

УДК 616.61-007-008.6-053.2

НАСЛЕДСТВЕННЫЕ ВАРИАНТЫ НЕФРОТИЧЕСКОГО СИНДРОМА У ДЕТЕЙ

В.Г. Майданник

Национальный медицинский университет имени А.А. Богомольца

Наследственные варианты нефротического синдрома у детей

Майданник В.Г.

Национальный медицинский университет имени А.А. Богомольца

В последние годы были выявлены дефекты различных генов, которые связаны с развитием стероидорезистентного нефротического синдрома у детей и взрослых. Эти гены кодируют белки, участвующие в развитии и структурной архитектуре гломерулярных висцеральных клеток эпителия (подоцитов). Такое новое понимание привело к тому, что подоцит с его переплетающимися ножками и щелевыми диафрагмами (ЩД) теперь вызывают огромный интерес в связи с патофизиологией протеинурии. При оптической микроскопии в биоптатах почек выявляются разнообразные изменения: от минимальной нефропатии до диффузного мезангиального склероза или фокально-сегментарного гломерулосклероза. С помощью электронной микроскопии для всех наследственных синдромов протеинурии характерен общий фенотип с обязательным уплощением ножек и утратой ЩД. Что касается клинического течения болезни, то выделяют две разновидности: расстройства раннего гломерулярного развития, которые проявляются пренатально, непосредственно после рождения или в раннем детстве, а также расстройства с поздним развитием нефротического синдрома, который, как правило, проявляется во взрослом возрасте фокально-сегментарным гломерулосклерозом.

Ключевые слова: нефротический синдром, диффузный мезангиальный склероз, фокально-сегментарный гломерулосклероз, дети.

Hereditary forms of nephrotic syndrome in children

Maidannyk V.G.

A.A. Bohomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine

During the past some years was decade defects in various genes which associated with the development of steroid-resistant nephrotic syndrome in children and adults. These genes encode for proteins which participate in the development and structural architecture of glomerular visceral epithelial cells (podocytes). This novel insight lead for understanding that the podocyte with its interdigitating foot processes and slit diaphragms (SD) are in the center of interest regarding the pathophysiology of proteinuria. Whereas light microscopy shows variable aspects ranging from minimal change nephropathy to diffuse mesangial scler-rosis or focal and segmental glomerulosclerosis (FSGS), all hereditary proteinuria syndromes share a common phenotype when evaluated by electron microscopy, which uniformly demonstrates the typical flattening of the foot processes and loss of the SD. With respect to the clinical course, two entities can be distinguished: disorders of early glomerular development manifesting prenatally directly after birth or in early infancy and disorders with late-onset nephrotic syndrome typically manifesting as FSGS in adult-hood.

Keywords: nephrotic syndrome, diffuse mesangial sclerosis, focal and segmental glomerulosclerosis, children.

Адрес для корреспонденции:

Майданник Виталий Григорьевич – акад. НАМН Украины, д.м.н., проф., зав.кафедрой педиатрии №4 Национального медицинского университета имени А.А. Богомольца; E-mail: maidannyk@gmail.com

Нефротический синдром занимает особое место в детской нефрологии, поскольку это понятие собирательное и неоднородное по этиологии и патогенезу. Он может сопровождать течение многих заболеваний почек и поэтому возникает у детей любого возраста. Нефротический синдром может развиваться при наследственных, врожденных заболеваниях, болезнях иммунной, аллергической, метаболической, бактериальной, вирусной и паразитарной природы.

Нефротический синдром — это клинико-лабораторный симптомокомплекс, включающий наличие выраженных отеков, массивной протеинурии (более 40 мг/м2/час или соотношение протеин/креатинин в моче более 2-3 мг/мг), гипопроteinемии (менее 40 г/л), гипоальбуминемии (менее 25 г/л) и гиперлипидемии [1,2,3].

По данным эпидемиологических исследований, ежегодная заболеваемость нефротическим синдромом составляет 2-7 случаев на 100 000 детей, а кумулятивная распространенность - около 16 на 100 000 детского населения [4]. При этом, если в начале заболевания стероидорезистентный нефротический синдром (SRNS) наблюдается у 10-12% детей с нефротическим синдромом [5, 6], то через 10 лет количество больных, резистентных к стероидам, возрастает до 30-40% [6,7]. Поэтому проблема прогрессирования нефротического синдрома у детей остается одной из актуальных в мировой педиатрической нефрологии. Нередко причиной формирования SRNS являются генетические нарушения. В настоящее время различают врожденный (congenital) нефротический синдром, который проявляется у детей с момента рождения до 3 месяцев, а также младенческий или инфантильный (infantile), проявляющийся в грудном возрасте (от 4 до 12 месяцев) [8].

С целью понимания механизмов наследственных расстройств при нефротическом синдроме рассмотрим развитие гломерулярного аппарата. Как известно, подоциты развиваются из нефрогенной бластемы в ходе ряда событий совместно с развитием почечных клубочков. Сначала локальная конденсация мезенхимы приводит к образованию нефронной бластемы, т.е. S-образных и похожих на запятые тел, а в конечном счете происходит образование зрелого клубочка [9]. Подоциты — это первые клетки, которые можно четко выделить в этом процессе, они образуют дискообразный слой эпителиальных клеток. Последующая дифференциация зрелых подоцитов с переплетающимися первичными и вторичными ножками ассоциируется с

общей утратой способности к дальнейшей пролиферации. На этом этапе ранние контакты между клетками (адгезионные соединения) уже привели к появлению специализированной структуры, щелевой диафрагмы (ЩД), которая охватывает межклеточное пространство. Окончательный гломерулярный фильтрационный барьер создается ячеистым эндотелием, клубочковой базальной мембраной (GBM) и переплетающимися подоцитами (рис.1).

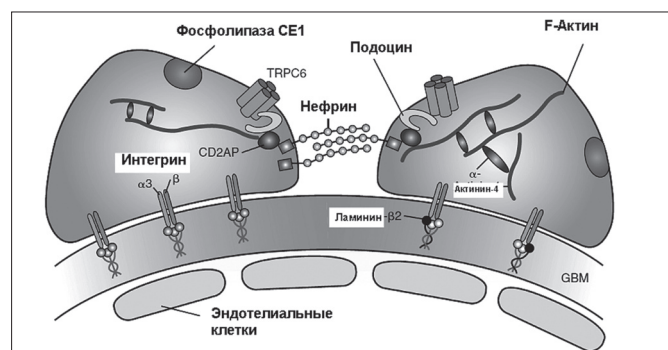


Рис. 1. Схема поперечного сечения ножки подоцита с изображением важных компонентов, участвующих в развитии наследственного нефротического синдрома [9]

В этом процессе участвуют несколько генов (табл.1). В частности, ген *WT1* — это один из важнейших посредников дифференциации подоцитов, а гены *NPHS1* и *NPHS2* кодируют нефрин и подоцин соответственно, т.е. два белка, играющие важную роль в организации ЩД. Ген *LAMB2* кодирует ламинин β2, один из компонентов гетеротримерных ламининов, которые связывают подоцит с GBM. Ген *LMX1B* кодирует фактор транскрипции *Lmx1b*, который в почке экспрессируется исключительно в подоцитах. Это один из важнейших генов, регулирующий экспрессию генов на первых этапах развития подоцита. Совсем недавно был идентифицирован ген *NPHS3/PLCE1*, который участвует в раннем проявлении нефротического синдрома и кодирует фосфолипазу С эпсилон 1, участвующую в сигнальных процессах подоцитов. Ген *TRPC6* отвечает за кальциевый канал *TRPC6*, локализованный в мембранном липидном суперкомплексе в паре с подоцином, и регулирует механочувствительность в ЩД. *CD2AP* (*CD2*-ассоциированный протеин) – адапторный белок, экспрессирующийся также на поверхности T- и NK-клеток.

Таблица 1

Основные белки щелевой диафрагмы и их функция [10]

	Молекулярная масса	Локализация гена	Функция
Нефрин	185 кДа	19q13.1	Связывает два подоцита. Формирует щелевую мембрану. Регулирует деятельность клубочкового фильтра
<i>NEPH1</i>	67 кДа	1q21-q25	Связаны с C-терминалом подоцина и ZO-1.
<i>NEPH2</i>	86 кДа	1q24	Выполняют функцию межклеточного взаимодействия подоцитов.
<i>NEPH3</i>	75 кДа	19q13.1	Участвуют в клеточной адгезии
Подоцин	42кДа	1q25-q31	Связывает нефрин и CD2AP через липидные мостики с формированием щелевой мембраны. Участвует в функции ионных каналов цитоскелета, соединяясь с актинином
α-актинин-4	100 кДа	19q13	Формирует цитоскелет. Связывает между собой белковые комплексы щелевой мембраны и базальных белков
Аргин	150 кДа		Участвует в обеспечении отрицательного заряда гликокаликса и регуляции деятельности клубочкового фильтра
Подокаликсин	150 кДа		Обеспечивает отрицательный заряд гликокаликса. Формирует архитектуру подоцита, связываясь с эзрином
<i>GLEPP-1</i>			Трансмембранный белок с рецепторными функциями. Регулирует внутриклубочковое давление и деятельность клубочкового фильтра
ZO-1	42кДа		Белок трансмембранного комплекса. Связывает нефрин и <i>NEPH1</i> с актиноновым комплексом цитоскелета
CD2AP	80кДа		Белок трансмембранного комплекса, связывается (через SH3-терминал) с рецепторным белком CD2-лимфоцитов. Поддерживает цитоскелет, соединяясь с актином (через N-терминал). Регулирует деятельность клубочкового фильтра
Синаптоподин	110 кДа		В комплексе с актинином образует цитоскелет подоцита
Деснин	210 кДа		Белок щелевой мембраны (связывается с нефрином). Белок «полярных» клеток (подоцит, нейрон), определяющий апикально-базальную полярность мембраны. Соединяясь с α-актинином, опосредованно влияет на цитоархитектонику
FAT	516 кДа		Белок щелевой мембраны. Связывает адгезивные компоненты с цитоскелетом подоцитов через катерин-ассоциированный комплекс
Каттерин P	120 кДа		Белок щелевой мембраны. Внеклеточная часть выполняет адгезивные функции, внутриклеточная часть связана с α-актинином и ZO-1

Исследования в области молекулярной генетики продемонстрировали генетическую гетерогенность нефротического синдрома, обусловленную мутациями в генах ЩД и подоцитарного цитоскелета гломерул (табл.2). В частности, было установлено, что врожденный нефротический синдром финского типа ассоциируется с дефектом в гене нефрина (NPHS1), а при диффузном мезангиальном склерозе выявлены мутации в генах фосфолипазы С эпсилон-1 (PLCE1) и супрессорном гене опухоли Вильмса (WT1). Мутации в гене подоцина (NPHS2) являются основой ауто-сомно-рецессивной формы семейного фокально-сегментарного гломерулосклероза (ФСГС), тогда как мутации в гене α-актинина-4 (ACTN4) и гене TRPC6 ассоциируются с аутосомно-доминантной формой семейного ФСГС.

Таблица 2

Обзор основных расстройств, которые вызывают разные варианты наследственного нефротического синдрома [Weber, 2008]

	Наследование	Локус	Ген	Белок	Код в OMIM
Нефротический синдром раннего начала					
Изолированный диффузный мезангиальный склероз (DMS)	AR	11p13	WT1	WT1	256370
Синдром Дениса-Драша (обычно DMS)	AD	11p13	WT1	WT1	194080
Синдром Frasier (обычно ФСГС)	AD	11p13	WT1	WT1	136680
Врожденный нефротический синдром финского типа	AR	19q13	NPHS1	нефрин	602716
Рецессивный семейный SRNS	AR	1q25	NPHS2	подоцин	600995
Рецессивный нефротический синдром	AR	10q23-q24		PLCE1	608414
Синдром Пирсона	AR	3p21	LAMB2	ламинин α2	609049
Наследственная артроостеонодисплазия (синдром Nail-patella)	AD	9q34-1	LMX1B	Lmx1b	161200
Рецессивный SRNS с нейросенсорной глухотой	AR	14q24.2	?	?	(последует)
Нефротический синдром позднего начала					
FSGS1	AD	19q13	ACTN4	α-актинин 4	603278
FSGS2	AD	11q21-22	TRPC6	TRPC6	603965
FSGS3 (CD2AP-ассоциированная предрасположенность к заболеванию)	AD	6	CD2AP	CD2AP	607832

Примечание: AD — аутосомно-доминантный тип наследования; AR — аутосомно-рецессивный тип наследования; ? — неизвестно.

Врожденный нефротический синдром (CNS) финского типа (CNF) характеризуется аутосомно-рецессивной наследственностью и внутриутробным развитием протеинурии. Ответственный за это ген был выявлен в 1994 г. в хромосоме 19q13 [11], а позднее у больных детей были обнаружены мутации NPHS1. Ген NPHS1 кодирует нефрин, белок «застежки-молнии» гломерулярной щелевой диафрагмы (ЩД) или мембраны (рис.1).

Нефрин – трансмембранный белок, который состоит из 1241 аминокислоты и экспрессируется исключительно в подоцитах на уровне ЩД после того, как завершилась полная дифференциация [12]. Нефрин относится к суперсемейству иммуноглобулинов, имеет три отличающиеся области распространения: один предполагаемый трансмембранный домен, короткий внутриклеточный N-конец и длинный внеклеточный C-конец [12]. Предполагается, что внеклеточный C-конец соединяет межклеточное пространство между переплетающимися ножками отростков подоцита, что делает нефрин одним из ключевых компонентов ЩД. Нефриновые нити способствуют образованию пористой структуры ЩД, образуя поры приблизительно 40 нм [12]. В настоящее время считается, что эти поры частично отвечают за размерную селективность ЩД и гломерулярного фильтрационного барьера. Помимо его роли в качестве структурного белка, нефрин, по-видимому, также участвует во внутриклеточных сигнальных путях, сохраняя функциональную целостность подоцита [12].

ЩД представляет собой высокодинамичный белковый комплекс, который усиливает компоненты сигнальной трансдукции и инициирует передачу сигналов для регуляции сложных биологических программ в подоците. Был выявлен ряд белков в рамках этой сигнальной платформы, которые взаимодействуют с нефрином, и среди них подоцин, CD2AP и TRPC6.

Все они связываются с развитием нефротического синдрома в случае изменения в результате генных мутаций. Предполагается, что плазматная мембрана фильтрационной щели обладает особым липидным составом, сравнимым с липидными рафтами. Липидные рафты — это специализированные микродомены плазматной мембраны, обладающие уникальным липидным составом и концентрированным набором молекул сигнальной трансдукции. Было доказано, что нефрин — это рафт-ассоциированный белок в ЩД, а подоцин служит для привлечения нефрина в эти микродомены. Мутации подоцина, вызывающие заболевание, не могут ухватить нефрин к рафту, и в результате меняется нефрин-индуцированная сигнальная трансдукция. В целом, проведенные исследования доказывают, что белки ЩД играют важнейшую роль в сохранении гломерулярного фильтрационного барьера.

Мутации NPHS1 впервые были обнаружены в финской популяции, что привело к появлению классификации CNS «финского типа». У пораженных финских детей часто обнаруживались две разновидности усекающих мутаций, что указывало на предполагаемый эффект основателя в финской популяции. Эти мутации называли L4fsX90 (Fin major, усекающая большую часть белка) и R1109X (Fin minor, усекающая только короткий C-конец). В последующих исследованиях были также идентифицированы мутации NPHS1 и у пациентов не финского про-

исхождения по всему миру, а на сегодняшний день уже описано более 50 различных мутаций. Мутации Fin major и Fin minor крайне редко встречаются у пациентов не финского происхождения. Были установлены несколько участков гена, наиболее подверженных изменениям, в результате которых поражаются иммуноглобулиновые домены белка нефрина. Иммуноглобулиновые домены 2, 4 и 7, по-видимому, особенно важны для функционирования гена. Помимо значительного превалирования в Финляндии, мутации NPHS1 также широко распространены среди меннонитов в Пенсильвании. 8% этой популяции являются носителями гетерозиготной мутированной аллели.

По результатам недавних исследований высказывается предположение, что CNF может быть генетическим гетерозиготным нарушением. У многих пациентов мутации NPHS1 отсутствовали, однако у некоторых были выявлены мутации NPHS2. У этих пациентов проявились типичные гистологические черты CNF. Однако полученные результаты предварительны, и потребуются дополнительные исследования с участием большого количества пациентов, чтобы можно было подтвердить роль NPHS2 в развитии CNF.

У больных с врожденным нефротическим синдромом финского типа до трехмесячного возраста проявляется тяжелый нефротический синдром, а результаты биопсии почек показывают наличие неразвитых клубочков, повышенное содержание мезангиальных клеток, стирание ножки клубочка и псевдокистозное расширение проксимальных канальцев. У таких пациентов нефротический синдром не восприимчив к стероидам, а для лечения можно применять введение альбумина, фармакологическое вмешательство с ингибиторами АПФ и индометацином, а в крайнем случае рекомендуется односторонняя или двухсторонняя нефрэктомия.

Мутации гена NPHS2, ассоциированные с аутосомно-рецессивным стероидо-резистентным нефротическим синдромом (SRNS). Ген NPHS2 был выделен в ходе анализа сцепления в восьми семьях с аутосомно-рецессивным SRNS в хромосоме 1q25-q31 [13, 14], в дальнейшем были установлены рецессивные мутации гена NPHS2. Для нефротического синдрома в этих семьях характерным была невосприимчивость к стероидам, возраст начала болезни между 3 и 5 годами, а также отсутствие рецидивов протеинурии после пересадки почки. О мутациях NPHS2 никогда не сообщалось у пациентов с стероидочувствительным нефротическим синдромом. Как правило, при биопсии почек выявляется ФСГС, но у некоторых пациентов отмечаются только минимальные поражения. В некоторых случаях при повторной биопсии было выявлено прогрессирование от минимальных поражений до ФСГС.

Ген NPHS2 кодирует подоцин, интегральный мембранный белок с мол. массой 42 kD, который экспрессируется

и в зародышевых, и в зрелых подоцитах клубочков [14]. При изучении в электронный микроскоп и метке антител коллоидным золотом было установлено, что место экспрессии — это ЩД подоцитов. Поскольку оба конца белка расположены в гиалоплазме и предполагается, что у подоцина имеется только один мембранный домен, была предложена шпилькообразная структура белка. Взаимодействуя и с нефрином, и с CD2AP, подоцин, по-видимому, соединяет нефрин с цитоскелетом подоцита.

У пациентов с рецессивными мутациями NPHS2 формирование ЩД нарушено и замечено типичное стирание ножки. Такие наблюдения указывают на то, что подоцин выполняет важную функцию в сохранении гломерулярного фильтрационного барьера. Нокаут гена NPHS2 у мышей ассоциируется с фенотипом, который во многом напоминает заболевание человека, когда наблюдается сглаживание ножки подоцита, протеинурия нефротического диапазона и хроническая почечная недостаточность [14].

Подоцин, как и нефрин, локализуется в липидных рафтах и необходим для привязывания нефрина к этим микродоменам плазменной мембраны. Некоторые мутации NPHS2 поражают способность подоцина соединять нефрин с рафтами, особенно при самой распространенной мутации, R138Q, идентифицированной у пациентов в Европе.

На сегодняшний день описано более 30 различных мутаций гена NPHS2. Большинство из них поражают домен стоматина, расположенный в С-конце белка. Мутации NPHS2 были впервые идентифицированы у младенцев со стероидорезистентным нефротическим синдромом (SRNS), быстро прогрессирующим до терминальной стадии почечной недостаточности. Но впоследствии стало очевидно, что причиной первых проявлений SRNS в любом возрасте, от рождения до взрослого, могут быть дефекты подоцина. Очевидна частичная корреляция между генотипом и фенотипом: если мутация R138Q обычно ассоциируется с ранним началом НС, то другие миссенс-мутации (например, V180M, R238S) фиксируются преимущественно у пациентов с поздним началом SRNS.

Мутации гена WT1. Опухоль Вильмса — одна из самых распространенных солидных опухолей у детей, которая встречается в 1 случае из 10 000 и отвечает за 8% раковых заболеваний у детей. Ген-супрессор опухоли Вильмса (WT1) был впервые идентифицирован в 1990 г. [15]. Ген WT1 располагается на хромосоме 11p13 и кодирует фактор транскрипции «цинковых пальцев», который регулирует экспрессию многих генов во время развития почек и мочеполовой системы. Мутации гена WT1 впервые были идентифицированы у детей, страдающих опухолью Вильмса, аниридией, мочеполовыми пороками и умственной отсталостью (синдром WAGR) [16]. Это были усекающие мутации, ассоциированные с полной утратой

функции WT1. Мутации WT1 также были выявлены у пациентов с изолированной опухолью Вильмса [17]. В материале изолированной опухоли были выявлены как мутации генеративной линии, так и соматические мутации. По-видимому, наследственные формы опухоли Вильмса придерживаются доминантной модели наследования, с доминантными мутациями генеративной линии. Однако в ряде таких случаев была описана классическая модель двухударной деактивации, с утратой гетерозиготности в связи со вторым соматическим событием, которая является скрытой причиной развития опухоли.

Мутации WT1 также ассоциируются с синдромом Дениса-Драша, синдромом Frasier и диффузным мезангиальным склерозом (DMS) с изолированным нефротическим синдромом.

Синдром Denys-Drash. Полная картина аутосомного доминантного синдрома Дениса-Драша характеризуется ранним началом нефротического синдрома, мужским псевдогермафродитизмом, дисгенезией гонад и развитием опухоли Вильмса (у более чем 90% пациентов). Опухоль Вильмса может предшествовать или развиваться после проявления нефротического синдрома. Возраст начала нефротического синдрома, как правило, — в течение первых месяцев жизни [17]. В редких случаях увеличенные и эхопозитивные почки проявляются уже во время пренатального ультразвукового исследования [9]. Обычно в почечной гистологии выявляется диффузный мезангиальный склероз, а изучение с помощью электронного микроскопа выявляет стирание ножки.

Нефротический синдром при синдроме Дениса-Драша не поддается лечению стероидами, при этом функция почек быстро утрачивается вплоть до терминальной почечной недостаточности еще в младенчестве. Как правило, при терминальной почечной недостаточности рекомендуется билатеральная нефрэктомия с целью предотвратить развитие опухоли Вильмса. До настоящего момента рецидивы НС после пересадки почек не зафиксированы.

Доминантные мутации WT1 идентифицируются у подавляющего большинства пациентов с синдромом Дениса-Драша. Эти мутации поражают преимущественно экзоны 8 и 9 гена WT1 и большинство из них являются новыми мутациями, не отмеченными у родителей. Большая часть мутаций WT1, ассоциированных с синдромом Дениса-Драша, являются миссенс-мутациями, поражающими консервативные аминокислоты в доменах «цинковых пальцев». При этом чаще всего отмечается мутация R394W. Такие изменения в структуре «цинковых пальцев» снижают ДНК-связывающую способность белка WT1. Для миссенс-мутации R394W была создана мышиная модель гетерозиготной активации, при этом выявляется диффузный мезангиальный склероз и аномалии мужских половых органов, что подтверждает доминантную природу этого заболевания.

Следует отметить, что у некоторых пациентов, у которых отмечаются мутации в экзонах 8 и 9 гена WT1, проявляется неполная картина синдрома Дениса-Драша, а скорее изолированный диффузный мезангиальный склероз. Следовательно, сначала необходимо провести анализ у всех детей с изолированным диффузным мезангиальным склерозом и ранним развитием нефротического синдрома в связи с риском развития опухоли Вильмса в случае положительного результата мутационного анализа. Для всех детей с мутацией WT1 и ранним развитием нефротического синдрома необходимо проводить тщательное ультразвуковое обследование почек (например, раз в полгода). Кроме того, рекомендуется проводить кариотипный анализ у всех девочек с изолированным диффузным мезангиальным склерозом с целью выявления возможного мужского псевдогермафродитизма. У некоторых пациентов с изолированным диффузным мезангиальным склерозом обнаруживаются рецессивные мутации WT1, при этом затрагиваются как материнские, так и отцовские аллели.

Синдром Frasier характеризуется прогрессирующей гломерулопатией, а также мужским псевдогермафродитизмом [18]. Однако имеются и отличия от синдрома Дениса-Драша, в том числе позднее начало протеинурии в детстве и не столь быстрое ухудшение почечной функции. Терминальная стадия почечной недостаточности развивается только на втором или третьем десятилетии жизни. Как и в случае с синдромом Дениса-Драша, протеинурия и нефротический синдром не восприимчивы к стероидам. Гистологическое исследование почек у пациентов с синдромом Frasier обычно выявляет фокально-сегментарный гломерулосклероз (ФСГС). У некоторых пациентов наблюдаются только минимальные повреждения. У девочек мочеполовая система развивается нормально, в то время как у пациентов 46,XY наблюдается полная реверсия пола наряду с дисгенезией гонад. Для этих пациентов 46,XY обычной является первичная аменорея в сочетании с нефротическим синдромом, что должно указать на необходимость молекулярного анализа WT1. Хотя у пациентов с синдромом Frasier риск развития опухоли Вильмса низок, часто встречается гонадобластома, которая развивается на основе дисгенезии гонад. После постановки диагноза синдром Frasier для пациентов 46,XY настоятельно рекомендуется проведение гонадоэктомии.

В 1997 г. впервые было установлено, что мутации гена WT1 приводят к развитию синдрома Frasier [18]. В частности, класс мутаций при синдроме Frasier отличается от синдрома Дениса-Драша: если мутации, поражающие кодирующую последовательность экзонов 8 и 9, вызывают синдром Дениса-Драша, то мутации, связанные с синдромом Frasier, представляют собой мутации донорного сайта сплайсинга, расположенные в интроне 9. Подобно синдрому Дениса-Драша, эти мутации проис-

ходят в гетерозиготном состоянии и часто являются новыми, не отмечавшимися у родителей. Хотя патогенность мутаций WT1 не вызывает сомнений, существует заметная фенотипическая гетерогенность: мутации сайта сплайсинга, типичные для синдрома Frasier, могут в некоторых случаях обнаруживаться у пациентов с синдромом Дениса-Драша или изолированным диффузным мезангиальным склерозом. Кроме того, у пациентов с типичными мутациями синдрома Дениса-Драша могут проявляться изолированным ФСГС или опухолью Вильмса без нефротического синдрома.

Синдром Пирсона характеризуется врожденным нефротическим синдромом, вызванным диффузным мезангиальным склерозом и специфическими аномалиями глаза, в том числе типичным нереактивным сужением зрачка (микрокория), а также дополнительными аномалиями хрусталика и роговицы [19]. Недавно в качестве основного генетического дефекта при таком состоянии были идентифицированы рецессивные мутации гена LAMB2 на хромосоме 3p21 [19]. Ген LAMB2 кодирует белок ламинин $\beta 2$, один из компонентов трехмерных ламининов в почках, которые образуют перекрестную связь между базолатеральной мембраной подоцита и клубочковой базальной мембраной. Большинство аллелей, связанных с заболеванием и идентифицированных при синдроме Пирсона, представляли собой усекающие мутации, в результате которых происходит утрата экспрессии ламинина $\beta 2$ в почках [19]. Экспрессия ламинина $\beta 2$ в глазах у здоровых участников контрольной группы была ярче всего выражена во внутриглазных мышцах, что предсказуемо соответствует характерной гипоплазии мерцательных и зрачковых мышц, наблюдаемой у больных пациентов. В ходе последующих исследований генотипа и фенотипа было установлено, что некоторые мутации гена LAMB2, особенно гипоморфные миссенс-мутации, можно ассоциировать с фенотипным спектром, намного более широким, чем предполагалось ранее, в том числе изолированный врожденный нефротический синдром или врожденный нефротический синдром с незначительными изменениями глаза, непохожими на те, что отмечаются при синдроме Пирсона.

Ультразвуковое исследование четырех последовательных эмбрионов в семье с синдромом Пирсона, а также положительные результаты анализа на мутации LAMB2 постоянно указывали на явное повышение эктогенности почек и различную степень пиелоектазии к 15 неделе беременности. Плацента была заметно увеличена. В одном случае зафиксирована водянка плода, вызванная тяжелой гипальбуминемией, что удалось установить в результате кордоцентеза. Еще у одного плода выявлена анэнцефалия. Развитие олигогидрамниона указывало на снижение почечной функции еще до родов. Исходя из проведенных исследований можно сделать вывод, что анализ мутаций LAMB2 также следует

проводить в случае изолированного врожденного нефротического синдрома, если не были обнаружены мутации NPHS1, NPHS2 или WT1, а также при пренатальном начале нефротического заболевания с типичными эхоструктурными находками в почках и с развивающимся олигогидрамнионом.

Синдром Nail-Patella вызывается аутосомно-доминантными мутациями в гене LMX1B, расположенном на хромосоме 9q34.1 [9]. Этот ген кодирует белок LIM-гомеодомена Lmx1b. Lmx1b играет центральную роль в дорсальном/вентральном формировании позвоночных конечностей, а целенаправленное разрушение Lmx1b приводит к деформации скелета, в том числе гипопластичности ногтей, отсутствию коленных чашечек и уникальной разновидности почечной дисплазии. Характерными особенностями детей, страдающих таким заболеванием, являются дисплазия ногтей и отсутствие гиподиспластичной коленной чашечки. У многих пациентов отмечаются также подвздошная ость, дисплазия локтей, глаукома и/или тугоухость. LMX1B ярко экспрессируется в подоцитах, и у пациентов может также отмечаться поражение почек, в том числе протеинурия, нефротический синдром или почечная недостаточность. В целом, нефропатия фиксируется примерно у 40% пациентов (микроальбуминурия или явная протеинурия), но терминальная почечная недостаточность отмечается менее чем у 10%. Интересно, что поражение почек, по-видимому, значительно чаще происходит у женщин и у пациентов с положительной семейной историей нефропатии.

У пациентов с наследственной онихоартроостеодисплазией, у которых поражены почки, при исследовании под электронным микроскопом отмечается коллагеновое смещение в клубочковой базальной мембране с типичными светлыми зонами. Эти характерные ультраструктурные изменения могут отмечаться даже у пациентов без выраженной нефропатии. В ходе крупных исследований генотипа и фенотипа было установлено, что у пациентов, у которых мутации гена LMX1B происходят в гомеодомене, значительно чаще фиксируются ренальная потеря белков и более серьезная степень протеинурии, чем у тех, у которых мутации произошли в LIM-домене. Однако для внепочечных проявлений не обнаружена четкая ассоциация между генотипом и фенотипом.

Еще лучше понять функцию Lmx1b удалось с помощью генерирования нокаута Lmx1b у животных. У мышей с Lmx1b (-/-) экспрессия коллагенов в клубочковой базальной мембране снижена, а у подоцитов уменьшается количество ножек, они диспластичны и не имеют типичных структур ЩД. Любопытно, что уровни mRNA и белка для CD2AP и подоцина в таких почках значительно снижены. Кроме того, были идентифицированы некоторые сайты связывания LMX1B в регуляторных регионах как в

CD2AP, так и в NPHS2 (кодирующих подоцин). Эти наблюдения подтверждают мысль о совместной роли Lmx1b, CD2AP и подоцина в формировании ножек и ЩД (рис.1).

Мутации гена PLCE1, ассоциированные с аутосомно-рецессивным нефротическим синдромом. Недавно в хромосоме 10q23-q24 был выявлен новый генный локус для нефротического синдрома (NPHS3) [9]. Гены-кандидаты отбирались на основе повышенного уровня экспрессии генов в базе данных дифференциальной экспрессии у крыс. В гене PLCE1 были идентифицированы шесть различных гомозиготных усекающих мутаций у шести разных родственников. Любопытно, что два человека с усекающими мутациями PLCE1 добились ремиссии после лечения стероидами или циклоспорином А. Наблюдение о возможной восприимчивости к иммунодепрессантам среди носителей мутации гена PLCE1 еще ожидает подтверждения по результатам исследования большого количества пациентов.

Фосфолипаза С эпсилон-1, 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 [9]. Кроме того, фосфолипаза С эпсилон-1 связана с IQGAP-1 – белком, играющим важную роль в подоцитарных контактах и взаимодействующим с нефрином в процессах клеточной адгезии [9]. Ген PLCE1 широко экспрессируется во многих тканях, в том числе в подоцитах. Нокаут *pcl1* у рыбы данио ассоциируется с развитием сглаживания ножки подоцита и внешней отечности рыбы, что подтверждает особое значение фосфолипазы С эпсилон-1 для сохранения гломерулярного фильтрационного барьера. Тем не менее, патогенез изолированного повреждения подоцита и развитие протеинурии у пациентов с нехваткой фосфолипазы С эпсилон-1 все еще необходимо объяснить.

Рецессивный стероидорезистентный нефротический синдром с нейросенсорной глухотой. В 2003 г. был обнаружен новый генный локус для рецессивного стероидорезистентного нефротического синдрома на хромосоме 14q24.2 в большой палестинской семье кровных родственников, страдающей SRNS и глухотой. Каузативный генетический дефект все еще не идентифицирован.

Наследственный фокально-сегментарный гломерулосклерозом (ФСГС или FSGS) с поздним началом является гетерогенным состоянием, которое обычно передается в аутосомно-доминантном виде. В пораженных семьях были выявлены три локуса заболевания (FSGS1, FSGS2 и FSGS3), что позволило также идентифицировать вызывающие их генетические дефекты.

Мутации гена ACTN4. В 1998 г. в хромосоме 19q13 был выявлен локус аутосомно-доминантного ФСГС с поздним началом (FSGS1), а мутации гена ACTN4 были идентифицированы в качестве его патогенной причины

[9]. ACTN4 кодирует α -актинин-4, актин-связующий белок цитоскелета, крайне экспрессированный в подоцитах [6]. В Actn4 на трансгенных мышинных моделях были зафиксированы и нокаут, и сверхэкспрессия, что соответствует протеинурии и изменениям подоцитов. Поэтому было высказано предположение, что α -актинин-4 играет важную роль в цитоскелетной функции подоцитов. У молодых мышей с нокаутом в фокальных зонах развивается сглаживание ножек подоцитов, а у взрослых особей наблюдается диффузное сглаживание и в целом разрушенная морфология подоцита. Более того, было установлено, что Actn4 активируется в почках в случае с протеинурией на различных животных моделях. У трех разных семей, страдающих ФСГС, были идентифицированы человеческие мутации Actn4. Для течения болезни у пораженных членов этих семей характерным было прогрессирующее усиление протеинурии, которая началась в подростковом возрасте и позже превратилась в ФСГС и почечную недостаточность. У некоторых больных отмечалось наличие терминальной почечной недостаточности.

Все мутации ACTN4, идентифицированные на сегодняшний день, представляют собой неконсервативные замены аминокислот, поражающие актин-связующий домен α -актинина-4. В ходе лабораторных исследований было установлено, что мутированный α -актинин-4 связывает нитевидный актин сильнее, чем белок дикого типа. Исходя из этих наблюдений, была высказана идея о том, что доминантные мутации в ACTN4 вмешиваются в сохранение структуры подоцита: по-видимому, правильная организация цитоскелета важна для нормального функционирования ножек подоцита. Однако любопытно, что не все носители мутаций в семьях проявляют ренальный фенотип. Отмеченная неполная пенетрантность указывает на то, что в патогенезе участвуют и дополнительные факторы (генетические или не генетические), что в сочетании с мутациями в ACTN4 приводит к проявлению ФСГС. Мутации ACTN4 могут передавать восприимчивость к заболеванию, как уже говорилось в случае с мутациями CD2AP и TRPC6. Но мутации в ACTN4 являются редким случаем наследственного ФСГС и отвечают за всего около 4 % случаев семейного ФСГС.

Мутации гена TRPC6. В 1999 г. в хромосоме 11q21-q22 был обнаружен второй генный локус для аутосомно-доминантного ФСГС (FSGS2) [6,9]. Это было сделано в ходе исследования с участием 399 представителей европеоидной расы британского происхождения вплоть до седьмого поколения. Четырнадцать покойных членов семьи страдали ESRD, а 14 живущих представителей рода находились на диализе или пережили пересадку почки. Еще у трех человек отмечена протеинурия. Через шесть лет был идентифицирован ген, отвечающий за такое состояние, TRPC6. Он кодирует катионный канал TRPC6 транзиторного рецепторного потенциала, кото-

рый, как считается, способствует проникновению кальция в клетки. Специальный анализ позволил установить, что TRPC6 высоко экспрессирован в почках и в подоцитах на сайте ЩД. Две миссенс-мутации из последнего исследования, как было установлено, увеличивают существующие амплитуды TRPC6, что соответствует характеру мутации, при которой белковый продукт экспрессии мутантного гена приобретает новые и патологические функции. Интересно, однако, что в обоих исследованиях описываются носители с нормальным почечным фенотипом, что говорит о неполной пенетрантности мутаций. Мутации TRPC6 очень редко идентифицировались у детей. По-видимому, раннее начало заболевания является исключением. Пока неизвестно, как дисфункция катионного канала связана с усилением повреждения подоцита и утратой клубочкового фильтрационного барьера. Поскольку TRPC6 взаимодействует с подоцином и нефрином в ЩД, предполагается, что подоцин участвует в процессах механосенсации клубочкового фильтрационного барьера, проводя сигналы к TRPC6, который в свою очередь модулирует внутриклеточные концентрации кальция в подоците. С другой стороны, нефрин, как считается, стимулирует другие пути внутриклеточной передачи сигналов. Следовательно, создается сложная белковая сеть, в которую входят нефрин, подоцин, CD2AP и катионный канал TRPC6 и которая поддерживает структуру ЩД ножек подоцита. Мутации в TRPC6 могут повлиять на эту функциональную сеть, изменив внутриклеточные концентрации кальция в подоците [9].

Мутации гена CD2AP. В 1999 г. было установлено, что FSGS3 связан с хромосомой 6 и, как утверждается, причиной этого заболевания служит гаплонедостаточность CD2AP [6,9]. CD2AP кодирует CD2-ассоциированный белок CD2AP, актин-связующий белок, который изначально был идентифицирован как цитоплазматический лиганд рецептора CD2 на Т-клетках и естественных клетках-киллерах [6,9]. У мышей с нокаутом CD2AP отмечались не только нарушение иммунных функций, но и тяжелый нефротический синдром, а также ФСГС, сопровождавшиеся повышенным содержанием клеток в мезангии и накоплением внеклеточного матрикса. Исследования под электронным микроскопом показали типичную утрату целостности ножек подоцита со стиранием ножек и потерей структуры ЩД. Изучение пациентов с FSGS позволило идентифицировать доминантную мутацию CD2AP (замену2-bp, что изменяет акцепторный сайт экзона 7) у двух взрослых пациентов с поздним началом ФСГС [6,9]. Повышенная восприимчивость к ФСГС, вызванная изменениями в экспрессии CD2AP, была названа основной патогенной причиной. CD2AP взаимодействует с нефрином, и оба белка локализуются в липидных рафтах в плазматической мембране, что указывает на то, что CD2AP необходим для соединения нефри-

на (а значит и ЩД) с цитоскелетом подоцита [9]. Нарушение функционирования CD2AP может приводить к усилению хрупкости цитоскелета, тем самым вызывая предрасположенность к повреждению подоцитов. После первого описания мутаций Cd2AP у двух пациентов о новых мутациях у человека не сообщалось. Следовательно общее значение CD2AP в развитии заболевания человека все еще предстоит установить.

В дополнение к различным внепочечным проявлениям было описано множество других синдромов на основе клинических наблюдений за пациентами со стероидо-резистентной протеинурией. Обычно результаты гистологического исследования почек выявляют ФСГС, но также может наблюдаться и диффузный мезангиальный склероз. Генетическая основа была идентифицирована только у незначительного количества этих синдромов. В частности, речь идет о двух важных синдромах, которые непременно присутствуют вместе со стероидо-резистентным нефротическим синдромом: синдром Шимке (Schimke) и синдром Галлоуэя-Мовата (Galloway-Mowat).

Синдром Schimke. Иммунокостная дисплазия Schimke определяется хромосомой 2q34-36 и возникает из-за рецессивных мутаций в гене SMARCAL1 [9]. SMARCAL1 кодирует SWI/SNF-связанный, матрично-ассоциированный, актин-зависимый регулятор белка 1 подсемейства хроматина. Этот белок участвует в перестройке хроматина для изменения нуклеосомного уплотнения для регуляции гена, репликации, рекомбинации и восстановления ДНК [9]. Клинический фенотип иммунокостной дисплазии Шимке характеризуется задержкой роста, которая вызвана спондилоэпифизной дисплазией, медленно прогрессирующим иммунным дефектом, церебральными инфарктами, пигментацией кожи и началом стероидорезистентного нефротического синдрома в детстве [9]. При биопсии почки часто обнаруживают признаки ФСГС и у большинства пациентов это заболевание прогрессирует до терминальной стадии почечной недостаточности. Однако тяжесть болезни и возраст ее начала придерживаются континуума, от раннего начала и тяжелых симптомов, с летальным исходом в детстве, до позднего начала и умеренных симптомов, когда взрослый пациент имеет шанс выжить. Исследования генотипа и фенотипа наталкивают на мысль, что рецессивные мутации с утратой функции (мутация «сдвига рамки», мутации остановки и мутации сайта сплайсинга), как правило, ассоциируются с более тяжелым течением заболевания, в то время как некоторые миссенс-мутации позволяют частично сохранить функцию SMARCAL1 и тем самым смягчить проявления болезни.

Синдром Galloway-Mowat (GMS) характеризуется микроцефалией и прочими аномалиями мозга, серьезной задержкой умственного развития и нефротическим синдромом раннего начала [9]. При биопсии почек у пациентов отмечался как ФСГС, так и диффузный мезан-

гиальный синдром. У значительного числа пациентов также наблюдается грыжа пищеводного отверстия. Заболевание зафиксировано и у мужчин, и у женщин, отмечается повторяемой болезнью у представителей одной семьи. Такие наблюдения говорят о возможном аутосомно-рецессивном варианте наследования, но до настоящего момента пока не идентифицирован соответствующий генный локус. По мере того как различные группы генетиков активно стараются выявить каузативный генный локус, можно рассчитывать на получение новой информации о патологии GMS.

Таким образом, возможными причинами развития нефротического синдрома, особенно при его стероидорезистентности, могут быть нуклеотидные замены в ДНК, что еще раз доказывает необходимость дальнейшего изучения молекулярно-генетических закономерностей формирования почечного процесса. При этом важно внедрить генетическое консультирование пациентов. Особенно актуально выполнение анализа ДНК при развитии стероидорезистентности у пациентов с морфологическими формами нефритов, как правило, поддающихся терапии глюкокортикостероидами. Следовательно, в подобных случаях наряду с собственно результатами пункционной биопсии почки это позволит индивидуализировать схему иммуносупрессивной терапии, в том числе своевременно отказаться от применения традиционных ее схем в пользу альтернативных, включая инновационные лекарственные препараты.

Литература

1. Возианов А.Ф., Майданник В.Г., Бидный В.Г., Багдасарова И.В. Основы нефрологии детского возраста.- К.: Книга плюс, 2002:348.
2. Майданник В.Г. Гломерулярные болезни почек у детей.- К.: Знання України, 2002: 228.
3. Hogg R.J., Portman R.J., Milliner D. et al. Evaluation and management of proteinuria and nephrotic syndrome in children: recommendations from a pediatric nephrology panel established at the National Kidney Foundation conference on proteinuria, albuminuria, risk, assessment, detection, and elimination (PARADE). *Pediatrics*. 2000;105(6):1242-1249.
4. Eddy A.A., Symons J.M. Nephrotic syndrome in childhood. *Lancet*. 2003;362(9384):629-639.
5. McKinney P.A., Feltbower R.G., Brocklebank J.T., Fitzpatrick M.M. Time trends and ethnic patterns of childhood nephritic syndrome in Yorkshire, UK. *Pediatr Nephrol* 2001;16(12):1040-1044.
6. Benoit G., Machuca E., Antignac C. Hereditary nephrotic syndrome: a systematic approach for genetic testing and a review of associated podocyte gene mutations. *Pediatr Nephrol* 2010; 25:1621-1632.
7. Mekahli D., Liutkus A., Ranchin B. et al. Long-term outcome of idiopathic steroid-resistant nephrotic syndrome: a multicenter study. *Pediatr Nephrol* 2009;24:1525-1532.
8. Савенкова Н.Д., Папаян А.В. Особенности врожденного и инфантильного нефротического синдрома у детей. *Рос. педиатрич. журн.* 2004; (1):43-47.
9. Weber S. Hereditary nephrotic syndrome. In: *Comprehensive pediatric nephrology*/Ed.:D.F. Geary, F.Schaefer.- 1st ed., Philadelphia: Mosby Elsevier, 2008:219-228.
10. Игнатова М.С., Шатохина О.В., Приходина Л.С. Значение генетики и протеомики в понимании развития и прогрессирования нефротического синдрома у детей. *Нефрология и диализ*. 2007; 9(4):401-407.
11. Kestila M., Mannikko M., Holmberg C. et al. Congenital nephrotic syndrome of the Finnish type maps to the long arm of chromosome 19. *Am J Hum Genet* 1994;54: 757-764.
12. Kestila M., Lenkkeri U., Mannikko M. et al. Positionally cloned gene for a novel glomerular protein—nephrin—is mutated in congenital nephrotic syndrome. *Mol Cell* 1998;1(4):575-582.
13. Huber T.B., Simons M., Hartleben B. et al. Molecular basis of the functional podocin-nephrin complex: Mutations in the NPHS2 gene disrupt nephrin targeting to lipid raft microdomains, *Hum Mol Genet* 2003;12: 3397-3405.
14. Boute N., Gribouval O., Roselli S. et al. NPHS2, encoding the glomerular protein podocin, is mutated in autosomal recessive steroid-resistant nephrotic syndrome. *Nat Genet* 2000; 24(4):349-354.
15. Gessler M., Poustka A., Cavenee W. et al. Homozygous deletion in Wilms tumours of a zinc-finger gene identified by chromosome jumping. *Nature* 1990;343:774-778.
16. Pelletier J., Bruening W., Kashtan C.E. et al. Germline mutations in the Wilms' tumor suppressor gene are associated with abnormal urogenital development in Denys-Drash syndrome. *Cell* 1991;67(2):437-447.
17. Niaudet P., Gubler M.C. WT1 and glomerular diseases. *Pediatr Nephrol* 2006;21(11):1653-1660.
18. Barbaux S., Niaudet P., Gubler M.C. et al. Donor splice-site mutations in WT1 are responsible for Frasier syndrome. *Nat Genet* 1997;17(4):467-470.
19. Zenker M., Aigner T., Wendler O. et al. Human laminin beta2 deficiency causes congenital nephrosis with mesangial sclerosis and distinct eye abnormalities. *Hum Mol Genet* 2004; 13(21):2625-2632.

References

1. Vozianov A.F., Maydannik V.G., Bidnyy V.G., Bagdasarova I.V. *Osnovy nefrologii detskogo vozrasta*.- K.: Kniga plyus, 2002:348.

2. Maydannik V.G. Glomerulyarnyye bolezni pochek u detey.- K.: Znannya Ukraini, 2002: 228.
3. Hogg R.J., Portman R.J., Milliner D. et al. Evaluation and management of proteinuria and nephrotic syndrome in children: recommendations from a pediatric nephrology panel established at the National Kidney Foundation conference on proteinuria, albuminuria, risk, assessment, detection, and elimination (PARADE). *Pediatrics*. 2000;105(6):1242-1249.
4. Eddy A.A., Symons J.M. Nephrotic syndrome in childhood. *Lancet*. 2003;362(9384):629-639.
5. McKinney P.A., Feltbower R.G., Brocklebank J.T., Fitzpatrick M.M. Time trends and ethnic patterns of childhood nephritic syndrome in Yorkshire, UK. *Pediatr Nephrol* 2001;16(12):1040-1044.
6. Benoit G., Machuca E., Antignac C. Hereditary nephrotic syndrome: a systematic approach for genetic testing and a review of associated podocyte gene mutations. *Pediatr Nephrol* 2010; 25:1621-1632.
7. Mekahli D., Liutkus A., Ranchin B. et al. Long-term outcome of idiopathic steroid-resistant nephrotic syndrome: a multicenter study. *Pediatr Nephrol* 2009;24:1525-1532.
8. Savenkova N.D., Papayan A.V. Osobennosti vrozhdennogo i infantilnogo nefroticheskogo sindroma u detey. *Ros. pediatrik. zhurn.* 2004; (1):43-47.
9. Weber S. Hereditary nephrotic syndrome. In: *Comprehensive pediatric nephrology*/Ed.:D.F. Geary, F.Schaefer.-1st ed., Philadelphia: Mosby Elsevier, 2008:219-228.
10. Ignatova M.S., Shatokhina O.V., Prikhodina L.S. Znachenije genetiki i proteomiki v ponimani razvitiya i progressirovaniya nefroticheskogo sindroma u detey. *Nefrologiya i dializ*. 2007; 9(4):401-407.
11. Kestila M., Mannikko M., Holmberg C. et al. Congenital nephrotic syndrome of the Finnish type maps to the long arm of chromosome 19. *Am J Hum Genet* 1994;54: 757-764.
12. Kestila M., Lenkkeri U., Mannikko M. et al. Positionally cloned gene for a novel glomerular protein—nephrin—is mutated in congenital nephrotic syndrome. *Mol Cell* 1998;1(4):575-582.
13. Huber T.B., Simons M., Hartleben B. et al. Molecular basis of the functional podocin-nephrin complex: Mutations in the NPHS2 gene disrupt nephrin targeting to lipid raft microdomains, *Hum Mol Genet* 2003;12: 3397-3405.
14. Boute N., Gribouval O., Roselli S. et al. NPHS2, encoding the glomerular protein podocin, is mutated in autosomal recessive steroid-resistant nephrotic syndrome. *Nat Genet* 2000; 24(4):349-354.
15. Gessler M., Poustka A., Cavenee W. et al. Homozygous deletion in Wilms tumours of a zinc-finger gene identified by chromosome jumping. *Nature* 1990;343:774-778.
16. Pelletier J., Bruening W., Kashtan C.E. et al. Germline mutations in the Wilms' tumor suppressor gene are associated with abnormal urogenital development in Denys-Drash syndrome. *Cell* 1991;67(2):437-447.
17. Niaudet P., Gubler M.C. WT1 and glomerular diseases. *Pediatr Nephrol* 2006;21(11):1653-1660.
18. Barbaux S., Niaudet P., Gubler M.C. et al. Donor splice-site mutations in WT1 are responsible for Frasier syndrome. *Nat Genet* 1997;17(4):467-470.
19. Zenker M., Aigner T., Wendler O. et al. Human laminin beta2 deficiency causes congenital nephrosis with mesangial sclerosis and distinct eye abnormalities. *Hum Mol Genet* 2004; 13(21):2625-2632.

Сведения об авторе:

Майданник Виталий Григорьевич – академик НАМН Украины, д.м.н., проф., зав.кафедрой педиатрии №4 Национального медицинского университета им. А.А. Богомольца; E-mail: maidannyk@gmail.com

© В.Г. Майданник, 2012