

© Бегляров Рауф Орудж оглу, 2019
УДК 616.61-008.6-053.2 : 575.164

*Бегляров Рауф Орудж оглу**

ГЕНЫ NPHS1 И NPHS2 У ДЕТЕЙ С НЕФРОТИЧЕСКИМ СИНДРОМОМ

Азербайджанский медицинский университет, г. Баку, Азербайджан

РЕФЕРАТ

Проанализирован текущий статус хронического гломерулонефрита (ХГН) у детей, перечислены известные стороны патогенеза и что предстоит изучить. В частности, отсутствуют или ограничены данные о бремени болезни (заболеваемость, распространенность, темпы прогрессирования); имеющаяся информация о взаимосвязи известных факторов риска относительно заболеваемости, распространенности и прогрессирования ограничена; недостаточно данных о важности факторов здоровья матери и факторов риска плода. Генетические причины ХГН различаются в разных местах, и знания остаются ограниченными. Для ХГН характерно генетически обусловленное иммуноопосредованное воспаление почечных клубочков, сопровождаемое интеграцией всех структур почек в патологический процесс. Приведены данные ассоциации полиморфизмов генов NPHS1 и NPHS2, играющих важную роль в молекулярных механизмах нефротического синдрома в различных популяциях. Отмечено, что в европейской популяции наиболее частым полиморфизмом, ассоциирующим со стероидрезистентным нефротическим синдромом (НС), является R138Q (rs74315342). Среди иранских детей со стероидрезистентным НС распространены NPHS1 и NPHS2, а мутации p.R229Q не зарегистрированы. В отличие от иранских подростков в российской популяции у детей с этой патологией выявлена частая ассоциация полиморфного маркера R229Q в гетерозиготном состоянии. Низкая частота мутаций в NPHS1 и NPHS2 обнаружена у пакистанских детей с НС, тогда как у детей с НС из иранской популяции с НС связан NPHS1 rs437168, но не NPHS2 rs61747728. Ряд исследований показали, что мутации в гене NPHS2 происходят в 20 % до 30 % спорадических случаев стероидрезистентного НС. Обращено внимание на недостаточность изученности полиморфизма этих генов у азербайджанских детей с ХГН.

Ключевые слова: хронический гломерулонефрит, нефротический синдром, дети, гены, полиморфизм, нефрин, подоцин

*Baylarov Rauf Orudj oglu**

NPHS1 AND NPHS2 GENES IN CHILDREN WITH NEPHROTIC SYNDROME

Azerbaijan Medical University, Baku, Azerbaijan

ABSTRACT

Analyzed the current status of chronic glomerulonephritis (CGN) in children, listed the known aspects of pathogenesis and what remains to be studied. In particular, data on the burden of disease (incidence, prevalence, rate of progression) are missing or limited; available information on the relationship of known risk factors regarding morbidity, prevalence and progression are limited; insufficient data on the importance of maternal health factors and fetal risk factors. Genetic causes of CGN vary in different places and knowledge remains limited. CGN is characterized by genetically determined immuno-mediated inflammation of the renal glomeruli, accompanied by the integration of all the structures of the kidneys into the pathological process. The data on the association of NPHS1 and NPHS2 polymorphisms that play an important role in the molecular mechanisms of nephrotic syndrome in various populations are presented. It is noted that in the European population the most frequent polymorphism associated with steroid-resistant nephrotic syndrome (NS) is R138Q (rs74315342). NPHS1 and NPHS2 are common among Iranian children with steroid-resistant NS, and p.R229Q mutations are not registered. In contrast to Iranian adolescents, in the Russian population in children with this pathology, a frequent association of the polymorphic marker R229Q in the heterozygous state was revealed. A low mutation rate in NPHS1 and NPHS2 was found in Pakistani children with NS, whereas in children with NA, from the Iranian population, NPHS1 rs437168, but not NPHS2 rs61747728, was associated with NA. Several studies have shown that mutations in the NPHS2 gene occur in 20 % to 30 % of sporadic cases of steroid-resistant NS. Attention is drawn to the lack of knowledge of the polymorphism of these genes in Azerbaijani children with CGN.

Keywords: chronic glomerulonephritis, nephrotic syndrome, children, genes, polymorphism, nephrin, podocin

Для цитирования: Бегляров Рауф Орудж оглу* Гены NPHS1 и NPHS2 у детей с нефротическим синдромом. Нефрология 2019; 23 (5): 65–70. doi:10.24884/1561-6274-2019-23-5-65-70

For citation: Baylarov Rauf Orudj oglu* NPHS1 and NPHS2 genes in children with nephrotic syndrome. Nephrology (Saint-Petersburg) 2019; 23 (5): 65–70 (In Rus.). doi:10.24884/1561-6274-2019-23-5-65-70

*Бегляров Р.О. AZ1022, Азербайджан, г. Баку, ул. С. Вургун, д. 167.
Азербайджанский медицинский университет. Тел.: (99412)5973706,
5973669; E-mail: rjafarova@bk.ru. ORCID: 0000-0002-5382-7429

В настоящее время отмечается тенденция к повышению заболеваемости хроническим гломерулонефритом (ХГН) у детей. В Азербайджане это подтверждает тот факт, что из госпитализированных детей в течение 4 лет в г. Баку и регионах республики 64,1 % составили дети с диагнозом «хронический гломерулонефрит» [1].

Эпидемиология ХГН не уточнена, так как своевременная диагностика заболевания имеет место лишь в 10–15 % случаев [2]. Тем не менее, сообщается, что распространенность ГН в детской популяции в среднем составляет 0,13–0,2 %, а заболеваемость – 33 на 10 000 детей [3]. При этом, нефротическая форма ХГН встречается с частотой 0,5 на 10 000 детского населения и причем особенно часто – в возрасте 1,5–7 лет [3], а IgA-нефропатия (IgAN), которая является наиболее распространенной причиной первичного (идиопатического) ГН и довольно распространенной патологией в мире, составляет в Европе, Азии и Австралии 20–40 % всех случаев первичного повреждения гломерул [4, 5]. По данным морфологических регистров, частота IgAN варьирует в зависимости от географического региона, составляя от 10–20 % в США и Европе до 40–45 % – в странах Азии [5]. Установлено, что IgAN чаще развивается у представителей азиатской и европеоидной расы [6]. Согласно данным 20-летнего наблюдения в штате Кентукки (США), распространенность IgAN в 1974–1979 гг. составляла 5,4 случая на 1 млн населения, в 1990–1994 гг. она возросла до 12,4 случаев на 1 млн населения [4, 5].

Вместе с тем, данные показатели варьируются в широком диапазоне и во многом зависят от возраста и пола, климатогеографических особенностей, условий жизни, сенсibilизации организма, эпидемии острой респираторной инфекции, детских инфекций и других факторов [7].

Изучение НС у детей с различными заболеваниями позволило выявить разнородность его этиологии, клинико-морфологическую выраженность. При этом в структуре НС у детей выявлено преобладание НС с минимальными изменениями [8].

Нефротический синдром является наиболее распространенным заболеванием почек у детей во всем мире. Установлено, что в этиологии и патогенезе НС важную роль играют генетические факторы. Активное развитие генетических исследований в нефрологии привело к пониманию роли генетических мутаций и полиморфизмов, ведущих к возникновению НС у детей. Правильное выяснение причин развития заболевания может

кардинально изменить терапию и ведение пациента нефрологом. В последние десятилетия наблюдается рост числа исследований по изучению генетических причин стероидрезистентного НС (СРНС). Доказано, что более 30 белков, регулирующих функцию клубочковой фильтрации гломерулярной базальной мембраны, связаны с этим заболеванием, в их числе белки подоцитов щелевой диафрагмы, актиновые цитоскелетные белки, митохондриальные белки, белки адгезии, факторы транскрипции и др. Генетическая причина развития СРНС может быть выявлена почти у 70 % детей с врожденным и у 50 % – с инфантильным НС и значительно реже у пациентов более старшего возраста. Определение генетической причины развития СРНС важно у детей, поскольку обосновывает необходимость обследования других членов семьи, позволяет прогнозировать риск развития рецидива заболевания после пересадки почки и, что очень важно, прогнозирует ответ на иммуносупрессивную терапию [9].

Установлено, что в 20 % случаев НС сопровождается гломерулонефрит (ГН) [2]. Патогенетические механизмы ГН многочисленны и сложны, включая как гуморальный, так и клеточный иммунный ответ. Большое количество клинических, иммунологических и экспериментальных данных подтверждает гипотезу о том, что большинство форм ГН являются результатом иммунологических механизмов [10]. Характер иммунных реакций, которые приводят к ГН, сильно зависит от иммунных фенотипов [11].

В настоящее время мы знаем, что:

- заболевание развивается по нескольким причинам;
- влияет на качество и продолжительность жизни;
- оказывает негативное влияние на обмен веществ;
- отражает серьезные осложнения многих болезней;
- этиология ХГН остается неопределенной;
- знание этиологии ХГН важно для ориентации на конкретные методы лечения;
- определяющая роль иммунопатологического процесса в патогенезе ХГН у большинства детей не подвергается сомнению;
- механизмы, вызывающие прогрессирующую почечную недостаточность, и ассоциированные системные осложнения остаются не полностью понятны, что приводит к отсутствию целенаправленной терапии; недостаточно клинических исследований.

Что предстоит исследовать, было озвучено на глобальном саммите ISN Global Kidney Health Summit и указано в дорожной карте (the roadmap) по уходу, исследованию и политике хронического заболевания почек [12].

В документе Глобального Саммита по Здоровью Почек Международного Общества Нефрологов (ISN Global Kidney Health Summit), в частности, отмечено:

- данные о бремени болезни (заболеваемость, распространенность, темпы прогрессирования) отсутствуют или ограничены, что затрудняет принятие решений;
- имеется ограниченная информация о взаимосвязи известных факторов риска относительно заболеваемости, распространенности и прогрессирования;
- нет достаточно данных о важности факторов здоровья матери и факторов риска плода;
- генетические причины ХГН различаются в разных местах, и знания остаются ограниченными.

Глобальным Саммитом по Здоровью Почек Международного Общества Нефрологов (ISN Global Kidney Health Summit) рекомендовано:

- изучение специфических для болезни маркеров повреждения почек;
- улучшение системы наблюдения ХГН для облегчения открытия новых факторов риска;
- определение генетических причин ХГН;
- повышение осведомленности населения и пациентов, а также их родителей о важности генетики для понимания и лечения этого заболевания;
- увеличение разнообразия генотипированных популяций;
- улучшение диагностики ХГН на основе почечной биопсии;
- повышение неинвазивных методов анализа;
- содействовать выявлению, проверке и внедрению диагностических и прогностических биомаркеров;
- продвижение базовых и клинических исследований для понимания патофизиологии ключевых симптомов для эффективной терапии;
- увеличение количества и качества клинических исследований [12].

Ускоренное развитие генетики и молекулярной биологии послужило основой для изучения молекулярной генетики различных заболеваний. В настоящее время основным положением молекулярной генетики болезней является представление об ассоциации полиморфного маркера гена с предрасположенностью или устойчивостью развития заболевания [13].

Данные крупнейших мета-анализов, проведенных по результатам исследований ассоциаций генетических маркеров с предрасположенностью к мультифакториальным заболеваниям, свидетельствуют о крайне низкой их воспроизводимости в различных популяциях мира [14].

Для ХГН характерно генетически обусловленное иммуноопосредованное воспаление почечных клубочков, сопровождаемое интеграцией всех структур почек в патологический процесс, развитием почечной недостаточности, сморщиванием почки и т.д. [11].

С 1998 года все больше и больше генетических дефектов выявлено в патогенезе ХГН, и эти генетические дефекты в большинстве случаев обнаружены при НС [15]. В 10-летнем исследовании генетических заболеваний почек в Новой Зеландии и Австралии стероидный устойчивый НС был вторым по распространенности врожденным почечным заболеванием с частотой 10,7 на 1 000 000 детей [16].

Согласно модели наследования, генетические дефекты могут быть разделены на аутосомно-рецессивную или аутосомно-доминантную модель.

В настоящее время известно 53 гена НС. Показано, что нефрин (NPHS1), подоцин (NPHS2) и CD2AP являются основными элементами щелевой диафрагмы. Кроме того, PLC ϵ 1, недавно названный NPHS3 и закодированный PLCE1, представляет собой фосфолипазу, которая инициирует второй мессенджер, регулирующий рост и дифференцировку клеток [17].

Ген NPHS1 расположен на хромосоме 19q13. Трансмембранный белок, кодируемый этот ген, нефрин, имеет решающее значение для целостности щелевой диафрагмы. Мутация в гене NPHS1 ответственна за врожденный НС финского типа, который может вызвать летальную протеинурию при рождении и отсутствие щелевой диафрагмы. Между тем, у пациентов с врожденным НС не финского типа имеются разные мутации, и были описаны более 60 мутаций в генах NPHS1 [11].

Нефротический синдром финского типа (CNF, MIM № 256300) является наиболее распространенным и назван в силу высокой заболеваемости в Финляндии – 1:8200 живорождений [18]. Показано, что НС вызван мутациями в NPHS1. Заболевание характеризуется массивной протеинурией при рождении, большой плацентой, выраженным отеком, преждевременным рождением и мутациями в NPHS1, представленными в первую неделю жизни. Нерегулярная микроцистическая дилата-

ция проксимальных канальцев – наиболее характерный гистологический признак [19].

Мутации в гене *NPHS1*, кодирующие нефрин, одни из наиболее важных в поддержании структурной и функциональной целостности щелевой диафрагмы и клубочкового фильтрационного барьера. Они являются наиболее распространенной причиной *НС* во всем мире. Мутация *Finmajor* (nt121delCT, L41fsX91) и *Finminor* (c.3325 C> T, R1109X) в гене *NPHS1* были первыми мутациями, которые были обнаружены и часто встречались при *НС* в финской популяции (98 % случаев), однако эти мутации также встречаются в других этнических группах. Скрининг мутаций *NPHS1* у пациентов не финского типа показал, что частота мутаций *NPHS1* у них ниже, чем у пациентов финского типа *НС* на 39–50 % [20].

В настоящее время описано 173 различных мутаций в *NPHS1*. Представленные данные показывают, что спектр мутаций *NPHS1* все еще расширяется, включая новые экзоны у пациентов различного этнического происхождения по всему миру. Выявлено также, что у пациентов с мутациями *NPHS1* по сравнению с мутациями гена *NPHS2* течение *НС* более тяжелое [21].

Ген *NPHS2*, расположенный на хромосоме 1q25.2, кодирует подоцин (*от лат. Podocytus; греч. Podion – ножка + гость. Cytus – клетка*), который является важным белком, выраженным висцеральными клубочковыми эпителиальными клетками (подоциты). Подоцин с несколькими другими белками выступает в качестве мостика в структурной организации клубочковой щелевой мембраны, которая регулирует функцию фильтрации почки.

Установлено, что ген *NPHS2* состоит из восьми экзонов, состоит из 383 аминокислот, имеет молекулярную массу 42 кДа и относится к белкам семейства стоматинов. Последовательность его аминокислот на 46 % идентична стоматину человека. Подоцин закрепляет нефрин в гломерулярной мембране, через которую происходит фильтрация крови в первичную мочу. Таким образом, подоцин, взаимодействуя с такими белками, как нефрин и *CD2AP*, участвует в образовании трансмембранного белкового комплекса [22]. Показано, что определённые мутации и полиморфные варианты гена подоцина могут быть ассоциированы с нарушением проницаемости мембраны в подоцитах, приводящим к появлению протеинурии, липидемии и другим патологическим изменениям фильтрации крови в первичную мочу [23]. Мутации в гене, кодирующем подоцин, могут являться

причиной резистентности к терапии стероидами при стероидрезистентном *НС* [24]. Согласно данным базы NCBI, мутации в гене *NPHS2* выявляются примерно в 50 % случаев семейных форм стероидрезистентного *НС* и в 8–20 % – при sporadических случаях [25].

Сообщается, что в европейской популяции наиболее частым полиморфизмом, который ассоциирует со стероидрезистентным *НС*, является R138Q (rs74315342). Другим часто встречаемым полиморфным маркером является R229Q. В базе данных NCBI содержатся 35 полиморфизмов для мРНК подоцина и 377 полиморфизмов и мутаций для гена *NPHS2*, включая интронную, промоторную и 3' не кодирующую область. Анализ спектра полиморфизмов и мутаций в гене *NPHS2* показал, что в основном это точечные нуклеотидные замены [26].

Ряд исследований показали, что мутации в гене *NPHS2* составляют от 20 до 30 % sporadических случаев стероидрезистентного *НС* [27].

Мутации в гене *NPHS2* обычно отвечают за стероидрезистентный *НС* у детей. Генетическое исследование 39 детей с *НС* показало, что одной из причин развития стероидрезистентного *НС* является наличие мутаций в гене *NPHS2*, который ответствен за синтез белка подоцина [26].

CD2AP (*CD2*-ассоциированный белок) с молекулярной массой 80 кДа ассоциируется с рецепторным белком Т-лимфоцитов – *CD2*. В Т-клетках *CD2AP* стабилизирует взаимодействие с антиген-презентуя клетками. Белок *CD2AP* регулирует клеточный скелет подоцитов и стабилизирует фильтрационные щели [27].

Консорциумом PodoNet создан международный реестр для врожденного *НС* и стероидстойкого *НС* у детей. С августа 2009 года клиническая, биохимическая, генетическая и гистопатологическая информация была собрана как ретроспективно, так и проспективно у 1655 пациентов со стероиднстойким *НС* у детей, врожденным *НС* или стойкой субнейротической протеинурией вероятного генетического происхождения в 67 центрах в 21 через интернет-портал. Стероидустойчивый *НС* проявлялся в первые 5 лет жизни у 64 % пациентов. Врожденный *НС* составлял 6 % всех пациентов. Экстраренальные аномалии наблюдались у 17 % пациентов. Наиболее распространенными гистопатологическими диагнозами были фокальный сегментарный гломерулосклероз (ФСГС) у 56 %, минимальная нефропатия у 21 % и мезангиопролиферативная ГН – у 12 % пациентов. Мутационный скрининг проводили у

1174 пациентов, и причина заболевания была выявлена у 23,6 % пациентов, прошедших скрининг. Среди 14 генов с зарегистрированными мутациями наиболее часто выявлялись аномалии в NPHS2 (n = 138), WT1 (n = 48) и NPHS1 (n = 41). Доля пациентов с причиной генетического заболевания снижалась с увеличением возраста проявления: от 66 % при врожденном нефротическом синдроме до 15–16 % у школьников и подростков [27].

По данным А. Bierzynska et al. [17], варианты полиморфизма при НС были обнаружены у 26,2 % пациентов. Авторы отмечают, что чаще это произошло в трех наиболее связанных со стероидным НС генами: NPHS1, NPHS2 и WT1, а также и у 14 других генов.

Существует более сложный алгоритм оценки НС в зависимости от возраста представления, характера наследования, синдрома и почечной патологии. Если НС проявляется в течение неонатального периода, а почечная биопсия выявляет радикальное расширение проксимальных канальцев, сначала необходимо оценить NPHS1. Однако при почечных патологиях, происходящих с рождения, сначала следует оценить NPHS2, а затем NPHS1 [17].

В. Behnam et al. [14] показали, что как NPHS1, так и NPHS2, распространены среди иранских детей со стероидрезистентным НС. Мутация p.R229Q не была зарегистрирована у иранских подростков с этой патологией. Авторы провели исследование NPHS2 у 338 пациентов и выявили гетерогенность с 43 % мутацией для семейных и 10,5 % для спорадических стероидрезистентных НС. Двойная мутация была связана с ранним началом заболевания, а гетерозиготы представлены позже. Согласно полученным результатам, патогенные мутации NPHS2 ограничены тяжелой ранней стадией стероидрезистентного НС и отсутствием рецидива протеинурии после трансплантации почек.

В отличие от иранских подростков в российской популяции у детей со стероидрезистентным НС наиболее часто ассоциировал полиморфный маркер R229Q в гетерозиготном состоянии [26].

По сообщениям М. Hashemi et al. [28], у детей с НС из иранской популяции с НС связан NPHS1 rs437168, но не NPHS2 rs61747728. Исследование 145 детей с НС показало низкую частоту мутаций в NPHS1 и NPHS2 в Пакистане [29].

В.І. Freedman et al. [30] считают, что гетерозиготные мутации NPHS2, варианты последовательности и полиморфизмы могут играть определенную роль в нетипичных случаях стероидрезистентного НС с более поздним началом, мягким клиническим течением и рецидивирующим заболеванием после трансплантации почки.

стентного НС с более поздним началом, мягким клиническим течением и рецидивирующим заболеванием после трансплантации почки.

Следует отметить, что Международное Общество Нефрологов признает необходимость совместного плана решения проблемы ХБП в общем, и ХГН в частности. Поэтому Международное Общество Нефрологов /International Society of Nephrology (ISN) организовало саммит, который состоялся в Ванкувере, Канада, в июле 2016 г. Целью совещания было выявление и установление приоритетов основных мероприятий на следующие 5–10 лет в области клинической помощи, исследований и пропаганды, а также создание плана действий и рамки работы на основе десяти тем: усилить контроль за ХБП; решать основные факторы риска для ХБП; уменьшить острое повреждение почек – особый фактор риска для ХБП; улучшить понимание генетических причин ХБП; установить лучшие диагностические методы в ХБП; улучшить понимание естественного хода ХБП; оценивать и внедрять установленные варианты лечения у пациентов с ХБП; улучшить лечение симптомов и осложнений ХБП; разработать новые терапевтические вмешательства для замедления прогрессирования ХБП и сокращения осложнений ХБП; увеличить количество и качество клинических испытаний в ХБП.

Для многогранного плана действий по борьбе с растущим бременем ХБП и его осложнений необходим глобальный совместный подход всех заинтересованных сторон, в нашем случае нефрологов и педиатров. Необходимо провести дополнительную работу, чтобы понять причины и патофизиологию ХБП на уровне отдельных пациентов и на уровне населения в регионах, где ХБП является эндемическим. Существующие данные и источники биоматериалов должны быть лучше использованы путем содействия совместным действиям и сокращения административных барьеров. Клиническая и исследовательская рабочая сила должна существенно расти, чтобы справиться с глобальным бременем ХБП, особенно в странах с низким и средним уровнем дохода.

Таким образом, гены NPHS1 и NPHS2, которые играют важную роль в молекулярных механизмах НС, подвергаются молекулярному анализу во всем мире. Однако имеются ограниченные публикации по генетическим основам и вариациям у пациентов с НС в Азербайджане. В связи с чем исследования в этом направлении в республике актуальны.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК REFERENCES

1. Əhmədova LZ. Nefrologiya: tədris vəsaiti. Bakı, 2012; 253
2. Eison TM, Ault BH, Jones DP et al. Post-streptococcal acute glomerulonephritis in children: clinical features and pathogenesis. *Pediatr Nephrol* 2011;26:165–180
3. Игнатова МС, Длин ВВ. Нефротический синдром: прошлое, настоящее и будущее. *Российский Вестник Перинатологии и Педиатрии* 2017;62(6):29–44. doi: 10.21508/1027-4065-2017-62-6-29-44 [Ignatova MS, Dlin VV. Nephrotic syndrome: past, present and future. *Rossiyskiy Vestnik Perinatologii i Pediatrii (Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics)*. 2017;62(6):29–44. (In Russ.)]
4. Mizerska-Wasiak M, Turczyn A, Such A et al. IgA Nephropathy in Children: A Multicenter Study in Poland. *Advances in Experimental Medicine and Biology* 2016;952:75–84
5. Shibano T, Takagi N, Maekawa K et al. Epidemiological survey and clinical investigation of pediatric IgA nephropathy. *Clin Exp Nephrol* 2015;20(1):111–117. doi: 10.1007/s10157-015-1129-8
6. Coppo R, Davin JC. The difficulty in considering modifiable pathology risk factors in children with IgA nephropathy: crescents and timing of renal biopsy. *Pediatr Nephrol* 2015;30(2):189–192. doi: 10.1007/s00467-014-2954-9
7. Dossier C, Lapidus N, Bayer F et al. Epidemiology of idiopathic nephrotic syndrome in children: endemic or epidemic? *Pediatr Nephrol* 2016;31:2299–2308. doi: 10.1007/s00467-016-3509-z
8. Савенкова НД, Папаян АВ. Врожденный и инфантильный нефротический синдром *Клиническая нефрология детского возраста*. АВ Папаян, НД Савенкова, ред. "Левша. Санкт-Петербург", СПб., 2008, 271–279 [Savenkova ND, Papayan AV. Congenital and infantile nephrotic syndrome. Clinical nephrology of childhood. Edited by AV Papayana, ND Savenkovoy. "Levsha. Sankt-Peterburg", SPb., 2008, 271–279. (In Russ.)]
9. Rheault M, Gbadegesin R. The Genetics of Nephrotic Syndrome. *J Pediatr Genet* 2016;5(1):15–24. doi: 10.1055/s0035-1557109
10. Жизневская ИИ, Хмелевская ИГ. Прогностические критерии хронизации гломерулопатий в детском возрасте. *Фундаментальные исследования* 2012;7:319–323 [Zhiznevskaya II, Khmelevskaya IG. Prognostic criteria for the closure of glomerulopathy in children. *Basic research* 2012;7:319–323]
11. Новакова ОН, Некипелова ЕВ, Якунченко ТИ. Роль генов-кандидатов в прогрессировании хронического гломерулонефрита. *Научные Вестники* 2016;34(12): 118–123 [Novakova ON, Nekipelova EV, Yakunchenko TI. The role of candidate genes in the progression of chronic glomerulonephritis. *Nauchnye Vedomosti* 2016;34(12): 118–123]
12. ISN Global Kidney Health Summit: designing the roadmap for chronic kidney disease: care, research and policy Summary report JULY26–28, 2016 VANCOUVER, CANADA. 12 p. https://www.theisn.org/images/Initiatives/Vancouver_Report_12_pages_DEF_LR.pdf
13. Майданик ВГ. Наследственные варианты нефротического синдрома у детей. *Международный журнал педиатрии, акушерства и гинекологии* 2012;2(3):95–104 [Maydannik VG. Hereditary variants of nephrotic syndrome in children. *International Journal of Pediatrics, Obstetrics and Gynecology* 2012;2(3):95–104]
14. Behnam B, Vali F, Hooman N. Genetic Study of Nephrotic Syndrome in Iranian Children-Systematic Review. *J Ped Nephrol* 2016;4(2):51–55
15. Wang JJ, Mao JH. The etiology of congenital nephrotic syndrome: current status and challenges. *World J Pediatr* 2016;12(2):149–158. doi: 10.1007/s12519-016-0009-y
16. Fletcher J, McDonald S, Alexander SI; Australian and New Zealand Pediatric Nephrology Association (ANZPNA). Prevalence of genetic renal disease in children. *Pediatr Nephrol* 2013;28(2):251–256
17. Bierzynska A, McCarthy HJ, Soderquest K et al. Genomic and clinical profiling of a national nephrotic syndrome cohort advocates a precision medicine approach to disease management. *Kidney International* 2017;91:937–947. doi: 10.1016/j.kint.2016.10.013
18. Banh THM, Shamsy NH, Patel V et al. Ethnic Differences in Incidence and Outcomes of Childhood Nephrotic Syndrome. *Clin J Am Soc Nephrol* 2016;11:1760–1768. doi: 10.2215/CJN.00380116
19. Nourbakhsh N, Mak RH. Steroid-resistant nephrotic syndrome: past and current perspectives. *Dovepress* 2016; 2017:29–37. doi: 10.2147/PHMT.S100803
20. Li P. Novel NPHS1 Gene Mutations in two Chinese Infants with Congenital Nephrotic Syndrome. *Indian J Pediatr* 2017; 84(6):489–490. doi: 10.1007/s12098-017-2296-2
21. Rong FU, Qing-yan WU, Ji-xiang XU et al. Mutation of NPHS1 gene in a Chinese child with congenital nephrotic syndrome. *Medical Journal of Chinese People's Liberation Army* 2015;40(7):578–581
22. Yang F, Chen Y, Zhang Y et al. Novel NPHS1 gene mutations in a Chinese family with congenital nephrotic syndrome. *J Genet* 2016;95:161–166
23. Yoshizawa C, Kobayashi Y, Ikeuchi Y et al. Congenital nephrotic syndrome with a novel NPHS1 mutation. *Pediatr Int* 2016; 58(11):1211–1215. doi: 10.1111/ped.13118
24. Russo GE, Musto TG, Testorio M et al. Glomerulonephritis, Pathogenetic Mechanisms and Therapeutic Options: An Overview. *J Nephrol Ther* 2014;4:175. doi: 10.4172/2161-0959.1000175
25. www.ncbi.nlm.nih.gov/omim/600995 The National Center for Biotechnology Information.
26. Корниенко ВЮ, Алябьева НМ, Вашурин ТВ и др. Изучение гетерогенности гена NPHS2 у детей со стероидрезистентным нефротическим синдромом. *Молодой ученый* 2012;2(1):133–137 [Kornienko VYu, Alyab'eva NM, Vashurina TV et al. The study of the heterogeneity of the NPHS2 gene in children with steroid-resistant nephrotic syndrome. *Molodoy uchenyy* 2012;2(1):133–137]
27. Trautmann A, Bodria M, Ozaltin F et al. Spectrum of Steroid-Resistant and Congenital Nephrotic Syndrome in Children: The PodoNet Registry Cohort. *Clin J Am Soc Nephrol* 2015;10:592–600. doi: 10.2215/CJN.06260614
28. Hashemi M, Sadeghi-Bojd S, Rahmania Kh, Eskandari-Nasab E. Association Between NPHS1 and NPHS2 Gene Variants Nephrotic Syndrome in Children. *Iranian Journal of Kidney Diseases* 2015;9(1):25–30
29. Abid A, Khaliq S, Shahid S et al. A spectrum of novel NPHS1 and NPHS2 gene mutations in pediatric nephrotic syndrome patients from Pakistan. *Gene* 2012;502:133–137. doi: 10.1016/j.gene.2012.04.063
30. Freedman BI, Nagaraj SK, Lin JJ et al. Potential donor-recipient MYH9 genotype interactions in posttransplant nephrotic syndrome after pediatric kidney transplantation. *Am J Transplant* 2009;9:2435–2440. doi: 10.1111/j.1600-6143.2009.02806.x

**Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.
The author declare no conflict of interest.**

Сведения об авторе:

About the author:

Бегларов Рауф Орудж оглу, канд. мед. наук
AZ1022, Азербайджан, г. Баку, ул. С. Вургун, д. 167. Азербайджанский медицинский университет, проректор по научной части. Тел.: (99412)5973706, 5973669; E-mail: rjafarova@bk.ru. ORCID: 0000-0002-5382-7429
Rauf O. Baylarov, MD, PhD
Affiliations: AZ1022, Azerbaijan, Baku, S. Vurgun st., 167. Azerbaijan Medical University, Vice-Rector for Science. Phone: (99412)5973706, 5973669; E-mail: rjafarova@bk.ru. ORCID: 0000-0002-5382-7429

Поступила в редакцию: 23.03.2019

Принята в печать: 22.07.2019

Article received: 23.03.2019

Accepted for publication: 22.07.2019