

Мингалев Виталий Александрович

студент

Забавина Мария Сергеевна

студентка

Смирнов Константин Сергеевич

студент

Нечеухина Кристина Алексеевна

студентка

ФГБОУ ВО «Оренбургский государственный
медицинский университет» Минздрава России
г. Оренбург, Оренбургская область

ВЗГЛЯД НА МОЛЕКУЛЯРНЫЕ ОСНОВЫ ВРОЖДЕННОГО НЕФРОТИЧЕСКОГО СИНДРОМА НА СОВРЕМЕННОМ ЭТАПЕ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

Аннотация: расшифровка большей части генома человека в проекте «Геном человека» в совместительстве с исследованиями «Celera Genomics» в 2001 году позволило взглянуть с нового ракурса на патологические изменения в организме при различных мутациях. В работе отмечено, что современные достижения молекулярной медицины и экспериментальной нефрологии позволили расширить представления о механизмах развития врожденного нефротического синдрома (НС).

Ключевые слова: нефротический синдром, мутации, подоцит, нефрин, ген WT-1, ген LAMB.

На рубеже XIX–XX веков, Павлов определил медицину будущего, как «физиологию живой молекулы». Открытие структуры молекулы ДНК Уотсоном и Криком, ознаменовало величайший прорыв человечества в познании мироздания и вход в век генетики и биотехнологии.

За последние годы были достигнуты значительные успехи в изучении гло-
меруллярных заболеваний. Врожденная нефропатия, зачастую связана с

наследственными мутациями в генах. В частности, возникновении НС обуславливают мутации в генах, кодирующих структуры интегральных белков подоцитов (NPHS1, NPHS2), гена WT-1 и LAMB2.

Распространенность врожденного НС составляет около 1 случая из 6000 новорожденных. Врожденный НС клинически проявляется симптомокомплексом: протеинурия 3,5 г/1,73 м² в сут, или более 40 мг/м² в час, гипоальбуминемия ниже 25 г/л, гиперлипидемия и отеки [2]. Детей наблюдают в течение первых трех месяцев после рождения. Отличительная особенностью НС является резистентность к иммуносупрессивной терапии [1].

Подоциты – висцеральные эпителиальные клетки звездчатой формы, локализованы в капсуле Шумлянского-Боумена. Являются третьим слоем клубочкового капилляра. Подоцит состоит из трех основных частей: «тело» клетки, первичные отростки, вторичные и третичные отростки, или «ножки», с помощью которых они прикрепляются к базальной мембране. «Тело» подоцита формируется главным образом из промежуточных нитей, состоящих из виментина и десмина [2]. Отходящие от тела большие отростки охватывают большую часть капилляра. Малые отростки, (педикулы), отходят от больших почти перпендикулярно, они переплетаются между собой и закрывают все свободное от больших отростков пространство базальной мембранны капилляра, и благодаря актиновым нитям, способны к сокращению [5]. Педикулы соседних клеток образуют между собой межподоцитарные щелевые диафрагмы (ЩД) [6]. Подоциты имеют важные функции в почечном ультрафильтре. Благодаря развитой эндоплазматическая сеть и аппарата Гольджи, происходит синтез некоторых белков базальной мембранны [1]. Так же, подоциты регулируют растяжимость клубочкового капилляра, препятствуя излишнему его расширению под действием транскапиллярного давления. Они регулируют прохождения отрицательно заряженных белков, которое осуществляется анионным зарядом плазмолеммы подоцита и ЩД [5].

Нефрин – это трансмембранный белок суперсемейства иммуноглобулинов с адгезивными функциями, с молекулярной массой 185-kDa, и имеющий в своем строении 1241 аминокислотных остатка [3]. М. Ген, кодирующий белок,

располагается на 19-ой хромосоме и состоит из 29 экзонов. Белок имеет три части: большая внеклеточная область, трансмембранный и внутриклеточный области [7]. Высокогликозилированная внеклеточная область состоит из восьми иммуноглобулиновых частей и одной фибронектиновой части, гомофильно соединяясь в середине фильтрационной щели, образуя каркас щелевой диафрагмы. Внутриклеточная область нефрина через белки подоцин и CD2AP связан с актиновым цитоскелетом клетки и принимает участие в передаче внутриклеточных сигналов [4].

Мутации в основном наблюдаются в гене NPHS1, характеризуется аутосомно-рецессивным типом наследования. У финнов частота мутации составляет 1 случай на 8200 (наиболее часто), однако имеются многочисленные описания данного синдрома у представителей других национальностей (более 60 мутаций). Среди финской популяции наиболее частыми мутациями (90% встречаемости) являются две: делеция в экзоне 2 (Fin-major) и нонсенс-мутация в 26-м экзоне (Fin-minor) [4]. НС финского типа проявляется во время эмбриогенеза (на 15-ой неделе) или в течение первых трех месяцев жизни. Большая часть младенцев рожденны преждевременно с низкой массой тела. НС представлен следующим симптомокомплексом: протеинурии, отеки вплоть до анасарки, гипопротеинемия, гиперлипидемия. Для диагностики подоцитопатии связанный с дефектом нефрина используют гистологию биоптата, исследование мочи на наличие нефрина [2].

Лечение подоцитопатии связанный с мутацией в гене NPHS1, путем трансплантации почки в 50% случаев приводит к рецидиву нефротического синдрома из-за циркулирующих антител к нефрину.

Подоцин – является интегральным белком из семейства стоматинов с молекулярной массой 42 кДа. Ген, кодирующий белок, локализуется в 1-ой хромосоме локусе q25-q31. Подоцин замыкает нефрин в подоцитах, входя в единую структуру ЩД. Он активирует нефрин посредством сигнала протеинкиназы, включающей, в свою очередь, p38 и с-jun аминотерминалной киназы, участвующей в регуляции формирования белкового активатора-1.

Описано более 30 патологических мутаций, приводящих к изменениям структуры белка: миссенс-мутации, нонсенс-мутации, делеции [2]. Обнаружено, что среди населения Франции и Германии наиболее часто встречается R138Q-мутация, в турецкой и итальянской популяции мутация P20L. При семейном НС, мутация гена подоцина (NPHS2) регистрируется в 45–55% случаев [6]. Для него характерны следующие симптомы – гиперлипидемия, гипоальбуминемия, вздутие живота, отеки, возможен летальный исход. В диагностике используют методы контроля электролитных нарушений, функции щитовидной железы, молекулярно-генетического исследования мутации гена NPHS2[1]. Морфологическими маркерами НС, вызванного мутациями подоцина, чаще всего является ФСГС, реже минимальные изменения и еще реже IgM-нефропатия.

Для лечения больных с гетерозиготными мутациями, используют стероидные препараты и циклоспорин А. При нефротрансплантации от родителей, носителей NPHS2-мутаций, высокий риск рецидива фокально-сегментарного склероза в трансплантате [3].

Ген WT-1- расположенного на 11-й хромосоме (11q13) и кодирует ростовые факторы, участвующие в формировании гонад и почек. Он состоит из десяти экзонов и имеет четыре изоформы [9].

Мутация гена WT-1 может также привести к формированию генетически обусловленного НС. При его частой локализацией в 8-м и 9-м экзонах, зона лабораторных исследований значительно сужена [7]. При формировании данной мутации, дети рождаются с типичной клинической симптоматикой нефротического синдрома и быстрым развитием терминальной стадии почечной недостаточности. Морфологически он представлен диффузным мезангимальным склерозом.

Ген LAMB2 кодирует β2-Ламинин. Он расположен в 3р21 хромосоме. Наиболее часто мутации расположены в с.2067C → G в 16-м экзоне, создаёт стоп-кодон (Y689X) и с.1122T → A в 9-м экзоне (C374X), приводящие к дефициту β2-ламина [8]. В 2006 году было Данную врожденную нефропатию описал Пирсон в своем труде.

β 2-Ламинин 521 является главным гликопротеидом гломеруляной базальной мембранны (БМ) и оказывает влияние на пролиферацию, дифференцировку и функцию клеток, прилегающих к БМ. Состоит из β 2- α 5- γ 1 цепей [4].

Поражение почек, дебютирует в неонатальном периоде нефротическим синдромом. Гибель наступает в первые недели жизни ребенка, от быстро развивающейся хронической почечной недостаточности.

Таким образом, прослеживается связь генетических мутаций с поражением гломерулярного фильтрационного барьера и дефектами нефрина и подоцина, мутациями в генах LAMB2 и WT-1. Целесообразным, является введение молекулярно-генетического исследований в повседневную клиническую практику родильных домов и перитониальных центров при всех случаях выявления врожденного нефротического синдрома, а также при отсутствии эффекта иммуносупрессивной терапии и стероидрезистентном варианте нефротического синдрома. Следует учитывать тот факт, что врожденный нефротический синдром является резистентным к иммуносупрессивной терапии. Ожидается, что в ближайшем будущем будут найдены генетически обусловленные дефекты других белков подоцита как этиологический фактор ВНС.

Список литературы

1. Грена Г.-Й. Нефротический синдром: гистопатологическая дифференциальная диагностика. Часть 1: определение, классификация, патофизиология, генетические формы / Г.-Й. Грена, Е. Кисс // Нефрология. – 2007. – №2. – С. 88–93.
2. Гудер В.Г. Диагностические пробы: от пациента до лаборатории / В.Г. Гудер, С. Нарайанан, Г. Виссер, Б. Цавта. пер. с англ. В.В. Меньшикова. – 4 изд. – М.: Лабора, 2010. – 118 с.
3. Гусякова О.А. Диагностическое значение исследования специфических белков / О.А. Гусякова, Н.И. Гергель. – Типографии Клиник Самарского государственного медицинского университета, 2013. – 32 с.
4. Случай нетяжелого течения врожденного нефротического синдрома / И.С. Костюшина [и др.] // Диагностика в педиатрии. – 2014. – №6. – С. 62–65.

5. Петросян Э.К Врожденному нефротическому синдрому: этиология, диагностика, лечение (обзор литературы) / Э.К Петросян // Вестник современной клинической медицины. – 2013. – №6. – С. 70–78.
6. Петросян Э.К. Подоцит: строение и роль в развитии нефротического синдрома (Обзор литературы) / Э.К. Петросян // Нефрология и диализ. – 2006. – №2. – С. 112–121.
7. Сахаров И.В Экспрессия нефрина и подокаликсина в клубочках почки при нефротическом синдроме у детей и ее связь с развитием протеинурии / И.В. Сахаров // Здравоохранение. – 2012. – №6. – С. 4–8.
8. Бобкова И.Н. Повреждение подоцитов при сахарном диабете / И.Н. Бобкова, М.В. Шестакова, А.А. Щукина // Сахарный диабет. – 2014. – №3. – С. 39–50.
9. Случай нетяжелого течения врожденного нефротического синдрома / И.С. Костюшкина [и др.] // Педиатрическая фармакология. – 2014. – №6. – С. 62–65.