

© Е. Ж. Жангожин, 2016
УДК 616.611-004-053.2

Е. Ж. Жангожин

ГЕНЕТИЧЕСКИ-ДЕТЕРМИНИРОВАННЫЕ ФОРМЫ ФОКАЛЬНО-СЕГМЕНТАРНОГО ГЛОМЕРУЛОСКЛЕРОЗА

Кафедра детских болезней №3 Карагандинского государственного медицинского университета

В литературном обзоре представлен анализ работ по определению генетических форм фокально-сегментарного гломерулосклероза. Рассматривается участие генов: ACTN4, COL4A3, COL4A4, COL4A5, COL4A6, NPHS1, NPHS2, CD2AP, WT1 в развитии фокально-сегментарного гломерулосклероза. Представлены сведения об истории открытия вышеперечисленных генов, патофизиологических механизмов развития фокально-сегментарного гломерулосклероза при их участии.

Диагностика наследственных форм ФГС в любом возрасте возможна в большинстве случаев при клинико-генетическом анализе родословных. Подтверждение правильности диагноза дает электронно-микроскопическая картина почечного биоптата. Необходимость молекулярно-генетического исследования возникает, как правило, при развитии болезни de novo. В подавляющем большинстве случаев такие формы фокально-сегментарного гломерулосклероза являются резистентными к гормональной и цитостатической терапии, что требует создания и внедрения в лечебную практику генно-инженерных препаратов.

Ключевые слова: фокально-сегментарный гломерулосклероз, генетически-детерминированный гломерулосклероз, белки, нефротический синдром, биопсия, стероидрезистентный, наследственность, механизм развития, ДНК-диагностика, подоцитопатии

Генетические исследования с момента расшифровки генома человека все шире входят в практику различных медицинских специальностей, в том числе в нефрологию. Достижения современной генетики в развитии нефрологии трудно переоценить. Они касаются выяснения природы многих заболеваний почек, которые длительно расценивались как «идиопатические». Не менее важным является создание на основе генетических исследований рекомбинантных лекарственных средств, недостаточно широко используемых, но обладающих высоким потенциалом в практической деятельности нефрологов.

По мере внедрения генетики в нефрологию появилась возможность расшифровки этиологии ряда заболеваний почек, которые считались идиопатическими. В частности, расшифровывается суть некоторых вариантов стероидрезистентного нефротического синдрома (СРНС). Уже выделен ген, ответственный за развитие аутосомно-рецессивного СРНС. Этот ген расположен на хромосоме 1q25-q31. Три различных гена обнаружили при аутосомно-доминантном фокально-сегментарном гломерулосклерозе (ФГС), клинически проявляющимся СРНС [3, 23, 38, 40].

Различают врожденные болезни, такие как морфологические аномалии развития почек, которые могут быть генетически обусловлены, или возникшие под воздействием тератогенных факторов (наиболее часто внутриутробное инфицирование вирусными агентами); наследственные болезни, связанные с му-

тацией одного или нескольких генов и передающиеся в семье из поколения в поколение; мультифакторные заболевания, возникающие при различных неблагоприятных внешних воздействиях (тяжелые металлы, радиоактивное облучение, вирусные инфекции), но на фоне генетической предрасположенности [4, 5, 7, 9].

В представленном литературном обзоре будут описаны уже исследованные мутации некоторых генов, приводящие к развитию ФГС.

Альфа-актинин 4 (ACTN4). Актин и актин-связывающие белки, как основные компоненты цитоскелета, являются ключевыми элементами клетки, обеспечивающими поддержание формы клетки, клеточную адгезию, подвижность клетки, активность ионных каналов, секрецию, апоптоз и выживание клеток. Показано, что актин принимает участие в процессе элонгации транскрипции, сборке преиницирующего комплекса, связывается с первичными транскриптами РНК и участвует в регуляции экспрессии генов [6, 5].

Актин-связывающие белки, такие как гельзолин, профилин, кофилин, спектрин, филламин, альфа-актинин 4 и некоторые другие, взаимодействуют с транскрипционными факторами и принимают участие в регуляции экспрессии генов, созревании и экспорте мРНК, репарации ДНК, митозе и реорганизации хроматина [1, 12].

Альфа-актинин 4 (ACTN4) является актин-связывающим белком спектринового суперсемейства. Он принимает участие в форми-

ровании актинового цитоскелета и, как следствие, играет важную роль в формировании фокальных контактов, процессе миграции клеток и цитокинезе [1, 8]. Наследственные мутации в последовательности гена ACTN4 приводят к специфическому нарушению развития почек у человека. Изменение уровня экспрессии ACTN4 отмечено в опухолевых клетках поджелудочной железы, яичников, мочевого пузыря и многих других типах раковых клеток [24].

Экспрессия мутантной формы ACTN4 в подоцитах *in vivo* приводит к протеинурическому ФСГС. Доминантно наследуемые мутации ACTN4/FSGS1-гена ACTN4, картированного в районе хромосомы 19q13, могут привести к медленно прогрессирующей во взрослом возрасте форме ФСГС [16, 24, 35, 37]. Обнаруженные миссенс-мутации усиливают актинсвязывающие возможности вариантов ACTN4. Отмечено усиление активности ACTN4, предшествующее сглаживанию отростков подоцитов, в случае экспериментального почечного синдрома. Мутантные формы ACTN4, ассоциированные с ФСГС, увеличивают связывание актиновых филаментов по сравнению с белком дикого типа. ACTN4-мутантные мыши с протеинурией имеют гистологические признаки ФСГС, включая сегментарный склероз и пучковую адгезию отдельных клубочков, тубулярную дилатацию, расширение мезангиального матрикса, а также вакуолизацию и слияние отростков ножек подоцита [20, 24].

J. M. Kaplan et al. в 2000 г. показали, что семейный аутосомно-доминантный СРНС нередко обусловлен мутацией гена ACTN4, кодирующего белок цитоскелета подоцитов – α -актинин-4. При нефробиопсии выявляется ФСГС [24].

Потенциал мутантного ACTN4 повреждать подоциты также предполагается из-за свойства мутантного белка формировать микроагрегаты и подвергаться убиквитинированию, ухудшать функцию убиквитин-протеасомной системы, усиливать стресс эндоплазматического ретикулума и апоптоз [6]. Хотя механизм с участием избыточной функции ACTN4 был хорошо описан и отвечает за доминантно наследуемую форму ФСГС, дефицит α -актинина-4 также встречается при нескольких видах человеческих первичных гломерулопатий, включая спорадический ФСГС, болезнь минимальных изменений и IgA-нефропатии [7, 19, 21, 32]. Кроме хорошо известного факта, что α -актинины сшивают нити актина и модулируют организацию цитоскеле-

та, получены данные, что ACTN4 взаимодействует с факторами транскрипции, включая рецептор эстрогена и формы MEK2, и усиливает их транскрипционную активность [28]. Кроме того, ФСГС-связанные мутантные формы ACTN4 не только неправильно расположены в цитоплазме, но и утрачивают способность связываться с ядерными рецепторами. Следовательно, ФСГС-связанные ACTN4 мутантные формы не могут усиливать активацию транскрипции с помощью ядерных гормональных рецепторов в подоцитах [24].

Гены коллагена 4 типа: COL4A3, COL4A4, COL4A5 и COL4A6. Развитие исследований в этой группе генов связано с изучением наследственного нефрита (НН) и синдрома Альпорта. Интенсивное изучение НН началось в 60-70-е гг. прошлого столетия. Клинически выделяли заболевание, протекающее без тугоухости, и синдром Альпорта – наследственный нефрит с тугоухостью, который, как правило, имеет более тяжелое течение. Была высказана гипотеза, согласно которой, в основе заболевания лежит патология соединительной ткани [8, 40].

В качестве критерия состояния соединительной ткани и, прежде всего, базальных мембран (БМ) клубочковых капилляров рассматривались данные экскреции с мочой оксизингликозидов (ОЛГ) и их фракций, соотношение которых колеблется в зависимости от вида коллагена [11]. У подавляющего числа больных отмечалось повышение экскреции ОЛГ, входящих в состав БМ почечных клубочков, БМ кортиева органа и капсулы хрусталика, то есть именно тех органов, которые в первую очередь страдают при НН [17, 39]. Гипотеза о первичном поражении соединительной ткани при НН получила подтверждение, когда в 1985 г. L. Menlove et al. сообщили о выявлении ответственного за развитие синдрома Альпорта (СА) гена COL4A5, который был обнаружен на длинном плече X-хромосомы в зоне 21-22q [30]. При мутации в гене COL4A1 на 13 хромосоме происходит внутриутробная гибель плода [29].

НН с тугоухостью и ранним развитием хронической почечной недостаточности (ХПН) носит название «классического синдрома Альпорта», для которого характерен доминантный сцепленный с полом тип наследования. Реже встречаются аутосомно-доминантный и аутосомно-рецессивный варианты НН, при которых мутантные гены COL4A3 и COL4A4 расположены на 2-й хромосоме [21]. Одновременная мутация COL4A5 и COL4A6 присуща СА, протека-

ющему с лейомиозом пищевода. Важность изучения генов, кодирующих альфа-цепи коллагена IV типа, связана с тем, что в зависимости от варианта мутации нарушается сборка молекулы коллагена BM, что и является основой патологии при НН [22, 25].

Нефрин (NPHS1) и подоцин (NPHS2). Кодируемый геном белок нефрин играет роль структурно-функциональной основы в щелевой мембране. Предполагается, что молекулы нефрина от смежных подоцитов соединяются через их Ig-like внеклеточные области и формируют структуру, подобную так называемой застежке-молнии, благодаря которой происходит селективная фильтрация в щелевой диафрагме [1, 2].

Генетическая природа врожденного нефротического синдрома (НС) финского типа была доказана исследованиями M. Kestila et al. (1998), которые картировали ген NPHS1 на 19-й хромосоме, кодирующий трансмембранный белок нефрин. Мутация гена, кодирующего нефрин, приводит к нарушению щелевой мембраны подоцитов, что и проявляется тяжелым развитием НС, начиная с антенатального периода развития ребенка [26, 27]. Особенностью гломерул при НС финского типа является их атубулярный характер, что сопровождается гипертрофией оставшихся «нормальных гломерул» и развитием микрокистоза [33].

Подоцин – второй по функциональной значимости белок щелевой мембраны подоцитов [26]. При аутосомно-рецессивном НС картирован ген подоцина (NPHS2) на хромосоме 1q25-q31 [15]. Для этого варианта НС характерно раннее начало, обнаружение при биопсии в начальном периоде болезни минимальных изменений, а при поздней биопсии – ФСГС, отсутствие эффекта от глюкокортикоидов и иммуносупрессивных препаратов, склонность к раннему развитию хронической почечной недостаточности. Популяционное исследование, проведенное A. C. Pereira et al. (2004) [34, 35], показало, что обнаружение у индивидуумов полиморфизма R229Q в гене подоцина достоверно коррелирует с наличием микроальбуминурии.

Связь NPHS1и NPHS2 с CD2-ассоциированным протеином (CD2AP).

CD2AP – мультифункциональная адапторная молекула, локализуемая в цитоплазме, складках мембраны. Белок играет роль в ремоделировании цитоскелета, выживаемости клетки, эндоцитозе, напрямую взаимодействует с филаментным актином и синаптоподином (белком, группирующим актин). Взаимодей-

ствуя с нефрином и подоцином в щелевой мембране, CD2AP выполняет якорную роль, связывая их с актиновым цитоскелетом подоцита [1]. Нефрин, подоцин и CD2AP, кодируемые генами NPHS1, NPHS2 и CD2AP соответственно, являются основными компонентами щелевой диафрагмы. Трансмембранный белок нефрин, относящийся к суперсемейству иммуноглобулинов с адгезивными свойствами, взаимодействует своим С-терминальным участком с подоцином – шпилькообразно закрученным белком, а также CD2AP – адапторным белком, экспрессирующимся также на поверхности Т- и NK-клеток [12]. Подоцин – интегральный белок, экспрессирующийся в подоцитах, который обоими концами направлен в интрацеллюлярное пространство. Белок взаимодействует с интрацеллюлярными доменами нефрина и неф-протеинов, CD2AP, в связи с чем нарушения, лежащие в основе NPHS2-нефропатии, приводят к дефекту функции щелевой диафрагмы. Мутации могут быть причиной отсутствия подоцина, перенацеливания нефрина в фильтрационной функции или нарушения сигнальных путей. Фосфолипаза С эпсилон, кодируемая геном PLCE1, представляет собой фосфолипазу, катализирующую гидролиз мембранных фосфолипидов для создания вторичных мессенджеров (инозитол 1,4,5-трифосфат и диацилглицерол), иницируя при этом внутриклеточные метаболические пути клеточного роста и дифференцировки [15, 24]. Кроме того, фосфолипаза С эпсилон связана с IQGAP-1 – белком, играющим важную роль в подоцитарных контактах и взаимодействующим с нефрином в процессах клеточной адгезии [41].

Белок опухоли Вильмса (Wilmstumor protein-WT1). Белок WT1 – ДНК-связывающий фактор транскрипции, он осуществляет регуляцию транскрипции, контроль экспрессии генов, участвующих в пролиферации, дифференцировке, апоптозе [30].

Через транскрипционные сигнальные сети, контролируемые WT1, прямо определяется судьба предшественников нефрона во время развития почек: WT1 играет важную роль в дифференцировке предшественников нефрона при нормальном развитии почек: он требуется для формирования метанефроса млекопитающих или взрослых почек, и для нормального развития мезонефроса – основной эмбриональной почки. WT1 экспрессируется в эмбриональной почке в подоцитах клубочков и в субкапсулярной области, в области активного гломерулонефрогенеза. WT1 необходим для раннего развития не только почек,

но и гонад: гомозиготные мутации WT1 приводят к летальности эмбрионов из-за сбоя в развитии почек и гонад [23]. Мутации данного гена приводят к развитию отдельных видов СРНС: синдромов Дениса-Драша и Фрайзера [18, 43].

В настоящее время ведутся дискуссии: являются ли указанные синдромы проявлением одного заболевания или речь идет о двух различных процессах. Эти синдромы объединяет раннее развитие СРНС, выявление при морфологическом исследовании склерозирующих вариантов поражения почек, наличие дисгенезии гонад и мутация гена WT1 [9]. Отличия состоят в том, что для синдрома Дениса-Драша характерно частое развитие опухоли Вильмса и наличие диффузного мезангиального склероза при почечной биопсии, а для синдрома Фрайзера – отсутствие опухоли Вильмса и наличие ФСГС по данным биопсии. Развитие синдрома Дениса-Драша связано с мутацией 8 или 9 экзона, а Фрайзера – 9 интрона одного и того же гена WT1, расположенного на хромосоме 11q13 [10, 14, 18].

Таким образом, чтобы избежать ухудшения состояния при использовании стероидов при синдромах Дениса-Драша и Фрайзера у пациентов женского пола с НС необходимо обращать внимание на состояние половых органов, проводить цитогенетические и морфологические исследования, а при сохраняющейся неясности диагноза – ДНК-диагностику [26, 34].

Изучение мутаций в генетическом аппарате при ФСГС позволит выявлять другие белки, играющие ключевую роль в нарушении функции почек. Уточнение функциональных особенностей белков и генов, кодирующих их, приведет к объяснению эффектов лекарственной терапии, используемой в лечении нефрологических больных. Таким образом, возможными причинами развития поражения почек у больных могут служить выявленные при исследовании ДНК нуклеотидные замены, что еще раз доказывает необходимость дальнейшего изучения молекулярно-генетических закономерностей формирования почечного процесса и его резистентности к стандартным схемам лечения, а также возможность внедрения генетического консультирования пациентов. Особенно актуально выполнение анализа ДНК при развитии стероидрезистентности у пациентов с морфологическими формами нефритов, как правило, поддающихся терапии глюкокортикостероидами.

Индивидуальный подход к определению тактики ведения больных в подобных случаях

наряду с собственно результатами пункционной биопсии почки позволит индивидуализировать схему терапии, в том числе своевременно отказаться от применения традиционных ее схем в пользу альтернативных, в том числе включающих в себя инновационные, генно-инженерные лекарственные препараты, способные значительно улучшить прогноз заболевания, а в некоторых случаях и вовсе полностью излечить больного и предотвратить возможное возникновение заболевания у будущего поколения.

ЛИТЕРАТУРА

- 1 Бабаков В. Н. Альфа-актинин-4 и субъединица p65/RelA транскрипционного фактора NF-κB в клетках A431 локализируются совместно и мигрируют в ядро при действии эпидермального фактора роста /В. Н. Бабаков, Д. Е. Бобков, О. А. Петухова //Цитология. – 2004. – №46 (12). – С. 1065-1073.
- 2 Блинова М. И. Участие альфа-актина 4 в регуляции экспрессии генов и контроле сплайсинга мРНК /М. И. Блинова, Н. М. Юдинцева, Н. В. Калмыкова //Цитология. – 2002. – №2. – С. 44-48.
- 3 Вельтищев Ю. Е. Профилактическая и превентивная нефрология (генетические и экзопатогенные факторы риска развития нефропатий): Пособие для врачей /Ю. Е. Вельтищев, М. С. Игнатова. – М., 1996. – 61 с.
- 4 Ворсанова С. Г. Цитогенетическая характеристика детей с нефропатиями из региона, отягощенного тяжелыми металлами /С. Г. Ворсанова, И. А. Демидова, М. С. Игнатова //Нефрология и диализ. – 2000. – №2 (3). – С. 166-170.
- 5 Игнатова М. С. Диагностика и лечение экзодетерминированной патологии у детей //Соматические болезни у детей: Рук. для врачей /Под ред. М. С. Игнатовой. – М.; Оренбург, 2002. – С. 167-188.
- 6 Игнатова М. С. Наследственные и врожденные нефропатии у детей /М. С. Игнатова, Ю. Е. Вельтищев. – Л.: Медицина, 1978. – 252 с.
- 7 Игнатова М. С. Вирусная инфекция Эпштейна-Барра у больной с гормонорезистентным нефротическим синдромом: этиологический фактор или фактор прогрессирования гломерулонефрита /М. С. Игнатова, В. В. Длин, Т. А. Никишина //Нефрология и диализ. – 2005. – №7 (1). – С. 70-72.
- 8 Обухова В. А. Неонатальный синдром Барттера с тугоухостью /В. А. Обухова, О. В. Катышева, Н. С. Айрапетова //Рос. вестн. перинатологии и педиатрии. – 2003. – №2. – С. 642-645.

- 9 Цыгин А. Н. Детская нефрология: Практик. рук. /А. Н. Цыгин, Э. Лойман, А. А. Саркисян. – М., 2010. – С. 13-24.
- 10 Шатохина О. В. Клинический полиморфизм и генетическая характеристика синдромов Дениса-Драша и Фрайзера /О. В. Шатохина, М. С. Игнатова, И. М. Османов // Нефрология и диализ. – 2004. – №6. – С. 337-343.
- 11 Atkin C. Alport syndrome. Diseases of the Kidney /C. Atkin, M. Gregory, W. Border. – Boston: Little, 1989. – V. 1. – Pp. 617-641.
- 12 Babakov V. N. Intracellular distribution of tyrosine-phosphorylated actin-binding proteins in A431 cells spread on different ligands /V. N. Babakov, O. A. Petukhova, L. V. Turoverova // Exper. Cell Res. – 2008. – V. 314. – Pp. 1030-1038.
- 13 Baker E. Genetic associated glomerulosclerosis //Lancet. – 1999. – V. 351. – Pp. 1245-1249.
- 14 Baker E. Association of hypertension with T594M mutation in beta subunit of epithelial sodium channels in black people resident in London /E. Baker, Y. Dong, G. Sagnella //Lancet. – 1998. – V. 351. – Pp. 1388-1394.
- 15 Boute N. NPHS2, encoding the glomerular protein podocin, is mutated in autosomal recessive steroid-resistant nephrotic syndrome /N. Boute, O. Grboulal, S. Roselli //Nat. Genet. – 2000. – V. 24. – Pp. 349-354.
- 16 Clerget-Darpoux F. Overview of strategies for genetic diseases //Kidney Int. – 1998. – V. 53. – Pp. 1441-1445.
- 17 Dominguez J. Studies of renal injury IV: The Glut1 gene protects renal cells from cyclosporine A toxicity /J. Dominguez, M. Soleimam, T. Batiuk //Kidney Int. – 2002. – V. 62. – Pp. 127-136.
- 18 Donor splice site mutations in the WT1 gene are responsible for Frasier syndrome /I. S. Barbaux, P. Niaudet, M.C. Gubler et al. //Nat. Genet. – 1997. – V. 17. – Pp. 467-469.
- 19 Eikmans M. DNA-expression profiling as prognostic tool in renal patients: Toward nephrogenomics /M. Eikmans, H. Baelde, E. Heer //Kidney Int. – 2002. – V. 62. – Pp. 1125-1135.
- 20 Frishberg Y. Mutated podocin manifesting as CMV-associated congenital nephrotic syndrome /Y. Frishberg, Ch. Rinat, S. Feinstein //Pediatr. Nephrol. – 2003. – V. 18. – Pp. 273-275.
- 21 Gagnadoux M. F. Autosomal dominant polycystic kidney disease /M. F. Gagnadoux, P. Toth-Heyn //ESPN Handbook. – 2002. – V. 4. – Pp. 189-191.
- 22 Gubler M. Alport syndrome and other familial haematurias /M. Gubler, F. Tcalicova //ESPN Handbook. – 2002. – V. 2. – Pp. 208-212.
- 23 Hildebrandt F. Juvenile nephronophthisis //Pediatric Nephrology /Ed. By T. M. Barrat, E. D. Avner, W. E. Harmon. – Baltimore: Lippincott Williams&Wilkins, 1999. – 320 p.
- 24 Kaplan J. M. Mutation in ACTN4, encoding alpha-actinin-4, cause familial focal segmental glomerulosclerosis /J. M. Kaplan, S. H. Kim, K. N. North //Nature Genet. – 2000. – V. 24. – Pp. 251-256.
- 25 Kashtan C. Chronology of renal scarring in males with Alport syndrome /C. Kashtan, M. Gubler, S. Sisson-Ross //Pediatr. Nephrol. – 1998. – V. 12. – Pp. 269-274.
- 26 Kestila M. Positionally cloned gene for noval glomerular protein-nephrin is mutation in congenital nephrotic syndrome /M. Kestila, U. Lenkkeri, J. Lamerdin //Mol. Cell. – 1998. – V. 1. – Pp. 573-582.
- 27 Lahdenkari A.T. Nephrin gene (NPHS1) in patients with minimal change nephrotic syndrome (MCNS) /A. T. Lahdenkari, M. Kestila, Ch. Holmberg //Kidney Int. – 2004. – V. 65. – Pp. 1856-1863.
- 28 Lifton R. P. Molecular Mechanisms of human hypertension /R. P. Lifton, A. Charavi, D. Geller //Cell. – 2001. – V. 104. – Pp. 545-556.
- 29 Massella L. Epidermal basement membrane alpha-5 (IV) expression in families with Alport syndrome and severity of renal disease /L. Massella, A. Muda, T. Furaggiuna //Kidney Int. – 2003. V. 64. – Pp. 1787-1791.
- 30 Menlove L., Linkage between Alport syndrome – like hereditary nephritis and X-linked PFLPS /L. Menlove, N. Kirschner, N. Nguen //Cytogenet. Cell Genet. – 1985. – V. 40 (4). – Pp. 697-698.
- 31 Murcia N. S. The molecular biology of polycystic kidney disease /N. S. Murcia, R. P. Woychik, E. D. Avner //Pediatr. Nephrol. – 1998. – V. 12. – Pp. 721-726.
- 32 Narita I. Angiotensinogen gene variation and renoprotective efficacy of renin-angiotensin system blockade in IgA-nephropathy /I. Narita, Sh. Goto, N. Saito //Kidney Int. – 2003. – V. 64. – Pp. 1050-1058.
- 33 Panczyk-Tomaszewska M. Autosomal recessive polycystic kidney disease /M. Panczyk-Tomaszewska, B. Hoppe //ESPN Handbook. – 2002. – V. 2. – Pp. 192-197.
- 34 Pereira A. C. NPHS2 R229Q functional variant is associated with microalbuminuria in the general population /A. C. Pereira, A. B. Pereira, G. F. Mota //Kidney Int. – 2004. – V. 65. – Pp. 1026-1030.

35 Pollak M. Inherited podocytopathies: FSGS and nephrotic syndrome from a genetic viewpoints //J. Am. Soc. Nephrol. – 2002. – V. 13. – Pp. 3016-3023.

36 Poltavets N. Polymorphisms of genes predisposing to cardiovascular disorders in group of patients with steroid-resistant nephrotic syndrome /N. Poltavets, L. Prichodina, N. //European J. of Human Genetics. – 2005. – V. 13. – P. 328.

37 Prichodina L. Genetic markers for progression of steroid-resistant nephrotic syndrome in childhood /L. Prichodina, E. Zakiyazminskaya, N. Poltavets //Nephrology. – 2005. – V. 10. – A246.

38 Staeesen R. S. M235T angiotensinogen gene polymorphism and cardiovascular renal risk /R. S. Staeesen, T. Kuznetsova, J. Wang //J. Hypertens. – 1999. – V. 17. – Pp. 9-17.

39 Tverskaya S. Substitution of alanine 1498 to aspartate in non-domain of L5/VI/ collagen chain associated with adultonset X-linked Alport syndrome /S. Tverskaya, F. Tsalicova, M. Ignatova //J. Human Mutation. – 1996. – V. 6 (2). – Pp. 149-150.

40 Vats A. Glomerular structural factors in progression of congenital nephrotic syndrome /A. Vats, B. Costello, M. Mauer //Pediatr. Nephrol. – 2003. – V. 18. – Pp. 234-240.

41 Veltischev Yu. Hereditary nephritis and hypoplasticdysplastic nephropathy: hydroxylysine glycoside excretion and the glomerular basement membranes /Yu. Veltischev, M. Ignatova, A. Ananenko //Int. J. Pediat. Nephrol. – 1983. – V. 4 (3). – Pp. 149-154.

42 Watanabe D. The left-right determination inversin is a component of node monocilia and 9+0 cilia /D. Watanabe, Y. Saijoh, S. Nakana //Development. – 2003. – V. 130. – Pp. 1725-1734.

43 WT1 and PAX-2 podocyte expression in Denys-Drash syndrome and isolated diffuse mesangial sclerosis /Y. Yang, C. Jeanpierre, G. R. Dressler et al. //Am. J. Pathol. – 1999. – V. 154. – Pp. 181-192.

REFERENCES

1 Babakov V. N. Alpha-actinin-4 and subunit p65/RelA of transcription factor NF-κB co-localize and migrate to the nucleus in cells A431 by the action of epidermal growth factor /V. N. Babakov, D. Ye. Bobkov, O. A. Petukhova //Cytology. – 2004. – No. 46 (12). – Pp. 1065-1073. (in Russian)

2 Blinova M. I. Participation of alpha-actinin 4 in regulation of gene expression and control of mRNA splicing/M. I. Blinova, N. M. Yudintseva, N.

V. Kalmykova //Cytology. – 2002. – No. 2. – Pp. 44-48. (in Russian)

3 Veltishchev Yu. Ye. Prophylactic and preventive nephrology (genetic and environment pathological risk factors for nephropathy progression): Handbook for physicians /Yu. Ye. Veltishchev, M. S. Ignatova. – M., 1996. – 61 p. (in Russian)

4 Vorsanova S. G. Cytogenetic characterization of children with nephropathy from the region aggravated by heavy metals /S. G. Vorsanova, I. A. Demidova, M. S. Ignatova //Nephrology and dialysis. – 2000. – No. 2 (3). – Pp. 166-170. (in Russian)

5 Ignatova M. S. Diagnosis and treatment of environmental determination pathology in children //Somatic diseases in children: Hands. for physicians /Ed. by M. S. Ignatova. – M.; Orenburg, 2002. – Pp. 167-188. (in Russian)

6 Ignatova M. S. Hereditary and congenital nephropathy in children /M. S. Ignatova, Yu. Ye. Veltishchev. – L.: Medicine, 1978. – 252 p. (in Russian)

7 Ignatova M. S. Viral infection of Epstein-Barr virus in a patient with hormone-resistance nephrotic syndrome: causative factor or factor of glomerulonephritis progression /M. S. Ignatova, V. V. Dlin, T. A. Nikishina //Nephrology and dialysis. – 2005. – No. 7 (1). – Pp. 70-72. (in Russian)

8 Obukhova V. A. Neonatal Bartter syndrome with deafness /V. A. Obukhova, O. V. Katsheva, N. S. Ayrapetova //Rus. herald of perinatology and pediatrics. – 2003. – No. 2. – Pp. 642-645. (in Russian)

9 Tsygin A. N. Pediatric nephrology: practice guidelines /A. N. Tsygin, E. Loyman, A. A. Sarkisyan. – M., 2010. – Pp. 13-24. (in Russian)

10 Shatokhina O. V. Clinical polymorphism and genetic characteristics of Denis Drash and Fraser syndromes /O. V. Shatokhina, M. S. Ignatova, I. M. Osmanov //Nephrology and dialysis. – 2004. – No. 6. – Pp. 337-343. (in Russian)

11 Atkin C. Alport syndrome. Diseases of the Kidney /C. Atkin, M. Gregory, W. Border. – Boston: Little, 1989. – V. 1. – Pp. 617-641.

12 Babakov V. N. Intracellular distribution of tyrosine-phosphorylated actin-binding proteins in A431 cells spread on different ligands /V. N. Babakov, O. A. Petukhova, L. V. Turoverova //Exper. Cell Res. – 2008. – V. 314. – Pp. 1030-1038.

13 Baker E. Genetic associated glomerulosclerosis //Lancet. – 1999. – V. 351. – Pp. 1245-1249.

14 Baker E. Association of hypertension with T594M mutation in beta subunit of epithelial

sodium channels in black people resident in London /E. Baker, Y. Dong, G. Sagnella //Lancet. – 1998. – V. 351. – Pp. 1388-1394.

15 Boute N. NPHS2, encoding the glomerular protein podocin, is mutated in autosomal recessive steroid-resistant nephrotic syndrome /N. Boute, O. Grboulal, S. Roselli //Nat. Genet. – 2000. – V. 24. – Pp. 349-354.

16 Clerget-Darpoux F. Overview of strategies for genetic diseases //Kidney Int. – 1998. – V. 53. – Pp. 1441-1445.

17 Dominguez J. Studies of renal injury IV: The Glut1 gene protects renal cells from cyclosporine A toxicity /J. Dominguez, M. Soleimam, T. Batiuk //Kidney Int. – 2002. – V. 62. – Pp. 127-136.

18 Donor splice site mutations in the WT1 gene are responsible for Frasier syndrome /I. S. Barbaux, P. Niaudet, M.C. Gubler et al. //Nat. Genet. – 1997. – V. 17. – Pp. 467-469.

19 Eikmans M. DNA-expression profiling as prognostic tool in renal patients: Toward nephrogenomics /M. Eikmans, H. Baelde, E. Heer //Kidney Int. – 2002. – V. 62. – Pp. 1125-1135.

20 Frishberg Y. Mutated podocin manifesting as CMV-associated congenital nephrotic syndrome /Y. Frishberg, Ch. Rinat, S. Feinstein //Pediatr. Nephrol. – 2003. – V. 18. – Pp. 273-275.

21 Gagnadoux M. F. Autosomal dominant polycystic kidney disease /M. F. Gagnadoux, P. Toth-Heyn //ESPN Handbook. – 2002. – V. 4. – Pp. 189-191.

22 Gubler M. Alport syndrome and other familial haematurias /M. Gubler, F. Tcalicova //ESPN Handbook. – 2002. – V. 2. – Pp. 208-212.

23 Hildebrandt F. Juvenile nephronophthisis //Pediatric Nephrology /Ed. By T. M. Barrat, E. D. Avner, W. E. Harmon. – Baltimore: Lippincott Williams&Wilkins, 1999. – 320 p.

24 Kaplan J. M. Mutation in ACTN4, encoding alpha-actinin-4, cause familial focal segmental glomerulosclerosis /J. M. Kaplan, S. H. Kim, K. N. North //Nature Genet. – 2000. – V. 24. – Pp. 251-256.

25 Kashtan C. Chronology of renal scarring in males with Alport syndrome /C. Kashtan, M. Gubler, S. Sisson-Ross //Pediatr. Nephrol. – 1998. – V. 12. – Pp. 269-274.

26 Kestila M. Positionally cloned gene for novel glomerular protein-nephrin is mutation in congenital nephrotic syndrome /M. Kestila, U. Lenkkeri, J. Lamerdin //Mol. Cell. – 1998. – V. 1. – Pp. 573-582.

27 Lahdenkari A.T. Nephrin gene (NPHS1) in patients with minimal change nephrotic syn-

drome (MCNS) /A. T. Lahdenkari, M. Kestila, Ch. Holmberg //Kidney Int. – 2004. – V. 65. – Pp. 1856-1863.

28 Lifton R. P. Molecular Mechanisms of human hypertension /R. P. Lifton, A. Charavi, D. Geller //Cell. – 2001. – V. 104. – Pp. 545-556.

29 Massella L. Epidermal basement membrane alpha-5 (IV) expression in families with Alport syndrome and severity of renal disease /L. Massella, A. Muda, T. Furaggiuna //Kidney Int. – 2003. V. 64. – Pp. 1787-1791.

30 Menlove L., Linkage between Alport syndrome – like hereditary nephritis and X-linked PFLPS /L. Menlove, N. Kirschner, N. Nguen //Cytogenet. Cell Genet. – 1985. – V. 40 (4). – Pp. 697-698.

31 Murcia N. S. The molecular biology of polycystic kidney disease /N. S. Murcia, R. P. Woychik, E. D. Avner //Pediatr. Nephrol. – 1998. – V. 12. – Pp. 721-726.

32 Narita I. Angiotensinogen gene variation and renoprotective efficacy of renin-angiotensin system blockade in IgA-nephropathy /I. Narita, Sh. Goto, N. Saito //Kidney Int. – 2003. – V. 64. – Pp. 1050-1058.

33 Panczyk-Tomaszewska M. Autosomal recessive polycystic kidney disease /M. Panczyk-Tomaszewska, B. Hoppe //ESPN Handbook. – 2002. – V. 2. – Pp. 192-197.

34 Pereira A. C. NPHS2 R229Q functional variant is associated with microalbuminuria in the general population /A. C. Pereira, A. B. Pereira, G. F. Mota //Kidney Int. – 2004. – V. 65. – Pp. 1026-1030.

35 Pollak M. Inherited podocytopathies: FSGS and nephrotic syndrome from a genetic viewpoints //J. Am. Soc. Nephrol. – 2002. – V. 13. – Pp. 3016-3023.

36 Poltavets N. Polymorphisms of genes predisposing to cardiovascular disorders in group of patients with steroid-resistant nephrotic syndrome /N. Poltavets, L. Prichodina, N. //European J. of Human Genetics. – 2005. – V. 13. – Pp. 328.

37 Prichodina L. Genetic markers for progression of steroid-resistant nephrotic syndrome in childhood /L. Prichodina, E. Zakiyazminskaya, N. Poltavets //Nephrology. – 2005. – V. 10. – A246.

38 Staeesen R. S. M235T angiotensinogen gene polymorphism and cardiovascular renal risk /R. S. Staeesen, T. Kuznetsova, J. Wang //J. Hypertens. – 1999. – V. 17. – Pp. 9-17.

39 Tverskaya S. Substitution of alanine 1498 to aspartate in non-domain of L5/VI/ collagen chain associated with adult-onset X-linked Alport syndrome /S. Tverskaya, F. Tsalicova, M.

Ignatova //J. Human Mutation. – 1996. – V. 6 (2). – Pp. 149-150.

40 Vats A. Glomerular structural factors in progression of congenital nephrotic syndrome /A. Vats, B. Costello, M. Mauer //Pediatr. Nephrol. – 2003. – V. 18. – Pp. 234-240.

41 Veltischev Yu. Hereditary nephritis and hypoplasticdysplastic nephropathy: hydroxylysine glycoside excretion and the glomerular basement membranes /Yu. Veltischev, M. Ignatova, A. Ananenko //Int. J. Pediatr. Nephrol. – 1983. – V. 4 (3). – Pp. 149-154.

42 Watanabe D. The left-right determination inversin is a component of node monocilia and 9+0 cilia /D. Watanabe, Y. Saijoh, S. Nakana //Development. – 2003. – V. 130. – Pp. 1725-1734.

43 WT1 and PAX-2 podocyte expression in Denys-Drash syndrome and isolated diffuse mesangial sclerosis /Y. Yang, C. Jeanpierre, G. R. Dressler et al. //Am. J. Pathol. – 1999. – V. 154. – Pp. 181-192.

Поступила 18.01.2016 г.

Ye. Zh. Zhangozhin

*GENETICALLY DETERMINED FORMS OF FOCAL SEGMENTAL GLOMERULOSCLEROSIS
Children diseases №3 department of Karaganda state medical university*

The literature review presents an analysis of the work to determine the genetic forms of focal segmental glomerulosclerosis. There is a consideration of the following genes participation: ACTN4, COL4A3, COL4A4, COL4A5, COL4A6, NPHS1, NPHS2, CD2AP, WT1 in the development of focal segmental glomerulosclerosis. The information about the history of these genes discovery and the pathophysiologic mechanisms of focal segmental glomerulosclerosis with their participation is provided.

Diagnosis of hereditary forms of the FSGS at any age is possible in most cases, through the clinical and genetic analysis of genealogic tables. The electron-microscopic picture of the renal biopsy gives the validation of the correctness of diagnosis. During the progression of the de novo disease there is a need for genetic research. In most cases, such forms of FSGS are resistant to hormonal and cytostatic therapy, which requires the creation and introduction into clinical practice of genetically engineered drugs.

Key words: focal segmental glomerulosclerosis, genetically determined glomerulosclerosis, proteins, nephrotic syndrome, biopsy, steroidresistant, heredity, development mechanism, DNA diagnostics, podo-citopaty

Е. Ж. Жангожин

*ФОКАЛДЫ-СЕГМЕНТТІК ГЛОМЕРУЛОСКЛЕРОЗА ГЕНЕТИКАЛЫҚ АНЫҚТАЛҒАН ФОРМАЛАР
Қарағанды мемлекеттік медицина университетінің №3 Балалар аурулары кафедрасы*

Осы әдеби шолуда фокалды-сегменттік гломерулосклерозға генетикалық формаларын анықтау талдау жұмыстары ұсынылады. ACTN4, COL4A3, COL4A4, COL4A5, COL4A6, NPHS1, NPHS2, CD2AP, WT1 гендерінің қатысуы фокалды-сегменттік гломерулосклерозға дамуында қарастырылады. Жоғарыда аталған гендердің ашылу тарихы, патофизиологиялық механизмдерінің фокалды-сегменттік гломерулосклерозға қатысуымен дамуы туралы ақпаратпен қамтамасыз етеді.

Кез келген жастағы ФСГС тұқым қуалайтын формаларының диагностикасы, көп жағдайларда клиникалық генетикалық анализ кезінде мүмкін болады. Диагноз дұрыстығының дәлелін электронды-микроскопиялық бүйрек биопсиясының суреті береді. Әдетте, молекулалық генетикалық зерттеу қажеттілігі de novo ауруы дамығанда туады. Басым көпшілік жағдайларда мұндай ФСГС формалары гормональды және цитостатикалық терапияға резистентті, сондықтан гендік инженерлік препараттарын емдік тәжірибеге құру және енгізуді талап етеді.

Кілт сөздер: фокалды-сегменттік гломерулосклероз, генетикалық детерминирленген, ақуыз, нефротикалық синдром, биопсия, стероидрезистентты, тұқым қуалаушылық, даму механизмі, ДНК диагностика, подоцитопатияла