Маховская Т.А., Козыро И.А., Сукало А.В.
Белорусский государственный медицинский университет, Минск, Беларусь

Makhovskaya T., Kazyra I., Sukalo A.
Belarusian State Medical University, Minsk, Belarus

Маркеры запрограммированной клеточной гибели для диагностики и прогнозирования прогрессирования гломерулопатий у детей: обзор литературы

Markers of Apoptosis for Diagnosing and Predicting of Progression of Glomerulopathies in Children: Literature Review

Резюме

Представлен обзор литературных данных о факторах, участвующих в патогенезе и прогрессировании гломерулопатий. При повреждении почек работают две большие группы факторов – иммунные (антитела и иммунные комплексы) и неиммунные (системная и почечная гипертензия, дислипидемия, протеинурия). Дисбаланс между процессами пролиферации и апоптоза в почечной ткани, пытающейся адаптироваться к работе в условиях повреждения, – важнейший механизм дальнейшего прогрессирования гломерулопатии. В статье приводятся современные представления о процессе апоптоза, включающем три стадии: индукторную, эффекторную и деградационную. Рассмотрены маркеры запрограммированной клеточной гибели, которые можно обнаружить в крови и моче пациентов (гранзим Б, sFas/sAPO-1, sFas-L, цитокератин-18, аннексин V). Приведены данные последних исследований, изучавших уровни этих молекул у пациентов с различными патологиями. Также рассматривается эндотелиальная дисфункция как возможный значимый фактор в прогнозировании исходов почечной патологии.

Ключевые слова: гломерулопатии, апоптоз, гранзим Б, sFas/sAPO-1, sFas-L, цитокератин-18, аннексин V.

Abstract

Review of the literature data on the factors involved in the pathogenesis and progression of glomerulopathies is presented. Two large groups of factors work in kidney damage – immune (antibodies and immune complexes) and non-immune (systemic and renal hypertension, dyslipidemia, proteinuria) ones. The imbalance between the processes of proliferation and apoptosis in renal tissue trying to adapt to work in case of damage is the most important mechanism for further progression of glomerulopathy. The article presents modern ideas about the process of apoptosis, which includes three stages: induction, effector and degradation. The markers of programmed cell death that can be detected in the blood and urine of patients (granzyme B, sFas/sAPO-1, sFas-L, cytokeratin-18, annexin V) are considered. The data from recent studies that examined the levels of these molecules in patients with various pathologies are presented. Endothelial dysfunction is also considered as a possible significant factor in predicting the outcomes of renal pathology.

Keywords: glomerulopathies, apoptosis, granzyme B, sFas/sAPO-1, sFas-L, cytokeratin-18, annexin V.

■ ВВЕДЕНИЕ

Гломерулопатии (ГП) – группа заболеваний, основным патогенетическим звеном которых является поражение гломерулы – клубочка почки. Единой классификации этой патологии не существует, в описании заболевания учитывают обычно характер течения, клиническую картину, этиологию (установить которую в случае с ГП можно далеко не всегда) и морфологическую картину [1–3].

Патология почек играет существенную роль в заболеваемости и инвалидизации населения. Ежегодно в Республике Беларусь впервые признаются инвалидами в связи с болезнями мочеполовой системы от 500 до 600 человек старше 18 лет. Около 10 000 человек состоит на диспансерном учете с первичными ГП. У взрослых хроническое поражение клубочков является основной причиной развития терминальной стадии хронической болезни почек (тХБП) и необходимости проведения почечной заместительной терапии (гемодиализа, перитонеального диализа и трансплантации почки). У детей хронические ГП как причина тХБП находятся на втором месте после врожденных аномалий мочевыводящей системы (ВАМП) [1, 2].

С учетом сложного и дорогостоящего лечения, инвалидизации и тяжести поражения при тХБП особенно важна ранняя диагностика и прогнозирование течения гломерулопатий. «Золотым стандартом» является нефробиопсия с последующей микроскопической и иммуногистохимической оценкой препаратов. Это инвазивная процедура, которая в педиатрической практике требует общей анестезии пациента, нередко сопровождается развитием осложнений. Поэтому достаточно остро стоит вопрос разработки неинвазивной ранней диагностики гломерулопатий.

■ ПАТОГЕНЕЗ ГЛОМЕРУЛОПАТИЙ

Патогенез гломерулопатий – это сложный процесс, в котором пока не известны все звенья. Важными являются особенности организма: число нефронов, склонность к той или иной форме иммунного ответа, строение гломерулярной базальной мембраны (ГБМ), васкуляризация почек. Некоторые формы ГП являются врожденными или наследственными (возникают вследствие генетически детерминированного дефекта коллагена IV типа или мутаций генов, кодирующих белки щелевой диафрагмы и др.). В других же случаях патология развивается, когда наследственная предрасположенность провоцируется соответствующими внешними факторами [1, 4].

В случае повреждения почек работают две большие группы факторов – иммунные и неиммунные. Иммунные факторы – это антитела (АТ) и иммунные комплексы (ИК). АТ могут образовываться, например, к коллагену IV типа – это АТ против базальной мембраны клубочков (анти-БМК АТ), на электронной микроскопии они выглядят как линейные отложения. Иммунные комплексы циркулируют в крови при различных заболеваниях (системная красная волчанка (СКВ), ревматоидный артрит, разнообразные васкулиты, острые и хронические воспалительные заболевания). При этом почки, обладающие особенной системой кровотока, являются местом, где оседает большое количество ИК, которые впоследствии вызывают активацию системы комплемента и иммунное

поражение почечной ткани. К неиммунным факторам относятся системная и почечная гипертензия, дислипидемия, протеинурия [5, 6].

Уменьшение массы нефронов в результате первоначального повреждения снижает СКФ, что приводит к гипертрофии и гиперфильтрации в оставшихся нефронах и к возникновению внутриклубочковой гипертензии. Эти изменения происходят с целью увеличения СКФ интактных нефронов, чтобы компенсировать потери. Другим способом адаптации является апоптоз, индукция гибели провоспалительных клеток и восстановление нормального набора резидентных клеток, что является необходимым условием для заживления тканей. Таким образом, происходит ремоделирование почечной ткани для действия в новых условиях. Однако изменения в нефронах, после первого повреждения игравшие адаптивную роль, со временем становятся дезадаптивными. Баланс между клеточной пролиферацией и апоптозом нарушается за счет избыточной выработки медиаторов TGF- β , TNF- α , FAS-L, гибель нормальных клеток преобладает над их восстановлением, что приводит к необратимому разрушению функционирующей почечной ткани. Апоптоз в отсутствие регенерации клеток вызывает атрофию почечных канальцев и гломерулярный склероз [7].

Современная концепция хронических форм гломерулярных заболеваний почек требует активного изучения роли эндотелиальной дисфункции как возможного значимого фактора в прогнозировании исходов почечной патологии. В связи с этим продолжается активное исследование ранних биологических маркеров почечного повреждения, среди которых активно изучаются сывороточные и плазменные показатели крови, такие как эндотелин-1, молекулы клеточной адгезии (sICAM-1, sICAM-2, sVCAM-1) [8].

Многие аспекты патогенеза заболеваний почек, касающиеся изменений в экспрессии биомаркеров апоптоза и эндотелиальной дисфункции и других наномолекулярных белковых компонентов в биологических жидкостях организма (крови, мочи) при различных нефропатиях, остаются малоизученными.

Необходим поиск более информативных диагностических маркеров, позволяющих по количественным значениям прогнозировать течение и скорость прогрессирования различных вариантов почечной патологии для выбора оптимальной тактики этиопатогенетической терапии.

■ МЕХАНИЗМ АПОПТОЗА

Апоптоз – запрограммированная гибель клетки – генетически детерминированный процесс разрушения клеточных структур, фрагментации клетки на отдельные апоптотические тельца и дальнейшего поглощения этих телец макрофагами. Инициаторами апоптоза могут служить разнообразные факторы: гипоксия, повреждение химическим агентом, нарушение сигналов клеточного цикла или раздражение рецепторов гибели на поверхности клетки [9].

Выделяют три стадии запрограммированной гибели клетки: индукторную, эффекторную и деградиационную.

Запуск апоптоза может осуществляться двумя сигнальными системами, в зависимости от того, что его инициировало. Первая,

рецепторная, или внешняя, сигнальная система для активации нуждается во внешнем лиганде. На поверхности клетки находятся рецепторы клеточной гибели, из которых наиболее изучен рецептор APO-1 (FAS или CD95). Активированный рецептор взаимодействует внутри клетки с белком-адаптером (в случае APO-1 это белок FADD), который в свою очередь воздействует на эффектор – зимоген протеолитического фермента прокаспазу-8 или -10. Совокупность лиганда, рецептора, адаптора и эффектора называется апоптосомой или апоптозным шапероном. Внутри такого комплекса активируется эффектор (прокаспаса), который начинает вторую стадию гибели клетки.

Другой путь индукции апоптоза – внутренний или митохондриальный. В результате разрыва наружной мембраны митохондрий или повышения ее проницаемости в цитоплазму выходят апоптогенные белки. В первую очередь это цитохром С и AIF (фактор, инициирующий апоптоз), а также smac/DIABLO и Omi/HtrA2. Цитохром, как и в рецепторном пути, связывается с адапторами и предшественниками эффекторов, формируя апоптозный шаперон [9, 10]. AIF действует независимо от каспаз образом и самостоятельно инициирует конденсацию хроматина и фрагментацию ДНК. Главными регуляторами этого пути индукции клеточной смерти являются белки из семейства Bcl-2, которые подразделяются на проапоптотические и антиапоптотические. Так, белки Bax и Bak встраиваются в мембрану митохондрий и повышают ее проницаемость, а белки Bid и Bim из этого же семейства активируют их. Другие же белки семейства Bcl-2 блокируют Bax и Bak, это Bcl-2, Bcl-xL, Mcl-1. В итоге достигается комбинированная регуляция проницаемости митохондриальной мембраны и, соответственно, апоптоза.

Эффекторная стадия апоптоза единообразна и повторяется вне зависимости от вызвавшей его причины. Это процесс взаимной активации белков модуляторов и эффекторов, основной группой которых являются каспазы. Процесс их взаимодействия называется каскадом каспаз. Каспазы – цистеиновые протеазы, имеющие в клетке две главные функции: непосредственное разрушение клеточных структур (гидролиз белков, разрушение цитоскелета, фрагментация ДНК) и инактивация белков, блокирующих апоптоз (например, расщепляется ингибитор DFF, препятствующий активации апоптозной ДНКазы CAD) [9].

Заключительная стадия программируемой гибели клетки – деградационная. В результате предыдущего этапа формируются отдельные апоптотические тельца, окруженные цитоплазматической мембраной, которые фагоцитируются макрофагами, минуя стадию воспаления.

Есть некоторые лабораторные показатели сыворотки крови и мочи, отражающие активность апоптоза в организме. Это фермент гранзим Б, растворимая форма Fas-рецептора (sFas/sAPO-1) и его лиганда (sFas-L), цитокератин-18, аннексин V.

■ МАРКЕРЫ АКТИВНОСТИ АПОПТОЗА

Гранзим Б

Гранзим Б (ГБ) – фермент из группы сериновых протеаз, содержащийся в гранулах цитотоксических Т-лимфоцитов (CTL) и натуральных киллеров (NK). Основная функция фермента – запуск процесса апоптоза в клетке-мишени, прежде всего – инфицированной вирусом или

опухолевой. Кроме Т-лимфоцитов и NK ГБ при определенных условиях может экспрессироваться тучными клетками, активированными макрофагами, нейтрофилами, базофилами, дендритными клетками, регуляторными Т-клетками и даже неиммунными типами клеток, такими как гладкомышечные клетки, хондроциты, кератиноциты, пневмоциты типа II, клетки Сертоли, первичные сперматоциты и синцитиальные трофобласты [11]. Проникнув в клетку, ГБ активирует инициаторные каспазы-8 и -10 и эффекторные каспазы-3 и -7 путем их расщепления, запуская каскад каспаз и последующие стадии апоптоза. Наиболее чувствительна к ГБ каспаза-7 – она расщепляется до конечных активных продуктов, в то время как другие ферменты формируют промежуточные соединения, которым нужна дополнительная активация [12]. Каспазы не единственные субстраты ГБ, он также расщепляет до активной формы белок Bid, член семейства Bcl-2, который, встраиваясь в мембрану митохондрий, повышает ее проницаемость и в результате высвобождает содержащиеся в органелле ферменты [13, 14].

Кроме того, у ГБ есть ряд субстратов, в апоптозе напрямую не участвующих: витронектин, фибронектин, ламинин, hnRNPK и A3 [13]. Смысл их активации ГБ установлен не до конца, но предполагается, что в результате меняется фенотип клетки-мишени и то, как клетка, атакуемая CTL, воспринимается иммунной системой [15]. Так, ГБ способен самостоятельно генерировать аутоантигены (аутоАГ) – путем расщепления в неупорядоченных и линкерных областях АГ, обнажающих новые эпитопы, которые и становятся поводом для иммунного ответа [11]. Многие из этих расщепленных фрагментов уникальны для ГБ и не синтезируются никакими другими ферментами. В исследовании Casciola-Rosen L. [16] описываются эти ГБ аутоАГ, специфичные для конкретных заболеваний. Из 29 четко определенных аутоАГ 21 при СКВ, склеродермии, синдроме Шегрена и миозите непосредственно расщепляются ГБ на уникальные фрагменты, вызывающие аутоиммунную реакцию.

В плазме здоровых людей фермент присутствует в количестве 20–40 пг/мл, и уровень его, согласно исследованиям, повышается при ВИЧ-инфекции, ВЭБ-инфекции, ревматоидном артрите, СКВ и ряде других заболеваний [17]. Помимо крови, ГБ также присутствует в синовиальной жидкости пациентов с ревматоидным артритом, спинномозговой жидкости пациентов с рассеянным склерозом и энцефалитом Расмуссена, а также в промывных водах бронхов при хронической обструктивной болезни легких и воспалении легких [18–20].

Цитокератин-18

Цитокератины (ЦК) – семейство белков, составляющих основу промежуточных филаментов цитоскелета. Его функционирование обеспечивает структурную и механическую целостность клеток. Всего известно 19 ЦК, все они обладают высокой тканевой специфичностью, и их экспрессия меняется при опухолевом перерождении клетки.

ЦК-18 и -8 составляют цитоскелет клеток однослойного эпителия. После запуска апоптоза, еще до заметной дегенерации ядра, ЦК-18 взаимодействует с каспазой-6, -7 и -3, фосфорилируется по серину-53, а затем расщепляется на более мелкие фрагменты. Полученные неопитопы реорганизуются в растворимую гранулярную структуру

и поступают в кровоток. В интактных и некротизированных клетках таких полипептидов не существует, соответственно, их обнаружение достоверно говорит об апоптозе клеток эпителия [21]. Расщепленный каспазой неопитоп ЦК-18 (M30) и полноразмерный ЦК-18 (M65) оценивают с использованием тканевого полипептидного антигена (TPA) и тканевого полипептид-специфического антигена (TPS) [22]. Определение фрагментов ЦК-18 широко используют в онкологии для диагностики и контроля лечения у пациентов с опухолями эпителиального происхождения (раком груди, простаты, яичников и почек). Значительное повышение полноразмерного и фрагментированных ЦК сопровождается патологией канальцевого эпителия почек [23].

В исследовании Georg A. Roth и соавторов [24] были проанализированы уровни ЦК-18 в крови и моче у 120 пациентов с ХБП стадий 1–5. Концентрация общего ЦК-18 в сыворотке крови была значительно выше на 3–5-й стадиях ХБП по сравнению со здоровыми пациентами. Общая экскреция ЦК-18 с мочой была увеличена у пациентов с ХБП 5-й стадии по сравнению с контрольной группой. Была обнаружена значимая корреляция между общим ЦК-18 в моче и уровнями белка и альбумина в моче.

sAPO-1/FAS

APO-1 (антиген апоптоза 1) также известен как FAS (первый сигнал апоптоза) или CD95 (кластер дифференцировки 95). Это член суперсемейства рецепторов фактора некроза опухолей 6 (TNFRSF6) – белок, выполняющий функцию «рецептора смерти» – его активация запускает внешний путь реализации апоптоза. APO-1 имеет единственный трансмембранный участок и располагается на кортикальных тимоцитах, активированных Т- и В-лимфоцитах, моноцитах и нейтрофилах. Вне иммунной системы APO-1 экспрессируется на различных типах нормальных человеческих клеток и большинстве клеток злокачественных опухолей. В состав белка входит последовательность из 80 аминокислот, общая для всех рецепторов апоптоза – DD (домен смерти), которая находится в цитоплазме и необходима для трансдукции сигнала апоптоза [5]. Лиганд тримеризует (сшивает) три молекулы APO-1, после чего активированный рецептор взаимодействует с белком адаптером – FADD (Fas-associated DD-protein – «белок, взаимодействующий с доменом смерти Fas-рецептора»), который, в свою очередь, активирует эффекторную каспазу [9, 10].

Существует также растворимая форма APO-1 (sAPO-1), не имеющая трансмембранного участка и определяющаяся в кровотоке. Она генерируется способом сплайсинга – пропуска экзонов при генерации мРНК. Эта изоформа препятствует апоптозу, который был индуцирован FAS-лигандом. Ее синтез регулируется цитотоксическим РНК-связывающим белком TIA1 и PTB [25].

Существенное повышение сывороточного FAS выявлено при различных аутоиммунных, опухолевых и острых травматических заболеваниях. В исследовании M. Sahebari и соавторов [26] показано достоверное увеличение sAPO-1 в крови пациентов с СКВ. При анализе уровня показателя у 114 пациентов с СКВ на разных стадиях активности заболевания в соответствии с SLEDAI2K в сравнении с 50 здоровыми людьми

была выявлена значимая корреляция между сывороточными концентрациями sFAS у пациентов с СКВ.

Аннексин V

Аннексины – группа широко распространенных белков, содержащих в своей структуре общую последовательность из 70 аминокислот, называемую повтором аннексина. Все протеины этого семейства способны связывать отрицательно заряженные фосфолипиды кальцийзависимым образом и участвуют в формировании цитоплазматической мембраны, процессах транспортировки, организации везикул, эндо- и экзоцитоза [27].

Некоторые аннексины также были обнаружены во внеклеточном пространстве в связи с фибринолизом, коагуляцией, воспалением и апоптозом [28]. Один из них – аннексин V (A5), обладающий высоким сродством к фосфотидилсерину (ФТС) и образующий с ним в присутствии Са-ионов двумерную кристаллическую решетку. В клеточных мембранах ФТС локализуется только на внутренней стороне липидного бислоя. Появление его на наружной мембране служит индикатором апоптоза. ФТС, экспрессируемый на клеточной поверхности апоптотическими клетками, служит сигналом «съешь меня» для фагоцитов [29]. ФТС запускает фагоцитоз через активацию своих рецепторов на макрофагах напрямую или путем связывания мостиковых молекул, таких как MFG-E8, бета-2-гликопротеин-1 и аннексины I и II [28]. Аннексин V же, напротив, экранирует ФТС на клеточной поверхности, тем самым ингибируя фагоцитоз. При этом для подавления фагоцитоза требуется высокая концентрация аннексина V [30, 31]. В то же время в иных исследованиях A5 показан подавляющим программу гибели клеток умирающих кардиомиоцитов крыс, обработанных пероксидом [32]. Реализация программы гибели клеток задерживалась в присутствии антител к A5 или после удаления A5 с поверхности клетки. Однако связывание A5 с FAS-стимулированными клетками Т-лимфомы человека не влияет на прогрессирование программы апоптоза [33]. В целом можно сказать, что влияние молекулы на апоптоз зависит от типа умирающей клетки и триггера, запустившего ее гибель [16].

■ ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Учитывая высокий уровень заболеваемости гломерулярными болезнями, тяжелые и необратимые последствия этих патологий, поиск ранних и достоверных способов их диагностики и прогнозирования прогрессирования был и остается крайне актуальным. Классический метод исследования пациентов – нефробиопсия – является инвазивным, а современные достижения иммунологии с каждым годом делают все более доступным для практической медицины использование биомаркеров в диагностике.

Нарушение баланса между пролиферацией и апоптозом – один из основных механизмов развития гломерулопатий. Поэтому разработка маркеров апоптоза (гранзим Б, sFas/sAPO-1, sFas-L, цитокератин-18, аннексин V) для диагностики поражений клубочков почек видится нам крайне перспективной.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Leumann E., Tsygin A., Sarkissian A. (eds.) (2010) *Pediatric Nephrology: A Textbook For Medical Practitioners*. Litterra Publisher, 400 p. (in Russian)
2. Ignatova M. (ed.) (2011) *Pediatric Nephrology*, 692 p. (in Russian)
3. Ignatova M. (2011) *Current Issues In Pediatric Nephrology*. *Nephrology*, vol. 15, no 1, pp. 11–16.
4. Smirnov A., Natochin Yu. (2019) Nephrology: fundamental and clinical. *Nephrology (Saint-Petersburg)*, 23 (4), pp. 9–26.
5. Fogo A.B. (2007) Mechanisms of progression of chronic kidney disease. *Pediatr. Nephrol.*, vol. 2, pp. 2011–2022.
6. Komarova O., Kucherenko A., Smirnov I., Tsygin A. (2013) Role of apoptosis in chronic kidney disease progression in childhood. *Nephrology and Dialysis*, no 15, pp. 135–139.
7. Hughes J. (2001) Life and death in the kidney: prospects for future therapy. *Nephrology Dialysis Transplantation*, vol. 16, Issue 5, pp. 879–882.
8. Cascino I., Papoff G., Eramo A., Ruberti G. (1996) Soluble Fas/Apo-1 splicing variants and apoptosis. *Front Biosci.*, pp. 1122–1125.
9. Baryshnikov A., Shyshkin V. (2002) *Immunological problems of apoptosis*. M.: Editorial, 320 p. (in Russian)
10. Paunova S. (2004) Apoptosis – physiology and pathology. *Nephrology and Dialysis*, vol. 6, no 2, pp. 132–137.
11. Boivin W.A., Cooper D.M., Hiebert P.R. (2009) Intracellular versus extracellular granzyme B in immunity and disease: challenging the dogma. *A Journal of Technical Methods and Pathology*, 89 (11), pp. 1195–220.
12. Adrain C., Murphy B.M., Martin S.J. (2005) Molecular ordering of the caspase activation cascade initiated by the cytotoxic T lymphocyte/natural killer (CTL/NK) protease granzyme B. *J. Biol. Chem.*, pp. 4663–4673.
13. Waterhouse N.J., Sedelies K.A., Trapani J.A. (2006) Role of Bid-induced mitochondrial outer membrane permeabilization in granzyme B-induced apoptosis. *Immunology and Cell Biology*, 84 (1), pp. 72–78.
14. Pinkoski M.J. (2001) Granzyme B-mediated apoptosis proceeds predominantly through a Bcl-2-inhibitable mitochondrial pathway. *Journal Biology Chemistry*, p. 276.
15. Wensink A.C., Hack C.E., Bovenschen N. (2015) Granzymes regulate proinflammatory cytokine responses. *J Immunol*, 194, p. 4917.
16. Casciola-Rosen L. (1999) Cleavage by granzyme B is strongly predictive of autoantigen status: implications for initiation of autoimmunity. *J Exp Med.*, 190, pp. 815–826.
17. Spaeny-Dekking E.H. (1998) Extracellular granzymes A and B in humans: detection of native species during CTL responses in vitro and in vivo. *J Immunol*, 160, pp. 3610–3616.
18. Kok H.M. (2017) Systemic and local granzyme B levels are associated with disease activity, kidney damage and interferon signature in systemic lupus erythematosus. *Rheumatology*, vol. 56, pp. 2129–2134.
19. Tak P.P. (1999) The levels of soluble granzyme A and B are elevated in plasma and synovial fluid of patients with rheumatoid arthritis. *Clin Exp Immunol*, 116, pp. 366–370.
20. Bratke K. (2004) Increase in granzyme B+ lymphocytes and soluble granzyme B in bronchoalveolar lavage of allergen challenged patients with atopic asthma. *Clin Exp Immunol*, 136, pp. 542–548.
21. Carlos C., Guy S.S., Robert G.O. (1997) Caspase Cleavage of Keratin 18 and Reorganization of Intermediate Filaments during Epithelial Cell Apoptosis. *Cell Biol.*, 138 (6), pp. 1379–1394.
22. Toivola D.M., Boor P., Alam C., Strnad P. (2015) Keratins in health and disease. *Curr Opin Cell Biol*, 32, pp. 73–81.
23. Natasha T. (2016) Kidney keratins: cytoskeletal stress responders with biomarker potential. *Snider Kidney International*, 89, pp. 738–740.
24. Georg A.R. (2011) Increased total cytokeratin-18 serum and urine levels in chronic kidney disease. *Clin Chim Acta*, 412 (9–10), pp. 713–717.
25. Izquierdo J.M. (2005) Regulation of Fas alternative splicing by antagonistic effects of TIA-1 and PTB on exon definition. *Mol. Cell: journal*, vol. 19, no 4, pp. 475–484.
26. Maryam S. (2012) Correlation between serum concentrations of soluble Fas (CD95/Apo-1) and IL-18 in patients with systemic lupus erythematosus. *Rheumatol Int*, 32 (3), pp. 601–606.
27. Geisow M.J., Walker J.H., Boustead C. (1994) Annexins – a new family of Ca²⁺-regulated phospholipid-binding protein. *Biosci. Rep.*, 7 (4), pp. 289–98.
28. Van Genderen H.O. (2008) Extracellular annexin A5: functions of phosphatidylserine-binding and two-dimensional crystallization. *Biochim. Biophys. Acta*, 1783 (6), pp. 953–963.
29. Fadok V.A. (1992) Exposure of phosphatidylserine on the surface of apoptotic lymphocytes triggers specific recognition and removal by macrophages. *J Immunol*, 148 (7), pp. 2207–2216.
30. Kenis H. (2006) Reutelingsperger Annexin A5 inhibits engulfment through internalization of PS-expressing cell membrane patches *Exp. Cell. Res.*, 312 (6), pp. 719–726.
31. Munoz L.E. (2007) The influence on the immunomodulatory effects of dying and dead cells of Annexin V. *J. Leukoc. Biol.*, 81 (1), pp. 6–14.
32. Monceau V. (2004) Charlemagne Externalization of endogenous annexin A5 participates in apoptosis of rat cardiomyocytes. *Cardiovasc. Res.*, 64 (3), pp. 496–506.
33. Kenis H. (2004) Cell surface-expressed phosphatidylserine and annexin A5 open a novel portal of cell entry. *J. Biol. Chem.*, 279 (50), pp. 52623–52629.
34. (2012) *KDIGO Clinical Practice Guideline for Glomerulonephritis*. Vol. 2, Issue 2.

Подана/Submitted: 19.03.2021

Принята/Accepted: 22.11.2021

Контакты/Contacts: mahoneytatya@gmail.com