

© А.В. Сукало, А.В. Кильчевский, О.Ч. Мазур, И.В. Шевчук, Е.П. Михаленко, С.В. Байко, 2020
УДК 616.61 + 616.62]-007-053.1

doi: 10.36485/1561-6274-2020-24-3-9-14

*А.В. Сукало¹, А.В. Кильчевский², О.Ч. Мазур², И.В. Шевчук³,
Е.П. Михаленко², С.В. Байко^{1*}*

МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКИЕ ОСНОВЫ ВРОЖДЕННЫХ АНОМАЛИЙ ПОЧЕК И МОЧЕВЫХ ПУТЕЙ

¹Белорусский государственный медицинский университет, 1-я кафедра детских болезней, г. Минск, Беларусь; ²Институт генетики и цитологии Национальной академии Наук Беларуси, лаборатория экологической генетики и биотехнологии, г. Минск, Беларусь; ³2-я городская детская клиническая больница г. Минска, отделение анестезиологии и реанимации, г. Минск, Беларусь

РЕФЕРАТ

Врожденные аномалии почек и мочевых путей (ВАМП) составляют в среднем 25 % от общего числа всех генетических пороков, диагностируемых внутриутробно, и включают в себя как отдельные пороки развития почек или мочевых путей, так и их сочетания. Одной из важных проблем педиатрической нефрологии является ранняя диагностика врожденных аномалий почек и мочевой системы, поскольку несвоевременно выявленные патологии приводят к снижению почечных функций. Причиной таких нарушений могут являться генетические факторы, факторы окружающей среды, воздействующие на организм женщины до или во время беременности. Генетический фактор вносит существенный вклад в формирование врожденных аномалий почек и мочевых путей на основании доказанной роли мутаций в более чем в 200 генах, связанных с развитием данных аномалий. Поскольку классическими методами молекулярной диагностики в 90 % случаев обнаружить наличие мутаций не удается, существует необходимость применения новых технологий генетического тестирования для выявления мутаций генов, обуславливающих данную группу заболеваний. Секвенирование нового поколения позволяет обнаружить редкие генетические варианты и протестировать одновременно большое число генов на наличие в них клинически значимых мутаций в короткие сроки. Кроме того, использование секвенирования нового поколения расширяет возможности по поиску новых генов-кандидатов ВАМП. Существуют этнические различия по спектру генов, вовлеченных в развитие врожденных аномалий мочевых путей и почек. На сегодняшний день наиболее перспективной является стратегия, основанная на исследовании полного экзона пациентов из конкретного региона и последующей разработки диагностической панели.

Ключевые слова: врожденные аномалии почек и мочевых путей (ВАМП), мутации генов, секвенирование нового поколения

*A.V. Sukalo¹, A.V. Kilchevsky², O.C. Mazur², I.V. Shevchuk³, A.P. Mikhalenko²,
S.V. Baiko^{1*}*

GENETIC ASPECTS OF CONGENITAL ANOMALIES OF THE KIDNEY AND URINARY TRACT

¹Belarusian State Medical University, 1st Department of pediatrics, Minsk, Belarus; ²The Institute of Genetics and Cytology of the Belarusian National Academy of Sciences, Laboratory of Environmental Genetics and Biotechnology, Minsk, Belarus; ³2nd City Children's Clinical Hospital, Intensive Care Unit, Minsk, Belarus

ABSTRACT

Congenital anomalies of kidney and urinary tract (CAKUT) constitute an average of 25 % of the total number of all genetic anomalies diagnosed in utero and include both individual anomalies of kidney or urinary tract and a combination of such. One of the important problems of pediatric nephrology is the early diagnosis of congenital anomalies of kidney and urinary tract, since untimely detected pathologies lead to a decrease in renal function. The cause of such violations can be genetic factors, environmental factors affecting the woman's body before or during pregnancy. Genetic factor contributes significantly to the formation of CAKUT based on the proven role of mutations in more than 200 genes associated with the development of these anomalies. Since the classical methods of molecular diagnostics do not allow in 90 % of cases to determine occurring mutations, there is a need to apply new genetic testing technologies to identify mutations of genes associated with this group of diseases. Next generation sequencing allows to detect rare genetic variants and concurrently test a large number of genes within a short period of time for the presence of clinically important mutations in them. In addition, the use of next-generation sequencing expands the search for new candidate genes of CAKUT. There are ethnic differences regarding genes involved in

*Байко С.В. 220016, Беларусь, г. Минск, пр. Дзержинского, д. 83. Белорусский государственный медицинский университет, 1-я кафедра детских болезней, доцент. Тел.: +375(17)250-37-61; E-mail: baiko@yandex.ru. ORCID: 0000-0001-5860-856X

*S.V. Baiko 220016, Belarus, Minsk, Dzerzhinskogo av. 83, Belarusian State Medical University, 1st Department of Pediatrics. Phone: +375(17)250-37-61; E-mail: baiko@yandex.ru. ORCID: 0000-0001-5860-856X

the development of congenital anomalies of kidney and urinary tract. The most promising present-day strategy is based on the study of the specific region of patient's whole exome and the subsequent development of a diagnostic panel.

Keywords: congenital anomalies of kidney and urinary tract (CAKUT), gene mutations, next generation sequencing

Для цитирования: Сукало А.В., Кильчевский А.В., Мазур О.С., Шевчук И.В., Михаленко Е.П., Байко С.В. Молекулярно-генетические основы врождённых аномалий почек и мочевых путей. *Нефрология* 2020;24(3):9-14. doi: 10.36485/1561-6274-2020-24-3-9-14

For citation: Sukalo A.V., Kilchevsky A.V., Mazur O.S., Shevchuk I.V., Mikhalevka A.P., Baiko S.V. Genetic aspects of congenital anomalies of the kidney and urinary tract. *Nephrology (Saint-Petersburg)* 2020;24(3):9-14. (In Russ.) doi: 10.36485/1561-6274-2020-24-3-9-14

Снижение заболеваемости, смертности, ранней инвалидизации у детей является одной из важнейших задач современной медицины. Генетические факторы в совокупности с фенотипическими проявлениями играют ключевую роль в формировании ребенка начиная с этапов планирования беременности, во время беременности и непосредственно на этапах развития и роста ребенка. По данным экспертов Всемирной организации здравоохранения, вклад генетических факторов в формирование здоровья человека составляет 15–20%. Безусловно, имеет место актуальность снижения рисков заболеваний на любом этапе жизни человека, однако следует отметить особую важность периода детства, в котором закладываются основы здоровья и долголетия.

Врожденные аномалии развития почек и мочевых путей / congenital anomalies of the kidney and urinary tract (ВАМП / САКУТ) составляют в среднем 25% от общего числа всех генетических пороков, диагностируемых внутриутробно. Частота развития ВАМП составляет 2–6 случаев на 1000 новорожденных [1–3].

ВАМП включает в себя как изолированные аномалии развития почек и мочевых путей, так и их комбинации (табл. 1).

Структурные аномалии почек могут возникать в результате нарушений в процессе нефрогенеза. Причиной таких нарушений могут являться генетические факторы, факторы окружающей среды, воздействующие на организм женщины до или во время беременности [3].

Одной из важных проблем педиатрической нефрологии является ранняя диагностика САКУТ, поскольку несвоевременно выявленные врожденные аномалии почек и мочевой системы приводят к снижению почечных функций. Так, в этиологической структуре хронической болезни почек на САКУТ приходится 48–59% случаев. Среди причин развития терминальной стадии почечной недостаточности, требующей проведения диализа и трансплантации почки, доля пациентов с САКУТ составляет 34–45% [3–5].

На данный момент необходим комплексный скрининг клинических данных новорожденных и анамнеза беременности их матерей с целью выявления групп риска по развитию САКУТ и дальнейшего проведения прицельной ультразвуковой и генетической диагностики. Критериями при формировании группы риска могут быть низкая масса тела при рождении (менее 2500 г), макросомия (более 4000 г), недоношенность (срок гестации менее 37 нед), маловодие, клинически узкий таз и нарушения предлежания плода, возрастная беременность (старше 35 лет), гестационный сахарный диабет, гестационная артериальная гипертензия и протеинурия, внутричерепное кровоизлияние или инфекция плода, гипербилирубинемия [6].

В эксперименте на мышах низкобелковая диета во время беременности повышала риск развития САКУТ (чаще удвоение собирательной системы) почти в 4 раза по сравнению со сбалансированной белковой диетой (22% против 6%). На фоне

Таблица 1 / Table 1

Структура ВАМП (САКУТ) [1–3]
Structure of congenital anomalies of the kidney and urinary tract [1–3]

Патология почки	Патология мочевых путей
Агенезия	Пузырно-мочеточниковый рефлюкс (ПМР)
Гипоплазия	Экстрофия мочевого пузыря
Аплазия	Эктопия устья мочеточника
Дисплазия	Уретероцеле
Кистозная	Удвоение мочеточников
Аномалии взаиморасположения почек (подково-, галето-, S-, L-образная)	Мегауретер
Дистопия	Стеноз прилоханочного отдела мочеточника
	Стеноз лоханочно-мочеточникового сегмента
	Удвоение собирательной системы
	Клапаны задней уретры
	Синдром «сливового живота»

такой диеты определялось снижение экспрессии метанефрических генов *SLIT2/ROBO2* и *SPRY1* и увеличение *RET*, притом, что активность р-АКТ увеличивалась на фоне аномального апоптоза тканей зачатка мочеточника [7, 8].

На сегодняшний день не вызывает сомнения, что генетический фактор вносит существенный вклад в формирование врожденных аномалий мочевых путей и почек. По результатам многоцентрового исследования, проведенного в 13 регионах Китая в 2014–2018 гг. и включавшего 1001 ребенка с заболеваниями почек, генетическую основу почечной патологии удалось установить в 42,1% случаев. У 27 (17%) из 127 пациентов с САКУТ также определена генетическая этиология заболевания. Наиболее частыми генами, детерминирующими развитие врожденных аномалий развития почек и мочевых путей, были *PAX2*, *ROBO2*, *TNXB* [9]. J. Narambat и др. в своих исследованиях указывают на то, что в 10–16% случаев САКУТ имеет генетическое происхождение. Показано, что частота патологий выше в тех семьях, где у родственников имеются случаи аномалий органов мочевой системы [4]. Необходимо отметить, что в большинстве случаев семейных форм у ближайших родственников заболевание протекает бессимптомно [10]. Кроме того, более 500 генетических синдромов, описанных на сегодня, включают аномалии мочевых путей и почек [11, 12]. Поэтому изучение данного вопроса является актуальным в настоящее время и продолжается в странах СНГ, Западной Европы и США.

На протяжении последнего десятилетия были попытки выявить специфические гены, мутация которых приводит к развитию ВАМП [12]. На данный момент доказана роль мутаций в более 200 генах в развитии САКУТ [12–14].

В табл. 2 приведены ключевые гены, детерминирующие развитие изолированного САКУТ, а также генетических синдромов, включающих аномалии мочевых путей и почек [13].

Наибольшие успехи достигнуты в молекулярно-генетической диагностике наследственного поликистоза почек, до 90% случаев которого обусловлено наличием мутаций в генах *PKD1* и *PKD2*, кодирующих белки полицистин 1 и полицистин 2.

К основным причинам развития САКУТ относят одновременное наличие мутаций генов *PAX2* и *EMX2*, располагающихся на 10q-хромосоме. Установлено, что при сочетанных мутациях данных генов у человека происходит полная деструкция хромосомы 10 [15]. Кроме того, одним из возможных механизмов, объясняющих влияния гена

PAX2 на развитие органов мочевой системы, является функциональное взаимодействие исследуемого гена с такими транскрипционными факторами, как *GDNT*, *RET*, *SHH*, *WNT4*, *FG*, которые влияют на нефрогенез [16, 17].

Одним из тяжелых проявлений САКУТ является пузырно-мочеточниковый рефлюкс (ПМР), который во многих случаях оказывается основным проявлением врожденной аномалии почек и мочевыводящих путей [18]. По предварительной оценке, распространенность ПМР достигает 10% у младенцев и детей младшего возраста [19]. Проспективные исследования показали, что малые степени ПМР обычно спонтанно регрессируют в детстве [20]. Этот факт усложняет прослеживания ПМР в семьях, и в совокупности все вышеперечисленные аспекты затрудняют интерпретацию результатов генетических исследований на начальных стадиях ПМР. Тем не менее, были проведены многочисленные генетические исследования и описаны различные локусы, связанные с развитием первичного ПМР [21]. Самое крупное опубликованное исследование на сегодняшний день использует параметрическую связь при анализе 1062 пациентов из 460 семей как основную модель для изучения одного участка хромосомы 10q26 [22]. Другие исследования выявили связь мутаций в гене *ROBO2* с первичным ПМР [23, 24]. В диагностике генетических синдромов, одним из проявлений которых является ПМР, показана вовлеченность гена *TNXB*, который кодирует внеклеточный матричный белок и экспрессируется в мочевыводящих путях [25]. Носители гетерозиготных вариантов гена *TNXB* были найдены при обследовании семьи с частыми случаями ПМР [26].

Врожденный гидронефроз обуславливается пороками развития мочеточника и может быть связан с нарушением уровня фактора *teashirt-3*, кодируемого геном *TSHZ3*. Этот ген обычно экспрессируется в мезенхимальных клетках в верхней части эмбрионального мочеточника, которые дифференцируются в гладкомышечные клетки. Гомозиготные мутантные по гену *TSHZ3* мыши имеют неразвитые мышцы и неспособные к перистальтике мочеточники [27]. Люди с гетерозиготными делециями *TSHZ3* могут родиться с деформированными мочеточниками и страдать от аутизма, так как данный ген также управляет функциональной дифференцировкой кортикальных нейронов мозга [28].

Несмотря на получение новых данных о генах, связанных с развитием аномалий мочевой системы и определяемых только лишь классическими

Таблица 2 / Table 2

Ключевые гены, детерминирующие развитие САКУТ [13]
Key genes that determine the development of САКУТ [13]

Ген	Почечный фенотип	Экстрауренальный фенотип
А. Доминантное наследование САКУТ		
<i>BMP4</i>	Почечная гипопластическая дисплазия	«Заячья губа», микроофтальмия
<i>EYA1</i>	Мультикистозная дисплазия почек, почечная аплазия	Глухота, аномалии уха, бронхиальные кисты
<i>GATA3</i>	Почечная дисплазия	Гипопаратиреоидизм, аномалии сердца, иммунодефицит, глухота
<i>HNF1B</i>	Гипопластическая дисплазия почек, единственная почка, подковообразная почка	Сахарный диабет, гиперурикемия, гипомagneзиемия, повышенные печеночные ферменты
<i>KAL1</i>	Агенезия почки	Микропенис, двусторонний крипторхизм, анозмия
<i>PAX2</i>	ПМР, почечная гипоплазия	Колобома зрительного нерва, глухота
<i>RET</i>	Почечная агенезия	Врожденный синдром центральной гиповентиляции, медуллярный рак щитовидной железы, множественная эндокринная неоплазия IIA и IIB, феохромоцитома
<i>ROBO2</i>	ПМР, дефекты пузырно-мочеточникового соединения	Нет
<i>SALL1</i>	Гипопластическая дисплазия почек, агенезия почек	Аномалии конечностей, глаз, заднего прохода
<i>SIX1</i>	Гипопластическая дисплазия почек, ПМР	Глухота, дефекты уха, бронхиальные кисты
<i>SIX2</i>	Гипопластическая дисплазия почек	Нет
<i>SIX5</i>	Гипопластическая дисплазия почек, ПМР	Глухота, дефекты уха, бронхиальные кисты
<i>SOX17</i>	ПМР, обструкция на уровне пузырно-мочеточникового сегмента	Нет
<i>TNXB</i>	ПМР	Гипермобильность суставов
<i>UPK3A</i>	Почечная адисплазия	Дефекты лица и конечностей
<i>WNT4</i>	Гипопластическая дисплазия почек	Гиперандрогенизм, дисплазия надпочечников и легких
<i>CHD1L</i>	Гипопластическая дисплазия почек, ПМР, обструкция на уровне пузырно-мочеточникового сегмента	Нет
<i>DSTYK</i>	Гипопластическая дисплазия почек, обструкция на уровне пузырно-мочеточникового сегмента	Эпилепсия
<i>MUC1</i>	Медуллярная кистозная болезнь почек тип 1	Нет
<i>UMOD</i>	Медуллярная кистозная болезнь почек тип 2	Гиперурикемия
В. Рecessивное наследование САКУТ		
<i>ACE</i>	Отсутствие или неполная дифференцировка проксимальных канальцев	Легочная гипоплазия, аномалии черепа
<i>AGT</i>	Схоже с <i>ACE</i>	Схоже с <i>ACE</i>
<i>AGTR1</i>	Схоже с <i>ACE</i>	Схоже с <i>ACE</i>
<i>REN</i>	Схоже с <i>ACE</i>	Схоже с <i>ACE</i>
<i>FGF20</i>	Двусторонняя агенезия почек	Нет
<i>TRAP1</i>	ПМР, агенезия почек	VACTERL синдром
<i>FRAS1</i>	Агенезия почек	Криптофтальм, пороки развития носа и глотки, умственная отсталость, синдактилия
<i>FREM2</i>	Агенезия почек	Криптофтальм, пороки развития носа и глотки, умственная отсталость, синдактилия

молекулярными методами, в 90% случаев САКУТ наличие патологических мутаций выявить не удастся. В то же время, знание конкретных генетических нарушений, их тип наследования крайне важен при выборе лечения и тактики наблюдения у таких пациентов. Существует необходимость применения новых технологий для выявления генетического статуса пациентов с врожденными аномалиями мочевых путей и почек. Секвенирование нового поколения (NGS) позволяет обнаружить

редкие генетические варианты и протестировать одновременно большое число генов на наличие в них клинически значимых мутаций в короткие сроки в отличие от традиционных молекулярно-генетических методов. Технологии NGS являются не только эффективным методом поиска новых и редких соматических мутаций, но и экономически эффективным методом ДНК-диагностики [14]. Уже сегодня использование панели для гено-типирования 330 генов у 204 неродственных па-

циентов с САКУТ позволило выявить мутации у 18 % пациентов [28].

Кроме того, секвенирование нового поколения позволяет одновременно проанализировать молекулярные нарушения значительного количества генов одного пациента и обнаружить новые гены-кандидаты ВАМП [10, 27]. В 2012 году впервые был проведен таргетированный поиск гомозиготных мутаций, являющихся причиной САКУТ методом WES (Whole-Exome Sequencing) в 232 семьях с данной патологией [28]. В 14 % (32 из 232) семей были выявлены мутации в 22 различных генах, вызывающих изолированный или синдромальный САКУТ, или фенкопии САКУТ. 16 из этих мутаций – новые мутации, ранее не описанные в литературе. У пациентов с изолированным САКУТ были обнаружены мутации в 13 генах (пять рецессивных: *FRAS1*, *TRAP1*, *FREM2*, *ETV4*, *HPSE2* и восемь доминантных: *SALL1*, *SRGAP1*, *ROBO2*, *TBX18*, *HNF1B*, *NR1P1*, *GATA3*, *GREB1L*) из 40 генов, известных как вызывающие изолированные САКУТ. Кроме того, обнаружили шесть моногенных причин синдромального САКУТ у пациентов с соответствующим синдромным фенотипом ВАМП (три рецессивных: *FAT4*, *CTU2*, *TRPS1* и три доминантных: *ACTG1*, *KMT2D*, *KAT6B*) [29].

Установлено, что существуют этнические различия по спектру генов, вовлеченных в развитие врожденных аномалий мочевых путей и почек. На сегодняшний день наиболее перспективной является стратегия: исследование полного экзона пациентов и на основе полученных данных разработка диагностической панели.

Таким образом, требуются дальнейшие клинические, молекулярно-генетические исследования у детей с врожденными аномалиями почек и мочевых путей для более глубокого понимания основы этих заболеваний.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК REFERENCES\

- Yerkes E, Nishimura H, Miyazaki Y et al. Role of angiotensin in the congenital anomalies of the kidney and urinary tract in the mouse and the human. *Kidney Int* 1998;54(67):75–77. doi: 10.1046/j.1523-1755.1998.06715.x
- Yosypiv I. Congenital anomalies of kidney and urinary tract: Genetic disorder? *Int J Nephrology* 2012;2012:909–913. doi: 10.1155/2012/909083
- Кутырло ИЭ, Савенкова НД. САКУТ-синдром у детей. *Нефрология* 2017;21(3):18–24. doi: 10.24884/1561-6274-2017-3-18-24
- Kutyrla IE, Savenkova ND. CAKUT-syndrome in children. *Nephrology (Saint-Petersburg)* 2017;21(3):18–24. (In Russ.)
- Harambat J, van Stralen KJ, Kim JJ, Tizard EJ. Epidemiology of chronic kidney diseases in children. *Pediatr Nephrol* 2012;27(3):363–373. doi: 10.1007/s00467-011-1939-1
- Байко СВ, Сукало АВ. Заместительная почечная терапия (ЗПТ) у детей в Республике Беларусь 2007–2016 гг. Анализ антропометрических данных пациентов на диализе и после трансплантации почки (Отчет по данным национального детского регистра ЗПТ). *Нефрология и диализ* 2018;20(1):25–40. doi: 10.28996/1680-4422-2018-1-25-40
- Baiko SV, Sukalo AV. Renal replacement therapy (RRT) for children in Belarus 2007–2016. Analysis of anthropometric data of patients on dialysis and after kidney transplantation (Report of National Pediatric RRT Registry). *Nephrology and Dialysis* 2018;20(1):25–40. (In Russ.)
- Gong Y, Zhang Y, Shen Q et al. Early detection of congenital anomalies of the kidney and urinary tract: cross-sectional results of a community-based screening and referral study in China. *BMJ OPEN* 2018;8(5):e020634. doi: 10.1136/bmjopen-2017-020634
- Yu M, Tan L, Chen J et al. Intrauterine low-protein diet disturbs metanephric gene expression and induces urinary tract developmental abnormalities in mice. *Biochem Biophys Res Commun* 2019;513(3):732–739. doi: 10.1016/j.bbrc.2019.04.057
- Yu M, Tan L, Li Y et al. Intrauterine low-protein diet aggravates developmental abnormalities of the urinary system via the Akt/Creb3 pathway in Robo2 mutant. *Am J of Physiol Renal Physiol* 2020;318(1):43–52. doi: 10.1152/ajprenal.00405.2019
- Rao J, Liu X, Mao J et al. Genetic spectrum of renal disease for 1001 Chinese children based on a multicenter registration system. *Clinical genetics* 2019;96(5):402–410. doi: 10.1111/cge.13606/v2/review1
- Renkema KY, Winyard PJ, Skovorodkin IN et al. Novel perspectives for investigating congenital anomalies of the kidney and urinary tract (CAKUT). *Nephrol Dial Transplant* 2011;26(12):3843–3851. doi: 10.1093/ndt/gfr655
- Danziger P, Berman DR, Luckritz K et al. Severe congenital anomalies of the kidney and urinary tract: epidemiology can inform ethical decision-making. *Journal of Perinatology* 2016;36(11):954–959. doi: 10.1038/jp.2016.107
- Amelie T, van der Ven, Vivante A, Hildebrandt F. Novel Insights into the Pathogenesis of Monogenic Congenital Anomalies of the Kidney and Urinary Tract. *Am Soc Nephrol* 2018;29(1):36–50. doi: 10.1681/asn.2017050561
- Гарманова ТН. Генетические причины врожденных заболеваний почек и верхних мочевыводящих путей. Обзор литературы. *Экспер и клин урология* 2016;2:118–124
- Garmanova TN. Genetic causes of congenital diseases of the upper urinary tract. Literature review. *Experimental and clinical urology (Moscow)* 2016;2:118–124. (In Russ.)
- Bekheirnia MR, Bekheirnia N, Bainbridge MN et al. Whole-exome sequencing in the molecular diagnosis of individuals with congenital anomalies of the kidney and urinary tract and identification of a new causative gene. *Genet Med* 2017;19(4):412–420. doi: 10.1038/gim.2016.131
- Boualia K, Gaitan J, Murawski I et al. Vesicoureteral reflux and other urinary tract malformations in mice compound heterozygous for Pax2 and Emx2. *PLoS One* 2011;6(6):e21529. doi: 10.1371/journal.pone.0021529
- Васильев АО, Говоров АВ, Пушкарь ДЮ. Эмбриональные аспекты врожденных аномалий почек и мочевых путей (САКУТ-синдром). *Вестник урологии* 2015;2:47–60
- Vasilyev AO, Govorov AV, Pushkar DY. Embryological aspects of congenital anomalies of the kidney and urinary tract (CAKUT). *Urology Herald (Moscow)* 2015;(2):47–60. (In Russ.)
- Hou X, Chen X, Wang Y. The role of Pax2 in regulation of kidney development and kidney disease. *Yi Chuan* 2011;33(9):931–938. doi: 10.3724/sp.j.1005.2011.00931
- Renkema K, Verhaar M, Knoers N. Diabetes-Induced Congenital Anomalies of the Kidney and Urinary Tract (CAKUT): Nurture and Nature at Work? *Am J of Kidney diseases* 2015;6:644–646. doi: 10.1053/j.ajkd.2015.02.320
- Williams G, Fletcher JT, Alexander SI, Craig JC. Vesicoureteral reflux. *J Am Soc Nephrol* 2008;19:847–862. doi: 10.1681/ASN.2007020245
- Smellie J, Barratt TM, Chantler C et al. Medical versus

surgical treatment in children with severe bilateral vesicoureteric reflux and bilateral nephropathy: a randomised trial. *Lancet* 2001;357:1329–1333. doi: 10.1016/s0140-6736(00)04520-7

21. Darlow JM, Dobson MG, Darlay R et al. A new genome scan for primary nonsyndromic vesicoureteric reflux emphasizes high genetic heterogeneity and shows linkage and association with various genes already implicated in urinary tract development. *MolGenet Genomic Med* 2014;2:7–29. doi: 10.1002/mgg3.22

22. Darlow JM, Darlay R, Dobson MG et al. Genome-wide linkage and association study implicates the 10q26 region as a major genetic contributor to primary nonsyndromic vesicoureteric reflux. *Sci Rep* 2017;7(1):14595. doi: 10.1038/s41598-017-15062-9

23. Lu W, van Eerde AM, Fan X et al. Disruption of ROBO2 is associated with congenital anomalies of kidney and urinary tract and confers risk of vesicoureteric reflux. *Am J Hum Genet* 2007;80:616–632. doi: 10.1086/512735

24. Bertoli-Avella AM, Conte ML, Punzo F et al. ROBO2 gene variants are associated with familial vesicoureteral reflux. *J Am Soc Nephrol* 2008;19:825–831. doi: 10.1681/ASN.2007060692

25. Woolf AS, Lopes FM, Ranjzad P, Roberts NA. Congenital Disorders of the Human Urinary Tract: Recent Insights From Genetic and Molecular Studies. *Front Pediatr* 2019;11(7):2296–2360. doi: 10.3389/fped.2019.00136

26. Elahi S, Homstad A, Vaidya H et al. Rare variants in tenascin genes in a cohort of children with primary vesicoureteric reflux. *Pediatr Nephrol* 2016;31:247–253. doi: 10.1007/s00467-015-3203-6

27. Saisawat P, Tasic V, Vega-Warner V et al. Identification of two novel CAKUT-causing genes by massively parallel exon resequencing of candidate genes in patients with unilateral renal agenesis. *Kidney Int* 2012;81(2):196–200. doi: 10.1038/ki.2011.315

28. Heidet L, Morinière V, Henry C et al. Targeted Exome Sequencing Identifies PBX1 as Involved in Monogenic Congenital Anomalies of the Kidney and Urinary Tract. *J Am Soc Nephrol* 2017;28(10):2901–2914. doi: 10.1681/asn.2017010043

29. van der Ven AT, Connaughton DM, Ityel H et al. Whole-Exome Sequencing Identifies Causative Mutations in Families with Congenital Anomalies of the Kidney and Urinary Tract. *J Am Soc Nephrol* 2018;29(9):2348–2361. doi: 10.1681/ASN.2017121265

**Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
The authors declare no conflict of interest.**

Сведения об авторах:

Проф., академик Сукало Александр Васильевич, д-р мед. наук

220116, Беларусь, г. Минск, пр. Дзержинского, д. 83. Белорусский государственный медицинский университет, 1-я кафедра детских болезней, заведующий кафедрой. Тел.: +375(17)369-57-61; E-mail: kafedra.pediatric@yandex.ru. ORCID: 0000-0002-3453-1630

Проф., академик Кильчевский Александр Владимирович, д-р биол. наук

220072, Беларусь, г. Минск, ул. Академическая, д. 27. Институт генетики и цитологии НАН Беларуси, лаборатория экологической генетики и биотехнологии, заместитель председателя Президиума НАН Беларуси. Тел.: +375(17)284-19-46; E-mail: kilchev@presidium.bas-net.by. ORCID: 0000-0002-0175-9786

Мазур Оксана Чеславовна

220072, Беларусь, г. Минск, ул. Академическая, д. 27. Институт генетики и цитологии НАН Беларуси, лаборатория экологической генетики и биотехнологии, научный сотрудник. Тел.: +375(17)284-19-18; E-mail: terezia@mail.ru. ORCID: 0000-0002-6093-4548

Шевчук Иван Валерьевич

220020, Беларусь, г. Минск, ул. Нарочанская, д. 17. 2-я городская детская клиническая больница г. Минска, отделение анестезиологии и реанимации, врач-анестезиолог-реаниматолог. Тел.: +375(17)369-51-62; E-mail: shevchuk2004@yandex.ru. ORCID: 0000-0003-4176-7358

Михаленко Елена Петровна, канд. биол. наук

220072, Республика Беларусь, г. Минск, ул. Академическая, д. 27. Институт генетики и цитологии НАН Беларуси, лаборатория экологической генетики и биотехнологии, ведущий научный сотрудник. Тел.: +375(17)284-19-18; E-mail: mihalenko75@mail.ru. ORCID: 0000-0003-4543-2862

Доц. Байко Сергей Валерьевич, д-р мед. наук

220016, Беларусь, Минск, пр. Дзержинского, д. 83. Белорусский государственный медицинский университет, 1-я кафедра детских болезней, доцент. Тел.: +375(17)250-37-61; E-mail: baiko@yandex.ru. ORCID: 0000-0001-5860-856X

About the authors:

Prof., Academic Alexander V. Sukalo, MD, PhD, DMedSci

Affiliations: 220116, Belarus, Minsk, av. Dzerzhynskogo 83. Belarussian State Medical University, 1st Department of Pediatrics, Chief. Phone: +375(17)369-57-61; E-mail: kafedra.pediatric@yandex.ru. ORCID: 0000-0002-3453-1630

Prof., Academic Alexander V. Kilchevsky, PhD

Affiliations: 220072, Belarus, Minsk, Akademicheskaya st., 27. The Institute of Genetics and Cytology of the Belarusian National Academy of Sciences, Laboratory of Environmental Genetics and Biotechnology. Phone: +375(17)284-19-46; E-mail: kilchev@presidium.bas-net.by. ORCID: 0000-0002-0175-9786

Oksana C. Mazur

Affiliations: 220072, Belarus, Minsk, Akademicheskaya st., 27. The Institute of Genetics and Cytology of the Belarusian National Academy of Sciences, Laboratory of Environmental Genetics and Biotechnology. Phone: +375(17)284-19-18; E-mail: terezia@mail.ru. ORCID: 0000-0002-6093-4548

Ivan V. Shevchuk

Affiliations: 220020, Belarus, Minsk, Narochanskaya st., 17. 2nd City Children's Clinical Hospital, Intensive Care Unit. Phone: +375(17)369-51-62; E-mail: shevchuk2004@yandex.ru. ORCID: 0000-0003-4176-7358

Alena P. Mikhaleuka, PhD

Affiliations: 220072, Belarus, Minsk, Akademicheskaya st., 27. The Institute of Genetics and Cytology of the Belarusian National Academy of Sciences, Laboratory of Environmental Genetics and Biotechnology. Phone: +375(17)284-19-18; E-mail: mihalenko75@mail.ru. ORCID: 0000-0003-4543-2862

Associate Professor Sergey V. Baiko, MD, PhD, DMedSci

Affiliations: 220016, Belarus, Minsk, Dzerzhinskogo av., 83. Belarussian State Medical University, 1st Department of Pediatrics. Phone: +375(17)250-37-61; E-mail: baiko@yandex.ru. ORCID: 0000-0001-5860-856X

Поступила в редакцию: 10.02.2020

Принята в печать: 19.03.2020

Article received: 10.02.2020

Accepted for publication: 19.03.2020