходит в повседневную клиническую практику обследования нефрологических больных.

Убедительным примером является улучшение диагностики, прогноза и принципов терапии мембранопротроферативного гломерулонефрита [1]. Традиционно это заболевание делят на три типа: I, II и III

в зависимости от месторасположения и характеристик ультраструктурных изменений в гломерулярных базальных мембранах. В настоящее время известно, что при I и II типах имеет место отложение C3 компонента комплемента, который этиологически опосредован его активацией по альтернативному пути [4]. Тип I характеризуется неизменной lamina densa в гломерулярной базальной мембране и преимущественным наличием субэндотелиальных депозитов C3 компонента — C3 гломерулонефрит, который вместе со II типом (болезнь плотных депозитов) входит в более широкую группу C3 гломерулопатий [5]. Одну из ключевых ролей в патогенезе развития заболевания играет фактор Н, являющийся основным регулятором альтернативного пути комплемента. Показано, что, кроме того, этот фактор препятствует активации комплемента на поверхности клеток, при этом мутации в N-терминальной области фактора Н приводят к неконтролируемой активации комплемента на эндотелиальных клетках, что в итоге приводит к развитию C3 гломерулопатий [5]. Выявление у пациентов конкретных генетических мутаций позволяет использовать персонализированные методы лечения: моноклональные антитела, «фактор комплемента N-терапия» и др. [4, 5].

Значительный прогресс был достигнут в понимании причин фокального сегментарного гломерулосклероза, который представляет собой большую гетерогенную группу гломерулопатий, преимущественно представляющих собой подоцитопатии и имеющих схожую морфологическую картину. Классически фокальный сегментарный гломерулосклероз обусловлен мутациями генов *WT1*, *NPHS1* и *NPHS2*, которые были изначально определены методами секвенирования генома, требующими значительных усилий и финансовых расходов [4]. Однако последующее развитие молекулярной диагностики привело к созданию более мощных методов секвенирования с высокой пропускной способностью — NGS.

Секвенирование NGS позволило дополнительно идентифицировать различные мутации, приводящие к развитию фокального сегментарного гломерулосклероза [4, 6]. В качестве примера можно привести стероидрезистентный нефротический синдром, который в большинстве случаев гистологически проявляется фокальным сегментарным гломерулосклерозом и до настоящего времени остается одним из самых сложных для терапии заболеваний почек в детском возрасте; при этом вероятность рецидива в почечном трансплантате составляет 30% [6]. В таблице представлены основные причины развития стероидрезистентного нефротического синдрома.

Изучение причин развития нефротического синдрома связано прежде всего с исследованиями, определяющими состояние белков щелевой мембраны подоцитов, а именно выявлением мутаций

Таблица. Основные причины развития стероидрезистентного нефротического синдрома
Table. The main reasons for the steroid-resistant nephrotic syndrome development

СРНС	№ по ОМIM	Тип наследования	Клинические особенности	Ген/продукт
Врожденный СРНС (финский тип)	256300	АР	Врожденный нефротический синдром, ХПН	NPHS1/ нефрин
СРНС, тип 2	600995	АР	ФСГС, СРНС, ХПН	NPHS2/ подоцин
СРНС, тип 3	610725	АР	ФСГС, ДМС, СРНС, СЧНС, ХПН	PLCE1/ фосфолипаза С
СРНС, тип 4	600995	АР (АД)	СРНС, СЧНС	CD2AP
Синдром Пирсона	609049	АР	СРНС, микрокория	LAMB2/ ламинин-β2
СРНС позднего начала	600995	АД	Поздний дебют, СРНС, СЧНС, ХПН	NPHS2/подоцин
СРНС позднего начала	603965	АД	Поздний дебют, СРНС, СЧНС, ХПН	TRPC6/ транспортный рецептор белка катионного канала С-6
Синдром Дениса–Драша, Frasier синдром	194080	АД	Опухоль Вильмса, нефротический синдром, псевдогермафродитизм	WT1 (ген-супрессор WT) белок-супрессор опухоли Вильмса
Синдром ногти–надколенник	161200	АД	СРНС, дисплазия ногтей, отсутствие надколенника	LMX1B/ LIM homeodomain protein
Schimke синдром	242900	АР	Костные аномалии, иммунодефицит, СРНС	SMARCAL1/ HepA-related protein (HARP)

Примечание. АР – аутосомно-рецессивный; АД – аутосомно-доминантный; ХПН – хроническая почечная недостаточность; ФСГС – фокально-сегментарный гломерулосклероз; ДМС – диффузный менингеальный синдром; СРНС – стероидрезистентный нефротический синдром; СЧНС – стероидчувствительный нефротический синдром

в генах, кодирующих эти белки. Экспериментально и клинически доказано, что мутация генов, регулирующих состояние этих белков, лежит в основе наследственных форм нефротического синдрома [7].

Один из важных белков цитоплазмы подоцитов – α-актинин-4. Этот белок обнаружен как в почках, так и в стенках кровеносных сосудов и выполняет функцию связывания протеинового комплекса щелевой мембраны подоцита и белкового комплекса гломерулярной базальной мембраны. Отмечена роль α-актинина-4 в патогенезе протеинурии [7].

Еще одним из важных белков щелевидной мембраны является нефрин, который играет ключевую роль в функционировании щелевой мембраны. Мутации в семействе белков нефрина – NERF1, NERF2, NERF3 – приводят к развитию врожденного нефротического синдрома, сопровождающегося резистентностью к стероидной терапии [6, 7]. Также немаловажную роль в развитии нефротического синдрома играет интегральный мембранный белок подоцин, который входит в состав щелевидной мембраны, замыкая нефрин в подоцитах. Этот белок кодируется геном *NPHS2*, расположенным в хромосоме 1, в регионе 1q25–q31. При гистологическом исследовании биоптатов почек у пациентов с нефротическим синдромом, вызванным мутацией гена подоцина, как правило, отмечался фокальный сегментарный гломерулосклероз [6, 7].

В исследованиях М. Pickering и соавт. (2013) показана сильная корреляция между типом мутаций генов, возрастом пациента и началом фокального сегментарного гломерулосклероза. Так, к развитию стероидрезистентного нефротического синдрома в детском возрасте приводят мутации в генах *NPHS1* (нефрин), *NPHS2* (подоцин), *LAMB2* (ламинин-β₂), и *PLCE1* (фосфолипазы С эпсилон 1), в то время как мутации доминантных генов, в том числе *ACTN4* (α-актин-4), *TRPC6*, приводят к дебюту заболевания преимущественно у взрослых [5, 6].

Чем раньше имеет место дебют нефротического синдрома, тем более вероятно, что он служит проявлением моногенного заболевания. Так, 85% случаев стероидрезистентного нефротического синдрома, развивающегося в первые 3 мес жизни, и 66% случаев стероидрезистентного нефротического синдрома, проявляющихся в первый год жизни, вызваны мутациями в одном из четырех генов: *NPHS1*, *NPHS2*, *LAMB2* или *WT1* [8].

При рецессивных мутациях гена подоцина наличие определенных аллелей имеет значение для возраста начала стероидрезистентного нефротического синдрома и формирования терминальной стадии хронической почечной недостаточности [9]. В частности, присутствие, по крайней мере, одной мутации R138Q приводит к более раннему началу стероидрезистентного нефротического синдрома в среднем

в возрасте 1,7 года, а не 4,7 года, как при других вариантах мутаций данного гена. Также показано, что в гетерозиготном состоянии мутация R229Q гена подоцина в 15% случаев вызывает дебют заболевания во взрослом возрасте.

Технологии NGS позволяют с высокой точностью определять и другие генетические заболевания, где очень часто перекрываются гистологические фенотипы, такие как синдром Альпорта, болезнь тонких базальных мембран, наследственные кистозные болезни почек. Сложные мутации в крупных генах *COL4A3*, *COL4A4*, *COL4A5*, участвующих в развитии синдрома Альпорта, эффективно определяются современными методиками, что приводит к более совершенной клинической стратификации по сравнению с методами гистоморфологии [10].

К сожалению, генетическая основа многих заболеваний почек остается в значительной степени неизвестна, что делает технологии секвенирования ограниченными в широкой клинической практике, и вряд ли эти методы будут широко распространены в ближайшем будущем. В то же время активно ведется изучение экспрессии генов на платформе NanoString с анализом ДНК, мРНК и микроРНК.

В последнее десятилетие большой интерес исследователей привлекла роль микроРНК в патогенезе заболеваний почек. МикроРНК представлена короткими некодирующими молекулами РНК с длиной приблизительно 22 нуклеотида, которые регулируют экспрессию гена на посттранскрипционном уровне путем РНК-интерференции [11]. В настоящее время обнаружено несколько типов микроРНК у человека, а также у растений, животных и некоторых вирусов. Основная роль микроРНК состоит в регулировании большого числа клеточных функций, включая пролиферацию клеток и апоптоз. Кроме того, в мировой литературе стали накапливаться данные о роли микроРНК в патогенезе развития многих болезней человека [12]. Микроматричный анализ тканей крысы и человека показал, что ряд микроРНК, таких как miR 192, miR 194, miR 204, miR 215 и miR 216, находятся в основном в почечной ткани и играют важную роль в поддержании гомеостаза почек при физиологических и патологических состояниях [13]. В течение последних 10–15 лет было проведено несколько фундаментальных и клинических исследований, свидетельствующих, что уровень специфических микроРНК в почечной ткани и лимфоцитах периферической крови изменялся при различных заболеваниях почек [14].

Как *in vitro*, так и *in vivo* показана критическая роль микроРНК, в том числе miR-25, miR-29, miR-192, miR-377 и miR-45, в патогенезе развития диабетической нефропатии. Кроме того, обнаружена патологическая экспрессия miR-148b в мононуклеарных клетках периферической крови, вероятно, объясняемая высоким гликозилированием IgA₁ в IgA и нако-

плением его в мезангии [15]. Также показано, что изменение экспрессии микроРНК играет большую роль в нарушении регуляции экскреции в почечных канальцах, что может приводить к хронической болезни почек независимо от этиологии основного заболевания [15].

Не менее примечательными являются данные о регулирующей роли микроРНК в развитии нефротического синдрома. Так, показано значение экспрессии miR-192 для процесса мезангиальной инфильтрации в клубочках нефрона. Кроме того, выявлена аномальная экспрессия miR-29c при активации трансформирующего фактора роста бета-1 (TGF-бета₁), который играет одну из ключевых ролей в формировании интерстициального фиброза почек [16].

Таким образом, разнообразные микроРНК играют важную роль в инициации и прогрессировании заболеваний почек. В то же время уровень экспрессии специфических микроРНК в периферической крови может расцениваться как молекулярные биомаркеры развития нефрологической патологии [17]. С. Zhang и соавт. (2015) исследовали экспрессию микроРНК в сыворотке крови при фокальном сегментарном гломерулосклерозе и обнаружили, что степень экспрессии miR-186 коррелирует с уровнем протеинурии и может использоваться в качестве биомаркера при этом заболевании [18].

Изменения экспрессии микроРНК в моче могут быть использованы в качестве биомаркеров при нефротическом синдроме. MiR-29a, miR-192 и miR-200c показали характерные изменения экспрессии в моче у пациентов с нефротическим синдромом и могут быть использованы в качестве маркеров для диагностики заболевания и оценки тяжести [19].

В последнее время актуальна разработка принципов персонализированной терапии, в том числе и при нефрологической патологии. Активное использование глюкокортикоидной и иммуносупрессивной терапии у пациентов с нефротическим синдромом, большое количество осложнений требуют особо тщательного подбора препаратов с учетом многих факторов. Особенно значен вопрос формирования гормонорезистентности у пациентов с гломерулонефритом. В исследованиях М. Доаа и соавт. (2011) показано значение транскрипции генов интерлейкина-2, участвующих в пролиферации активированных Т-клеток, которые играют немаловажную роль в развитии гломерулонефрита. Интерлейкин-2, связанный с рецептором, обеспечивает взаимодействие с рецептором Jak-3 тирозинкиназы, что в дальнейшем обуславливает продолжительную пролиферацию Т-клеток, приводящую к высвобождению растворимого компонента рецептора интерлейкина-2 (sIL2R). Недавно было предположено, что повышающая регуляция интерлейкина-2 и его соединения (sIL2R) не только может быть вовлече-

на в патофизиологию нефротического синдрома, но и может участвовать в формировании стероидрезистентности за счет увеличения экспрессии гена множественной лекарственной устойчивости (*MDR1*) и его продукта – Р-гликопротеина [19].

Также активно изучается вопрос фармакогеномики таких препаратов, как циклоспорин, такролимус, мифетил микофенолат, которые являются ключевыми в лечении нефротического синдрома и активно используются в трансплантологии. Исследование фармакокинетических и генетических аспектов использования этих препаратов должно помочь врачам избежать серьезных нежелательных эффектов, связанных с их приемом [20].

Дальнейшее изучение фармакокинетики, динамических и генетических аспектов иммуносу-

прессивных препаратов, используемых для лечения пациентов с нефротическим синдромом, а также проведение генотипирования до начала назначения терапии в перспективе позволят предотвратить возникновение таких нежелательных явлений, как нефротоксичность, и будут способствовать разработке схемы персонализированной терапии [1, 20].

Таким образом, активное развитие методов молекулярной диагностики заболеваний почек открывает большой раздел медицины, который можно назвать «молекулярной нефропатологией». Дальнейшее изучение заболеваний почек с позиции молекулярной биологии позволит заново взглянуть на патогенез многих заболеваний и решить ряд проблем с позиций персонализированной терапии, которая учитывает генетические особенности пациента.

ЛИТЕРАТУРА (REFERENCES)

1. Benjamin A., Michael M. Molecular nephropathology: ready for prime time? *Am J Physiol Renal Physiol* 2015; 309: F185–F188, DOI: 10.1152/ajprenal.00153.2015.
2. Broecker V., Mengel M. The significance of histological diagnosis in renal allograft biopsies in 2014. *Transpl Int* 2015; 28: 136–143, DOI: 10.1111/tri.12446.
3. Mengel M., Reeve J., Bunnag S., Einecke G., Sis B., Mueller T., Kaplan B., Halloran P.F. Molecular correlates of scarring in kidney transplants: the emergence of mast cell transcripts. *Am J Transplant* 2009; 9: 169–178, DOI: 10.1111/j.1600-6143.2008.02462.
4. Sethi S., Fervenza F.C. Membranoproliferative glomerulonephritis—a new
5. look at an old entity. *N Engl J Med* 2012; 366: 1119–1131, DOI: 10.1056/NEJMra1108178.
6. Pickering M.C., D'Agati V.D., Nester C.M., Smith R.J., Haas M., Appel G.B. et al. HTC3 glomerulopathy: consensus report. *Kidney Int* 2013; 84: 1079–1089, DOI: 10.1038/ki.2013.377.
7. Hildebrandt F. Genetic kidney diseases. *Lancet* 2010; 375: 1287–1295, DOI: 10.1016/S0140-6736(10)60236-X.
8. Игнатова М.С. Детская нефрология. М: ООО «МИА» 2011; 696. [Ignatova M.S. Pediatric Nephrology. Moscow: ООО «МИА» 2011; 696. (in Russ)]
9. Hinkes B.G., Mucha B., Vlangos C.N., Gbadegesin R., Liu J., Hasselbacher K. et al. Nephrotic syndrome in the first year of life: two thirds of cases are caused by mutations in 4 genes (*NPHS1*, *NPHS2*, *WT1*, and *LAMB2*) *Pediatrics* 2007; 119(4): e907–919, DOI: 10.1542/peds.2006–2164.
10. Hinkes B., Vlangos C., Heeringa S., Mucha B., Gbadegesin R., Liu J. et al. Specific podocin mutations correlate with age of onset in steroid-resistant nephrotic syndrome. *J Am Soc Nephrol* 2008; 19(2): 365–371, DOI: 10.1681/ASN.2007040452.
11. Liapis H., Jain S. The interface of genetics with pathology in alport nephritis. *J Am Soc Nephrol* 2013; 24: 1925–1927, DOI: 10.1681/ASN.2013080913.
12. Meister G., Tuschl T. Mechanisms of gene silencing by double-stranded RNA. *Nature* 2004; 431: 343–349, DOI: 10.1038/nature02873.
13. Bartels C.L., Tsongalis G.J. MicroRNAs: novel biomarkers for human cancer. *Clin Chem* 2009; 55: 623–631, DOI: 10.1373/clinchem.2008.112805.
14. Schena F.P., Serino G., Sallustio F. MicroRNAs in kidney diseases. New promising biomarkers for diagnosis and monitoring. *Nephrol Dial Transplant* 2014; 29(4): 755–763, DOI: 10.1093/ndt/gft223.
15. Szeto C.-C. Urine miRNA in nephrotic syndrome. *Clin Chim Acta* 2014; 436: 308–313, DOI: 10.1016/j.cca.2014.06.016.
16. Serino G., Sallustio F., Cox S.N., Pesce F., Schena F.P. Abnormal miR-148b expression promotes aberrant glycosylation of IgA1 in IgA nephropathy. *J Am Soc Nephrol* 2012; 23: 814–824, DOI: 10.1681/ASN.2011060567.
17. Putta S., Lanting L., Sun G., Lawson G., Kato M., Nataraajan R. Inhibiting microRNA-192 ameliorates renal fibrosis in diabetic nephropathy. *J Am Soc Nephrol* 2012; 23: 458–469, DOI: 10.1681/ASN.2011050485.
18. Weiland M., Gao X.H., Zhou L., Mi Q.S. Small RNAs have a large impact: circulating microRNAs as biomarkers for human diseases. *RNA Biol* 2012; 9: 850–859, DOI: 10.4161/rna.20378.
19. Zhang C., Zhang W., Chen H.M., Liu C., Wu J., Shi S., Liu Z.H. Plasma microRNA-186 and proteinuria in focal segmental glomerulosclerosis. *Am J Kidney Dis* 2015; 65: 223–232, DOI: 10.1053/j.ajkd.2014.07.013
20. Doaa M.Y., Rabab M.E., Hosam S.A. Soluble Interleukine-2 Receptor and MDR1 Gene Expression Levels as Inflammatory Biomarkers for Prediction of Steroid Response in Children With Nephrotic Syndrome. *IJKD* 2011; 5: 154–161, DOI: 10.1053/j.ajkd.2014.07.013.
21. Julia M.B., Christine E.S., Raman V. PharmGKB summary: cyclosporine and tacrolimus pathways. *Pharmacogenomics* 2013; 23(10): 563–585, DOI: 10.1097/FPC.0b013e328364db84.

Поступила 20.03.17

Received on 2017.03.20

Конфликт интересов:

Авторы данной статьи подтвердили отсутствие финансовой или какой-либо другой поддержки, конфликта интересов, о которых необходимо сообщить.

Conflict of interest:

The authors of this article confirmed the absence conflict of interests, financial or any other support which should be reported.