

УДК 616.611-002.1-022.7-036.1-092

DOI: 10.22141/2307-1257.3.17.2016.76542

ДЯДИК О.О.¹,НЕКРАСОВА Л.Г.²,ІВАНОВА М.Д.²¹Національна медична академія післядипломної освіти імені П.Л. Шупика, м. Київ, Україна²Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, м. Київ, Україна

ЦИЛІОПАТІЇ, РОЛЬ WNT-СИГНАЛЬНОГО ШЛЯХУ В ПЕРЕБІГУ ГОСТРОГО (ПОСТІНФЕКЦІЙНОГО) ГЛОМЕРУЛОНЕФРИТУ: ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ ТА ВЛАСНЕ СПОСТЕРЕЖЕННЯ

Резюме. Первинні війки — це субклітинні органели, що є похідними цитоплазматичної мембрани клітин майже будь-якого типу. Вони відіграють роль у сприйнятті та передачі механічних та хімічних сигналів із поверхні клітин, орієнтації площини поділу клітини, органогенезі тощо. Зазначені функції реалізуються завдяки великій кількості білків, рецепторів, сигнальних шляхів. Мутації та дерегуляція даних компонентів можуть мати широкий спектр фенотипових наслідків, що об'єднуються спільною назвою — циліопатії, до яких, зокрема, належать і кістозні ураження паренхіми нирок. Серед інших сигнальних каскадів, пов'язаних з первинними війками, Wnt-сигнальний шлях є відповідальним за нефрогенез та відповідь нирок на ушкоджуючі фактори. Описано клінічний випадок гострого (постінфекційного) гломерулонефриту в пацієнта Х., 20 років, із кістозним розширенням ниркових каналців, що було діагностовано гістологічно. У поданій статті, базуючись на останніх дослідженнях у галузі циліопатій, ми припускаємо ймовірні молекулярні механізми, відповідальні як за формування кіст у каналцевій системі нирок, так і за прогресуючий фатальний перебіг гломерулонефриту в даному випадку.

Ключові слова: гострий гломерулонефрит, полікістоз нирок, циліопатії, Wnt-сигнальний шлях.

Вступ

Первинні війки — циліндричні органели, присутні на поверхні майже усіх клітин. Вони складаються з мікротрубочок, оточених клітинною мембраною [1]. Мікротрубочки прикріплені до базального тільця, що під час мітозу трансформується в центріоль [2]. Первинні війки виконують свої функції шляхом сприйняття сигналів з позаклітинного середовища: рух позаклітинної рідини згинає війки, що призводить до активації іонами Ca²⁺ внутрішньоклітинних сигнальних каскадів (механосенсорна функція); також різноманітні рецептори, сприймаючи позаклітинні ліганди, передають сигнал всередину клітини (хемосенсорна функція). Подальші молекулярні зміни всередині клітини реалізуються завдяки Wnt, Hedgehog,

Hippo, platelet-derived growth factor (PDGF) сигнальним шляхам [3].

Оскільки первинні війки присутні на поверхні майже усіх клітин, їх дисфункції — циліопатії — мають різноманітні прояви, включаючи ураження нирок, головного мозку, сітківки. Циліопатії спричинені мутаціями генів, які кодують білки війок, призводять до порушення їх функції [4]. У нирках

Адреса для листування з авторами:

Дядик Олена Олександрівна

E-mail: alena0566@gmail.com

© Дядик О.О., Некрасова Л.Г., Іванова М.Д., 2016

© «Нирки», 2016

© Заславський О.Ю., 2016

ця група хвороб проявляється прогресуючим утворенням кіст у нефронах та збірних трубочках. Отже, такі пацієнти часто потребують гемодіалізу та трансплантації нирки [5].

Серед інших мутацій, що спричиняють утворення кіст, існує група механізмів, тісно пов'язаних з дерегуляцією Wnt-сигнального шляху. За даними деяких досліджень, існує тісний зв'язок між активацією внаслідок ушкодження Wnt-шляху в дорослій нирці та утворенням кіст. Роль Wnt-сигнального шляху впродовж нефрогенезу та відповіді нирки на пошкодження коротко розглянуті в даній статті з метою пояснення імовірного механізму появи кістозних розширень ниркових каналців у пацієнта з гострим (постінфекційним) гломерулонефритом.

Wnt-/β-катенін-сигнальний шлях

У людини Wnt-сигнальні білки включають 19 підтипів із масою близько 40 кДа. У ссавців ці білки беруть участь у передачі сигналів між клітинами, що розташовані поблизу, а не на відстані одна від одної [6].

Wnt-ліганди зв'язуються із рецептором Frizzled (Fz) та корецептором LRP5/6. Якщо зв'язування Fz/LRP на поверхні клітини не відбулося, β-катенін підлягає протеасомній деградації. Зв'язування Wnt із рецептором Fz призводить до активації Dishevelled (Dvl), що інгібує комплекс білків-інактиваторів β-катеніну: кінази глікогенсинтетази (GSK3β), APC, Axin, CK1. Отже, внаслідок активації Wnt-сигнального шляху відбувається акумуляція β-катеніну в цитозолі з подальшою його транслокацією в ядро, де відбувається зв'язування та активація TCF/LEF факторів транскрипції, що індукують транскрипцію Wnt-таргетних генів [6].

Циліогенез — процес утворення війок — залежить від антероградного та ретроградного транспорту білків kinesin II, dynein 2 та IFT, що відображено на рис. 1. Wnt-/β-катенін-сигнальний шлях (зліва) активується при зв'язуванні рецептора Frizzled лігандом Wnt за участі LRP. Це активує Dishevelled, що інгібує β-катенінінактивуючий комплекс (GSK3β, APC, Axin). Активація цього шляху характеризується акумуляцією β-катеніну та транскрипцією таргетних генів. У Wnt-/PCP-шляху (справа) зв'язування Wnt-ліганду веде до активації Frizzled або Dishevelled з подальшою реорганізацією цитоскелету або активацією транскрипції через RhoA або Rac1. Корові молекули (Vangl, Celsr, Scribble) важливі для Wnt-/PCP-сигнального шляху, тоді як ефекторні молекули (Fuzzy, Fat4, Ptk7) — для нефрогенезу [7].

Wnt-сигнальний шлях відіграє ключову роль в індукції мезенхімально-епітеліальної трансформації протягом усього нефрогенезу.

Wnt-/PCP-сигнальний шлях

Wnt-/PCP-сигнальний шлях є менш вивченим, ніж Wnt-/β-катенін-залежний. Мутації деяких білків цього сигнального каскаду відіграють роль у патогенезі

незі захворювань, хоча точний механізм, задіяний у процесі утворення кіст, залишається нез'ясованим. Однак відомо, що Wnt-/PCP-сигнальний шлях бере участь у нефрогенезі: орієнтації площини поділу та подовженні каналцевої системи [5].

Епітеліальні клітини ниркових каналців здійснюють поділ у двох площинах, що є вирішальним для росту каналців у довжину та збільшення їх діаметру. Порушення у Wnt-/PCP-сигнальному шляху призводить до дестабілізації балансу в орієнтації веретена поділу, що веде до збільшення діаметру каналців та формування кістозних розширень [6].

Під час експерименту в мишей, що експресують у епітелії каналців нирок постійно активований внаслідок мутації білок β-катенін, було відзначено формування протягом декількох тижнів після народження фенотипу, характерного для людського автосомно-домінантного полікістозу нирок. Також миші, що мали делецію гену *Arc* у епітелії каналців, характеризувалися появою множинних кіст у паренхімі нирок. Окрім цього, було встановлено, що мутації гену *inversin* є причиною автосомно-рецесивного нефронофтизу II типу, що належить до кістозних захворювань нирок. *Inversin* не лише інгібує β-катенін-залежний шлях, але і є промотором PCP- або β-катенін-незалежного шляху. Отже, мутації *inversin* можуть стати фактором, що сприяє формуванню кіст шляхом порушення балансу між Wnt-/PCP-шляхом та Wnt-/β-катенін-залежним шляхом на користь останнього. *Inversin* локалізується в базальному тільці первинних війок клітин епітелію ниркових каналців. Білки PC1 та PC2 локалізуються в первинних війках; мутація їх генів PKD1 та PKD2 призводить до автосомно-домінантного полікістозу нирок [6].

Отже, тонкий баланс між активністю Wnt-/β-катенін- та Wnt-/PCP-сигнальних шляхів є важливим для формування нирки в процесі ембріогенезу, а його порушення відіграє роль у формуванні кіст нирок.

Формування кіст та пошкодження нирок

Хоча багато різновидів кістозних захворювань нирок проявляються майже відразу після народження, більшість пацієнтів із кістами у нирках не мають жодних клінічних проявів до досягнення дорослого віку, коли нирки вже сформовані. Тому припускається, що формування кіст у дорослих можливе саме внаслідок реактивації певних молекулярних механізмів та сигнальних шляхів, що функціонують у клітинах нирок протягом ембріогенезу. Одним із факторів, що можуть бути причиною запуску цих механізмів, вважається пошкодження нирок. Дійсно, пошкодження дорослої нирки може розглядатися як «другий поштовх» для розвитку полікістозної хвороби нирок, що мали мутацію генів, відповідальних за функціонування описаних сигнальних шляхів. Активація експресії мутантних білків,

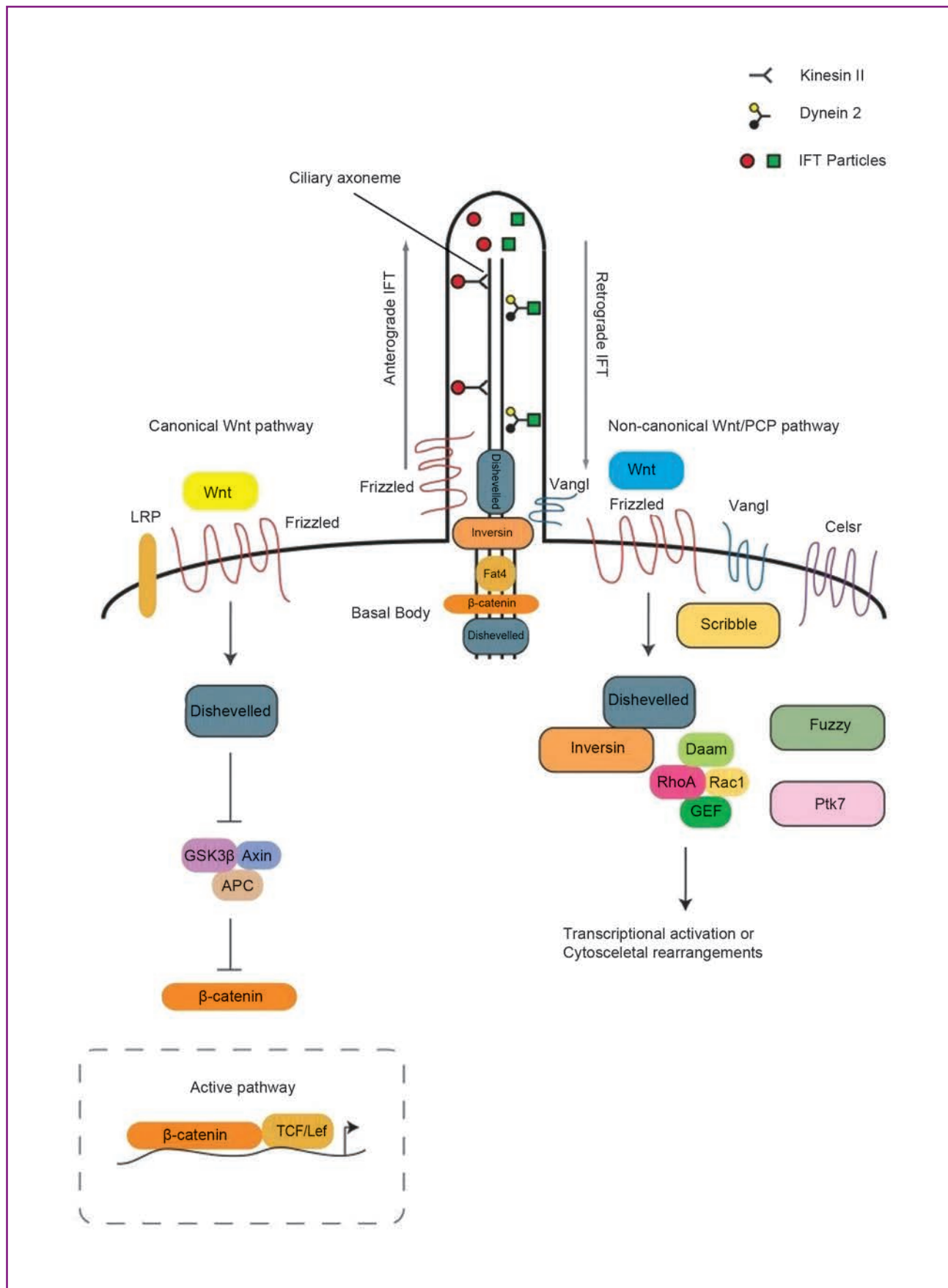


Рисунок 1. Джерело: Goggolidou P. Wnt and planar cell polarity signaling in cystic renal disease // Organogenesis. – 2013. – 10(1). – P. 86-95. Пояснення в тексті

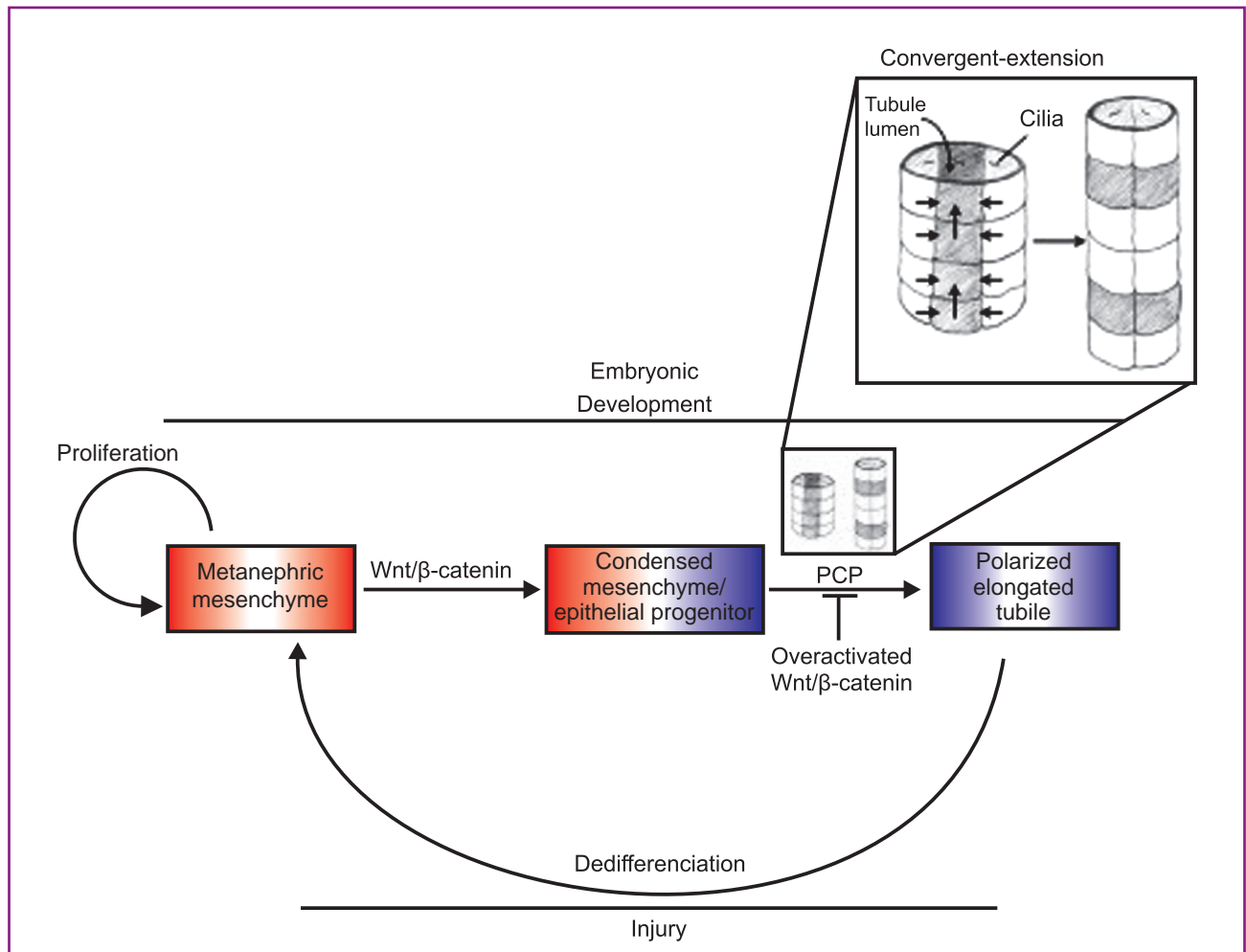


Рисунок 2. Джерело: Lancaster M., Gleeson J. Cystic kidney disease: the role of Wnt signaling // Trends in Molecular Medicine. – 2010. – 16(8). – P. 349-360. Пояснення в тексті

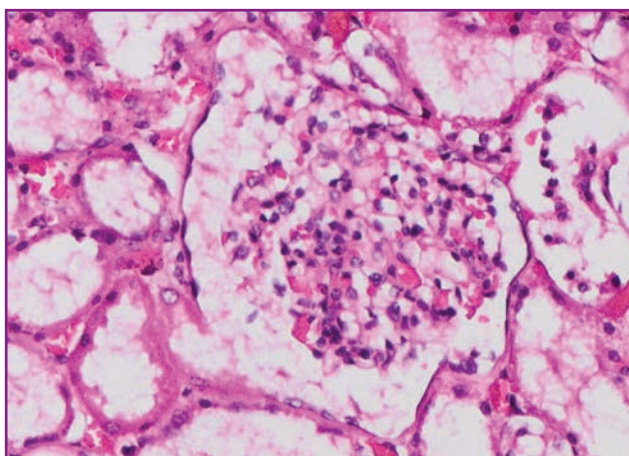


Рисунок 3. Хворий X., 20 р. Клубочок із нерівномірною дифузною проліферацією мезангіальних клітин, набряк ендотеліальних клітин, інфільтрація моноцитами, поліморфно-ядерними лейкоцитами, сладжовані еритроцити, ділянки фібриноїдного некрозу, розрив базальної мембрани капсули Боумена, виражені дистрофічні зміни в каналцях. Забарвлення гематоксиліном і еозином, × 200

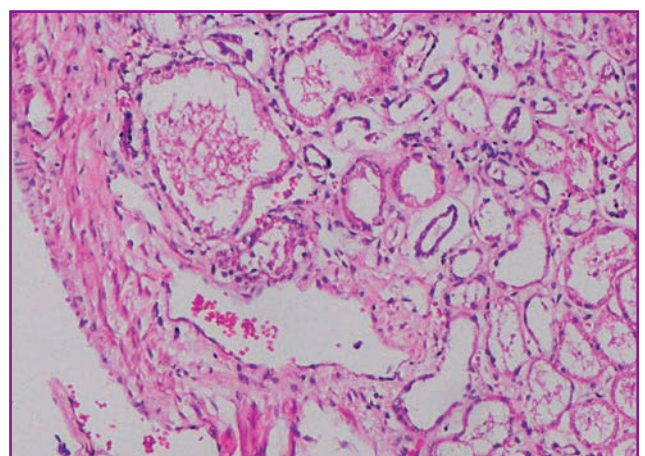


Рисунок 4. Хворий X., 20 р. Кістозно розширені каналці в корковому та мозковому шарах, дистрофічні зміни та вогнищевий некроз клітин епітелію, у просторі каналців білкові маси, злуцнені клітини. Забарвлення гематоксиліном і еозином, × 100

що функціонують під час ембріогенезу, може вважатися проявом дефектної репарації ушкоджень ниркових клітин, оскільки як репарація епітелію ниркових каналців, так і нефрогенез характеризуються високим ступенем проліферативної активності. Тож ембріональні сигнальні каскади, зокрема Wnt, активуються як під час нефрогенезу, так і з метою репарації ушкоджень епітелію ниркових каналців. Дефект цих сигнальних каскадів може спричинити формування ниркових кіст в обох випадках [5].

Клітини епітелію ниркових каналців розвиваються із мезенхіми. Цей процес контролюється Wnt-/β-катенін-залежним сигнальним шляхом. У подальшому він інактивується, і натомість функціонує Wnt-/PCP-сигнальний шлях, відповідальний за ріст трубочок та орієнтацію площини поділу їх епітеліальних клітин. Обидва сигнальні шляхи реактивуються при репарації в дорослій нирці, що знала пошкодження. Формування кіст відбувається внаслідок дерегуляції обох шляхів протягом нефрогенезу або репарації [5]. Вищеописаний процес зображено на рис. 2.

Подоцити та ушкодження нирок

Експериментальні дані за останні роки свідчать про роль Wnt-сигнальних шляхів при ушкодженні подоцитів. Зокрема, було показано, що експресія Wnt-лігандів підвищується в подоцитах як в експериментальній моделі, так і в матеріалі біопсії нирок пацієнтів із різними гломерулопатіями [8].

В експериментальних моделях мишей з ушкодженням подоцитів, індукованим адриаміцином (доксорубіцином), було відзначено підвищення експресії Wnt1-лігандів. Також у моделях діабетичної нефропатії відзначалося підвищення гломерулярної експресії Wnt1, Wnt2b, Wnt4, Wnt6, Wnt16. Тож підвищення експресії Wnt-лігандів характерне для людських та тваринних моделей гломерулопатій [9].

Деякими дослідниками вивчалася роль Wnt-сигнального шляху в подоцитах шляхом делеції гена β-катеніну або експресії постійно активної його форми виключно в подоцитах. Усі миші виявилися здоровими, що вказує на відсутність впливу даного Wnt-/β-катенін-сигнального шляху на подоцити, однак результати усіх досліджень вказують на шкідливий вплив активності β-катеніну саме під час гострого та хронічного гломерулярного ушкодження, включаючи модель діабетичної нефропатії. Крім того, в іншому експерименті було показано, що інгібітор Wnt-сигнального шляху, який діє на корецептор LRP5/6, зменшує гломерулярне ушкодження [8–10].

Загалом описані дослідження свідчать про шкідливість активації Wnt-сигнального шляху в ушкоджених подоцитах у дорослих мишей. Наслідки активації Wnt-каскаду в подоцитах неоднакові із проявами порушень у каналцевому епітелії. Активність Wnt-сигнального шляху в клітинах ниркових каналців після гострого ушкодження нирки сприяє

репарації епітелію, у той час як активація цього сигнального каскаду у подоцитах посилює їх пошкодження.

Імовірний механізм посилення пошкодження подоцитів може бути пов'язаний із транскрипційним фактором Snail, що пригнічує експресію нефрину, подоцит-специфічного білка, який є важливим для гломерулярного фільтраційного бар'єра. Інші дослідження свідчать, що Wnt1-ліганд пригнічує експресію нефрину в культурі подоцитів мишей шляхом індукції транскрипційного фактора Snail. Результатом пригнічення експресії нефрину може бути дисфункція фільтраційного бар'єра, що призведе до протеїнурії. Розглядається імовірність посилення експресії Wnt-таргетних генів, у результаті чого Wnt та Snail формують порочне коло з прогресуючим пошкодженням подоцитів [6]. Отже, найімовірніше, Wnt-сигнальний шлях відіграє важливу роль у диференціації подоцитів під час нефрогенезу, однак має бути інгібований у дорослій нирці.

Клінічний випадок

Пацієнт Х., 20 років, надійшов у нефрологічне відділення зі скаргами на набряки обличчя та нижніх кінцівок, збільшення живота, слабкість, головний біль, підвищення тиску. З анамнезу відомо, що пацієнт перехворів на гострий гайморит близько місяця тому, після чого з'явилися набряки обличчя та нижніх кінцівок, протеїнурія у межах сечового синдрому. Була виконана біопсія нирок, за її результатами встановлено: гострий (постінфекційний) гломерулонефрит з вираженим тубулярним та помірним інтерстиціальним компонентом (рис. 3). Біохімічний аналіз крові встановив тяжку гіподиспротеїнемію; на ехокардіографії — уремичний (фібринозний) перикардит. Ураховуючи дані клінічного дослідження, була проведена пульс-терапія метилпреднізолоном. Однак, незважаючи на лікування, виражені набряки, асцит, слабкість, задишка продовжували наростати на фоні тяжкої протеїнурії до 34,4 г/добу. У подальшому прогресувала уремія із такими фатальними ускладненнями: анемією, коагулопатією (венозні тромбози правих підключичної, яремної, стегнових вен) та набряком мозку. На розтині було підтверджено діагноз гострого постінфекційного гломерулонефриту та при мікроскопічному дослідженні виявлена велика кількість кістозно розширених ниркових каналців — як у корковому, так і в мозковому шарах (рис. 4).

Ми припускаємо імовірний механізм, що призвів до формування кіст та прогресуючого погіршення функції нирок у описаному випадку. Wnt-сигнальні шляхи обох типів: Wnt-/β-катенін-залежний та Wnt/PCP відіграють важливу роль у нефрогенезі та є інгібованими у нормальній нирці в дорослому стані. Внаслідок дії пошкоджуючих факторів відбувається реактивація Wnt-сигнального шляху у подоцитах та клітинах епітелію ниркових каналців з метою

подальшої репарації. Однак, у пошкоджених пододцитах активація Wnt-/ β -катенін-залежного каскаду є небажаною: порушення фільтраційного бар'єру внаслідок інгібування експресії нефрину транскрипційним фактором Snail, призвело до вираженої протеїнурії. З іншого боку, активація у епітелії каналців Wnt-каскаду, імовірно, дефектного внаслідок мутації одного з білків, пов'язаних із первинними війками, призвела до формування кіст у нирках описаного пацієнта. Таким чином, регенерація клітин ниркових каналців була порушеною і, як наслідок, виникло кістозне розширення ниркових каналців.

У описаному випадку розвиток гострого (постінфекційного) гломерулонефриту розглядається як тригер, який діяв на нефрони із вже існуючою мутацією генів, що кодують білки первинних війок та описаних сигнальних каскадів, і, як наслідок, порушена репарація епітелію каналців нирок призвела до фатального погіршення ниркової функції та летального виходу.

Висновки

1. Первинні війки — це органели, що залишались недостатньо вивченими до останніх десятиліть. Дослідження вказують на важливу роль первинних війок у нефрогенезі та репарації клітин ниркових каналців у відповідь на пошкодження.

2. Первинні війки тісно пов'язані з Wnt-сигнальними шляхами. Мутації генів, відповідальних за Wnt-/ β -катенін-залежний та Wnt-/PCP-сигнальні шляхи, призводять до дефектної регенерації епітелію каналців нирок із подальшим утворенням кіст та зниженням стійкості подоцитів до пошкодження.

3. Експериментальні дослідження відповіді подоцитів на пошкодження дозволили нам припустити, що гострий (постінфекційний) гломерулонефрит у пацієнта із ймовірною мутацією генів Wnt-сигнального шляху міг стати аналогічним до

експериментальних пошкоджуючим чинником, оскільки активація Wnt-каскаду є універсальною відповіддю нирок на пошкодження. Це призвело до вираженої протеїнурії та формування кістозних розширень ниркових каналців в описаному клінічному випадку.

4. На сьогодні залишається багато нерозв'язаних питань стосовно ролі Wnt-сигнальних шляхів та пошкодження нирок у нефрогенезі, зокрема і в описаному клінічному випадку, що потребує подальших досліджень.

Конфлікт інтересів. Конфлікт інтересів не заявлений.

Список літератури

1. Habbig S., Liebau M. Ciliopathies — from rare inherited cystic kidney diseases to basic cellular function // *Mol. Cell Pediatr.* — 2015. — 2(1).
2. Wang S., Dong Z. Primary cilia and kidney injury: current research status and future perspectives // *AJP: Renal Physiology.* — 2013. — 305(8). — P. F1085-F1098
3. Basten S., Giles R. Functional aspects of primary cilia in signaling, cell cycle and tumorigenesis // *Cilia.* — 2013. — 2(1). — P. 6.
4. Waters A., Beales P. Ciliopathies: an expanding disease spectrum // *Pediatr. Nephrol.* — 2011. — 26(7). — P. 1039-1056.
5. Lancaster M., Gleeson J. Cystic kidney disease: the role of Wnt signaling // *Trends in Molecular Medicine.* — 2010. — 16(8). — P. 349-360.
6. Kawakami T., Ren S., Duffield J. Wnt signalling in kidney diseases: dual roles in renal injury and repair // *J. Pathol.* — 2012. — 229(2). — P. 221-231.
7. Goggolidou P. Wnt and planar cell polarity signaling in cystic renal disease // *Organogenesis.* — 2013. — 10(1). — P. 86-95.
8. Dai C., Stolz D.B., Kiss L.P. et al. Wnt/ β -catenin signaling promotes podocyte dysfunction and albuminuria // *J. Am. Soc. Nephrol.* — 2009. — 20. — 1997-2008.
9. Kato H., Gruenwald A., Suh J.H. et al. Wnt/ β -catenin pathway in podocytes integrates cell adhesion, differentiation, and survival // *J. Biol. Chem.* — 2011. — 286. — 26003-26015.
10. Heikkila E., Juhila J., Lassila M. et al. β -Catenin mediates adriamycin-induced albuminuria and podocyte injury in adult mouse kidneys // *Nephrol. Dial. Transpl.* — 2010. — 25. — 2437-2446.

Отримано 10.06.16 ■

Дядык А.Е.¹, Некрасова Л.Г.², Иванова М.Д.²

¹Национальная медицинская академия последипломного образования имени П.Л. Шупика, г. Киев, Украина

²Национальный медицинский университет имени А.А. Богомольца, г. Киев, Украина

ЦИЛИОПАТИИ, РОЛЬ WNT-СИГНАЛЬНОГО ПУТИ В ТЕЧЕНИИ ОСТРОГО (ПОСТИНФЕКЦИОННОГО) ГЛОМЕРУЛОНЕФРИТА: ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ И СОБСТВЕННОЕ НАБЛЮДЕНИЕ

Резюме. Первичные реснички — это субклеточные органеллы, производные цитоплазматической мембраны клетки практически любого типа. Они играют роль в восприятии и передаче механических и химических сигналов с поверхности клетки, ориентации плоскости деления, органогенезе и т.д. Вышеуказанные функции реализуются благодаря большому количеству белков, рецепторов, сигнальных путей. Мутации и дерегуляция данных компонентов могут иметь широкий спектр фенотипических последствий, объединяемых общим названием — цилиопатии, к которым, в частности, относятся и кистозные поражения паренхимы почек. Среди других сигнальных каскадов, связанных с

первичными ресничками, Wnt-сигнальный путь отвечает за нефрогенез и ответ почек на повреждающие факторы. Описан клинический случай пациента X., 20 лет, с кистозным расширением канальцев почки, которое было диагностировано при гистологическом исследовании. В представленной статье, базируясь на данных последних исследований в области цилиопатий, мы допускаем вероятные молекулярные механизмы, ответственные как за формирование кист, так и за прогрессирующее летальное течение гломерулонефрита в данном случае.

Ключевые слова: острый гломерулонефрит, поликистоз почек, цилиопатии, Wnt-сигнальный путь.

Diadyk O.O.¹, Nekrasova L.H.², Ivanova M.D.²

¹National Medical Academy of Postgraduate Education named after P.L. Shupyk, Kyiv, Ukraine

²National Medical University named after O.O. Bohomolets, Kyiv, Ukraine

**CILIOPATHIES, THE ROLE OF WNT-SIGNALING PATHWAY
IN THE COURSE OF ACUTE (POSTINFECTIOUS) GLOMERULONEPHRITIS:
LITERATURE REVIEW AND OWN OBSERVATIONS**

Summary. Primary cilia — the cellular organelles derived from cytoplasmic cell membrane of almost any type. They play a role in the perception and the transfer of mechanical and chemical signals from the surface of cells, orientation of division plane, organogenesis, etc. Mentioned features are implemented due to the large number of proteins, receptors, signal transduction pathways. Mutations and deregulation of these components can have a wide range of phenotypic effects united by a common name — ciliopathies, which include, in particular, cystic lesions of kidney parenchyma. Among other signaling cascades associated with primary cilia, Wnt-signaling

pathway is responsible for nephrogenesis and response of the kidneys to damaging factors. There is described a clinical case of acute (postinfectious) glomerulonephritis in patient Kh., aged 20 years, with cystic dilation of kidney tubules that were diagnosed histologically. In the article, based on the recent researches in the ciliopathy field, we assume the possible molecular mechanisms responsible both for the formation of a cyst in the renal tubular system, and for progressive fatal course of glomerulonephritis in this case.

Key words: acute glomerulonephritis, polycystic kidney disease, ciliopathies, Wnt-signaling pathway.

Коментар спеціаліста

РЕЦЕНЗИЯ
на статью Е.А. Дядык, Л.Г. Некрасовой, М.Д. Ивановой
«Цилиопатії, роль Wnt-сигнального шляху
в перебігу гострого (постінфекційного) гломерулонефриту:
огляд літератури та власне спостереження»

Описанный в статье клинический случай представляет значительный научный интерес, в первую очередь для нефрологов и патоморфологов. На сегодня остается множество вопросов касательно патогенеза и этиологии кистозных поражений почек, которые являются гетерогенной группой заболеваний. Манифестация некоторых форм происходит в детском возрасте, тогда как другие могут не проявляться клинически до зрелого возраста, в связи с чем вопросы лечения и диагностики поликистоза почек актуальны также и в детской нефрологии. Ввиду разнородности и недостаточной изученности патогенеза кистозных заболеваний почек методы этиотропной терапии не разработаны, и в некоторых случаях пациенту может быть необходима почечно-заместительная терапия.

В описанном клиническом случае основные изменения представлены выраженной гипопропротеинемией, коагулопатиями, уремией как проявлениями прогрессирующего течения острого (постинфекци-

онного) гломерулонефрита, на который была направлена патогенетическая терапия. Острый гломерулонефрит у данного пациента развился на фоне скомпрометированной функции почек, патогенетическая сущность которой недостаточно ясна.

Авторы статьи описывают возможный молекулярный механизм снижения почечной функции у данного пациента, основываясь на экспериментальных данных последнего десятилетия в области цилиопатий. Вероятно, экспериментальная проверка данной гипотезы и дальнейшее изучение молекулярно-генетических механизмов патогенеза цилиопатий, проблемы ответа почек на повреждение позволят разработать новый терапевтический подход к данной группе заболеваний.

*Доцент кафедри нефрології
и почечно-заместительной терапії
НМАПО імені П.Л. Шупика
к.м.н., доцент С.В. Кушниренко ■*

Коментар спеціаліста

РЕЦЕНЗИЯ
на статью Е.А. Дядык, Л.Г. Некрасовой, М.Д. Ивановой
«Циліопатії, роль Wnt-сигнального шляху
в перебігу гострого (постінфекційного) гломерулонефриту:
огляд літератури та власне спостереження»

Данная статья, в которой описан клинический случай, представляет особый интерес ввиду стремительного развития молекулярной медицины, геномики и протеомики. Исследования в вышеуказанных областях обозначают новый этап в понимании патогенеза и морфогенеза, закономерностей развития различных болезней почек.

Интерес к пониманию молекулярных механизмов развития заболевания, основывающийся на наших познаниях об эмбриогенезе почечной ткани, растет вместе с появлением новых технологий и методов изучения.

На сегодняшний день сигнальные пути Wnt и Wnt/PCP, описанные авторами в статье, приближают нас к пониманию сути процесса и являются перспективными направлениями для исследований и почвой для научных дискуссий. Приведенные оригинальные схемы и комментарии авторов представляют собой ценный вклад в понимание проблемы. Известно, что зародыши с недостаточным развитием данных сигнальных путей не могут пройти процесс нормальной эпителиально-мезенхимальной трансформации (ЭМТ), связанной с гастрულიацией. Воспаление промотирует ЭМТ путем активации TGF- β , PDGF, EGF, and FGF-2 и приводит к развитию «недееспособной» соединительной ткани в месте повреждения. TGF- β -индуцированный фиброз был неоднократно смоделирован и исследован в лабораторных условиях. Будучи еще не до конца изученным, еще больший интерес представляет обратный механизм — мезенхимально-эпителиальной трансформации (МЭТ), который при должном подходе позволит в будущем управлять способностью клеток и тканей к регенерации, восстанавливать по-

врежденные органы и их функцию, что может быть решающим для многих, в том числе нефрологических, пациентов.

Феномен ЭМТ — роста соединительной ткани на месте поврежденного эпителия — продолжает играть ключевую роль в развитии многих заболеваний и их хронизации.

Отдельного внимания заслуживают приведенные данные о подоцитопатиях, так как эта проблема в настоящее время ставится во главу угла при рассмотрении многих гломерулярных заболеваний и в то же время порождает много дискуссий. Роль Wnt/ β -катенинового пути в повреждении подоцитов доказана во многих экспериментах.

Применение новейших методов исследований, использование электронной микроскопии, финансирование геномных/протеомных/молекулярных областей медицины и науки является многообещающим шагом, который позволит более эффективно диагностировать, лечить и, что более важно, предотвращать развитие заболеваний почек и других органов. И хотя протеомные исследования мочи и ткани почки на данный момент не способны в полном объеме заместить морфологию, метод может быть широко внедрен в качестве вспомогательного уже сегодня.

*Заведующий кафедрой патологической анатомии и судебной медицины
 Запорожского государственного
 медицинского университета,
 д.м.н., профессор, заслуженный деятель
 науки и техники Украины*
В.А. Туманский ■