DOI: http://dx.doi.org/10.18821/1560-9510-2018-22-4-193-198
Reviews



**УДК 616.62-008.17-032:611.617]-092:612.6.05**

***Шахновский Д.С., Зоркин С.Н., Савостьянов К.В., Пушков А.А.***

# ГЕНЕТИКА ВЕЗИКОУРЕТЕРАЛЬНОГО РЕФЛЮКСА

ФГАУ «Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей» Минздрава России, 119991, г. Москва

*Первичный везикоуретеральный рефлюкс (ВУР) – это наиболее частое урологическое нарушение у детей, встречающееся у 1–2% детского населения и 30–40% детей с инфекциями мочевых путей. Чётко установлен наследственный и семейный характер ВУР, в нескольких исследованиях сообщалось, что у братьев и сестёр в семьях с ВУР частота рефлюкса в сравнении с детским населением в целом повышается. Семейное распределение ВУР свидетельствует о том, что генетические факторы играют важную роль в его патогенезе, но пока не был выделен единичный основной ген или локус ВУР, и большинство исследователей в настоящее время признают, что ВУР является генетически гетерогенным заболеванием. Улучшение технологий сканирования генома и постоянно совершенствуемые знания о генетической основе ВУР должны помочь глубже понять его патогенез.*

Ключевые слова: *везикоуретеральный рефлюкс; генетика; дети; взаимосвязь; сцеплённость; сканирование полного генома; геномное сканирование.*

**Для цитирования:** Шахновский Д.С., Зоркин С.Н., Савостьянов К.В., Пушков А.А. генетика везикоуретерального рефлюкса. *Детская хирургия.* 2018; 22(4): 193-198. DOI: http//dx.doi.org/10.18821/1560-9510-2018-22-4-193-198

**Для корреспонденции:** *Зоркин Сергей Николаевич*, доктор мед. наук, профессор, заведующий урологическим отделением ФГАУ «Национальный научно-практический центр здоровья детей» Министерства здравоохранения РФ, 119571 Москва. E-mail:zorkin@nczd.ru

*Shakhnovskiy D.S., Zorkin S.N., Savost'anov K.V., Pushkov A.A.*

GENETICS OF VESICOURETERAL REFLUX.

*National Medical Research Center of Children's Health, Moscow, 119991, Russian Federation*

*Primary vesicoureteral reflux (VUR) is known to be the most common urological anomaly in children, witch affects 1-2% of pediatric population and 30-40% of children, developing urinary tract infections (UTIs). The hereditary and familial nature of VUR is well established and in several studies was proved that siblings of children with VUR have a higher incidence of reflux than it is in general pediatric population. Familial clustering of VUR implies that genetic factors have an important role in its pathogenesis, but to date no single major locus or gene for VUR has been identified and most researchers acknowledge that VUR is genetically heterogeneous. Improvements in genome wide scan techniques and continuously increasing knowledge of the genetic basis of VUR should lead us to further insights on VUR pathogenesis.*

Keywords: *vesicoureteral reflux; genetics; children; association; linkage; whole genome scan; genome wide scan.*

**For citation:** Shakhnovskiy D.S., Zorkin S.N., Savost'anov K.V., Pushkov A.A. Genetics of vesicoureteral reflux. *Detskaya Khirurgya (Pediatric Surgery, Russian journal)* 2018; 22(4): 193-198. (In Russ.). DOI: http//dx.doi.org/10.18821/1560-9510-2018-22-4-193-198

**For correspondence:** *Sergey N. Zorkin*, MD, PhD, DSc, Prof., Head of the Department of Urology, Scientific Center for Children's Health (Institute of Pediatric Surgery "Scientific Center of Children's Health"), Moscow, Russia. E-mail: zorkin@nczd.ru

**Information for autors:** Zorkin S.N., http://orcid.org/0000-0002-4038-1472

***Conflict of interest.*** The authors declare no conflict of interest.
***Acknowledgments.*** The study had no sponsorship.

Received 27 November 2017
Accepted 22 January 2018

## Введение

Первичный везикоуретеральный рефлюкс (ВУР) (193 000 в базе данных OMIM) – ретроградный ток мочи из мочевого пузыря в верхние отделы мочевых путей – является наиболее частым урологическим отклонением у детей. Первичный ВУР представляет собой врождённое состояние, вызванное нарушением развития и функции мочеточниково-пузырного соустья. Напротив, вторичный ВУР является приобретённым состоянием, связанным с повышением давления в мочевом пузыре и наблюдающимся при таких состояниях, как нейрогенный мочевой пузырь и обструкция выходного отверстия мочевого пузыря.

Первичный ВУР наблюдается у 1–2% детского населения и у 30–40% детей с наличием инфекций мочевых путей (ИМП) [1, 2]. Хорошо известно о связи между ВУР, ИМП и повреждением паренхимы почек [3, 4]. Повреждение паренхимы почек может быть врождённым или приобретённым. При широком распространении пренатальных ультразвуковых обследований стало очевидно, что у значительного количества детей, у которых будет диагностирован ВУР, отмечается врождённое поражение почек [5, 6]. Врождённая рефлюкс-нефропатия возникает в результате нарушения эмбриологического развития с последующей дисплазией почек и преимущественно развивается у детей мужского пола с высокой степенью ВУР. Воздействие ИМП у пациентов с врождённой дисплазией почек может привести к прогрессированию повреждения паренхимы почек, и в экспериментальных и клинических исследованиях было показано, что приобретённое сморщивание почек, связанное с ВУР, возникает в результате острой воспалительной реакции, вызванной бактериальными инфекциями паренхимы почек [7]. Хорошо известно, что риск сморщивания почек после эпизода пиелонеф-

DOI: http://dx.doi.org/10.18821/1560-9510-2018-22-4-193-198
Обзоры

рита (подтверждённого сканированием с димеркаптосукциновой кислотой) значительно повышается при высокой степени ВУР, ему подвержены до 89% детей с ВУР IV–V степени [8]. Кроме того, несмотря на улучшения в диагностике и лечении ВУР, рефлюкс-нефропатия остаётся важной причиной гипертензии и хронической почечной недостаточности у детей [6, 9].

ВУР можно отнести к многофакторным состояниям, наследственная компонента которых была описана несколькими группами ученых при описании семейных случаев ВУР с частотой от 27 до 51% у братьев и сестёр пациентов с диагностированным ВУР [10, 11], а также частотой 66% у детей, у родителей которых отмечался ВУР [12].

ВУР может спонтанно разрешаться с возрастом [5, 13], поэтому сложно точно определить его распространённость среди членов семьи. Становится всё более очевидно, что случаи возникновения и развития ВУР у членов одной семьи должны иметь генетическую причину; тем не менее в настоящее время тип наследования ВУР точно не установлен. Предполагали ряд вариантов наследования, включая аутосомно-доминантный с неполной пенетрантностью [14, 15], аутосомно-рецессивный [16], а также Х-сцеплённый [17]. Между тем точного понимания генетических причин развития первичного ВУР пока не установлено.

В данном обзоре представлены данные о патогенезе ВУР, а также о его возможных молекулярно-генетических предпосылках.

Семейные случаи ВУР, а также гендерные различия в частоте встречаемости ВУР подтверждают гипотезу о том, что ВУР может являться многофакторным заболеванием с весомой наследственной компонентой.

Влияние половой принадлежности на наследственный ВУР изучалось в ряде работ. M. Pirker и соавт. [14] высказали гипотезу, согласно которой фенотип ВУР вызывается более чем одним генетическим нарушением, и проанализировали 159 семей с не менее двумя детьми с диагнозом ВУР. В данном исследовании у сестёр индексных пациентов женского пола отмечался значительно более высокий риск ВУР в сравнении с братьями ($p < 0,01$).

Высокая частота ВУР была установлена у однояйцевых близнецов, что также свидетельствует о наследственной природе данного патогенетического процесса [18].

Всё большее количество данных позволяет предположить, что ВУР является гетерогенным расстройством. Расширение знаний о генетической основе ВУР должно помочь понять причины, по которым у некоторых пациентов развиваются такие осложнения, как рефлюкс-нефропатия, в то время как у других пациентов этого не наблюдается.

## Синдромы, сопровождающиеся ВУР у человека

ВУР является признаком многих врождённых синдромов, поэтому полиморфизмы генов, продукты которых участвуют в морфогенезе мочевых путей, могут быть связаны с развитием большинства данных нарушений. Генетические исследования последних лет, проводимые у пациентов с синдромами, сопровождающимися ВУР, выявили несколько возможных генов, участвующих в патогенезе ВУР и связанных с ним мальформаций мочевых путей.

### Синдром колобомы почек

Синдром колобомы почек, или папиллоренальный синдром, характеризуется гиподисплазией почек и нарушениями зрительного нерва. ВУР отмечается у 26% пациентов с синдромом колобомы почек [19]. В настоящее время ген *PAX2* (10q24.31), расположенный в хромосомной области и кодирующий фактор транскрипции PAX2, – единственный ген, для которого установлена взаимосвязь с синдромом колобомы почек. В исследованиях сообщается, что у 50% лиц с синдромом колобомы почек были выявлены мутации в этом гене.

### Бранхио-оторенальиый синдром

Бранхио-оторенальиый синдром характеризуется мальформациями внешнего, среднего и внутреннего уха, которые связаны с проводящими, нейросенсорными или смешанными нарушениями слуха, бранхиальными фистулами и кистами, а также мальформациями почек. У 5% пациентов с данным расстройством отмечается ВУР. Бранхио-оторенальный синдром наследуется по аутосомно-доминантному типу, и различные мутации гена *EYA1* были выявлены у ~40% поражённых лиц [20].

### Синдром гипопаратиреоидизма–глухоты–дисплазии почек

Синдром гипопаратиреоидизма–глухоты–дисплазии почек включает гипопаратиреоидизм, нейросенсорную глухоту и заболевания почек, включая ВУР [21]. Описанные случаи этого синдрома были вызваны мутациями гена *GATA3*, который кодирует действующий в транс-положении специфический фактор транскрипции Т-клеток GATA3 [22]. В настоящее время общепризнано, что синдром гипопаратиреоидизма–глухоты–дисплазии почек является заболеванием, наследуемым по аутосомно-доминантному типу [23].

### Синдром Кальмана

Синдром Кальмана характеризуется сочетанием аносмии и изолированного дефицита гонадотропин-рилизинг гормона (*ГнРГ*), что сопровождается гипогонадотропным гипогонадизмом, наследуемым по аутосомно-доминантному, аутосомно-рецессивному или Х-сцеплённому типу). Ген *KALI* кодирует белок аносмин-1 (внеклеточный матрикс-ассоциированный гликопротеин) и расположен на Х-хромосоме. Мутации гена *KALI* встречаются примерно у 10% пациентов с синдромом Кальмана [24], при этом частота мутаций *de novo* неизвестна. Публикации позволяют предположить сцеплённую с Х-хромосомой рецессивную форму наследования данного расстройства, связанного с ВУР, удвоением мочеточников, удвоением почек и агенезией почек [25]. Кроме того, мутации в генах *FGFR1, PROKR2, PROK2, CHD7* и *FGF8* также выявлены в 25–35% случаев у пациентов с синдромом Кальмана [24]. Точная частота ВУР при синдроме Кальмана неизвестна.

### Ладонно-подошвенно-генитальный синдром

Мальформации конечностей и урогенитальные дефекты, такие как ВУР, являются основными характеристиками ладонно-подошвенно-генитального синдрома, который наследуется по аутосомно-доминантному типу [26]. Мутации гена *HOXA13,* который кодирует фактор транскрипции *HOXA13*, отвечают за развитие ладонно-подошвенно-генитального синдрома [27]. Как и для синдрома гипопаратиреоидизма–глухоты–дисплазпи, данных о частоте ВУР при ладонно-подошвенно-генитальном синдроме нет.

### Синдром Таунса–Брокса

Синдром Таунса–Брокса – редкий комплекс мальформаций, который преимущественно характеризуется триа-

DOI: http://dx.doi.org/10.18821/1560-9510-2018-22-4-193-198
Reviews

дой атрезии ануса, дисплазией ушей и мальформациями большого пальца руки. Примерно у трети пациентов с данным нарушением отмечаются нарушения функции почек, включая ВУР и конечную стадию почечного заболевания; врождённые заболевания сердца и мальформации стоп и органов мочеполовой системы также часто выявляются у пациентов с синдромом Таунса–Брокса [28]. В настоящее время ген *SALLI,* кодирующий положительный регулятор передачи сигналов глиального нейротрофического фактора, участвующего в формировании зачатков мочеточника, является единственным геном, для которого была установлена взаимосвязь с синдромом Таунса–Брокса. Мутации гена *SALLI* выявляются примерно у 70% пациентов с синдромом Таунса–Брокса. Установлено, что примерно 50% случаев этого синдрома вызваны мутациями, возникшими *de novo* [28].

### Урофациальный синдром

Урофациальный синдром характеризуется аномалиями развития лица и нарушениями мочеиспускания, что часто сопровождается ВУР**.** Мутации гена *HPSF2,* кодирующего фермент гепариназу-2, являются первопричиной возникновения урофациального синдрома [29, 30].

### Синдром де Ланге

У пациентов с синдромом де Ланге наблюдаются определённые лицевые аномалии, задержка роста, гирсутизм и дефекты размеров верхних конечностей [31]. ВУР отмечается у 12% пациентов с данным расстройством [31]. Хотя синдром де Ланге наследуется по аутосомно-доминантному или Х-сцеплённому типу, у большинства пациентов отмечаются мутации, возникшие *de novo.* В трех исследованиях описано 179 лиц, страдающих данным синдромом, среди которых примерно у 50% были выявлены мутации гена *NIPBL*. Точный механизм, за счёт которого мутации в гене *NIPBL* приводят к развитию ВУР, неизвестен.

### Связанные с *FGFR* (рецептор фактора роста) синдромы краниосиностоза

Синдром связанного с FGFR краниосиностоза включает ряд нарушений, которые характеризуются мутациями семейства FGFR [32]. Было описано несколько синдромов, связанных с мутациями активации FGFR2, которые приводят к урогенитальным аномалиям, таким как гидроуретер и одиночная почка [32]. ВУР отмечается при синдроме Пфейффера, синдроме акроцефалосиндактилии, который характеризуется бикоронарным краниосиностозом, гипоплазией средней части лицевого черепа, широкими большими пальцами рук и ног и частичной/изменчивой синдактилией мягких тканей ладоней и подошв. Большинство связанных с FGFR синдромов краниосиностоза наследуется по аутосомно-доминантному типу.

### Синдром Эпштейна

Синдром Эпштейна характеризуется тромбоцитопатией, нервной глухотой, катарактами и заболеваниями почек [33]. Описаны случаи ВУР при данном синдроме [25]. Возможной причиной развития синдрома могут быть мутации гена *MYH9*.

### Ассоциация *VACTERL*

Ассоциация дефектов позвоночника, ануса, трахеоэзофагеальных дефектов, дефектов почек и конечностей называется ассоциацией *VACTERL* при поражении не менее трёх систем органов. ВУР был обнаружен у 17 (39%) пациентов с *VACTERL* в исследовании 44 пациентов [34]. Генетическая природа ассоциации *VACTERL* полностью не изучена, хотя делеции в дистальной области длинного плеча хромосомы 13 были описаны более чем у 140 пациентов с фенотипом ассоциации *VACTERL* [35]. Кроме того, прочие синдромы, вызванные мутациями отдельных генов, характеризуются связанными с VACTERL мальформациями, включая мальформации почек. Подобные синдромы включают синдром Фейнгольда (окулодигитоэзофагодуоденальпый синдром, который вызывается мутациями гена *N-MYC),* синдром CHARGE *(CHD7),* анофтальм-эзофагогенитальный синдром *(SOX2),* синдром Паллистера – Холла (*GL13*) и гидроцефалию VACTERL *(FANCB) [36]*. Кроме того, микроделеция кластера гена факторов транскрипции FOX в хромосомной области 16q24.1 *(FOXFI, MTHFSD, FOXC2* и *FOXL1)* были описаны у пациентов с мальформациями, связанными с VACTERL [37].

### Изучение молекулярно-генетических причин развития ВУР у человека

Исследования, проводимые в последнее время, не выявили единственного этиологического гена, ответственного за развитие ВУР, поэтому его моногенная генетическая природа не подтверждена.

В сложившейся мировой практике для анализа заболеваний, для которых чётко не установлена моногенная природа и которые могут быть отнесены к разряду многофакторных, используется два подхода.

Первый подход основан на анализе генов, напрямую вовлечённых в патогенез развития заболевания и выявленных на животных моделях.

Второй подход основан на полногеномных ассоциативных исследованиях (GWAS) и используется для выявления заболевания как в семьях пациентов, так и в группах неродственных индивидов.

Суть ассоциативных исследований заключается в установлении ассоциации между аллелями и генотипами исследуемых генов с развитием заболевания путём определения их частоты в группе больных и контрольной группе.

В случае выявления статистически достоверной ассоциации возможно дальнейшее исследование кандидатного гена либо хромосомной области для поиска мутаций путём секвенирования.

Ниже рассмотрены возможные пути патогенеза ВУР, а также исследования по выявлению ассоциаций ряда полиморфных маркеров с развитием ВУР.

### Путь *RET*

Первым полиморфным маркёром, изученным в 2008 г., была выбрана нуклеотидная замена *Gl*y691*Ser* (SNP rs1799939), выявленная в гене *RET*. Частота этой замены составляла 29% во французско-канадской контрольной популяции и встречалась у 70% пациентов с первичным ВУР. Между тем в другом исследовании, посвящённом этому полиморфному маркёру у 221 неродственного больного и 190 сибсов, 592 контрольных пациентов в ирландской популяции, не было выявлено ассоциации с развитием ВУР.

### *PAX2*

Хотя на животных моделях была доказана ассоциация с синдромом колобомы почек, что позволило предположить, что ген *PAX2* может являться возможным геном ВУР, дальнейшие исследования сцеплённости показали, что ген *PAX2* не связан с первичным ВУР [39].

DOI: http://dx.doi.org/10.18821/1560-9510-2018-22-4-193-198
Обзоры

### *SOX17*

Мутации в гене *SOX1*7, кодирующем транскрипционный фактор, были выявлены у 7 пациентов с ВУР, 4 из которых были родственниками из двух маленьких семей [40].

### ФНО-β

G. Lce-Chen и соавт. [41] сообщили, что полиморфизмы в промоторной области генов калликреина 1 *(KLK1)* и *TGFB1* способствуют прогрессированию склерозирования почек у тайваньских детей с первичным ВУР. Ассоциации с развитием рефлюкса в этой популяции выявлено не было, однако в двух других группах было показано, что полиморфизмы гена *TGFB1* могут являться фактором риска развития ВУР**.**

### Ренин-ангиотензиновая система

### *ACE*

Инсерционно/делеционный полиморфизм *(I/D)* гена *ACE,* кодирующего ангиотензинпревращающий фермент, изучали у 196 пациентов с врождёнными уропатиями (у 67 из них отмечался ВУР), а также в группе контрольных индивидов без урологических мальформаций, при этом не было выявлено различий в распределении аллелей *ins/del* между детьми с наличием или отсутствием урогенитальных мальформаций [42]. Однако в этом исследовании было выявлено статистически достоверное увеличение DD-генотипа в группе детей с уропатией с повреждением почки в сравнении с контрольной группой и детьми с уропатией, но без поражения почек ($p < 0{,}005$); это явление было ещё более выраженным в группе ВУР. Эти данные привели авторов к заключению, что DD-полиморфизм является фактором риска поражения паренхимы почек у пациентов с врождёнными аномалиями мочеполовой системы, что имеет непосредственное отношение к детям с ВУР. Данные находки подтверждаются двумя дополнительными исследованиями, в одном из которых наблюдалась взаимосвязь между D-аллелем гена *ACE* и врождённым уменьшением размера почек с ВУР у пациентов с первичным ВУР и с прогрессированием рефлюкс-нефропатии**.** Однако эти данные не нашли подтверждения в работах A. Yoneda и соавт. [43] и H. Park и соавт. [44].

### *AGTR2*

Ген, кодирующий рецептор AGTR2, согласно проведенным исследованиям был вовлечён в патогенез ВУР. Данные о влиянии полиморфных маркёров в этом гене на развитие ВУР также являются противоречивыми. K. Hohenfellner и соавт. [42] и A. Yoneda и соавт. [44] в своих исследованиях пришли к заключению, что *AGTR2* не участвует в патогенезе первичного ВУР. При этом Rigoli и соавт. показали, что носителями полиморфизма *AGTR2* являются примерно 50% пациентов с ВУР в Италии и сделали вывод, что несоответствия полученных ими данных с результатами ранее проведенных исследований могут объясняться особенностями популяции, включённой в исследование.

### Уроплакины

Еще одной группой генов-кандидатов могут быть гены семейства уроплакинов *UPK3A*. Мутации *UPK3A* недавно были выявлены у некоторых пациентов с аплазией, гипоплазией и дисплазией почек, включая некоторых пациентов с ВУР [45, 46]. Ряд исследователей не выявили признаков значимого вовлечения *UPK3A* при ВУР [47, 48], но указали, что их результаты не исключают влияния на развитие ВУР функционально значимых мутаций в регулирующих областях этого гена [47].

Несмотря на то, что в различных исследованиях выявлено сразу несколько генов, мутации в которых обнаружены у пациентов с ВУР, его моногенная природа не была чётко доказана. При этом ассоциативные исследования показывают, что вклад в развитие ВУР могут вносить одновременно несколько генов-кандидатов с сочетанным влиянием факторов внешней среды. Таким образом, ВУР скорее можно отнести к разряду многофакторных заболеваний.

### Геномные сканирования

Ещё одной стратегией для исследования генетической предрасположенности к многофакторным заболеваниям, в том числе к ВУР, является полногеномное ассоциативное исследование. Этот подход может быть использован для семейных исследований, а также исследований типа случай – контроль.

**Первое полногеномное ассоциативное исследование при ВУР** было описано Feather и соавт. [16]. Их результаты позволили предположить ассоциацию с ВУР в хромосомной области 1p13 в 7 европейских семьях.

Kelly и соавт. [18] выполнили полногеномное исследование среди 609 лиц в 129 ирландских семьях более чем с одним пациентом с ВУР в семье. Применив непараметрический анализ сцеплённости, они обнаружили кандидатный регион 2q37. Кроме того, анализ сцеплённости с различными регионами на хромосомах 2, 3, 4, 10, 13, 16 и 20 был подтверждён исследованиями на меньших выборках пациентов, в том числе в сочетании с прочими мальформациями мочевых путей [49, 50]. В результате исследований был выявлен ещё один хромосомный регион 10q26, содержащий кандидатные гены *PAX2* и *FGFR2*, которые могут быть ассоциированы с ВУР**.**

Исследование ассоциации генов-кандидатов, расположенных в хромосомных регионах 6q24–q25, 16q24.3 и 20pll.280, с развитием хронической болезни почек в исследовании, проведённом Kelly и соавт., показывает, что исследование генетических причин ВУР имеет важное значение в понимании не только патогенеза ВУР, но и лежит в основе понимания патогенеза хронических заболеваний почек и почечной недостаточности в целом.

Результаты другого исследования, проведённого Conte и соавт., которые обследовали 72 пациента с первичным ВУР в 24 семьях, также подтверждают гетерогенность ВУР. Были выявлены несколько локусов на хромосомах 1, 3, 4 и 22,76, показавших ассоциацию с ВУР, хотя только локусы в хромосомной области 3q22.2-23 полностью перекрывались с локусом, описанным Feather и соавт.

Эти три полногеномных исследования, проведённых Feather, Kelly и Conte, были выполнены с использованием аутосомно-доминантной модели наследования [18]. В дальнейшем доминантная и рецессивная модели использовались для анализа 72 пациентов с ВУР в 12 семьях в исследовании Weng и соавт.

H. Cordell и соавт. [38] опубликовали исследование, в котором анализ сцепления был проведен у 661 пациента с ВУР в 320 семьях в Словении и Великобритании. В дополнительном исследовании, выполненном на той же выборке, ассоциация с выбранными генами-кандидатами и *AGTR2, HNF1B, PAX2, RET, R0B02* и *UPK3A57* не была доказана. Несмотря на многочисленные исследования, единого генетического локуса, ассоциированного с ВУР, в популяции выявлено не было [18].

DOI: http://dx.doi.org/10.18821/1560-9510-2018-22-4-193-198
Reviews

## Заключение

Результаты полногеномных ассоциативных исследований указывают на малое количество хромосомных регионов, достоверно связанных с ВУР. Также к настоящему времени ни одно из исследований ВУР не выявило этиологического гена, роль которого в патогенезе ВУР была ранее доказана на моделях с трансгенными мышами.

В полномасштабных исследованиях ассоциация отдельных генов-кандидатов была показана лишь для малой доли случаев ВУР. Такие результаты могут быть объяснены различными критериями оценки, применяемыми в исследованиях, различными генетическими подходами, а также популяционными различиями в частоте встречаемости отдельных полиморфных вариантов, а также влиянием факторов окружающей среды**.**

Повышение количества исследовательских групп, изучающих ВУР, обмен полученными данными, а также использование новых геномных технологий могут значительно помочь в выявлении кандидатных геномных регионов, ассоциированных с ВУР [51–55]. Особое внимание следует уделить отбору пациентов для исследования. Для получения статистически достоверных данных в дальнейших исследованиях необходимо чётко охарактеризовывать пациентов, включённых в исследования по различным критериям, таким как тяжесть и особенности течения ВУР, пол, возраст, раса.

Имеющееся и постоянно растущее количество работ показывает, что в патогенезе ВУР участвуют многочисленные гены. Геномные ассоциативные исследования групп пациентов с сочетанной патологией, включающей ВУР и хроническую болезнь почек, необходимы для более глубокого понимания патогенеза ВУР, поскольку в целом ряде таких исследований, включающих пациентов с ВУР и пациентов с хронической болезнью почек, были выявлены определённые генетические корреляции.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Финансирование.** Исследование не имело спонсорской поддержки.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Cooper, C. S. Diagnosis and management of vesicoureteral reflux in children. *Nat. Rev. Urol.* 2009*;* 6: 481-9 .
2. Nagler, E. V. T., Williams, G., Hodson, E. M. & Craig, J. C. Interventions for primary vesicoureteric reflux. Cochrane Database of Systematic Reviews, Issue 6. Art. No.: CD001532. doi:10.1002/14651858.CD001532.pub4 (2011).
3. Mohanan, N., Colhoun, E. & Puri, P. Renal parenchymal damage in intermediate and high grade infantile vesicoureteral reflux. *J. Urol.* 2008; 180:1635-8 .
4. Nakai, H. *et al.* Clinical characteristics of primary vesicoureteral reflux in infants: multicenter retrospective study in Japan. *J. Uro.* 2003*;* 169: 309-12 .
5. Farhat, W. *et al.* The natural history of neonatal vesicoureteral reflux associated with antenatal hydronephrosis. *J. Urol.* 2000*;* 164: 1057-60 .
6. Marra, G. *et al.* Sever.e vesicoureteral reflux and chronic renal failure: a condition peculiar to male gender? Data from the ItalKid Project. *J. Pediatr.* 2004; 144: 677-81 .
7. Peters, C. & Rushton, H. G. Vesicoureteral reflux associated renal damage: congenital reflux nephropathy and acquired renal scarring. *J. Urol.* 2010; 184: 265-73 .
8. Swerkersson, S., Jodal, U., Sixt, R., Stokland, E. & Hansson, S. Relationship among vesicoureteral reflux, urinary tract infection and renal damage in children. *J. Urol.* 2007; 178: 647-51 .
9. Lashley, D. B., Barry, J. M., Demattos, A. M., Lande, M. B. & Mowry, J. A. Kidney transplantation in children: a single center experience. *J. Urol.* 1999; 161: 1920-5.
10. Noe, H. N. The long-term results of prospective sibling reflux screening. *J. Urol.*199;. 148: 1739-42.
11. Pirker, M. E., Colhoun, E. & Puri, P. Renal scarring in familial vesicoureteral reflux: is prevention possible? *J. Urol.* 2006;**176:** 1842-6).
12. Noe, H. N., Wyatt, R. J., Peeden, J. N. Jr & Rivas, M. L. The transmission of vesicoureteral reflux from parent to child. *J. Urol.* 1992; 148: 1869-71).
13. Godley, M. L. *et al.* The relationship between early renal status, and the resolution of vesicoureteric reflux and bladder function at 16 months. *BJU Int.* 2001; 87: 457-62 .
14. Chapman, C. J., Bailey, R. R., Janus, E. D., Abbott, G. D. & Lynn, K. L. Vesicoureteric reflux: segregation analysis. *Am. J. Med. Genet.* 1985; 20: 577-84 .
15. Eccles, M. R., Bailey, R. R., Abbott, G. D. & Sullivan, M. J. Unravelling the genetics of vesicoureteric reflux: a common familial disorder. *Hum. Mol. Genet.*1996*;* 5(1): 1425-9.
16. Pasch, A., Hoefele, J., Grimminger, H., Hacker, H. W. & Hildebrandt, F. Multiple urinary tract malformations with likely recessive inheritance in a large Somalian kindred. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2004; 19: 3172-5 .
17. Murer, L., Benetti, E. & Artifoni, L. Embryology and genetics of primary vesico-ureteric reflux and associated renal dysplasia. *Pediatr. Nephrol.* 2007; 22: 788-97 .
18. Murawski, I. J., Myburgh, D. B., Favor, J. & Gupta, I. R. Vesicoureteric reflux and urinary tract development in the Pax2 1Neu+/- mouse. *Am. J. Physiol. Renal Physiol.* 2007; 293: F1736-F45 .
19. Schimmenti, L. A. & Eccles, M. R. Renal coloboma syndrome in *Gene Reviews* (eds Pagon, R. A., Bird, T. D., Dolan, C. R. & Stephens, K.) (University of Washington, Seattle, 2007).
20. Chang, E. H. *et al.* Branchio-oto-renal syndrome: the mutation spectrum in EYA1 and its phenotypic consequences. *Hum. Mutat.* 23, 582-589 (2004).
21. Barakat, A. Y., D, Albora, J. B., Martin, M. M. & Jose, P. A. Familial nephrosis, nerve deafness, and hypoparathyroidism. *J. Pediatr.* 1977; 91: 61-4 .
22. Lichtner, P. *et al.* An HDR (hypoparathyroidism, deafness, renal dysplasia) syndrome locus maps distal to the DiGeorge syndrome region on 10p13/14. *J. Med. Genet.*2000*;* 37: 33-7 .
23. Fukami, M. *et al.* GATA3 abnormalities in six patients with HDR syndrome. *Endocr. J.* 2011; 58: 117-21 .
24. Pallais, J. C., Au, M., Pitteloud, N., Seminara, S. & Crowley, W. F. Kallmann Syndrome. In *Gene Reviews* (eds Pagon, R. A., Bird, T. D., Dolan, C. R. & Stephens, K.) (University of Washington, Seattle, 2007).
25. Duke, V., Quinton, R., Gordon, I., Bouloux, P. M. & Woolf, A. S. Proteinuria, hypertension and chronic renal failure in X-linked Kallmann, s syndrome, a defined genetic cause of solitary functioning kidney. *Nephrol. Dial. Transplant.* 1998; 13: 1998-2003 .
26. Innis, J. W. Hand-foot-genital syndrome. In *Gene Reviews* (eds Pagon, R. A., Bird, T. D., Dolan, C. R. & Stephens, K.) (Seattle, WA, 2006).
27. Mortlock, D. P. & Innis, J. W. Mutation of HOXA13 in hand-foot-genital syndrome. *Nat. Genet.*1997*;* 15: 179-80.
28. Kohlhase, J. Townes-Brocks syndrome. In *Gene Reviews* (eds Pagon, R. A., Bird, T. D., Dolan, C. R. & Stephens, K.) (University of Washington, Seattle, 2007).
29. Daly, S. B. *et al.* Mutations in HPSE2 cause urofacial syndrome. *Am. J. Hum. Genet.* 2010; 86: 963-9 .
30. Pang, J. *et al.* Loss-of-function mutations in HPSE2 cause the autosomal recessive urofacial syndrome. *Am. J. Hum. Genet.*2010*;* 86: 957-62 .
31. Deardorff, M. A., Clark, D. M. & Krantz, I. D. *Cornelia de Lange syndrome*. In *Gene Reviews* (eds Pagon, R. A., Bird, T. D., Dolan, C. R. & Stephens, K.) (University of Washington, Seattle, 2005).
32. Hains, D. S. *et al.* High incidence of vesicoureteral reflux in mice with Fgfr2 deletion in kidney mesenchyma. *J. Urol.* 2010; 183: 2077-84 .
33. Savoia, A. & Balduini, C. L. MYH9-related disorders. In *Gene Reviews* (eds Pagon, R. A., Bird, T. D., Dolan, C. R. & Stephens, K.) (University of Washington, Seattle, 2008).
34. Kolon, T. F., Gray, C. L., Sutherland, R. W., Roth, D. R. & Gonzales, E. T. Jr. Upper urinary tract manifestations of the VACTERL association. *J. Urol.* 2000; 163: 1949-51 .
35. Felix, J. F., Tibboel, D. & de Klein, A. Chromosomal anomalies in the etiology of oesophageal atresia and tracheo-oesophageal fistula. *Eur. J. Med. Genet.* 2007; 50: 163-75 .

DOI: http://dx.doi.org/10.18821/1560-9510-2018-22-4-193-198
Обзоры

36. Scott, D. A. *Esophageal atresia/ tracheoesophageal fistula overview*. In *Gene Reviews* (eds Pagon, R. A., Bird, T. D., Dolan, C. R. & Stephens, K.) (University of Washington, Seattle, 2009).
37. Stankiewicz, P. *et al.* Genomic and genic deletions of the FOX gene cluster on 16q24.1 and inactivating mutations of FOXF1 cause alveolar capillary dysplasia and other malformations. *Am. J. Hum. Genet.*2009*;* 84: 780-91 .
38. Cordell, H. J. *et al.* Whole-genome linkage and association scan in primary, nonsyndromic vesicoureteric reflux. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2010; 21: 113-23 .
39. Choi, K. L., McNoe, L. A., French, M. C., Guilford, P. J. & Eccles, M. R. Absence of PAX2 gene mutations in patients with primary familial vesicoureteric reflux. *J. Med. Genet.* (1998; 35: 338-39).
40. Gimelli, S. *et al.* Mutations in SOX17 are associated with congenital anomalies of the kidney and the urinary tract. *Hum. Mutat.*2010*;* 31: 1352-9 .
41. Lee-Chen, G. J. *et al.* Significance of the tissue kallikrein promoter and transforming growth factor-beta1 polymorphisms with renal progression in children with vesicoureteral reflux. *Kidney Int.* 2004; 65: 1467-72.
42. Hohenfellner, K. *et al.* ACE I/D gene polymorphism predicts renal damage in congenital uropathies. *Pediatr. Nephrol.* 1999; 13: 514-8.
43. Park, H. W. *et al.* Association of angiotensin I converting enzyme gene polymorphism with reflux nephropathy in children. *Nephron*. 2000*;* 86: 52-5.
44. Yoneda, A., Cascio, S., Green, A., Barton, D. & Puri, P. Angiotensin II type 2 receptor gene is not responsible for familial vesicoureteral reflux. *J. Urol.* 2002; 168: 1138-41.
45. Jenkins, D. *et al. De novo* uroplakin IIIa heterozygous mutations cause human renal adysplasia leading to severe kidney failure. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2005; 16: 2141-49 .
46. Schonfelder, E. M. *et al.* Mutations in uroplakin IIIA are a rare cause of renal hypodysplasia in humans. *Am. J. Kidney Dis.* 2006; 47: 1004-12 .
47. Giltay, J. C., van de Meerakker, J., van Amstel, H. K. & de Jong, T. P. No pathogenic mutations in the uroplakin III gene of 25 patients with primary vesicoureteral reflux. *J. Urol.* 2004; 171: 931-2 .
48. Jiang, S. *et al.* Lack of major involvement of human uroplakin genes in vesicoureteral reflux: implications for disease heterogeneity. *Kidney Int.* 2004; 66: 10-9 .
49. Briggs, C. E. *et al.* A genome scan in affected sib-pairs with familial vesicoureteral reflux identifies a locus on chromosome 5. *Eur. J. Hum. Genet.* 2001; 18: 245-50 .
50. Casas, K. A. *et al.* Chromosome 2q terminal deletion: report of 6 new patients and review of phenotype-breakpoint correlations in 66 individuals. *Am. J. Med. Genet. A* 2004; 130A: 331-9 .
51. G.C. Congenital anomalies of the kidney and urinary tract (CAKUT): a current review of cell signaling processes in ureteral development. *J. Pediatr. Urol.* 2006*;* 2: 2-9 .
52. Nothnagel, M., Ellinghaus, D., Schreiber, S., Krawczak, M. & Franke, A. A comprehensive evaluation of SNP genotype imputation. *Hum. Genet.* 2009; 125: 163-71 .
53. Perry, J. R. *et al.* Interrogating type 2 diabetes genome-wide association data using a biological pathway-based approach. *Diabetes*. 2009; 58: 1463-7 .
54. Subramanian, A., Kuehn, H., Gould, J., Tamayo, P. & Mesirov, J. P. GSEA-P: a desktop application for gene set enrichment analysis. *Bioinformatics.* 2007; 2: 3251-3 .
55. Subramanian, A. *et al.* Gene set enrichment analysis: a knowledge-based approach for interpreting genome-wide expression profiles. *Proc. Natl Acad. Sci. USA* 2005; 102: 15545-50 .
56. Wang, K., Li, M. & Bucan, M. Pathway-based approaches for analysis of genomewide association studies. *Am. J. Hum. Genet.* 2007; 81: 1278-83.

Поступила 27.11.17
Принята в печать 22.01.18