

## Молекулярные механизмы гломерулонефрита

Филипп Рье (Реймс, Франция) Philippe RIEU (University of Reims, France)

Клетки висцерального эндотелия клубочков (подоциты) играют важную роль в селективной фильтрации. Появляется все больше данных, что именно патология подоцитов приводит к гломерулопатиям.

Картирование мутантного гена *NPHS1* при финском типе хронического нефротического синдрома и выявление синтеза кодируемого данным геном белка нефрина гломерулярными подоцитами значительно расширили наши представления. Видимо, нефрин имеет ключевое значение в функционировании фильтрационного барьера. Другое удачное картирование выявило мутацию гена (*NPHS 2*), ответственного за протеин подоцитов (подоцин), приводящий к наследственному резистентному к стероидной терапии сегментарному гломерулосклерозу. Подоцин, взаимодействующий с нефрином, является компонентом гломерулярной диафрагмы, отвечающей за селективность фильтрации. Отсутствие другого белка гломерулярной диафрагмы (*CD2AP*, альфа-актинин-4) приводит к протеинурии и нефротическому синдрому. Мембранозная нефропатия, являющаяся наиболее частой причиной нефротического синдрома взрослых, также возможно обусловлена патологией подоцитов. Эта гипотеза подтверждается экспериментальными нефритами Хейманна — мембранозными нефритами у крыс, индуцированными иммунизацией антигеном, экспрессируемым подоцитами (мегалин). Недавние исследования показали, что иммунизация нейтральной эндопептидазой (подоцитарный антиген) может приводить к мембранозным нефритам и у людей.

Ген, ассоциированный с опухолью Вильсона (*WT1*) транскрибирует фактор, экспрессируемый подоцитами. Моделирование на трансгенных мышях с геном *WT1* продемонстрировало развитие быстро прогрессирующего гломерулонефрита либо мезангиального склероза в зависимости от транскрибирующей активности.

Сосудистый фактор роста эндотелия (СФРЭ), в регуляции которого подоциты принимают непосредственное участие, ответственен за формирование гломерулярного фильтрационного барьера. Селективное снижение продукции СФРЭ с использованием специфического подоцитарного промотера в опытах на трансгенных мышях вызывает развитие протеинурии и эндотелиозиса, гистологически сходного с картиной при преэклампсии. Напротив, избыточная специфичная для подоцитов экспрессия СФРЭ приводит к нефропатии, сходной с ВИЧ-ассоциированной.

Последние достижения в исследованиях фильтрационного барьера подтвердили центральную роль подоцитов при разных типах гломерулонефритов и дают надежду на появление новых терапевтических подходов в лечении заболеваний, протекающих с протеинурией.