УДК 616.1+ 616.61. 036.12.001.33

СОВРЕМЕННЫЙ ВЗГЛЯД НА ПРОБЛЕМАХ ГЕНЕТИЧЕСКОЙ ПРЕДРАСПОЛОЖЕННОСТИ К НЕФРОПАТИЯМ РАЗЛИЧНОЙ ЭТИОЛОГИИ

Гадаев А.Г., Ахмедова Н.Ш.

Ташкентская медицинская академия, Узбекистан
Бухарский государственный медицинский институт, Узбекистан

✓ ***Резюме***

Сегодня широко обсуждаются проблемы генетической предрасположенности в этиологии всех неинфекционных заболеваний. Также, проведенные многочисленные научные исследования доказали, что генетические изменения почек играют важную роль в возникновении и развитии хронических заболеваний. В данной статье представлен анализ ряда научных публикаций о клинико-диагностическом значении молекулярно-генетических изменений в развитии хронических заболеваний почек различной этиологии.

Ключевые слова: хронический болезнь почек, диабетическая нефропатия, хронический гломерулонефрит, гипертонический болезнь, микроРНК, APOL L1, эндотелиальная дисфункция.

MODERN VIEW ON THE PROBLEMS OF GENETIC PREDISPOSITION TO NEPHROPATHY OF VARIOUS ETIOLOGY

Gadaev A.G., Ahmedova N.Sh.

Tashkent Medical Academy, Tashkent, Uzbekistan
Bukhara State Medical Institute, Bukhara, Uzbekistan

✓ ***Resume***

Today, the problems of genetic predisposition in the etiology of all non-communicable diseases are widely discussed. Also, numerous scientific studies have shown that genetic changes in the kidneys play an important role in the occurrence and development of chronic diseases. This article presents an analysis of a number of scientific publications on the clinical and diagnostic significance of molecular genetic changes in the development of chronic kidney diseases of various etiologies.

Key words: chronic kidney disease, diabetic nephropathy, chronic glomerulonephritis, hypertension, microRNA, APOL L1, endothelial dysfunction.

TURLI ETIOLOGIYALARNING NEFROPATİYAGA GENETIK MOYILLIK MUAMMOLARIGA ZAMONAVIY NARAS

Gadaev A.G., Ahmedova N.Sh.

Toshkent tibbiyot akademiyasi, O‘zbekiston
Buxoro davlat tibbiyot instituti, O‘zbekiston

✓ ***Rezyume***

Bugungi kunda barcha yuqumli bo'lmagan kasalliklarning etiologiyasida genetik moyillik muammolari keng muhokama qilinmoqda. Shuningdek, ko'plab ilmiy tadqiqotlar buyraklardagi genetik o'zgarishlar surunkali kasalliklarning paydo bo'lishi va rivojlanishida muhim rol o'ynashini ko'rsatdi. Ushbu maqolada turli xil etiologiyali surunkali buyrak kasalliklari rivojlanishidagi molekulyar genetik o'zgarishlarning klinik va diagnostik ahamiyati bo'yicha bir qator ilmiy nashrlar tahlili keltirilgan.

Kalit so'zlar: surunkali buyrak kasalligi, diabetik nefropatiya, surunkali glomerulonefrit, gipertenziya, mikroRNK, APOL L1, endotelial disfunktsiya.

Актуальность

Хроническая болезнь почек (ХБП) – это прогрессирующее снижение функции почек, которое напрямую связано с первичными почечными заболеваниями или является вторичной по отношению к гипертонии, диабету и ожирению. Согласно эпидемиологическими отчетам Центров США по контролю и профилактике заболеваний, распространенность ХБП составляет 15% среди взрослого населения США и, как ожидается, продолжит расти в будущем, что увеличивает нагрузку на систему здравохранения (СДС,2019)

Терминальная стадия почечной недостаточности (ТПН) возникает, когда расчетная скорость клубочковой филтрации (СКФ) падает не менеее 10 % от нормы. Среди основных факторов прогрессирования повреждения почек при ожирении выделяют: инсулинорезистентность (ИР), гиперинсулинемию, дислипидемию, нарушение системной и почечной гемодинамики, ишемию тканей почек, ауто- и паракринное воздействие гормонов жировой ткани [1, 28–29].

Заболевания почек, связанные с ожирением, с СД, развиваются при взаимодействии нескольких метаболических и гемодинамических факторов, активирующих общие внутриклеточные сигналы, которые, в свою очередь, вызывают выработку цитокинов и факторов роста, формирующих почечную недостаточность. Механизмы, лежащие в основе клубочковой гиперфильтрации на фоне ожирения широко обсуждаются в литературе [1]. Признанным механизмом являются данные об увеличении реабсорбции натрия в непосредственной близости от трубочек или петли Генле, ведущей к развитию тубулогломерулярной обратной связи – опосредованному уменьшению сопротивления афферентных артериол, увеличению внутрикапсулярного давления и скорости клубочковой фильтрации [27].

Имеются исследования, в которых показано снижение клубочковой гиперфильтрации и повреждения ткани почек при потери веса [31]. Определение маркеров эндотелиальной дисфункции в настоящее время является актуальным при многих заболеваниях, в том числе и при заболеваниях почек [32].

Сахарный диабет (СД) – распространенное хроническое комплексное заболевание, имеющее быстрорастущее глобальное значение, сопровождающееся множеством осложнений, включая ретинопатию, невропатию и нефропатию. До 2017 года Международная федерация диабета (IDF) сообщала, что во всем мире от СД страдают около 452 миллионов взрослых, а к 2045 году их число может увеличиться до 629 миллионов[3,5]. Диабетическая нефропатия (ДН) – одно из наиболее распространненых микрососудистых осложнений СД и ведущая причина ТПН, которая приводит к высокой заболеваемости и смертности. Основными патологическими изменениями ДН является накопление конечных продуктов гликирования (AGE), факторов роста и вариации гемодинамики и гормонов, которые приводят к протеинурии, гипертонии и постоянному снижению функции почек. Тем не менее предыдущее исследования показали, что примерно 30-40% пациентов с СД прогрессируют до ТПН [3,4], предполагая, что генетические вариации могут влиять на инициирование и развитие ДН и ТПН. Хорошо известно, что воспримчивость генов к ДН играет важную роль у людей,даже при одинаковым воздействии окружающей среды. Семейная кластеризация также подверждает важность наследсвенных факторов при ДН и ESRD. Поэтому было проведено множество генетических исследований для идентификации потенциальных генов-кандидатов в больших диабетических когортах [6], которые могут облегчить изучение патогенеза ДН. С развитием генетических методов, включая исследования сцепления и генов-кандидатов, а также исследования, исследуемой популяции, типа диабета и фенотипов, непросто понять реальный эффект генетических вариантов.

Гипертония – вторая по значимости причина ТПН после сахарного диабета. Согласно статистическим данным, опубликованным Системой почечных данных США, артериальная гипертензия составляет 26% пациентов с ТПН после диабета, что составляет 38% [7,9,15]. Интересно, что заболеваемость ТПН различается в зависимости от этнического происхождения. Гипертония указано как причина ТПН у 35% афроамериканцев по сравнению с только 25% европеоидов в США [2,11,18]. Более поздние исследования показали, что афроамериканцы в три раза более подвержены заболеванию почек, чем белые, особенно связанных с гипертонией, поскольку у них часто развивается ХБП, когда системное артериальное давление повышается до диапазона от легкой до умеренной гипертензии в молодом возрасте [5,13,27]. Другой вывод заключается в том, что гипертоническая болезнь почек встречается значительно чаще среди

родсвенников первой и второй степени родства пациентов с ХБП, чем у лиц без семейного анамнеза ХБП, что позволяет предположить, что предрасположенность почечной недостаточности к гипертонии сегрегируется в семьях [15,21,31]. Эти данные показывают, что прогрессирование до ТПН при гипертензии, по крайней мере частично, определяется наследственными факторами. Функцию почек часто можно изменить, изменив почечную гемодинамику, продуцируя почечные реактивные формы кислорода (АФК), способствуя фиброзу и воспалению почек и уменьшив функцию подоцитов при гипертонии,диабете, ожирении и старении [4,17,19].Независимо от лежащих в основе механизмов, эти исследования дают возможность управлять прогрессированием ХБП у пациентов с гипертонией, изменяя экспрессию причинных генов, определяющих наследственную восприимчивость. В этом обзоре обобщены недавние результаты, которые подчеркивают идентификацию некоторых генетических факторов, лежащих в основе предрасположенности к гипретонической болезни почек в исследованиях на животных и людях [9,16,25,32].

Эндотелиальная дисфункция у больных ХБП рассматривается как дисбаланс между вазоконстрикторами и релаксирующими факторами, между анти- и прокоагулянтными медиаторами, факторами роста и их ингибиторами [33]. Связь эндотелиальной дисфункции (ЭД) с поражением почек представляется закономерной, но недостаточно изученной. Патологическая роль эндотелиальной дисфункции описана при хроническом пиелонефрите, хроническом гломерулонефрите [34].

В настоящее время под дисфункцией эндотелия понимают нарушение равновесия между продукцией вазодилатирующих, атромбогенных, антипролиферативных факторов с одной стороны и вазоконстрикторных, протромботических и пролиферативных веществ, которые продуцирует эндотелий – с другой [34]. Маркёрами эндотелиальной дисфункции считают снижение эндотелиального синтеза оксида азота (NO), повышение уровней эндотелина-1, циркулирующего фактора фон Виллебранда, ингибитора активатора плазминогена, гомоцистеина, тромбомодулина, растворимой молекулы сосудистой межклеточной адгезии В1, С-реактивного белка, микроальбуминурию и другие [35].

Доказано, что заболевания почек прогрессируют у пациентов с АГ с формированием нефросклероза и развитием первично-сморщенной почки. При СД 2 формируется тубулоинтерстициальный фиброз, гломерулосклероз и развивается диабетическая нефропатия [12–14].

В эпоху современной медицины сформировались фундаментальные научные установки в диагностике заболеваний почек, которые основаны преимущественно на морфологических методах исследования: световой микроскопии, иммунофлюоресценции и электронной микроскопии. Однако в последние десятилетия эти методы становятся недостаточными для верификации различных заболеваний, особенно с нетипичной клинической картиной. В настоящее время стали активно развиваться методы молекулярной диагностики, которые не только дополняет традиционные методы исследования, но и дают понимание с точки зрения молекулярной патофизиологии.

Ожидается, что ключевую роль в диагностике болезней почек все большую роль будут играть совершенствующиеся технологии секвенирования, а также развитие транскриптомики, обеспечиваемое внедрением новых возможностей (Nanostring) изучения экспрессии генов не только в свежих, но и в фиксированных и залитых в парафин тканях [1]Технология nCounter от компании Nanostring technologies основана на классическом методе молекулярной биологии – фотофиксации флюоресцентных меток на специфических молекулах. В данном случае метки имеют особое строение, а именно захватывающую таргетную молекулу и репортерную (т.е. непосредственно флюоресцирующую) часть. Благодаря этому при известной структуре продукта практически нет ограничений по дизайну исследовательской панели: она может включать как ДНК, так и РНК или белки. Это открывает широчайшие горизонты для получения больших объемов данных при небольшом количестве входящего продукта. В условиях постоянно совершенствующихся методов ручной и машинной обработки данных показатели, получаемые с помощью nCounter, будут актуальны в течение длительного времени. Эта технология нацелена на получение абсолютного результата – данных о содержании мишени в определенной ткани или клетке. Подобные данные могут быть многократно повторно использованы даже при

значительном расширении выборки, поскольку обладают нормализационной гибкостью, что существенно при ассимиляции результатов исследования научным сообществом.

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

Такое решение сложной технической задачи позволяет выявить многие диагностические проблемы, а широкое внедрение методов транскриптомики потребует непрерывного сотрудничества между кли-ницистами, молекулярными биологами, генетиками и морфологами. Многие заболевания почек в настоящее время имеют морфологическую, иммунологическую и клиническую классификацию, которая зачастую не объясняет основные патофизиологические механизмы. Несмотря на свои сильные стороны, морфологическая оценка ограничена в интерпретации поражений почек с неспецифическими этиологическими ассоциациями [2]. Эти ограничения ставят под угрозу возможность установить точный диагноз и назначить эффективное лечение [2, 3].

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

Убедительным примером является улучшение диагностики, прогноза и принципов терапии мембранопролиферативного гломерулонефрита [1]. Традиционно это заболевание делят на три типа: I, II и III в зависимости от месторасположения и характеристик ультраструктурных изменений в гломерулярных базальных мембранах. В настоящее время известно, что при I и II типах имеет место отложение С3 компонента комплемента, который этиологически опосредован его активацией по альтернативному пути [4]. Тип I характеризуется неизмененной lamina densa в гломерулярной базальной мембране и преимущественным наличием субэндотелиальных депозитов С3 компонента – С3 гломерулонефрит, который вместе со II типом (болезнь плотных депозитов) входит в более широкую группу С3 гломерулопатий [5]. Одну из ключевых ролей в патогенезе развития заболевания играет фактор Н, являющийся основным регулятором альтернативного пути комплемента. Показано, что, кроме того, этот фактор препятствует активации комплемента на поверхности клеток, при этом мутации в N-терминальной области фактора Н приводят к неконтролируемой активации комплемента на эндотелиальных клетках, что в итоге приводит к развитию С3 гломерулопатий [5]. Выявление у пациентов конкретных генетических мутаций позволяет использовать персонифицированные методы лечения: моноклональные антитела, «фактор комплемента Н-терапия» и др. [4, 5].

Изучение причин развития нефротического синдрома связано прежде всего с исследованиями, определяющими состояние белков щелевой мембраны подоцитов, а именно выявлением мутаций в генах, кодирующих эти белки. Экспериментально и клинически доказано, что мутация генов, регулирующих состояние этих белков, лежит в основе наследственных форм нефротического синдрома [7].

Один из важных белков цитоплазмы подоцитов – α-актинин-4. Этот белок обнаружен как в почках, так и в стенках кровеносных сосудов и выполняет функцию связывания протеинового комплекса щелевой мембраны подоцита и белкового комплекса гломерулярной базальной мембраны. Отмечена роль α-актинина-4 в патогенезе протеинурии [2].

В последнее десятилетие большой интерес исследователей привлекла роль микроРНК в патогенезе заболеваний почек. МикроРНК представлена короткими некодирующими молекулами РНК с длиной приблизительно 22 нуклеотида, которые регулируют экспрессию гена на посттранскрипционном уровне путем РНК-интерференции [11]. В настоящее время

обнаружено несколько типов микроРНК у человека, а также у растений, животных и некоторых вирусов. Основная роль микроРНК состоит в регулировании большого числа клеточных функций, включая пролиферацию клеток и апоптоз. Кроме того, в мировой литературе стали накапливаться данные о роли микроРНК в патогенезе развития многих болезней человека [12,23]. Микроматричный анализ тканей крысы и человека показал, что ряд микроРНК, таких как miR 192, miR 194, miR 204, miR 215 и miR 216, находятся в основном в почечной ткани и играют важную роль в поддержании гомеостаза почек при физиологических и патологических состояниях [24]. В течение последних 10–15 лет было проведено несколько фундаментальных и клинических исследований, свидетельствующих, что уровень специфических микроРНК в почечной ткани и лимфоцитах периферической крови изменялся при различных заболеваниях почек [14,29].

Как in vitro, так и in vivo показана критическая роль микроРНК, в том числе miR-25, miR-29, miR-192, miR-377 и miR-45, в патогенезе развития диабетической нефропатии. Кроме того, обнаружена патологическая экспрессия miR-148b в мононуклеарных клетках периферической крови, вероятно, объясняемая высоким гликозилированием IgA1 в IgA и наконая экспрессия miR-29c при активации трансформирующего фактора роста бета-1 (TGF-бета1), который играет одну из ключевых ролей в формировании интерстициального фиброза почек [16,32].

Разнообразные микроРНК играют важную роль в инициации и прогрессировании заболеваний почек. В то же время уровень экспрессии специфических микроРНК в периферической крови может расцениваться как молекулярные биомаркеры развития нефрологической патологии [17,23,31]. C. Zhang и соавт. (2015) исследовали экспрессию микроРНК в сыворотке крови при фокальном сегментарном гломерулосклерозе и обнаружили, что степень экспрессии miR-186 коррелирует с уровнем протеинурии и может использоваться в качестве биомаркера при этом заболевании [18,21,35].

Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) являются основной причиной смерти пациентов с хроническим заболеванием почек (ХБП), при этом риск смертности от ССЗ постепенно увеличивается по мере снижения функции почек. По сравнение с европейскими американцами, афроамериканцы подвергаются повышенному риску для всех причин смертности и сердечно-сосудистых заболеваний, связанных с ХБП. Хотя существуют расовые различия в традиционных факторов риска и качестве медицинской помощи, генетическая предрасположенность также может вносить свой вклад.

Среди афроамериканцев варианты риска в гене, кодирующем аполипопротеин L1 *(APOL L1),* были связаны со многими типами заболеваний почек. Парса и его коллеги сообщили в афроамериканской изучения заболевания почек и артериальной гипертензии (AASK), что люди с 2 копиями *APOL L1 (G1 и G2)* высокого риска варианты имели почти в 2 раза больший риск ХБП прогрессии по сравнению с лицами с 1 копии и без него. Неясно, связаны ли эти варианты риска с повышенным риском сердечно-сосудистых заболеваний, поскольку результаты нескольких доступных исследований противоречивы. В исследовании Jackson Heart Study (JHS), инициативе по охране здоровья женщин (WHI) и Cardiovascular Heart Study (CHS) варианты *APOL L1* высокого риска были связаны с повышенным риском неблагоприятных сердечно-сосудистыми заболеваниями. Важно отметить, что у образом остается неизвестным, как *APOL L1* связан с сердечно-сосудистыми заболеваниями в контексте снижения функции почек [11,27,30].

Ускоренные и злокачественные формы гипертонии, атероэмболической болезни почек и реноваскулярной гипертензии является четко задокументированными причинами ХБП, которые развиваются у людей с гипертонией. При этих заболеваниях функции почек может быстро снижатся. Однако представление о том, что эссенциальная гипертензия легкой и средней степени тяжести является частым инициатором ХБП, в лучшем случае неубедительно. Открытие ассоциации между геном аполипопротеина L1 (*APOL L1)* и недиабетическая нефропатия в популяциях недавнего африканского происхождения подтверждают, что ХБП обычно развивается первой, а за ней следует повышение системного артериального давления [8,13,22].

Генотипы *APOL L1* почечного риска, как известно, связаны со спектром заболеваний, связанных с фокально-сегментарным гломерулосклерозом (ФСГС); к ним относятся затвердевший гломерулосклероз с минимальной или отсуствующей протеинурией (заболевание,

которое часто ошибочно связывает с гипертонией), коллапсирующую гломерулопатию, тяжелый волчаночный нефрит, серповидно-клеточную нефропатию и более быстрый отказ почечных аллотрансплантатов в зависимости от генотипа донора почек. Очевидно, что многие афроамериканские участники ААСК, у которых была прогрессирующая ХБП, имели первичное заболевание почек, а не нефропатию, связанную с гипертонией. Многие случаи с минимальной протеинурией или без нее, по-видимому, были вызваны *APOL L1.,* включая затвердевший гломерулосклероз и ФСГС, как сообщалось в исследовании биопсии почки ААСК [15,20,28].

Афроамериканцы имеют значительно более высокий риск гипертонической и диабетической нефропатии. Многочисленные исследования были направлены на выявление генетических вариантов, по-разному экспрессиремых у афроамериканцев. *APOL L1* – один из наиболее широко исследуемых генов, связанных с повреждением почек, вызванным гипертензией. *APOL L1* является литическим фактором в сыворотке крови человека, который защищает от трипанасом, вызывающих сонную болезнь [11]. Два вызивающих болезнь генетических варианта *APOL L,* которые возникли в африканских популяциях, обеспечивали усиленную защиту от вирулентных подвидов трипаносом. В 2010 году Джулио Дженовезе и его коллеги сообщили, что два независимых варианта последовательности G1 и G2 в *APOL L1* были связаны с пациентов европейского происхождения. Последний несет ген *APOL L1* дикого типа G0 [19]. Они также исследовали влияние вариантов *APOL L1* на прогрессирование индуцированной гипертензией ХБП в больших когортах чернокожих и белых пациентов с ХБП, обусловленной гипертензией [33]. Они сообщили о значительной связи между вариантами риска G1 и G2 в *APOL L1* и более высокими показателями ТПН и ХБП у чернокожих пациентов [26].

Гипертензивное повреждение почек, связанное с вариантами *APOL L1,* может включать изменение в функции подоцитов. Хотя лежащие в основе механизмы еще предстоит определить, варианты *APOL L1* могут создавать поры в клеточных мембранах и нарушать функцию подоцитов во многом так же, как и лизис трипаносом. Сглаживание отростков стопы и гломерулосклероз были обнаружены у трансгенных мышей, которые содержать специфичные для подоцитов аллели риска *APOL L1* , что может быть связано с изменениями в эндосомном переносе и аутофагии в подоцитах. Кроме того, *APOL L1* увеличивает уязвимость подоцитов к повреждению в ответ на окислительный стресс, связанный с гипертонией. Было также показано, что варианты *APOL L1* с риском риска синергетически действуют с уровнями рецптора активатора плазминогена (suPAR) растворимой урокиназы в плазме при развитии повреждения подоцитов и ХБП у людей [1,10].

Выводы

Своевременная диагностика является ключевым элементом при диагностики и профилактики терминальной почечной недостаточности. Открытие мощной ассоциации между *APOL L1* и ХБП в популяциях недавнего африканского происхождения демонсрируют, что недиабетическая нефропатия с низким уровнем протеинурии часто является наследсвенным заболеванием в этой популяции и вызывает вторичное повышение артериального давления. Множество исследований в популяциях разного возраста, с различными заболеваниями почек и системными заболеваниями, а также в популяционных когортах подтверждают этот вывод. По-прежнему важно осознавать, что интенсивный контроль артериального давления, в том числе с помощью блокады высокими дозами РААС, не замедляет прогрессирование и не предотвращает снижение рСКФ у лиц с АГ, ХБП и субнефротической протеинурией. Дейтсвие белков *APOL L1 RRV* на клетки почек необходимо блокировать чтобы вылечить *APOL L1*-ассоциированные заболевания почек, интенсивный контроль артериального давления не дает положительных эффектов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ:

1. Ахмедова Н.Ш. Оценка функционального состояние почек у пациентов с избыточной массой тела и ожирением. // Журнал проблемы биологии и медицины. 2018;(4):16-19.
2. Ахмедова Н.Ш. Особенности скрининга почечной функции в амбулаторных условиях. // Журнал Медикус. 2019;(2):17-21.
3. Вялкова АА, Лебедева ЕН, Красиков СИ и др. Клинико-патогенетические аспекты повреждения почек при ожирении (обзор литературы). // Нефрология 2014; (3): 24- 33

4. Вялкова АА, Савельева ЕВ, Кулагина ЕП, Белова МА. Особенности патологии почек при сахарном диабете и ожирении у детей. // Материалы конференции педиатров-нефрологов, урологов «Памяти А.В. Папаяна посвещается» (Санкт-Петербург, 5 февраля 2016). СПб., 2016
5. Крячкова АА, Савельева СА, Галлямова МГ и др. Роль ожирения в поражении почек при метаболическом синдроме. // Нефрология и диализ 2010; 12 (1): 34-38
6. Мартынов АИ, Аветяк АИ, Акатова ЕВ и др. Эндотелиальная дисфункция и методы ее диагностики. // Российский кардиологический журнал 2005; (4): 94-98
7. Морозов С.Л., Длин В.В., Сухоруков В.С., Воронкова А.С. Молекулярная нефропатология: новые возможности в диагностике заболеваний почек. // Рос вестн перинатол и педиатр 2017; 62:(3): 32–36. DOI: 10.21508/1027–4065–2017–62–3–32–36
8. Смирнов АВ, Шилов ЕМ, Добронравов ВА. Национальные Рекомендации. Хроническая болезнь почек: основные принципы скрининга, диагностики, профилактики и подходы к лечению. // Нефрология 2012; (16): 89-115
9. Ahmad N, Jamal R, Shah SA, Gafor AH, Murad NA. Renin-angiotensin-aldosterone system gene polymorphisms and type 2 diabetic nephropathy in asian populations: an updated meta-analysis. // Curr Diabetes Rev. 2018 Jul 8. doi: 10.2174/1573399814666180709100411.[Epub ahead of print].
10. Beckerman, P., Bi-Karchin, J., Park, A. S., Qiu, C., Dummer, P. D., Bell, R., Herring, S. M., Gokul, N., Monita, M., Grove, M. L., Boerwinkle E., & Doris, P. A. (2011). High-resolution identity by descent mapping uncovers the genetic basis for blood pressure differences between spontaneously hypertensive rat lines. // Circulation: Cardiovascular Genetics, 4, 223–231.
11. Bergman, S., Key, B. O., Kirk, K. A., Warnock, D. G., & Rostant, S. G. (1996). Kidney disease in the first-degree relatives of African-Americans with hypertensive end-stage renal disease. // American Journal of Kidney Diseases, 27, 341–346.
12. Bidani A.K., Griffin K.A. (2004). Pathophysiology of hypertensive renal damage: Implications for therapy. // Hypertension, 44, 595–601.
13. CDC. (2019). Chronic kidney disease in the United States, 2019. : US Department of Health and Human Services, Centers for Disease Control and Prevention.
14. Evangelou, E., Warren, H. R., Mosen-Ansorena, D., Mifsud, B., Pazoki, R., Gao, H. E., Ntritsos, G., Dimou, N., Cabrera, C. P., Karaman, I., Ng, F. L., Evangelou, M., Witkowska, K., Tzanis, E., Hellwege, J. N., Giri, A., Velez Edwards, D. R., Sun, Y. V., Cho, K., … Caulfield, M. J. (2018). Genetic analysis of over 1 million people identifies 535 new loci associated with blood pressure traits. // Nature Genetics, 50, 1412–1425.
15. Hayek, S. S., Koh, K. H., Grams, M. E., Wei, C., Ko, Y. A., Li, J., Samelko, B., Lee, H., Dande, R. R., Lee, H. W., Hahm, E., Peev, V., Tracy, M., Tardi, N. J., Gupta, V., Altintas, M. M., Garborcauskas, G., Stojanovic, N., Winkler, C. A., … Reiser, J. (2017). A tripartite complex of suPAR, APOL1 risk variants and alphavbeta3 integrin on podocytes mediates chronic kidney disease. // Nature Medicine, 23, 945–953.
16. Hildebrandt F. Genetic kidney diseases. // Lancet 2010; 375: 1287–1295, DOI: 10.1016/S0140-6736(10)60236-X.
17. Hill C.J., Cardwell C.R., Patterson C.C., Maxwell A.P., Magee G.M., Young R.J., et al. Chronic kidney disease and diabetes in the national health service: a cross-sectional survey of the U.K. national diabetes audit. // Diabet Med. 2014 Apr; 31(4): 448–54.
18. Holmdahl, R., Sareila, O., Olsson, L. M., Backdahl, L., & Wing, K. (2016). Ncf1 polymorphism reveals oxidative regulation of autoimmune chronic inflammation. // Immunological Reviews, 269, 228–247.
19. IDF Diabetes Atlas. Brussels, International Diabetes Federation, ed 8, 2017, http://www.diabetesatlas.org/. 2 Groop PH, Thomas MC, Moran JL, Wadèn J, Thorn LM, Mäkinen VP, et al.; FinnDiane Study Group. The presence and severity of chronic kidney disease predicts all-cause mortality in type 1 diabetes. // Diabetes. 2009 Jul; 58(7): 1651–8.
20. Maeda S., Kobayashi M.A., Araki S, Babazono T., Freedman B.I., Bostrom M.A., et al. A single nucleotide polymorphism within the acetylcoenzyme A carboxylase beta gene is associated with proteinuria in patients with type 2 diabetes. // PLoS Genet. 2010 Feb; 6(2):e1000842.

21. Marshall SM. Natural history and clinical characteristics of CKD in type 1 and type 2 diabetes mellitus. // Adv Chronic Kidney Dis. 2014 May; 21(3): 267–72.
22. McDonough C.W., Palmer N.D., Hicks P.J., Roh B.H., An S.S., Cooke J.N., et al. A genome-wide association study for diabetic nephropathy genes in African Americans. // Kidney Int. 2011 Mar; 79(5): 563–72.
23. Mol Cell Biochem. 2013 Jan; 372(1-2): 191–8.10 Li T, Shi Y, Yin J, Qin Q, Wei S, Nie S, et al. The association between lipid metabolism gene polymorphisms and nephropathy in type 2 diabetes: a meta-analysis. // Int Urol Nephrol. 2015 Jan; 47(1): 117–30
24. Nazir N., Siddiqui K., Al-Qasim S., Al-Naqeb D. Meta-analysis of diabetic nephropathy associated genetic variants in inflammation and angiogenesis involved in different biochemical pathways. // BMC Med Genet. 2014 Oct; 15(1): 103.
25. Pickering M.C., D'Agati V.D., Nester C.M., Smith R.J., Haas M., Appel G.B. et al. HTC3 glomerulopathy: consensus report. // Kidney Int 2013; 84: 1079–1089, DOI: 10.1038/ki.2013.377.
26. Putta S., Lanting L., Sun G., Lawson G., Kato M., Natarajan R. Inhibiting microRNA-192 ameliorates renal fibrosis in diabetic nephropathy. // J Am Soc Nephrol 2012; 23: 458–469, DOI: 10.1681/ASN.2011050485.
27. Serino G., Sallustio F., Cox S.N., Pesce F., Schena F.P. Abnormal miR-148b expression promotes aberrant glycosylation of IgA1 in IgA nephropathy. // J Am Soc Nephrol 2012; 23: 814–824, DOI: 10.1681/ASN.2011060567.
28. Sethi S., Fervenza F.C. Membranoproliferative glomerulonephritis–a new 5. look at an old entity. // N Engl J Med 2012; 366: 1119–1131, DOI: 10.1056/NEJMra1108178.
29. Shah V.N., Cheema B.S., Sharma R., Khullar M., Kohli H.S., Ahluwalia T.S. et al. ACACβ gene (rs2268388) and AGTR1 gene (rs5186) polymorphism and the risk of nephropathy in Asian Indian patients with type 2 diabetes.
30. Skrunes R., Svarstad E., Reisæter A.V., Vikse B.E. Familial clustering of ESRD in the Norwegian population. // Clin J Am Soc Nephrol. 2014 Oct; 9(10): 1692–700.
31. Soomro, I., Boustany-Kari, C. M., Pullen, S. S., Miner, J. H., Hu, C.-A., Rohacs, T., Inoue, K., Ishibe, S., Saleem, M. A., Palmer, M. B., Cuervo, A. M., Kopp, J. B., & Susztak, K. (2017). Transgenic expression of human APOL1 risk variants in podocytes induces kidney disease in mice. // Nature Medicine, 23, 429–438.
32. Tzur S., Rosset S., Shemer R., Yudkovsky G., Selig S., Tarekegn A., Bekele E., Bradman N., Wasser W.G., Behar D.M., Skorecki K. (2010). Missense mutations in the APOL1 gene are highly associated with end stage kidney disease risk previously attributed to the MYH9 gene. // Human Genetics, 128, 345–350.
33. Wakil SJ, Abu-Elheiga LA. Fatty acid metabolism: target for metabolic syndrome. // J Lipid Res. 2009 Apr; 50(5 Suppl):S138–43.
34. Weiland M., Gao X.H., Zhou L., Mi Q.S. Small RNAs have a large impact: circulating microRNAs as biomarkers for human diseases. // RNA Biol 2012; 9: 850–859, DOI: 10.4161/rna.20378.
35. Zhang C., Zhang W., Chen H.M., Liu C., Wu J., Shi S., Liu Z.H. Plasma microRNA-186 and proteinuria in focal segmental glomerulosclerosis. // Am J Kidney Dis 2015; 65: 223–232; DOI: 10.1053/j.ajkd.2014.07.013.

Поступила 09.08.2022