



ГЕНЕТИКА

УДК 575.17

СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ ОБ ЭТИОПАТОГЕНЕЗЕ ХРОНИЧЕСКОГО ГЛОМЕРУЛОНЕФРИТА И РОЛЬ ГЕНЕТИЧЕСКИХ ФАКТОРОВ В ЕГО ФОРМИРОВАНИИ

О.Н. НОВАКОВА
Е.В. НЕКИПЕЛОВА
Ф.И. СОБЯНИН
М.И. ЧУРНОСОВ
Н.И. ЖЕРНАКОВА

В статье изложены данные об этиологии и патогенезе хронического гломерулонефрита. Показано, что продукты экспрессии генов-кандидатов способны влиять на патологические процессы, происходящие в тканях почки, на скорость прогрессирования заболевания.

*Белгородский государственный
национальный исследовательский
университет*

Ключевые слова: хронический гломерулонефрит, молекулярно-генетические факторы, гены вазоактивных гормонов.

e-mail: litovkina@bsu.edu.ru

В науке за последнее десятилетие сделан значимый шаг в изучении и понимании этиологии и патогенеза хронического гломерулонефрита (ХГН). Механизмы формирования ХГН имеют достаточно сложный характер, этиопатогенез данного заболевания не до конца понятен и изучен, поэтому представляет определенный интерес среди исследователей [1, 2, 3, 4].

Этиопатогенез хронического гломерулонефрита условно может быть разделён на два компонента: иммунокомплексный и антительный [5, 6]. Иммунокомплексный механизм обуспечен за счёт отложения в клубочках иммунных комплексов, содержащих в своём составе антигены и антитела к ним [2]. Эти комплексы циркулируют в сосудистом русле, а затем откладываются на наружной поверхности базальной мембраны клубочковых капилляров и в мезангии клубочков. Образовавшиеся иммунные комплексы вызывают воспаление, вокруг них происходит скопление нейтрофилов и макрофагов, которые способны выделять вещества, способные повреждать структуру клубочков [7].

Антительный механизм развития хронического гломерулонефрита определяется тем, что иммунокомпетентная система вырабатывает антитела, повреждающие базальную мембрану капилляров [2, 8]. Антигены базальной мембраны становятся чужеродными для организма, в результате чего вырабатываются аутоантитела. Комплимент оседает на мембране в зоне локализации комплекса аутоантиген – аутоантитело [8]. Затем происходит миграция нейтрофилов к базальной мембране, выделение ферментов, усиливающих повреждение мембраны. С тромбоцитами, находящимися в месте повреждения мембраны, связано выделение вазоактивных веществ, которые усиливают воспалительный процесс.

Рассмотренные выше механизмы в развитии и прогрессировании ХГН относятся к иммунным, но следует упомянуть и о существовании так называемых неиммунных механизмов заболевания, это прежде всего повышение в крови концентрации кининов, серотонина, ренина, простагландинов, артериальную гипертензию, выпадение фибрина в клубочковых капиллярах, повреждающее действие протеинурии на клубочки и канальцы [1, 9].

Гемодинамические нарушения (как системная, так и внутренняя гипертензия) следует назвать в первую очередь среди неиммунных механизмов развития и прогрессирования клубочковых поражений [10]. Пролиферация мезангиальных клеток и гиперпродукция мезангиального матрикса рассматриваются как следствия повышенного давления внутри клубочковых



капилляров, которое передаётся на мезангий. Макромолекулы белков, липидов и других компонентов плазмы проникают через базальную мембрану капилляров клубочков, откладываются в мезангии, подталкивая его к расширению, способствуют пролиферации мезангиальных клеток и гиперпродукции мезангиального матрикса, и как следствие – склероз клубочка.

Следует отметить достаточно сложный характер взаимосвязи между состоянием почек и артериальной гипертензией (АГ), когда почки являются одновременно и причиной АГ, и органом-мишенью [11]. По мере снижения функций почек частота артериальной гипертензии резко возрастает, достигая почти до 90% в стадии почечной недостаточности независимо от нозологии почечного процесса [10].

К настоящему времени накоплены значительные научные данные о роли ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) в патогенезе почечной гипертензии [13, 14]. Активируясь, РААС приводит к повышению артериального давления за счёт возрастания объёма циркулирующей крови и увеличения активности других вазоконстрикторных факторов (ангиотензина I, ангиотензина II, ангиотензин-превращающего фермента и т.д.). Так, например, ангиотензин II приводит к повышению и поддержанию соответствующего уровня кровяного давления, увеличивает задержку почкой натрия и воды в организме, повышает сопротивление сосудов; увеличивает гипертрофию почечных структур [14].

Альдостерон является регулятором реабсорбции натрия в почках и, соответственно, регулятором объёма экстрацеллюлярной жидкости и метаболизма калия [15]. Повышенная секреция альдостерона приводит к развитию гипертензии во всех случаях активации РААС. Повышенная концентрация эндотелина-1, продуцируемого эндотелием сосудистой стенки, способна вызвать спазм сосудов, приводящий к повышению артериального давления [16]. Ещё одним фактором, ответственным за развитие артериальной гипертензии с выраженным увеличением почечного сосудистого сопротивления, возрастанием протеинурии и быстрым развитием склероза гломерулы, является оксид азота. Оксид азота регулирует почечный кровоток, высвобождение ренина [17].

Заметим, что этиопатогенез хронического гломерулонефрита имеет достаточно сложный характер и до конца не изучен, но значимую роль в развитии и прогрессировании данного заболевания играют патологические изменения со стороны сосудистой ткани почек, внутрисклубочковая и системная гипертензии. Поэтому далее логично рассмотреть молекулярно-генетические маркеры, продукты экспрессии которых прямо или косвенно способны участвовать в развитии сосудистых реакций при данной патологии.

Следует отметить, что наибольшую практическую ценность представляют исследования полиморфных маркеров генов-кандидатов заболевания [19, 20, 36]. Значительное количество молекулярно-генетических работ, посвящённых изучению роли генетических факторов ХГН, связано с поиском ассоциаций полиморфизмов генов системы РААС с данным заболеванием [13, 19, 21, 25].

Samuelsson O. с соавторами (2000) установили, что маркер DD гена ангиотензин-превращающего фермента (ACE) связан с более быстрым снижением почечных функций у мужчин с хронической почечной недостаточностью. Исследование, проведённое в 2001 году Lovati E. и его командой, выявило, что частоты генотипов (локусы ангиотензин-превращающего фермента – I/D ACE, ангиотензиногена – M235T AGT и цитохрома 11 B2 -344T/C CYP11B2) не отличались между больными с терминальной стадией хронической почечной недостаточности (ТХПН) и контролем. Генотипы TT гена AGT и DD локуса ACE были маркерами прогрессирования потери почечной функции и развития ТХПН у больных гломерулонефритом.

Работа Stratta P. и др. (2004) посвящена изучению роли генов рецептора ангиотензина-II первого типа AT1R1 (-1166A/C), AGT (M235T), ACE (I/D) и эндотелиальной синтазы окиси азота eNOS (4a/4b) в формировании мембранозного гломерулонефрита. Установлено влияние парных сочетаний полиморфных маркеров на скорость прогрессирования гломерулонефрита таких как – 4a/4b eNOS и аллеля D локуса ACE; 4a/4b eNOS и аллеля T гена AGT.

В исследовании Шарновой Ж.П. и соавторов (2006) установлено, что частоты генотипов по локусам I/D ACE и T174M AGT не отличались между нефротическими больными и контролем. Показано достоверное преобладание DD генотипа в группе больных с хронической почечной недостаточностью, а также данный маркер может служить фактором риска прогрессирования нефротического синдрома до стадии хронической почечной недостаточности.

Достоверное увеличение частоты аллеля 4a eNOS у больных с ТХПН по сравнению с контролем демонстрируют результаты работы Wang Y. и соавторов (1999), но у больных с диабетической нефропатией не выявлено ассоциаций заболевания с полиморфным маркером локуса 4a/4b eNOS. В работе Morita T. и соавторов (1999) показано, что у носителей аллеля 4a eNOS частота артериальной гипертензии была достоверно выше по сравнению с гомозиготами 4a/4b. Камышова Е.С. и соавторы (2005) выявили, что у больных ХГН носительство сочетаний



аллеля 4а гена eNOS, аллеля D гена ACE и аллеля C гена CYP11B2 ассоциировалось с более частым нефротическим синдромом.

В 2009 году исследование Kobori H. et al. показало, что мочевая экскреция ангиотензиногена взаимосвязана с артериальным давлением, а также с соотношением альбумин-креатинин мочи, а также рост концентрации ангиотензиногена в моче происходит одновременно с нарастанием дисфункции эндотелиоцитов гломерулы.

Сокращение гладкой мускулатуры артерий под влиянием ангиотензина II и стимуляция ангиотензином II секреции альдостерона корой надпочечников происходит через посредство ангиотензиновых рецепторов AT1R1, результатом стимуляции которых является не только непосредственная вазоконстрикция, но и изменение в реабсорбции Na в почках.

Среди более чем пяти десятков полиморфизмов гена AT1R1 наибольший интерес имеет полиморфизм – 1166A/C AT1R1 (rs. 5186). Так Bugaczynska M. и соавторы (2006) выявили, что генотип – 1166CC гена рецептора ангиотензина II 1-го типа был более частым у пациентов с интерстициальным нефритом; у пациентов, имеющих аллель – 1166C, среднее время развития заболевания до ТХПН значительно короче, чем у лиц с генотипом – 1166AA локуса AT1R1.

В работе Шарновой Ж.П. и соавторов (2006) выявлено, что генотип – 1166AC гена AT1R1 являются основным фактором развития изолированного стероидрезистентного нефротического синдрома и нефротического синдрома с гематурией. Установлена ассоциация данного генотипа с пролиферативным и непролиферативным хроническим гломерулонефритом, а также с его морфологическими вариантами: фокально-сегментарным гломерулосклерозом и мезангиокапиллярным гломерулонефритом.

Из литературных данных известно, что эндотелины являются основными вазоактивными субстанциями, синтезируемыми эндотелием. Эндотелин-1 является сильнейшим вазоконстриктором, а также модулятором клеточной пролиферации и гормональной продукции. В физиологических концентрациях эндотелин-1 действует на эндотелиальные рецепторы, вызывая высвобождение факторов релаксации, а в более высоких – активирует рецепторы на гладкомышечных клетках, стимулируя стойкую вазоконстрикцию. Таким образом, эндотелин-1 реализуются две противоположные сосудистые реакции (сокращение и расслабление).

Следует отметить, что как в России, так и за рубежом работы о взаимосвязи генов эндотелина с почечными патологиями малочисленны. При изучении полиморфизма K198N гена ET-1 Fei-Fei Y. и соавторы (2008) выявили, что у больных с IgA-нефропатией и генотипом 198KK ET-1 почечная выживаемость была значительно хуже, чем с другими генотипами, а у пациентов с генотипом 198KK ET-1 чаще встречается гипертония, а также снижение почечной функции. Другие исследования, напротив, не выявили ассоциаций данного полиморфизма с IgA-нефропатией (26, 27).

Одной из важнейших регуляторных структур, опосредующих активацию адренорецепторов и влияющих на активность симпатической нервной системы и регуляцию артериального давления, являются G-протеины. Особое значение имеет бета-субъединица 3 типа GNB3, ген которой рассматривается как один из основных генов – кандидатов артериальной гипертензии.

Наибольшее значение имеет полиморфный маркер C825T GNB3. При исследовании данного полиморфизма у пациентов с почечным аллотрансплантантом Wuthrich R.P. et al. (2000) установили, что частота аллеля T локуса C825T GNB3 в группе пациентов была достоверно выше, чем в контроле. Аналогичные результаты, только для пациентов с IgA нефропатией, были получены в 2004 году Thibaudin L. et al. (p=0,05).

Относительно недавно стали изучать возможную связь структурной организации гена β 2-адренорецептора с артериальной гипертензией, которая может быть обусловлена нарушением зависимой от β 2-рецепторов вазодилатации.

Среди клинически значимых выделяют следующие полиморфизмы гена β 2-адренорецептора: Gly16Arg и Glu27Gln. Установлено, что полиморфные маркеры гена ADRB2 (Gly16Arg, Glu27Gln, Thr164Ile и -47C/T) связаны с уровнем артериального давления [29, 30, 31]. Masuo K. с соавторами (2005) показали ассоциации полиморфизма Gly16Arg гена ADRB2 с систолическим кровяным давлением и инсулинорезистентностью.

Таким образом, анализ литературных данных по молекулярным основам этиологии и патогенеза хронического гломерулонефрита позволяет заключить, что в основе развития и прогрессирования заболевания лежат достаточно сложные механизмы, но значимую роль играют патологические изменения со стороны сосудов почек, внутривенечковая гипертензия.

Работа выполнена в рамках государственного задания ФГАОУ ВПО "НИУ БелГУ" на 2014г. (тема проекта "Изучение генетических факторов риска развития мультифакториальных заболеваний человека").



Литература

1. Locatelli, F. Hrtjgress in dialysis technology: membrane selection and patient outcome / F. Locatelli, F. Valderrabano, N. Hoenich [et al.] // *Nephrol. Dial. Transplant.* – 2000. – Vol. 15. – P. 1133-1139.
2. Шилов, Е.М. Первичный фокально-сегментарный гломерулосклероз: клинические и морфологические факторы прогноза / Е.М. Шилов, И.Е. Тареева, А.А. Иванов [и др.] // *Терапевтический архив.* – 2000. – №6. – С. 21-25.
3. Юшина, И. А. Оценка роли генетических и иммунологических факторов в формировании хронической почечной недостаточности на фоне хронического гломерулонефрита / И. А. Юшина, Е. В. Калмыкова, Е. В. Некипелова [и др.] // *Курский научно-практический вестник «Человек и его здоровье».* – 2008. – № 2. – С. 117-125.
4. Литовкина, О.Н. Анализ ассоциаций полиморфных маркеров генов вазоактивных гормонов с особенностями клинического проявления хронического гломерулонефрита. О.Н. Литовкина, Е.В. Некипелова, К.И. Процаев [и др.] // *Научные ведомости БелГУ. Сер. Медицина. Фармация.* – 2012. – № 22(141), вып. 20. – С. 115-118.
5. Segerer, S. Chemokines, Chemocine Receptors, and Renal disease: From Basis Science to pathophysiologic and therapeutic studies / S. Segerer, P.J. Nelson, P. Schlondorff // *J. Am. Soc. Nephrol.* – 2000. – Vol. 11, № 21. – P. 152-176.
6. Шулушко, Б.И. Нефропатия как сосудистая патология / Б.И. Шулушко // *Нефрология.* – 2003. – Т. 7, № 4. – С. 21-28.
7. Gomez-Guerrero, C. Mesangial cells and glomerular inflammation: from the pathogenesis to novel therapeutic approaches / C. Gomez-Guerrero, P. Hernandez-Vargas, O. Lopez-Franco [et al.] // *Curr Drug Targets Inflamm Allergy* // – 2005. – Vol. 4 – P. 341-351.
8. Тареева, И.Е. Пути торможения развития хронической почечной недостаточности / И.Е. Тареева, И.М. Кутьрина, А.Ю. Николаев [и др.] // *Терапевтический архив.* – 2000.-№ 6. – С. 9-14.
9. Рябов, С.И. Нефрология. Руководство для врачей / С.И. Рябов – СПб.: Спец. Лит., 2000. – 672 с.
10. Нефрология: Руководство для врачей / Под ред. Тареевой И.Е. – М.: Медицина, 2000. – 668 с.
11. Кузьмин, О.Б. Хроническая болезнь почек и состояние сердечно сосудистой системы / О.Б. Кузьмин // *Нефрология.* – 2007. – Т. 11, № 1. – С. 28-37.
12. Боровкова, Н.Ю. Суточная динамика артериального давления у больных хроническим гломерулонефритом с артериальной гипертензией и сохранной функцией почек / Н.Ю. Боровкова // *Клиническая медицина.* – 2009. – № 6. – С. 19-21.
13. Мустафина, О.Е. Полиморфизм гена ангиотензин-превращающего фермента и риск мультифакториальных заболеваний / О.Е. Мустафина, З.Н. Тхаркахова, А.М. Бикмеева [и др.] // *Медицинская генетика.* – 2002. – Т. 1, № 5. – С. 212-220.
14. Карабаева, А.Ж. Ренин-ангиотензин-альдостероновая система при хронической болезни почек / А.Ж. Карабаева, И.Г. Каюков, А.М. Есаян, А.В. Смиронов // *Нефрология.* – 2006. – Т. 10, № 4. – С. 43-47.
15. Карабаева Кардиоваскулярные эффекты альдостерона / А.Ж. Карабаева, А.М. Есаян, И.Г. Каюков // *Нефрология.* – 2008. – Т. 12, № 2. – С. 36-38.
16. Шишкин, А.Н. Дисфункция эндотелия у пациентов с прогрессирующим заболеванием почек / А.Н. Шишкин, Д.В. Кирилук // *Нефрология.* – 2005. – Т.9, № 2. – С. 16-22.
17. Зозуля, О.В. Оксид азота: роль в развитии осложненной беременности и в их профилактике у женщин с гипертонической болезнью и хроническим гломерулонефритом / О.В. Зозуля, В.А. Рогов, Н.В. Пятакова, И.Е. Тареева // *Терапевтический архив.* – 1997. – Т. 6, № 6. – С.17-20.
18. Samuelsson, O. Angiotensin I-converting enzyme gene polymorphism in non-diabetic renal disease / O. Samuelsson, P.O. Attman, R. Larsson [et al.] // *Nephrol. Dial. Transplant.* – 2000. – Vol. 15. – P. 481-486.
19. Lovati, E. Genetic polymorphisms of the renin-angiotensin-aldosterone system in end-stage renal disease / E. Lovati, A. Richard, V.M. Frey [et al.] // *Kidney Int.* – 2001. – № 60 (1). – P. 46-54.
20. Stratta, P. Interaction between gene polymorphisms of nitric oxide synthase and renin-angiotensin system in the progression of membranous glomerulonephritis / P. Stratta, F. Bermond, S. Guarrera [et al.] // *Nephrol. Dial. Transplant.* – 2004. – Vol. 19. – P. 587-595.
21. Шарнова, Ж.П. I/D-полиморфизм гена АПФ и T174M-полиморфизм гена ангиотензиногена при нефротическом синдроме у детей / Ж.П. Шарнова, А.Н. Цыгин, Е.Е. Тихомиров [и др.] // *Нефрология и диализ.* – 2006. – Т. 8, № 1. – С. 64-68.
22. Wang, Y. Endothelial nitric oxide synthase gene polymorphism in intron 4 affects the progression of renal failure in non-diabetic renal disease / Y. Wang, S. Kikuchi, H. Suzuki [et al.] // *Nephrol. Dial. Transplant.* – 1999. – Vol. 14. – P. 2898-2902.
23. Morita, T. Effect of a polymorphism of endothelial nitric oxide synthase gene in Japanese patients with IgA nephropathy / T. Morita, H. Ito, T. Suehiro [et al.] // *Clin Nephrol.* – 1999. – Vol. 52(4). – P. 203-209.
24. Kobori, H. Urinary angiotensinogen as a novel biomarker of the intrarenal rennin-angiotensin system status in hypertensive patients / H. Kobori, B. Alper, R. Shenava [et al.] // *Hypertension.* – 2009. – Vol. 53(2). – P. 344-350.
25. Buraczynska, M. Genetic polymorphisms of the renin-angiotensin system in end-stage renal disease / M. Buraczynska, P. Ksiazek, A. Drop [et al.] // *Nephrology Dialysis Transplantation.* – 2006. – № 21 (4). – P. 979-983.
26. Kim, S.M. Blood Pressure-Related Genes and the Progression of IgA Nephropathy / S.M. Kim, H.J. Chin, Y.K. Oh [et al.] // *Nephron Clin Pract.* – 2009. – №.113. – P. 301-308.



27. Maixnerova, D. The influence of three Endothelin-1 (ET-1) polymorphisms on the progression of IGA nephropathy (IGAN) / D. Maixnerova, M. Merta, J. Reiterova [et al.] // *Folia Biol (Praha)*. – 2007. – Vol. 53(1). – P. 27-32.
28. Шарнова, Ж.П. Полиморфизм генов ренин-ангиотензин-альдостероновой системы при нефротическом синдроме у детей. Обзор литературы / Ж. П. Шарнова, А. Н. Цыгин, Е. Е. Тихомиров // *Нефрология и диализ*. – 2006. – Т. 8, № 3. – С. 216-224.
29. Wuthrich, R.P. The 825 C/T polymorphism of the G-protein subunit β_3 does not influence blood pressure and renal function in kidney transplant recipients / R.P. Wuthrich, S. Cicvara, C. Booy [et al.] // *Nephrol Dial Transplant*. – 2000. – Vol. 15. – P. 1663-1666.
30. Thibaudin, L. G protein β subunit C825T polymorphism in primary IgA nephropathy / L. Thibaudin, P. Berthou, D. Thibaudin [et al.] // *Kidney International*. – 2004. – Vol. 66. – P. 322-328.
31. Dallongeville, J. The Gly16>Arg16 and Gln27>Glu27 polymorphisms of beta2-adrenergic receptor are associated with metabolic syndrome in men / J. Dallongeville, N. Helbecque, D. Cotel [et al.] // *J. Clin. Endocrinol. Metab*. – 2003. – № 88 (10). – P. 4862-4866.
32. Brodde, O.E. Beta1- and beta2-adrenoceptor polymorphisms and cardiovascular diseases / O.E. Brodde // *Fundam. Clin. Pharmacol*. – 2008. – № 22 (2). – P. 107-125.
33. Busiahn, A. Beta-2-adrenergic receptor gene variations, blood pressure and heart size in normal twins / A. Busiahn, G.H. Li, H.D. Faulhaber [et al.] // *Hypertension*. – 2000. – Vol. 35. – P. 555-603.
34. Masuo, K. Beta2- and beta3-adrenergic receptor polymorphisms are related to the onset of weight gain and blood pressure elevation over 5 years / K. Masuo, T. Katsuya, Y. Fu [et al.] // *Circulation*. – 2005. – № 111 (25). – P. 3429-3434.
35. Fei-Fei, Y. Endothelin-1 K198N Polymorphism Modifies Clinical and Histopathological Manifestations of IgA Nephropathy / Y. Fei-Fei, S. Noriko, N. Ichiei [et al.] // *Acta medica et biologica*. – 2008. – Vol. 56 (1). – P. 11-17.
36. Литовкина, О.Н. Изучение популяционно-генетических характеристик генов-кандидатов среди больных хроническим гломерулонефритом / О.Н. Литовкина, Е.В. Некипелова, Е.Н. Крикун [и др.] // *Научные ведомости БелГУ. Сер. Медицина. Фармация*. – 2011. – № 4(99), вып. 13. – С. 146-152.

MODERN CONCEPTIONS OF ETIOLOGY AND PATHOGENESIS OF CHRONIC GLOMERULONEPHRITIS AND THE GENETIC FACTORS IN ITS FORMATION

O.N. NOVAKOVA
E.V. NEKIPELOVA
F.I. SOBYANIN
M.I. CHURNOSOV
N.I. ZHERNAKOVA

*Belgorod National
Research University*

e-mail: litovkina@bsu.edu.ru

The article presents data on the etiology and pathogenesis of chronic glomerulonephritis. It was shown that the expression products of genes can affect the pathological processes in the kidney tissues, the rate of disease progression.

Key words: chronic glomerulonephritis, molecular genetic factors, genes of vasoactive hormones.