

© Я.Ф.Зверев, В.М.Брюханов, В.В.Лампатов, 2004
УДК [616+616-008.6]-02:616.61:541.135

Я.Ф.Зверев, В.М.Брюханов, В.В.Лампатов

ЗАБОЛЕВАНИЯ И СИНДРОМЫ, ОБУСЛОВЛЕННЫЕ ГЕНЕТИЧЕСКИМИ НАРУШЕНИЯМИ ПОЧЕЧНОГО ТРАНСПОРТА ЭЛЕКТРОЛИТОВ

Ya.F.Zverev, V.M.Bryukhanov, V.V.Lampatov

DISEASES AND SYNDROMES RESULTING FROM GENETIC IMPAIRMENTS OF THE RENAL TRANSPORT OF ELECTROLYTES

Кафедра фармакологии Алтайского медицинского университета, Барнаул, Россия

Ключевые слова: ионы, почечный транспорт, нарушения.

Key words: ions, renal transport, disturbances.

Трудно переоценить роль ионных каналов в обеспечении жизнедеятельности как возбудимых, так и невозбудимых тканей. Благодаря достижениям молекулярной биологии за последние 15–20 лет клонировано большое количество генов, кодирующих различные транспортеры и каналы, установлены топология, биофизические свойства, возможности регуляции последних. Параллельно появились сведения и о болезнях, возникающих при нарушениях этого кодирования. Сегодня идентифицировано более 10 генов ионных каналов, мутации которых вызывают наследственные заболевания человека, и количество этих заболеваний быстро растет [1–3]. Некоторым синдромам и болезням, развивающимся в результате генетических нарушений ионных транспортеров и каналов в дистальном нефроне, и посвящена эта работа.

СИНДРОМ БАРТТЕРА

В 1962 году F.C.Bartter с коллегами [4] опубликовал свою историческую работу, открывшую целую группу наследственных тубулопатий, получивших название «Синдром Барттера» (СБ). У двоих пациентов, описанных авторами, был выявлен гипокалиемический алкалоз, гиперальдостеронизм на фоне нормального АД, сниженный прессорный ответ на инфузию ангиотензина II (АП) и гиперплазия юкстагломерулярного аппарата почек (ЮГА). Впоследствии было опубликовано множество работ, посвященных состоянию, сопровождающимся метаболическим алкалозом, с различными клиническими и лабораторными признаками, что существенно запутало проблему клинической идентификации [5, 6]. Несмотря на это, вскоре появилась первая клиническая классифика-

ция этих наследственных аутосомных рецессивных тубулопатий, которая с небольшими модификациями используется и сегодня. Согласно этой классификации синдром Барттера подразделяется на следующие подгруппы:

1. Антенатальный СБ (Гиперпростагландин E_2 -синдром).
2. Классический СБ.
3. Синдром Гительмана.
4. Псевдо-Барттеровский синдром.

Уже сама классификация, позволяющая хоть как-то подразделить СБ, указывает на полиэтиологичность этого заболевания. Однако потребовалось достаточно длительное время и значительные усилия, чтобы подтвердить это.

Антенатальный синдром Барттера (АСБ)

Диагноз этого заболевания может быть поставлен еще в период внутриутробного развития. Пожалуй, самым характерным его признаком является полигидроамниоз, возникающий в период между 24 и 36 неделями беременности, которая, как правило, завершается преждевременными родами. Недоношенные новорожденные дети быстро теряют в весе, страдают сонливостью и плохим аппетитом, неспособны нормально расти и развиваться и без адекватного лечения погибают в течение нескольких дней в результате дегидратации и тяжелых электролитных нарушений. Лабораторные исследования уже на первой неделе жизни показывают наличие метаболического алкалоза в сочетании с гипокалиемией. Моча имеет низкий удельный вес и содержит большие количества Na^+ , Cl^- и Ca^{2+} , а затем и K^+ . Гиперкальциурия часто служит причиной нефрокальциноза. Как в крови, так и в моче фиксируется высокий уровень

простагландинов, главным образом – ПГЕ₂. В крови определяется большая активность ренина и высокий уровень альдостерона. Некоторые исследователи отмечают ряд характерных внешних признаков: выступающий лоб, большие глаза, оттопыренные уши, опущенные углы рта, возможное косоглазие [6].

Классический синдром Барттера (КСБ)

Заболевание проявляется в раннем детском возрасте в виде задержки роста и развития. Отмечаются полиурия, полидипсия, рвота, запор, тенденция к дегидратации. Как и при АСБ, характерный признак – гипокалиемический метаболический алкалоз. Содержание Ca^{2+} в моче обычно в пределах нормы или слегка повышено, нефрокальциноз, как правило, не развивается. Способность концентрировать мочу не нарушена.

Синдром Гительмана (СГ)

В 1966 году H.J.Gitelman с соавторами описал троих пациентов с мышечной слабостью, обусловленной дефицитом K^+ и хроническим дерматитом (атрибут дефицита Mg^{2+}) вследствие потерь указанных ионов с мочой [7]. Как и в случаях АСБ и КСБ, заболевание протекало на фоне гиперальдостеронизма и гиперренинемии. Описанная тубулопатия, получившая наименование «Синдром Гительмана», включала явные признаки сходства с синдромом Барттера (гипокалиемический метаболический алкалоз, гиперальдостеронизм, гиперренинемия, проявления дегидратации), что позволяет многим специалистам до сих пор считать СГ вариантом СБ. Однако между двумя этими синдромами имеются и существенные различия. СГ проявляется начиная приблизительно с 6-летнего возраста или гораздо позднее и имеет более доброкачественное течение. Ведущие клинические симптомы – утомляемость, мышечная слабость, эпизоды возвратной тетании. Основные лабораторные различия, которым не было уделено в свое время достаточного внимания, включают резкую гипомагниемию (плазменный $\text{Mg}^{2+} < 0,5$ мэкв/л при норме $> 3,5$) и гипокальциурию (выделение Ca^{2+} с мочой < 2 мг/кг/день при норме 2-7).

Псевдо-Барттеровский синдром (ПБС)

Сюда следует отнести состояния, характеризующиеся определенными чертами сходств с СБ, главная из которых – гипокалиемический метаболический алкалоз. При этом патологии со стороны почечных канальцев, что обязательно сопровождает СБ, не выявляется. Признаки ПБС выявляются при муковисцидозе, скрываемом длительном приеме диуретиков, хроническом применении хлордефицитной диеты, булимии, периодически возни-

кающей рвоте, злоупотреблении слабительными. Естественно, что для лечения ПБС достаточно, как правило, устранения первопричины заболевания без каких-либо специальных мероприятий.

Вскоре после внесения синдрома Барттера в международную классификацию стало очевидным, что состояние, развивающееся при СБ, весьма напоминает хроническое воздействие на организм некоторых диуретиков [8]. При этом применение петлевых диуретиков типа фуросемида дает картину, сходную с симптоматикой АСБ и КСБ, а использование тиазидовых мочегонных препаратов типа гидрохлортиазида имитирует синдром Гительмана. Этот факт заставил предположить, что первопричину данных заболеваний следует искать в нарушениях функционирования почечных канальцев, причем совершенно определенных отделов: толстого восходящего колена петли Генле (ТВПГ – место действия петлевых диуретиков) и дистальных извитых канальцев (ДИК – точка приложения тиазидов). Неудивительно поэтому, что в основе изучения патогенеза СБ в 1975-1985 гг. лежали клиренсные исследования.

Эксперименты на фоне гипотонической водной нагрузки показали, что у пациентов с СБ происходит уменьшение образования осмотически свободной воды CH_2O в процессе доставки клубочкового фильтрата к дистальным отделам нефрона. Это указывает на наличие дефицита реабсорбции ионов в просвете дистальных канальцев почек [6, 9–11]. В дальнейшем определение локализации дефекта дистальной реабсорбции производили в клиренсных опытах, в которых на фоне максимального водного диуреза вводили диуретик фуросемид. Так как реабсорбция жидкости и образование свободной воды в петле Генле (ПГ) полностью (или почти полностью) подавляются этим препаратом, истинное образование воды в этих опытах зависело исключительно от реабсорбции жидкости в более дистальных местах: в дистальных извитых, соединительных и собирательных канальцах. Ряд пациентов с гипокальциурией в этих условиях показали сниженную величину CH_2O , хотя величина реабсорбции в ПГ не отличалась от показателей контрольной группы лиц. Это позволило сделать вывод, что дефект реабсорбции при СБ локализован ниже петли Генле. Сегодня, ретроспективно оценивая ситуацию, ясно, что в описанных опытах исследователи имели дело с пациентами, страдавшими синдромом Гительмана, а эксперименты с фуросемидом позволили определить дефекты канальцевой реабсорбции, локализованные в ДИК [6]. Введение же фуросемида пациентам с гиперкальциурическим гипокалиемическим метаболическим

алкалозом обнаруживало четкое нарушение реабсорбции жидкости в местах, чувствительных к фуросемиду, т.е. – в ПГ, что позволило идентифицировать заболевание как тяжелую форму СБ [12]. Соответственно, у больных с СГ экскреция Na^+ и Cl^- в ответ на введение тиазидовых диуретиков, действующих в ДИК, не изменялась, что указывает на локализацию дефекта реабсорбции в дистальных извитых канальцах [13–15].

В общем, клиренсные исследования сыграли положительную роль, поскольку, во-первых, показали, что первичные дефекты при СБ следует искать в дистальных отделах почечных канальцев и, во-вторых, что, по всей вероятности, эти дефекты не гомологичны, и следует говорить о нарушениях реабсорбции или на уровне ПГ или ниже – на уровне ДИК. Кроме того, выяснилось, что диуретики, ингибирующие почечный транспорт электролитов в различных отделах дистального нефрона, могут служить неплохим диагностическим инструментом при различных формах синдрома Барттера [15–18].

Прежде чем перейти к описанию канальцевых дефектов с позиций современной молекулярной биологии, следует вкратце осветить вопрос о том, как сегодня видятся механизмы ионного транспорта в толстом восходящем отделе петли Генле и в дистальных извитых канальцах, что имеет важное значение в решении стоящей перед нами задачи.

В ТВПГ происходит всасывание около 20% профильтровавшихся Na^+ и K^+ . Этот процесс осуществляется с помощью электронейтрального $\text{Na}^+-\text{K}^+-2\text{Cl}^-$ котранспортера (NKCC_2), локализованного на апикальной мембране. Движущей силой этого транспорта является снижение внутриклеточной концентрации Na^+ и Cl^- , обеспечиваемое на базолатеральной мембране Na^+, K^+ -насосом и Cl^- -насосом ClC-Kb . Существует, однако, еще один важный механизм, обеспечивающий эффективную работу $\text{Na}^+-\text{K}^+-2\text{Cl}^-$ симпорта. Дело в том, что 20% от профильтровавшегося K^+ (5 мэкв/л), естественно, не могут обеспечить адекватную реабсорбцию Na^+ (140 мэкв/л). Для осуществления этой цели часть внутриклеточного K^+ возвращается в просвет канальца с помощью апикальных калиевых ROMK-каналов (Renal outer medulla K^+ channels). Функционирование этих каналов контролируется внутриклеточным содержанием Ca^{2+} и АТФ. Таким образом, так называемый «рециклинг» калия позволяет полностью загрузить $\text{Na}^+-\text{K}^+-2\text{Cl}^-$ котранспортер. Входящий ток Cl^- (посредством $\text{Na}^+-\text{K}^+-2\text{Cl}^-$ симпорта) и выходящий ток K^+ (через ROMK-каналы) обеспечивают положительный электрический потенциал просвета канальца, что, в свою очередь, создает условия для парацеллю-

лярного движения ионов Ca^{2+} и Mg^{2+} . Интересно, что открытые недавно базолатеральные кальций-чувствительные рецепторы (CaSR) ингибируют апикальные ROMK-каналы, что ведет к ослаблению реабсорбции NaCl и вторично, через уменьшение интралюминального положительного потенциала, обуславливает увеличение экскреции Ca^{2+} и Mg^{2+} [19].

В дистальных извитых канальцах реабсорбция Na^+ и Cl^- осуществляется с помощью апикального Na^+-Cl^- котранспортера (NCCT), осуществляющего перенос около 7% профильтровавшегося Na^+ . Условием функционирования этого симпорта является базолатеральный Na^+ , K^+ -насос и пока еще не идентифицированная хлорная помпа на этой же мембране. Ca^{2+} и Mg^{2+} в этом отделе нефрона, по-видимому, поступают в клетку через апикальные потенциал-активируемые Ca^{2+} - и Mg^{2+} -каналы, а выходят из нее, вероятно, посредством базолатеральных $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$ и $\text{Na}^+/\text{Mg}^{2+}$ -обменников. При этом апикальный Mg^{2+} -канал и базолатеральный $\text{Na}^+/\text{Mg}^{2+}$ -обменник пока не идентифицированы и являются предполагаемыми [20].

Патогенез синдрома Барттера

Несмотря на 40-летнюю историю заболевания и многочисленные попытки разгадать его этиологию и патогенез, лишь начиная со второй половины 90-х годов XX века, благодаря революционным открытиям молекулярной биологии, достигнуты серьезные успехи в решении этой задачи. Главное достижение заключается в установлении молекулярной структуры основных переносчиков, обеспечивающих транспорт электролитов в дистальных отделах нефрона, идентификация кодирующих их генов и выявление генетических нарушений этих механизмов, приводящих к развитию тех или иных заболеваний. Сегодня установлено 5 генов, мутации которых приводят к возникновению различных форм СБ [21–24].

Патогенез АСБ

В основе этого, как выяснилось, гетерогенного заболевания лежит несколько причин. Главные из них – генетические нарушения $\text{Na}^+-\text{K}^+-2\text{Cl}^-$ котранспорта и K^+ -каналов ROMK. Локус гена SLC12A_1 , ответственного за $\text{Na}^+-\text{K}^+-2\text{Cl}^-$ симпорт, был идентифицирован в 1996 году на хромосоме 15q 15-21 [25]. Ген кодирует синтез полипептида, состоящего из 1099 остатков аминокислот и содержащий 3 больших структурных элемента: два гидрофильных (амино- и карбокситерминальные домены) и гидрофобный регион в средней части протеина, включающий 12 трансмембранных доменов. На сегодняшний день идентифицировано 6 гомозиготных мутаций гена, кодирующего буметанид (фу-

росемид)-чувствительный NKCC_2 [26]. Неудивительно, что возникающая в результате этих мутаций картина очень напоминает биохимические изменения, характерные для хронического применения петлевых диуретиков типа фуросемида или буметанида.

Кроме вышеуказанных генетических повреждений, АСБ может стать результатом мутаций гена, кодирующего калиевые ROMK-каналы. Это приводит к недостатку рециркулирующего K^+ , способного «эффективно загрузить» $\text{Na}^+\text{-K}^+\text{-2Cl}^-$ котранспорт, а значит – к значительному ослаблению реабсорбции в ТВПГ. Ген KCNJ_1 , кодирующий ROMK-каналы, картирован на хромосоме 11q 24-25. В состав канала входят две гидрофильные аминокислотные и карбокситерминали и два гидрофобных трансмембранных сегмента M_1 и M_2 , расположенных по бокам петлевого домена, образующего пору [27]. Воротные свойства канала в значительной степени определяются чувствительностью к цитозольному pH и регулируются АТФ. При этом pH-сенсорный элемент локализован на NH_2 -терминали и служит для установления пределов pH-чувствительности [28]. M_2 регуляторный регион содержит ряд мест фосфорилирования, что обеспечивает регуляцию канала с помощью протеинкиназ A и C [27, 29]. Сегодня идентифицирован ряд различных мутаций этих K^+ -каналов, которые могут обусловить аномалии фосфорилирования, открывания канала, протеолитическую деградацию и/или нарушение трафика протеина к мембране [30–34]. Так, из 20 мутантных ROMK-каналов, внесенных в ооциты *Xenopus* или почечную клеточную линию человека, 14 не достигали клеточной поверхности, демонстрируя нарушенный мембранный трафик, и лишь 6 каналов «спасались» благодаря высокому уровню экспрессии [35]. В последние годы экспериментальные модели генетически поврежденных ROMK-каналов удалось воспроизвести у животных [36].

Как бы там ни было, сегодня ясно, что клинически идентичные проявления антенатального синдрома Барттера имеют генетически гетерогенную природу и могут возникать в результате мутаций, затрагивающих как $\text{Na}^+\text{-K}^+\text{-2Cl}^-$ котранспортер, так и K^+ -каналы ROMK. В любом случае это приводит к тяжелым нарушениям реабсорбции в ТВПГ. Увеличение доставки NaCl в более дистальные сегменты нефрона является причиной последующего солевого истощения, сокращения объема внеклеточной жидкости, стимуляции оси РААС и развития гипокалиемического метаболического алкалоза. Важнейшим (если не центральным) звеном патогенеза АСБ является то, что гипокалие-

мия, хроническое сокращение объема и создание высокой плазменной концентрации ангиотензина, калликреина, кининов и вазопрессина стимулируют как системную, так и почечную продукцию ПГЕ_2 [37, 38]. Так что стимуляция образования ПГЕ_2 , которая особенно значительна при АСБ, является вторичной по отношению к дефекту, лежащему в основе нарушения транспорта электролитов в ТВПГ. Повышенный же уровень ПГЕ_2 , в свою очередь, отягощает последствия первичного дефекта, стимулирует активность оси РААС, специфически ингибирует активность ROMK-каналов. Все это способствует формированию порочного круга, разорвать который бывает не просто [5, 29]. Попутно подчеркнем, что гиперпродукция ПГЕ_2 препятствует росту АД у пациентов с СБ, несмотря на повышение активности РААС (гиперренинемия, гиперальдостеронемия). Имеются также сведения об увеличении при этом заболевании продукции синтазы оксида азота и самого NO, известного вазодилатора [41, 42].

Отметим, наконец, еще один выявленный недавно механизм, способствующий развитию АСБ. Этот механизм обусловлен возникновением активирующих мутаций генов, кодирующих упомянутые выше кальций-чувствительные рецепторы CaSR . Эти мутации инициируют ингибирование ROMK-каналов и как следствие – нарушение реабсорбции NaCl в ТВПГ с развитием фенотипа синдрома Барттера [21, 39, 40].

Важно отметить, что при АСБ нарушения потоков Cl^- из просвета канальца в клетку и K^+ – в противоположном направлении резко снижают положительный электрический заряд в просвете канальца, обеспечивающий парацеллюлярный транспорт ионов Ca^{2+} и Mg^{2+} из просвета в интерстиций и далее – в кровь. Это приводит к подавлению реабсорбции Ca^{2+} и развитию гиперкальциурии, что чревато нефрокальцинозом [20, 29, 43]. Тот факт, что гипомагниемия при этом развивается далеко не всегда, объясняется, по-видимому тем, что повышенное поступление Mg^{2+} в нижележащие отделы канальцев стимулирует реабсорбцию этого иона в дистальных извитых канальцах. Кроме того, имеются сведения, что возникающий при АСБ избыток альдостерона стимулирует здесь реабсорбцию Mg^{2+} [37, 38].

Патогенез КСБ

Биохимические изменения, характерные для классического синдрома Барттера, указывают на то, что первичным дефектом является нарушение базолатеральной реабсорбции Cl^- в восходящем отделе петли Генле. Как уже упоминалось, этот процесс осуществляется с помощью Cl^- -канала

CLC-Kb. Этот канал относится к семейству CLC, открытому в 1990 году [44], и включает 9 членов, 8 из которых экспрессированы в почке человека и дефекты которых определяют развитие ряда почечных заболеваний. Вообще же все Cl^- -каналы семейства CLC отличаются высокой гомологичностью и обеспечивают в дистальном нефроне реабсорбцию более 30% профильтровавшегося хлора [45–48]. Многообразие функций этих хлорных каналов распространяется на широкий круг физиологических процессов от ионного гомеостаза до регуляции клеточного объема, от обеспечения трансэпителиального транспорта хлора до электрической возбудимости клеток [49]. Почечные хлорные каналы человека CLC-Kb кодируются геном CLCNKB, картированным на хромосоме 1p36, и представляют собой белковую пору в мембране, которая позволяет пассивно диффундировать отрицательно заряженным ионам вдоль электрического градиента. Эти каналы могут проводить и другие ионы (I^- или NO^-) даже лучше, чем Cl^- , а хлорными называются в связи с наибольшим распространением хлора в сравнении с другими анионами. Воротные свойства хлорных каналов семейства CLC зависят от трансмембранного потенциала, клеточного набухания, связывания сигнальных молекул, фосфорилирования внутриклеточных остатков с помощью протеинкиназ, связывания или гидролиза АТФ [49].

Важно также отметить наличие выявленного недавно небольшого регуляторного протеина бартина (barttin), который, соединяясь с белком хлорного канала, выполняет, по сути дела, функцию его дополнительной β -субъединицы, а образующийся в результате этого гетеромер обеспечивает трансэпителиальный перенос Cl^- в почке и внутреннем ухе [49–51]. По-видимому, роль бартина заключается в основном в обеспечении трафика молекул хлорных каналов к плазматической мембране [21].

Сегодня установлено, что мутации гена хлорного канала CLC-Kb обуславливают развитие классического варианта СБ. Дефекты канала вызывают значительные нарушения трансэпителиального транспорта NaCl и обеспечивают развитие дегидратации и гипокалиемического метаболического алкалоза, столь характерного для КСБ [52–54]. Причем эти мутации иногда могут обуславливать клиническую картину, характерную не только для КСБ, но и накладывающуюся на фенотип АСБ и СГ, что порой создает проблемы диагностического плана [55].

В последнее время появились сведения относительно мутаций гена, кодирующего вышеупомянутый протеин бартин. Это приводит к развитию

СБ, сочетающегося с сенсорнейрональной глухотой (BSND), что не удивительно, учитывая локализацию комплексного протеина CLC-Kb+бартина в зоне сосудистой полоски внутреннего уха и в вестибулярном аппарате. По-видимому, инициированное этим заболевание сегодня следует рассматривать как новый вариант СБ [56–59].

Патогенез СГ

С момента первого описания синдрома Гительмана [7] длительное время шла дискуссия, которая периодически возобновляется до сих пор: является ли это заболевание полностью автономным или все же представляет собой подтип синдрома Барттера. Не ставя своей целью (и не усматривая в этом необходимость) определенно ответить на этот вопрос, отметим, что, как это часто бывает, обе стороны располагают весомыми аргументами.

Биохимические нарушения, выявляющиеся при СГ, очень напоминают картину, характерную для длительного приема тиазидовых диуретиков, что не могло не обратить на себя внимание исследователей и заставило провести соответствующие патофизиологические параллели [60]. Ген SLC12A_3 , кодирующий NCCT, картирован на хромосоме 16q13. Образующийся гликопротеин состоит из остатков 1021 аминокислоты и имеет три больших составляющих: два гидрофильных аминокислотных домена и гидрофобный участок, включающий 12 трансмембранных доменов. Выявлено два места гликозилирования этого транспортного протеина [61].

Сегодня не вызывает сомнений, что именно мутации гена, кодирующего NCCT, и вызывают синдром Гительмана. Идентифицировано более 100 таких мутаций, обуславливающих потерю функции NCCT, причем большинство из них локализовано в карбокситерминальном регионе [62–70]. В принципе, мутации, ведущие к СГ, могут вызывать следующие дефекты образующегося транспортного протеина: 1) нарушать синтез протеина; 2) нарушать трафик образовавшегося протеина; 3) нарушать внедрение протеина в плазматическую мембрану; 4) нарушать активность транспортера; 5) ускорять удаление протеина из клетки или его деградацию; 6) изменять функциональную регуляцию образовавшегося протеина [71]. Выяснено, что мутации гена SLC12A_3 можно разделить на два класса. Преобладание мутаций того или иного класса определяет в конечном счете выраженность клинических проявлений СГ.

Первый класс мутаций характеризуется тем, что мутантные протеины при внесении в экспрессионную систему ооцитов *Xenopus* не проявляют

признаков тиазид-чувствительного накопления ^{22}Na , т.е. являются практически нефункциональными. По сути дела, они не доходят до плазматической мембраны. Деградация мутантных транспортеров происходит на уровне эндоплазматического ретикула/комплекса Гольджи под влиянием внутриклеточных протеаз, представляющих собой своеобразную «систему контроля качества» эндоплазматического ретикула [72–75]. Предполагается, что эта система контроля качества каким-то образом осуществляет мониторинг структурной интегративности образующихся протеинов и способна распознавать дефектные продукты, нарушая их высвобождение из эндоплазматического ретикула после синтеза на рибосомах. По всей видимости, основной дефект связан с нарушением процесса (процессов) гликозилирования протеина [71, 76]. Кроме того, установлено, что важную роль в трафике переносчика к мембране играют регуляторные протеины, так называемые шэпероны, способствующие его транспортировке из ретикула [77].

Второй класс мутаций характеризуется образованием протеина, частично сохраняющего свои транспортные функции при внесении в экспрессионную систему. При этом мутантные протеины гликозилируются и частично доходят до плазматической мембраны, хотя (в отличие от нормальных переносчиков) присутствуют и в цитоплазме. Так что в данном случае мы имеем дело с частично нарушенным трафиком транспортного протеина к мембране [75].

Что же происходит в результате тех или иных мутаций гена SLC12A_3 ? В связи с нарушением реабсорбции в ДИК большее количество NaCl поступает в конечные отделы дистальных канальцев и к собирательным трубкам. Известно, что в главных клетках собирательных трубок происходит реабсорбция Na^+ и воды и секреция K^+ , а во вставочных клетках собирательных трубок идет процесс секреции H^+ в обмен на K^+ . Причем оба эти процесса активируются альдостероном. Поэтому неудивительно, что увеличение доставки NaCl к собирательным трубкам приводит к усилению здесь обратного всасывания Na^+ и секреции K^+ и H^+ . Это вместе с нарушенной реабсорбцией Cl^- в начальных отделах дистальных канальцев и обуславливает развитие легкого гипокалиемического метаболического алкалоза. Некоторое сокращение объема, кроме стимуляции выброса вазопрессина, альдостерона и всей оси РААС, увеличивает выработку почечных и системных PGE_2 , хотя и в значительной меньшей степени, чем при АСБ и КСБ. Но в целом эти нарушения имеют ту же качествен-

ную причину, что и при более тяжелых формах СБ, отличаясь лишь количественно. Принципиальные различия касаются изменений реабсорбции и экскреции Ca^{2+} и Mg^{2+} . В первую очередь это касается транспорта Ca^{2+} , что можно считать главным диагностическим признаком, отличающим АСБ и КСБ от СГ. Как уже отмечалось, более тяжелые формы СБ характеризуются развитием гиперкальциурии. При СГ ситуация меняется. Ограничение входа NaCl через апикальные мембраны ДИК и продолжающийся выход Cl^- через базолатеральные хлорные каналы приводят к гиперполяризации и стимуляции входа Ca^{2+} через апикальные потенциал-зависимые Ca^{2+} -каналы [78]. Кроме того, снижение апикального входа Na^+ в ДИК и уменьшение внутриклеточного содержания Na^+ стимулирует базолатеральный $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$ обмен с усилением выхода Ca^{2+} [43, 79, 80]. Все это обуславливает развитие гипокальциурии. Сложнее обстоит дело с пониманием механизма гипомagneмии при СГ. Этот вопрос нуждается в дополнительном изучении и обсуждении. Здесь же ограничимся лишь общим утверждением, согласно которому тяжелая гипомagneмия, развивающаяся при СГ (но не при СБ!), обусловлена гипокалиемией, т.е. истощением запасов K^+ в клетках дистальных извитых канальцев. Компенсирующие же механизмы, позволяющие увеличить реабсорбцию Mg^{2+} при СБ за счет значительного солевого истощения и стимулирующего эффекта альдостерона, у пациентов с СГ выражены гораздо слабее [38]. Как бы там ни было, у лиц, страдающих СГ, гипомagneмия является одним из наиболее тяжелых биохимических нарушений.

Суммируя вышеизложенное, подчеркнем, что синдром Гиттельмана, в отличие от антенатального и классического синдромов Барттера, является гомогенным нарушением, обусловленным мутациями гена SLC12A_3 . Дифференциальная диагностика СГ определяется более поздним возрастом клинических проявлений (если таковые имеются), легким течением, гипокальциурией, гипомagneмией, отличающейся реакцией на диуретики, а точный диагноз может быть поставлен в результате генетического анализа.

Повторимся, что нам представляется непродуктивным вести сегодня дискуссию о принадлежности СГ к СБ и об адекватности исторически сложившейся клинической классификации. Гораздо правильнее, на наш взгляд, вооружившись достижениями генетики и современной молекулярной биологии, классифицировать СБ, как это предлагается рядом исследователей, в зависимости от генетических вариантов [20, 21, 53, 56]. Кроме того,

что это вносит некоторую стройность и единообразие в понимание описываемых тубулопатий, намечаются определенные клинические перспективы, учитывая предстоящие открытия.

Вот как выглядит современная генетическая классификация:

1. СБ I типа, вызываемый мутациями гена $NKCC_2$ SLC12A₁ (MIM 600839).

2. СБ II типа, вызываемый мутациями гена ROMK KCNJ₁ (MIM 600359).

3. СБ III типа, вызываемый мутациями гена CLC-Kb CLCNKB (MIM 602023).

4. СБ IV типа, вызываемый мутациями гена NCST SLC12A₃ (MIM 263800).

5. СБ V типа, вызываемый мутациями гена, кодирующего барттин (CLC-Kb+барттин).

Примечание: в скобках пунктов 1-4 приведен номер, под которым данное заболевание внесено в каталог «Online Mendelian Inheritance in Man».

Лечение синдрома Барттера

Несмотря на значительные успехи в понимании этиологии и патогенеза различных форм СБ, лечение пока остается традиционным и включает два основных аспекта: 1) заместительная терапия; 2) применение лекарственных средств [81]. Учитывая это, как и особенности различных форм заболевания, рассмотрим лечение каждой тубулопатии по отдельности.

Лечение АСБ

Основная задача заключается в немедленном, начиная с рождения ребенка, проведении интенсивной заместительной терапии, восполняющей потери организмом жидкости и электролитов. Это требует инфузии больших объемов солевых растворов для предупреждения потери веса, дегидратации и поддержания плазменного уровня Na⁺ и Cl⁻ в пределах физиологических значений. Поскольку потери K⁺ с мочой становятся ощутимыми через 2–3 недели после рождения, возмещение этих потерь можно начинать несколько позднее [5, 82]. Вслед за инфузионной проводят энтеральную заместительную терапию в виде 15%-ного раствора NaCl и KCl 3–4 раза в день. Доза в каждом случае подбирается индивидуально в зависимости от результатов коррекции.

Перспективными представляются попытки скорректировать потери K⁺ с помощью калийсберегающих диуретиков. Имеются данные об улучшении общего состояния при применении спиронолактона [82, 83], хотя здесь следует опасаться усиления гиперкальциурии и последующего нефрокальциноза. Не исключено, что оправдают ожидание такие калийсберегающие диуретики, как амилорид и триамтерен [5].

Из других средств медикаментозной терапии на протяжении длительного периода главную роль играют нестероидные противовоспалительные средства (НПВС), подавляющие активность циклооксигеназы (ЦОГ) и уменьшающие образование простагландинов, в том числе – ПГЕ₂. Как уже отмечалось, именно избыток ПГЕ₂ определяет возникновение многих клинических проявлений при СБ. Описан опыт использования таких классических НПВС, как ацетилсалициловая кислота и ибупрофен. Однако наибольшую эффективность проявляет индометацин, что и обусловило его повсеместное применение при синдроме Барттера. Установлена способность индометацина уменьшать солевое опустошение и выраженность гипокалиемического алкалоза, а также частично корригировать нарушенную при АСБ способность концентрировать мочу. Учитывая серьезные побочные эффекты, присущие индометацину (ульцерогенное действие, нефротоксичность), следует тщательно подходить к его дозировке у новорожденных. У недоношенных младенцев в связи со способностью препарата вызывать обратимое снижение скорости клубочковой фильтрации, назначение индометацина целесообразно отсрочить до 4–6-недельного возраста [84]. Обычные дозы индометацина составляют 1,5–2,5 мг/кг/день в виде 2–3 приемов [58, 82]. Допустимо повышение дозы до 5 мг/кг/день, хотя опасность нефротоксического эффекта при этом существенно возрастает, также как и появления некротизирующего энтероколита. В этих случаях прием индометацина должен быть прекращен и начато лечение возникших побочных эффектов. Недавно опубликован обнадеживающий опыт применения при АСБ гораздо менее токсичного препарата из группы ингибиторов ЦОГ-2 рофекоксиба. Использование этого препарата при нечувствительном к индометацину тяжелом АСБ на фоне активного возмещения потерь солей и воды в течение 4 недель значительно облегчило состояние ребенка, позволило перевести его на энтеральное питание и увеличить вес на 600 г. Важно отметить, что при этом побочных эффектов зафиксировано не было [85]. Этот результат имеет хорошее патогенетическое обоснование, учитывая, что в толстом восходящем отделе ПГ выявлена значительная экспрессия именно ЦОГ-2 [86, 87]. Для уменьшения активности оси РААС применяют препараты из группы ингибиторов АПФ [42].

Лечение КСБ

Поскольку первичная цель при КСБ – коррекция гипокалиемии и алкалоза, лечение начинают с заместительной терапии с помощью KCl [5]. При

этом доза KCl подбирается сугубо индивидуально. Однако сам по себе этот метод недостаточно эффективен, поскольку вводимый K^+ быстро теряется почками. Поэтому важным вспомогательным методом, позволяющим удержать в организме K^+ , является параллельное использование калийсберегающих диуретиков [88].

Как и при лечении АСБ, важную роль играет назначение ингибиторов синтеза простагландинов индометацина (2-5 мг/кг/день), ацетилсалициловой кислоты (100 мг/кг/день), ибупрофена (30 мг/кг/день). Наиболее часто используется индометацин, относительно хорошо переносимый детьми. Прием ингибиторов ЦОГ корригирует гипокалиемию, снижает полиурию, увеличивает прибавку веса. И все же применение НПВС при КСБ является вспомогательным мероприятием по отношению к солевому возмещению с помощью KCl [5]. Если у пациента развивается гипомагниемия, это требует соответствующей заместительной терапии. Гипокалиемия и активация оси РААС зачастую требуют назначения бета-адреноблокаторов и ингибиторов АПФ, хотя отношение к последним неоднозначное, поскольку чревато развитием гипотензии у детей [88, 89].

Лечение СГ

Главное условие успешного лечения синдрома Гительмана – замещение потерь магния на протяжении всей жизни пациента. Заместительная терапия с помощью $MgCl_2$ позволяет частично корригировать гипомагниемия, что дает возможность предупредить развитие симптомов тетании и восполнить потери хлора [5, 90, 91]. Коррекция гипокалиемии, кроме назначения солей калия, производится с помощью калийсберегающих диуретиков [79, 92, 93]. Как и при других формах СБ, при СГ показано использование ингибиторов ЦОГ, и в первую очередь – индометацина. Введение последнего (2-4 мг/кг/день) позволяет не только уменьшить потери электролитов и воды, но и ускорить рост больных детей и подростков [94, 95]. Профилактика и лечение возможных побочных эффектов НПВС со стороны ЖКТ достигается с помощью использования аналогов ППЕ типа мизопростол, ингибирующих продукцию хлористоводородной кислоты и обладающих цитопротективными свойствами в отношении слизистой оболочки желудка [94].

ПСЕВДОГИПОАЛЬДОСТЕРОНИЗМ II ТИПА (MIM 145260)

Псевдогипоальдостеронизм II типа (РНА-II) – редкое ауточномное доминантное нарушение, представляющее собой форму генетически обусловленной гипертензии. Кроме повышенного АД,

у пациентов выявляется гиперкалиемия, гиперкальциурия, ацидоз, сниженная плотность костной ткани и, что весьма показательно, резко повышенная чувствительность к тиазидовым диуретикам. Так, если у пациентов с эссенциальной гипертензией тиазиды снижают систолическое и диастолическое АД в среднем на 13 и 10 мм рт. ст. соответственно, то у больных с РНА-II эти показатели составляют около 55 и 25 мм рт. ст. [96, 97]. Таким образом, проявления заболевания воссоздают картину, строго противоположную вышеописанному синдрому Гительмана. Учитывая это, а также высокую чувствительность к тиазидовым диуретикам, нельзя было не предположить, что в основе заболевания – вовлечение тиазид-чувствительного Na^+-K^+ котранспортера (NCCT). Но если в случае СГ главной причиной являются генетические нарушения, инактивирующие этот симпортер, то при РНА-II мы, по всей вероятности, имеем дело с неадекватно активированным NCCT. Это предположение сегодня является доминирующим.

Очевидно, что в основе РНА-II лежат мутации генов, кодирующих WNK-киназы, регулирующие функционирование NCCT. Недавно идентифицированные серинтреониновые киназы WNK_1 и WNK_4 , относящиеся к семейству протеинкиназ, высоко экспрессированы в клетках дистального нефрона [98]. Установлено, что WNK_4 сдерживает активность NCCT. По крайней мере, будучи внесенной в экспрессионную систему ооцитов *Xenopus*, она на 85% подавляла обеспечиваемое NCCT поглощение Na^+ и на те же 85% уменьшала количество молекул переносчика у плазматической мембраны [97]. Таким образом, по предположению приведенных авторов, регуляторный эффект WNK_4 , по-видимому, проявляется в воздействии на трафик транспортного протеина к клеточной поверхности, возможно, за счет влияния на процессы его фосфорилирования. Неудивительно поэтому, что мутации с потерей функции генов, кодирующих образование WNK_4 , ослабляют ингибирующее воздействие на NCCT, что и обеспечивает усиление Na^+-Cl^- котранспорта в ДИК и обеспечивает развитие РНА-II [99]. Что касается роли WNK_1 , хотя ее прямого влияния на NCCT не выявлено, установлено угнетающее воздействие этой киназы на WNK_4 . Поэтому мутации с усилением функции гена, кодирующего WNK_1 , подавляют активность WNK_4 , что и приводит в конце концов к аналогичному результату [100].

Исходя из вышеизложенного, становится понятным, почему препаратами выбора при РНА-II являются тиазидовые диуретики. Так, введение гидрохлортиазида в дозе 20 мг в день 8 пациентам

с РНА-II (мутация WNK₄ Q565E) приводило к снижению систолического и диастолического АД соответственно на 54,3 и 24,5 мм рт. ст. Кроме того, использование диуретика снижало содержание в плазме крови K⁺ (на 1,12 ммоль/л), Cl⁻ (на 6,2 ммоль/л), на 65% уменьшало уровень Ca²⁺ в моче и увеличивало плазменное содержание Ca²⁺ на 0,11 ммоль/л. Таким образом, эффект гидрохлортиазида был в 6–7 раз сильнее обычного [96]. Полученные результаты позволили цитируемым авторам не только рекомендовать назначение тиазидовых диуретиков при псевдогипоальдостеронизме II типа, но и использовать это заболевание в качестве модельной системы для изучения терапевтических и побочных эффектов тиазидов.

ЗАБОЛЕВАНИЯ И СИНДРОМЫ, ОБУСЛОВЛЕННЫЕ МУТАЦИЯМИ Na⁺-КАНАЛА

Реабсорбция Na⁺ в собирательных трубках осуществляется с помощью потенциалнезависимых натриевых каналов ENaC. Посредством этих каналов подвергается обратному всасыванию 2–3% от величины фильтрационного заряда. Не вдаваясь в подробности топологии и функциональных характеристик ENaC, с которыми можно более детально ознакомиться в ряде обзоров [101, 102], отметим, что канал представляет собой гетеро-олигомерный протеиновый комплекс, состоящий из трех субъединиц (альфа, бета, гамма), и обеспечивает процесс реабсорбции Na⁺ на апикальной мембране клеток собирательных трубок. Важным фактором гормональной регуляции ENaC является альдостерон, осуществляющий геномную и негеномную активацию канала [103]. При этом часть эффектов альдостерона осуществляется посредством вовлечения ранних регуляторных протеинов (SGK, K-RAS_{2A}), индуцирующих активацию имеющихся ENaC [104, 105]. Наряду с этим существуют факторы, оказывающие противоположное воздействие на активность ENaC. К таковым относится семейство убиквитарных протеиновых лигаз Nedd₄ (Nedd₄, Nedd₄₋₂), которые обеспечивают уменьшение экспрессии натриевых каналов, катализируя их деградацию. По-видимому, в процессе регуляции ENaC указанные лигазы вступают в прямые антагонистические отношения с киназой SGK. В экспериментах с использованием экспрессионной системы ооцитов *Xenopus* показано, что SGK благодаря своему PY-мотиву взаимодействует с Nedd₄₋₂, что приводит к увеличению экспрессии ENaC на поверхности клеток и к усилению транспорта Na⁺. Предполагается, что SGK фосфорилирует Nedd₄₋₂, что ослабляет взаимодействие между Nedd₄₋₂ и субъединицами ENaC [105–

108]. В процессе взаимодействия ENaC с лигазами Nedd₄ важную роль играют богатые пролином PY-мотивы субъединиц натриевого канала. Связываясь своими WW доменами с PY-мотивами субъединиц ENaC, лигазы Nedd₄ обеспечивают угнетение функционирования канала. Скорее всего это связывание приводит к эндоцитозу канала с его последующей деградацией [107–111]. Так что процесс абсорбции Na⁺ в почечных собирательных трубках под влиянием альдостерона в значительной степени определяется уровнем динамического равновесия внутриклеточных сигнальных путей, обеспечивающих регулирование активности эпителиальных натриевых каналов.

Сегодня установлено, что генетические нарушения этих тонких регуляторных механизмов приводят к нарушениям канальцевого транспорта натрия, что и обуславливает развитие ряда синдромов. Этиологическим фактором являются генетические повреждения гена SCNN₁, кодирующего ENaC. При этом мутации с усилением функции вызывают развитие такого заболевания, как синдром Лиддла, а мутации с потерей функции чреваты развитием так называемого псевдогипоальдостеронизма I типа [112, 113].

Синдром Лиддла

В 1963 году G.W.Liddle с коллегами описал семейный синдром тяжелой гипертензии и метаболического алкалоза, очень похожий на гиперальдостеронизм [114]. Тщательное обследование, однако, показало, что у пациентов была исключительно низкая скорость секреции альдостерона и гипоренинемия. Реакция на введение антагониста альдостерона-спиронолактона отсутствовала. Одновременно выявлялась живая реакция АД на калийсберегающий диуретик триамтерен и на солевое ограничение. Сегодня известно, что синдром Лиддла (СЛ) – аутосомное доминантное нарушение, которое наряду с некоторыми другими заболеваниями относится к 30% случаев наследственной гипертензии, обусловленной генетическими дефектами.

Попутно заметим, что к группе наследственных моногенных форм так называемой минералокортикоидной гипертензии, кроме СЛ, относится целый ряд заболеваний. Среди них: альдостеронизм, устраняемый глюкокортикоидами (GRH), кажущийся избыток минералокортикоидов, а также нарушения активации минералокортикоидных рецепторов (синдром Геллера). Все эти заболевания, кроме гипертензии и замедления развития, характеризуются значительной задержкой воды и Na⁺, метаболическим алкалозом и гипоренинемическим гипоальдостеронизмом [99, 115–121].

Возвращаясь к синдрому Лиддла, отметим, что,

в отличие от большинства описанных выше генетических нарушений почечного транспорта электролитов, он может быть диагностирован в любом возрасте. Имеются сведения о впервые выявленном СЛ в возрасте от 10 недель до 74 лет [122, 123]. Заболевание обнаружено у представителей многих рас и народов, однако обращают на себя внимание две особенности. Первая связана с относительно большим количеством публикаций, посвященных СЛ, из азиатских стран [124–129], что, впрочем, может быть обусловлено более высокой настороженностью и уровнем молекулярной диагностики в этих странах. Другая особенность позволяет более определенно утверждать о большей подверженности этой форме наследственной гипертензии представителей негроидной расы в сравнении с европеоидной. Так, молекулярный генетический анализ у лиц с низкорениновой и низкоальдостероновой гипертензией показал, что активирующая мутация бета-субъединицы ENaC (R563Q), обеспечивающая развитие фенотипа СЛ, выявлялась у 10 из 139 коренных южноафриканцев, у 7 из 250 представителей смешанных браков и ни у одного из 136 белых пациентов [130]. Сходные результаты были получены и в другом исследовании. Мутации бета-субъединицы ENaC встречались у 44% афрокарибцев и у 1% выходцев из Европы с низкорениновой гипертензией [131].

Как бы там ни было, сегодня ясно, что в основе СЛ лежат мутации бета- и гамма-субъединиц ENaC, усиливающие функционирование натриевого канала [132–134]. При этом мутации затрагивают, как правило, карбоксиконцевые регионы субъединиц. Так, в экспериментах с использованием экспрессионной системы ооцитов *Xenopus* показано, что делеция последних 75 аминокислотных остатков COOH-терминали бета-субъединицы, как это было обнаружено у пациентов с СЛ, вызывала повышение амилорид-чувствительного тока Na^+ в 4,4 раза. Еще более впечатляющие результаты получены при использовании клеточной линии собирательных трубок почечной коры. В этих экспериментах мутантные бета- и гамма-субъединицы ENaC обусловили повышение трансэпителиального переноса Na^+ в 5–6 раз. Подобный эффект выявлялся и при коэкспрессии бета- и гамма-субъединиц (но не альфа-субъединицы) ENaC. При этом мембранная флуоресценция возрастала в 2,7–3,1 раза [135].

Установлено, что мутации изменяют РY-мотивы богатых пролином карбокситерминальных концов бета- и гамма-субъединиц ENaC, что обуславливает нарушение их связывания с WW-доменами протеиновой лигазы Nedd₄. Это, в свою

очередь, приводит к уменьшению лизосомальной деградации имеющихся ENaC и к увеличению количества каналов на клеточной поверхности [109, 111, 136]. Таким образом, становится очевидным, что сохранение РY-мотива бета- и гамма-субъединиц ENaC имеет решающее значение в регуляции нормального функционирования эпителиальных натриевых каналов [127].

Отдельно отметим, что такая дисрегуляция реабсорбции Na^+ в собирательных трубках приводит к объемной экспансии, что обуславливает ингибирование секреции ренина и альдостерона и развитие гипертензии [137, 138].

Естественно, что выявление повышенной активности натриевых каналов при синдроме Лиддла должно было вызвать повышенный интерес к препаратам, способным блокировать ENaC, т.е. к калийсберегающим диуретикам группы амилорида и триамтерена. Следует отметить, что лечение низкорениновой гипертензии, характерной для СЛ, является непростой задачей, поскольку трудно поддается традиционной антигипертензивной терапии. Целенаправленное применение калийсберегающих диуретиков при СЛ дает весьма обнадеживающие результаты.

У 74-летней пациентки, несмотря на лечение антагонистом альдостерона спиронолактоном (первоначально был заподозрен избыток минералокортикоидов), коррекцию гипокалиемии и тяжелого метаболического алкалоза, не удавалось снизить уровень артериального давления. И лишь применение триамтерена на фоне быстрой коррекции электролитных и кислотно-щелочных нарушений вызывало драматическое снижение АД [122]. Опыт терапии семейной гипертензии с низким уровнем альдостерона (мать и четверо детей) показал, что амилорид в дозе 10 мг/день в течение 2 месяцев нормализовал АД и плазменное содержание калия. Важно отметить, что этот эффект сохранялся на протяжении 11 лет успешного лечения [139]. В другом клиническом наблюдении лечение 10-недельного ребенка с СЛ большими дозами комбинации лабеталола, гидралазина и спиронолактона не позволило установить контроль за уровнем АД. И лишь применение амилорида дало возможность радикально улучшить состояние [123].

Примечательно, что в данной ситуации использование калийсберегающих диуретиков может иметь важное диагностическое значение. Известны клинические примеры, когда своевременное применение калийсберегающих диуретиков (но не антагонистов альдостерона!) позволило более точно и быстро диагностировать синдром Лиддла, что обеспечило дальнейшее целенаправленное и успешное лечение [122, 123, 128].

Псевдогипоальдостеронизм I типа

Псевдогипоальдостеронизм I типа (РНА-I) является одной из тяжелых семейных форм резистентности к минералокортикоидам и сочетается с почечным солевым опустошением, гипотензией, гиперкалиемией, метаболическим ацидозом, высокой концентрацией Na^+ в поте, слюне и стуле, а также с повышенной активностью ренина и высокой плазменной концентрацией альдостерона [140]. Это аутосомное рецессивное заболевание вовлекает многие органы и особенно значимо в неонатальный период. Клинически РНА-I проявляется у новорожденных в виде рвоты, задержки роста и развития, гипонатриемии и иногда – синдрома респираторного дистресса. Только интенсивное солевое возмещение с момента рождения и контроль за гиперкалиемией могут предотвратить гибель новорожденных. Интересно, что с возрастом тяжесть заболевания по одним данным уменьшается [38], по мнению других авторов – усугубляется [141].

Учитывая клинические и биохимические признаки РНА-I, противоположные проявлениям синдрома Лиддла, сразу возникло предположение о кандидатных генах, мутации которых вызывают нарушение функционирования эпителиальных натриевых каналов ENaC в собирательных трубках нефрона. Оказалось, что в основе заболевания, как и предполагали, лежат мутации с потерей функции всех трех субъединиц ENaC. По крайней мере, фенотип заболевания проявлялся в условиях мутаций каждой из субъединиц натриевого канала. При этом мутации выявляются у представителей различных этнических групп [142–147]. Складывается впечатление, что тяжесть заболевания в значительной степени определяется тем, какая (какие) субъединица ENaC подверглась мутации. Так, генетическое обследование пациентов с РНА-I позволило выявить наличие стоп-мутации альфа-ENaC [α (R 508 stop)], что, как полагают, приводит к недостаточности трансмембранного M_2 -домена и карбокситерминального региона, участвующего в формировании поры канала. Это ведет к уменьшению натриевого тока, однако определенный остаточный ток все же сохраняется, если бета- и гамма-субъединицы не изменены. По-видимому, этим и объясняется отсутствие, как правило, тяжелых легочных симптомов при РНА-I, поскольку в легких, как известно, функция ENaC обеспечивается главным образом бета- и гамма-субъединицами ENaC [148]. Если же мутация затрагивает только бета-субъединицу, острые симптомы заболевания проявляются лишь в условиях низкосолевого питания [97]. Так что, по всей видимости, выраженные проявления РНА-I

возникают лишь при условии мутационных изменений всех трех субъединиц натриевого канала [145].

Как уже отмечалось, единственным патогенетическим методом коррекции псевдогипоальдостеронизма I типа является постоянное интенсивное солевое возмещение с мониторингом плазменной концентрации K^+ , а также широкое использование симптоматического лечения.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Cole DE, Quamme GA. Inherited disorders of renal magnesium handling. *J Am Soc Nephrol* 2000; 11 (10): 1937-1947
2. Hatta S, Sakamoto J, Horio Y. Ion channels and diseases. *Med Electron Microsc* 2002; 35 (3): 117-126
3. Konrad M, Weber S. Recent advances in molecular genetics of hereditary magnesium-losing disorders. *J Am Soc Nephrol* 2003; 14 (1): 249-260
4. Bartter FC, Pronove P, Gill JR, MacCardle RC. Hyperplasia of juxtaglomerular complex with hyperaldosteronism and hypokalemic alkalosis. A new syndrome. *Am J Med* 1962; 33: 811-828
5. Amirlak I, Dawson KP. Bartter syndrome: an overview. *Q J Med* 2000; 93 (4): 207-215
6. Bettinelli A, Vezzoli G, Colussi G et al. Genotype-phenotype correlations in normotensive patients with primary renal tubular hypokalemic metabolic alkalosis. *J Nephrol* 1998; 11 (2): 61-69
7. Gitelman HJ, Graham JB, Welt LG. A new familial disorder characterized by hypokalemia and hypomagnesemia. *Trans Assoc Am Physicians* 1966; 79: 221-235
8. Ferrari P, Frey FJ. Pharmacologic action of diuretics in the kidney. *Ther Umsch* 2000; 57 (6): 345-350
9. Gill JR Jr, Bartter FC. Evidence for a prostaglandin-independent defect in chloride reabsorption in the loop of Henle as a proximal cause of Bartter's syndrome. *Am J Med* 1978; 65: 766-772
10. Hene RJ, Koomans HA, Dorhout Mees EJ. Suppressed diluting segment reabsorption in Bartter syndrome: studies in a patient and synthesis of literature data. *Am J Nephrol* 1988; 8: 402-409
11. Koomans HA, Hene RJ, Dorhout Mees EJ, Boer WH. Variant of Bartter's syndrome with a distal tubular rather than loop of Henle defect. *Nephron* 1989; 53: 164-165
12. Kockerling A, Reinalter SC, Seyberth HW. Impaired response to furosemide in hyperprostaglandin E syndrome: evidence for a tubular defect in the loop of Henle. *J Pediatr* 1996; 129: 519-527
13. Puschett JB, Greenberg A, Mitro R et al. Variant of Bartter's syndrome with a distal tubular rather than loop of Henle defect. *Nephron* 1988; 50: 205-211
14. Sutton RAL, Mavichak V, Halabe A, Wilkins GE. Bartter's syndrome: evidence suggesting a distal tubular defect in a hypocalciuric variant of the syndrome. *Miner Electrolyte Metab* 1992; 18: 43-51
15. Colussi G, Rombola G, Brunati C, De Ferrari ME. Abnormal reabsorption of Na^+/Cl^- by the thiazide-inhibitable transporter of the distal convoluted tubule in Gitelman's syndrome. *Am J Nephrol* 1997; 17 (2): 103-111
16. Yeum CH, Kim SW, Ma SK et al. Attenuated renal excretion in response to thiazide diuretics in Gitelman's syndrome: a case report. *J Korean Med Sci* 2002; 17 (4): 567-570
17. Kurschat C, Heering P, Grabensee B. Gitelman's syndrome: differential diagnosis of hypokalemia. *Dtsch Med Wschr* 2003; 128 (22): 1225-1228
18. Tsuchiya H, Kamoi K, Soda S et al. Gitelman's syndrome first diagnosed as Bartter's syndrome. *Intern Med* 2001; 40

(10): 1011-1014

19. Brown EM, MacLeod RJ. Extracellular calcium sensing and extracellular calcium signaling. *Physiol Rev* 2001; 81: 239-297
20. Zelkovic I. Hypokalaemic salt-losing tubulopathies: an evolving story. *Nephrol Dial Transplant* 2003; 18 (9): 1696-1700
21. Hebert SC. Bartter syndrome. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2003; 12 (5): 527-532
22. Vantyghem MC, Douillard C, Binaut R, Provot F. Bartter's syndromes. *Ann Endocrinol (Paris)* 1999; 60 (6): 465-472
23. Károlyi L, Koch M.C, Grzeschik KH, Seyberth HW. The molecular genetic approach to «Bartter's syndrome». *J Mol Med* 1998; 76 (5): 317-325
24. Shaer AJ. Inherited primary renal tubular hypokalemic alkalosis: a review of Gitelman and Bartter syndromes. *Am J Med Sci* 2001; 322 (6): 316-332
25. Simon DB, Karet FE, Hamden JM et al. Bartter's syndrome, hypokalaemic alkalosis with hypercalciuria, is caused by mutations in the Na-K-2Cl cotransporter NKCC₂. *Nat Genet* 1996; 13: 183-188
26. Starremans PG, Kersten FF, Knoers NV et al. Mutations in the human Na-K-2Cl cotransporter (NKCC₂) identified in Bartter syndrome type I consistently result in nonfunctional transporters. *J Am Soc Nephrol* 2003; 14 (6): 1419-1426
27. Schulte U, Hahn H, Konrad M et al. pH gating of ROMK (Kir 1.1) channels: control by an Arg-Lys-Arg triad disrupted in antenatal Bartter syndrome. *PNAS* 1999; 96 (26): 15298-15303
28. Flagg TP, Yoo D, Sciortino CM et al. Molecular mechanism of a COOH-terminal gating determinant in the ROMK channel revealed by a Bartter's disease mutation. *J Physiol* 2002; 544 (2): 351-362
29. International collaborative study group for Bartter-like syndromes. Mutations in the gene encoding the inwardly-rectifying renal potassium channel, ROMK, cause the antenatal variant of Bartter syndrome: evidence for genetic heterogeneity. *Hum Mol Genet* 1997; 6 (1): 17-27
30. Shieh C-C, Cogan M, Sullivan JP, Gopalakrishnan M. Potassium channels: molecular defects, diseases, and therapeutic opportunities. *Pharmacol Rev* 2000; 52 (4): 557-594
31. Cho JT, Guay-Woodford LM. Heterozygous mutations of the gene for Kir 1.1 (ROMK) in antenatal Bartter syndrome presenting with transient hyperkalemia, evolving to a benign course. *J Korean Med Sci* 2003; 18: 65-68
32. Derst C, Wischmeyer E, Preisig-Muller R et al. A hyperprostaglandin E syndrome mutation in Kir 1.1 (renal outer medullary potassium) channels reveals a crucial residue for channel function in Kir 1.3 channels. *J Biol Chem* 1998; 273 (37): 23884-23891
33. Flagg TP, Tate M, Merot J, Welling PA. A mutation linked with Bartter's syndrome locks Kir 1.1a (ROMK₁) channels in a closed state. *J Gen Physiol* 1999; 114 (5): 685-700
34. Starremans PG, van der Kemp AW, Knoers NV et al. Functional implications of mutations in the human renal outer medullary potassium channel (ROMK₂) identified in Bartter syndrome. *Pflugers Arch* 2002; 443 (3): 466-472
35. Peters M, Ermert S, Jeck N et al. Classification and rescue of ROMK mutations underlying hyperprostaglandin E syndrome/antenatal Bartter syndrome. *Kidney Int* 2003; 64 (3): 923-932
36. Lorenz JN, Baird NR, Judd LM et al. Impaired renal NaCl absorption in mice lacking the ROMK potassium channel, a model for type II Bartter's syndrome. *J Biol Chem* 2002; 277 (40): 37871-37880
37. Guay-Woodford LM. Bartter syndrome: unraveling the pathophysiologic enigma. *Am J Med* 1998; 105: 151-161
38. Scheinman SJ, Guay-Woodford LM, Thakker RV, Warnock DG. Genetic disorders of renal electrolyte transport. *N Engl J Med* 1999; 340 (15): 1177-1187
39. Vargas-Poussou R, Huang C, Hulin P et al. Functional characterization of a calcium-sensing receptor mutation in severe autosomal dominant hypocalcemia with a Bartter-like syndrome. *J Am Soc Nephrol* 2002; 13: 2259-2266
40. Watanabe S, Fukumoto S, Chang H et al. Association between activating mutations of calcium-sensing receptor and Bartter's syndrome. *Lancet* 2002; 360 (9334): 692-694
41. Calo L, Ceolotto G, Milani M et al. Abnormalities of Gq-mediated cell signaling in Bartter and Gitelman syndromes. *Kidney Int* 2001; 60 (3): 882-889
42. Galesic K, Bozic B, Scukanec-Spoljar M et al. Hypokalemic metabolic alkalosis - three case reports. *Acta Med Croatica* 2001; 55 (4-5): 219-223
43. Ellison DH. Divalent cation transport by the distal nephron: insights from Bartter's and Gitelman's syndromes. *Am J Physiol Renal Physiol* 2000; 279 (4): F616-F625
44. Jentsch TJ, Steinmeyer K, Schwarz G. Primary structure of Torpedo marmorata chloride channel isolated by expression cloning in *Xenopus* oocytes. *Nature* 1990; 348: 510-514
45. Uchida S. In vivo role of CLC chloride channels in the kidney. *Am J Physiol Renal Physiol* 2000; 279 (5): F802-F808
46. Waldegger S, Jentsch TJ. Functional and structural analysis of ClC-K chloride channels involved in renal disease. *J Mol Chem* 2000; 275 (32): 24527-24533
47. Vandewalle A. Diversity within the ClC chloride channel family involved in inherited diseases: from plasma membranes to acidic organelles. *Nephrol Dial Transplant* 2002; 17 (1): 1-3
48. Akizuki N, Uchida S, Sasaki S, Marumo F. Impaired solute accumulation in inner medulla of *Clcnk 1^{-/-}* mice kidney. *Am J Physiol Renal Physiol* 2001; 280 (1): F79-F87
49. Jentsch J, Stein V, Weinreich F, Zdebik AA. Molecular structure and physiological function of chloride channels. *Physiol Rev* 2002; 82 (2): 503-568
50. Hayama A, Rai T, Sasaki S, Uchida S. Molecular mechanisms of Bartter syndrome caused by mutation in the BSND gene. *Histochem Cell Biol* 2003; 119 (6): 485-493
51. Estevez R, Boettger T, Stein V et al. Barttin is a Cl⁻ channel beta-subunit crucial for renal Cl⁻ reabsorption and inner ear K⁺ secretion. *Nature* 2001; 414: 558-561
52. Simon DB, Bindra RS, Mansfield TA et al. Mutations in the chloride channel gene, CLCNKB, cause Bartter's syndrome type III. *Nat Genet* 1997; 17: 171-178
53. Konrad M, Vollmer M, Lemmink HH et al. Mutations in the chloride channel gene CLCNKB as a cause of classic Bartter syndrome. *J Am Soc Nephrol* 2000; 11 (8): 1449-1459
54. Schurman SJ, Perlman SA, Sutphen R et al. Genotype/phenotype observations in african americans with Bartter syndrome. *J Pediatr* 2001; 139 (1): 105-110
55. Jeck N, Konrad M, Peters M et al. Mutations in the chloride channel gene, CLCNKB, leading to a mixed Bartter-Gitelman phenotype. *Pediatric Research* 2000; 48 (6): 754-758
56. Vollmer M, Jeck N, Lemmink HH et al. Antenatal Bartter syndrome with sensorineural deafness: refinement of the locus on chromosome 1p 31. *Nephrol Dial Transplant* 2000; 15 (7): 970-974
57. Birkenhager R, Otto E, Schurmann MJ et al. Mutation of BSND causes Bartter syndrome with sensorineural deafness and kidney failure. *Nat Genet* 2001; 29: 310-314
58. Shalev H, Ohali M, Kachko L, Landau D. The neonatal variant of Bartter syndrome and deafness: preservation of renal function. *Pediatrics* 2003; 112 (3): 628-633
59. Miyamura N, Matsumoto K, Taguchi T et al. Atypical Bartter syndrome with sensorineural deafness with G47R mutation of the beta-subunit for ClC-Ka and ClC-Kb chloride c(1): 65-70 channels, barttin. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88 (2): 781-786
60. Simon DB, Nelson-Williams C, Bia MJ et al. Gitelman's variant of Bartter's syndrome; inherited hypokalaemia is caused by mutations in the thiazide-sensitive Na-Cl cotransporter. *Nat Genet* 1996; 12: 24-30
61. Nishio T, Poch E, Monroy A. Effects of two glycosylation sequons on function of the thiazide-sensitive Na-Cl cotransporter (rTSC) (abstract). *J Am Soc Nephrol* 1998; 9: 42
62. Lemmink HH, Knoers NV, Károlyi L et al. Novel mutations in the thiazide-sensitive NaCl cotransporter gene in patients with Gitelman syndrome with predominant localization to the C-terminal domain. *Kidney Int* 1998; 54 (3): 720-730
63. Monkawa T, Kurihara I, Kobayashi K et al. Novel mutations in thiazide-sensitive Na-Cl cotransporter gene of

- patients with Gitelman's syndrome. *J Am Soc Nephrol* 2000; 11 (1): 65-70
64. Schepkens H, Lameire N. Gitelman's syndrome: an overlooked cause of chronic hypokalemia and hypomagnesemia in adults. *Acta Clin Belg* 2001; 56 (4): 248-254
 65. Reissinger A, Ludwig M, Utsch B et al. Novel NCCT gene mutations as a cause of Gitelman's syndrome and a systematic review of mutant and polymorphic NCCT alleles. *Kidney Blood Press Res* 2002; 25 (6): 354-362
 66. Syren ML, Tedeschi S, Cesario L et al. Identification of fifteen novel mutations in the SLC12A₃ gene encoding the Na-Cl Co-transporter in Italian patients with Gitelman syndrome. *Hum Mutat* 2002; 20 (1): 78
 67. Cheng NL, Kao MC, Hsu YD, Lin SH. Novel thiazide-sensitive Na-Cl cotransporter mutation in a Chinese patient with Gitelman's syndrome presenting as hypokalaemic paralysis. *Nephrol Dial Transplant* 2003; 18 (5): 1005-1008
 68. Coto E, Rodriguez J, Jeck N et al. A new mutation (intron 9 + 1 G > T) in the SLC12A₃ gene is linked to Gitelman syndrome in Gypsies. *Kidney Int* 2004; 65 (1): 25-29
 69. Abuladze N, Yanagawa N, Lee I et al. Peripheral blood mononuclear cells express mutated NCCT mRNA in Gitelman's syndrome: evidence for abnormal thiazide-sensitive NaCl cotransport. *J Am Soc Nephrol* 1998; 9 (5): 819-826
 70. Tajima T, Kobayashi Y, Abe S et al. Two novel mutations of thiazide-sensitive Na-Cl cotransporter (TSC) gene in two sporadic Japanese patients with Gitelman syndrome. *Endocr J* 2002; 49 (1): 91-96
 71. Kunchaparty S, Palsco M, Berkman J et al. Defective processing and expression of thiazide-sensitive Na-Cl cotransporter as a cause of Gitelman's syndrome. *Am J Physiol* 1999; 277 (4): F643-F649
 72. Hammond C, Helenius A. Quality control in the secretory pathway: retention of a misfolded viral membrane glycoprotein involves cycling between the ER, intermediate compartment, and Golgi apparatus. *J Cell Biol* 1994; 126: 41-52
 73. Bross P, Corydon TJ, Andresen BS et al. Protein misfolding and degradation in genetic diseases. *Hum Mutat* 1999; 14: 186-198
 74. Kuznetsov G, Nigam SK. Folding of secretory and membrane proteins. *N Engl J Med* 1998; 339: 1688-1695
 75. De Jong JC, Van Der Vliet WA, Van Den Heuvel LP et al. Functional expression of mutations in the human NaCl cotransporter: evidence for impaired routing mechanisms in Gitelman's syndrome. *J Am Soc Nephrol* 2002; 13 (6): 1442-1448
 76. De Jong JC, Willems PH, Mooren FJ et al. The structural unit of the thiazide-sensitive NaCl cotransporter (NCC) is a homodimer. *J Biol Chem* 2003; 278 (27): 24302-24307
 77. Wyse B, Ali N, Ellison DH. Interaction with grp 58 increases activity of the thiazide-sensitive Na-Cl cotransporter. *Am J Physiol Renal Physiol* 2002; 282 (3): F424-F430
 78. Friedman PA. Codependence of renal calcium and sodium transport. *Annu Rev Physiol* 1998; 60: 179-197
 79. Monnens L, Bindels R, Grunfeld JP. Gitelman syndrome comes of age. *Nephrol Dial Transplant* 1998; 13: 1617-1619
 80. Reilly RF, Ellison DH. Mammalian distal tubule: physiology, pathophysiology, and molecular anatomy. *Physiol Rev* 2000; 80 (1): 277-313
 81. Peco-Antic A, Dudic S, Marsenic O, Zivic G. Bartter's syndrome: new classification, old therapy. *Srp Arh Celok Lek* 2001; 129 (5-6): 139-142
 82. Proesmans WC. Bartter syndrome and its neonatal variant. *Eur J Pediatr* 1997; 156: 669-679
 83. Wong W, Hulton SA, Taylor CM et al. A case of neonatal Bartter's syndrome. *Pediatr Nephrol* 1996; 10: 414-418
 84. Mackie FE, Hodson EM, Roy LP, Knight JF. Neonatal Bartter syndrome - use of indomethacin in the newborn period and prevention of growth failure. *Pediatr Nephrol* 1996; 10: 756-758
 85. Haas NA, Nossal R, Schneider CH et al. Successful management of an extreme example of neonatal hyperprostaglandin-E syndrome (Bartter's syndrome) with the new cyclooxygenase-2 inhibitor rofecoxib. *Pediatr Crit Care Med* 2003; 4 (2): 249-251
 86. Zhang MZ, Harris RC, McKanna JA. Regulation of cyclooxygenase-2 (COX-2) in rat renal cortex by adrenal glucocorticoids and mineralocorticoids. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1999; 96 (26): 15280-15285
 87. Campean V, Theilig F, Paliege A et al. Key enzymes for renal prostaglandin synthesis: site specific expression in rodent (rat, mouse). *Am J Physiol Renal Physiol* 2003; 285 (1): F19-F32
 88. Rodriguez-Soriano J. Bartter and related syndromes; the puzzle is almost solved. *Pediatr Nephrol* 1998; 12: 15-27
 89. Hene RJ, Kooma Dorhout Mees EJ et al. Correction of hypokalemia in Bartter's syndrome by enalapril. *Am J Kidney* 1987; 9: 200-205
 90. Barakat AJ, Rennert OM. Gitelman's syndrome (familial hypokalemia-hypomagnesemia). *J Nephrol* 2001; 14 (1): 43-47
 91. Bettinelli A, Basilico E, Metta MG et al. Magnesium supplementation in Gitelman syndrome. *Pediatr Nephrol* 1999; 19 (4): 311-314
 92. Colussi G, Rombola G, De Ferrari ME et al. Correction of hypokalemia with antialdosterone therapy in Gitelman's syndrome. *Am J Nephrol* 1994; 14: 127-135
 93. Hansen KW, Mosekilde L. Gitelman syndrome. An overlooked disease with chronic hypomagnesemia and hypokalemia in adults. *Ugeskr Laeger* 2003; 165 (11): 1123-1127
 94. Liaw LCT, Banerjee K, Coulthard MG. Dose related growth response to indometacin in Gitelman syndrome. *Arch Dis Child* 1999; 81 (6): 508-510
 95. Schmidt H, Kabesch M, Schwarz HP, Kiess W. Clinical, biochemical and molecular genetic data in five children with Gitelman's syndrome. *Horm Metab Res* 2001; 33 (6): 354-357
 96. Mayan H, Vered I, Mouallan M et al. Pseudohypoadosteronism type II: marked sensitivity to thiazides, hypercalciuria, normomagnesemia, and low bone mineral density. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87 (7): 3248-3254
 97. Yang C-L, Angell J, Mitchell R, Ellison DH. WNK kinases regulate thiazide-sensitive Na-Cl cotransport. *J Clin Invest* 2003; 111 (7): 1039-1045
 98. Yamauchi K, Rai T, Kobayashi K et al. Transient expression of WNK₄ in MDCK cells: localization and functional analysis. *J Am Soc Nephrol* 2002; 13: 483A
 99. Bahr V, Oelkers W, Diederich S. Monogenic hypertension. *Med Klin* 2003; 98 (4): 208-217
 100. Toka HR. The molecular basis of hypertension. *Turk J Pediatr* 2002; 44 (3): 183-193
 101. Ведерникова ЕА, Максимов АВ, Негуляев ЮА. Функциональная характеристика и молекулярная топология потенциалнезависимых натриевых каналов. *Цитология* 1999; 8: 658-66
 102. Брюханов ВМ, Зверев ЯФ. Побочные эффекты современных диуретиков. *Метаболические и токсико-аллергические аспекты*. Новосибирск: ЦЭРИС; 2003
 103. Зверев ЯФ, Брюханов ВМ. Современные представления о механизмах почечного действия альдостерона. *Нефрология* 2001; 4: 9-16
 104. Gormley K, Dong Y, Sagnella GA. Regulation of the epithelial sodium channel by accessory proteins. *Biochem J* 2003; 371 (1): 1-14
 105. Kamynina E, Staub O. Concerted action of ENaC, Nedd₄₋₂, and Sgk, in transepithelial Na⁽⁺⁾ transport. *Am J Physiol Renal Physiol* 2002; 283 (3): F377-F387
 106. Debonneville C, Flores SY, Kamynina E et al. Phosphorylation of Nedd₄₋₂ by Sgk, regulates epithelial Na⁽⁺⁾ channel cell surface expression. *EMBO J* 2001; 20 (24): 7052-7059.
 107. Snyder PM, Olson DR, Thomas BC. Serum and glucocorticoid-regulated kinase modulates Nedd₄₋₂-mediated inhibition of the epithelial Na⁺ channel. *J Biol Chem* 2002; 277 (1): 5-8
 108. Flores SY, Debonneville C, Staub O. The role of Nedd₄/Nedd₄-like dependent ubiquitylation in epithelial transport processes. *Pflugers Arch* 2003; 446 (6): 334-338
 109. Staub O, Abriel H, Plant P et al. Regulation of the

epithelial Na⁺ channel by Nedd₄ and ubiquitination. *Kidney Int* 2000; 57 (3): 809-815

110. Gajewska B, Shcherbik N, Oficjalska D et al. Functional analysis of the human orthologue of the RSP₅-encoded ubiquitin ligase, hNedd₄, in yeast. *Curr Genet* 2003; 43 (1): 1-10

111. Fotia AB, Dinudom A, Shearwin KE et al. The role of individual Nedd_{4.2} (KIAA0439) WW domains in binding and regulating epithelial sodium channels. *FASEB J* 2003; 17, (1): 70-72

112. Warnock DG. Liddle syndrome: genetics and mechanisms of Na⁺ channel defects. *Am J Med Sci* 2001; 322 (6): 302-307

113. Hummler E. Epithelial sodium channel, salt intake, and hypertension. *Curr Hypertens Rep* 2003; 5 (1): 11-18

114. Liddle GW, Bledsoe T, Coppage WS. A familial renal disorder simulating primary aldosteronism but with negligible aldosterone secretion. *Trans Am Assoc Physicians* 1963; 76: 199-213

115. Warnock DG. Hypertension. *Semin Nephrol* 1999; 19 (4): 374-380

116. Corvol P, Soubrier F, Jeunemaitre X. Molecular genetics of the renin-angiotensin-aldosterone system in human hypertension. *Pathol Biol (Paris)* 1997; 45 (3): 229-239

117. Farman N, Bocchi B. Mineralocorticoid selectivity: molecular and cellular aspects. *Kidney Int* 2000; 57 (4): 1364-1369

118. Morris DJ, Souness GW, Brem AS, Oblin ME. Interactions of mineralocorticoids and glucocorticoids in epithelial target tissues. *Kidney Int* 2000; 57 (4): 1370-1373

119. Torpy DJ, Stratakis CA, Chrousos GP. Hyper- and hypoadosteronism. *Vitam Horm* 1999; 57: 177-216

120. Dluhy RG. Screening for genetic causes of hypertension. *Curr Hypertens Rep* 2002; 4 (6): 439-444

121. Watson B. Genetics of the kidney and hypertension. *Curr Hypertens Rep* 2003; 5 (3): 273-276

122. Rezkalla L, Borra S. Saline-resistant metabolic alkalosis, severe hypokalemia and hypertension in a 74-old woman. *Clin Nephrol* 2000; 53 (1): 66-70

123. Assadi FK, Kimura RE, Subramanian U, Patel S. Liddle syndrome in a newborn infant. *Pediatr Nephrol* 2002; 17 (8): 609-611

124. Ma X, Tian Y, Gao Y et al. A study of mutation(s) of the epithelial sodium channel gene in a Liddle's syndrome family. *Zhonghua Nei Ke Za Zhi* 2001; 40 (6): 390-393

125. Nakano Y, Ishida T, Ozono R et al. A frameshift mutation of beta subunit of epithelial sodium channel in a case of isolated Liddle syndrome. *J Hypertens* 2002; 20 (12): 2379-2382

126. Xu X, Niu T, Chen C et al. Identification of a novel intron and 4 polymorphisms in the gene encoding the gamma subunit of the epithelial sodium channel. *Hum Biol* 1999; 71 (5): 781-789

127. Inoue J, Iwaoka T, Tokunaga H et al. A family with Liddle's syndrome caused by a new missense mutation in the beta subunit of the epithelial sodium channel. *J Clin Endocrinol Metab* 1998; 83 (6): 2210-2213

128. Oh J, Kwon KH. Liddle's syndrome: a report in a middle-aged woman. *Yonsei Med J* 2000; 41 (2): 276-280

129. Uehara Y, Sasaguri M, Kinoshita A et al. Genetic analysis of the epithelial sodium channel in Liddle's syndrome. *J Hypertens* 1998; 16 (8): 1131-1135

130. Rayner BL, Owen EP, King J.A et al. A new mutation, R563Q, of the beta subunit of the epithelial sodium channel associated with low-renin, low-aldosterone hypertension. *J Hypertens* 2003; 21 (5): 921-926

131. Persu A, Barbry P, Bassilana F et al. Genetic analysis of the beta subunit of the epithelial Na⁺ channel in essential hypertension. *Hypertension* 1998; 32 (1): 129-137

132. Jackson SN, Williams B, Houtman P, Trmbath RC. The diagnosis of Liddle syndrome by identification of a mutation in the beta subunit of the epithelial sodium channel. *J Med Genet* 1998; 35 (6): 510-512

133. Barbry P, Champigny G, Lingueglia E et al. The amiloride-sensitive sodium channel. *Nephrologie* 1996; 17 (7): 389-393

134. Hiltunen TP, Hsnnila-Handelberg T, Petajaniemi N et al. Liddle's syndrome associated with a point mutation in the extracellular domain of the epithelial sodium channel gamma subunit. *J Hypertens* 2002; 20 (12): 2383-2390

135. Awayda MS, Tousson A, Benos DJ. Regulation of a cloned epithelial Na⁺ channel by its beta- and gamma-subunits. *Am J Physiol* 1997; 273 (6): 1889-1899

136. Harvey KF, Dinudom A, Komwatana P et al. All three WW domains of murine Nedd₄ are involved in the regulation of epithelial sodium channels by intracellular Na⁺. *J Biol Chem* 1999; 274 (18): 12525-12530

137. Warnock DG. Liddle syndrome: an autosomal dominant form of human hypertension. *Kidney Int* 1998; 53: 18-24

138. Rossier BC. 1996 Homer Smith Award Lecture: cum grano salis: the epithelial sodium channel and the control of blood pressure. *J Am Soc Nephrol* 1997; 8: 980-992

139. Jeunemaitre X, Bassilana F, Persu A et al. Genotype-phenotype analysis of a newly discovered family with Liddle's syndrome. *J Hypertens* 1997; 15 (10): 1091-1100

140. Oberfield SE, Levine LS, Carey RM et al. Pseudohypoaldosteronism: multiple target organ unresponsiveness to mineralocorticoid hormones. *J Clin Endocrinol Metab* 1979; 48: 228-234

141. Geller DS, Rodriguez Soriano J, Vallo Boado A et al. Mutations in the mineralocorticoid receptor gene cause autosomal dominant pseudohypoaldosteronism type I. *Nat Genet* 1998; 19 (3): 279-281

142. Chang SS, Grunder S, Hanukoglu A et al. Mutations in subunits of the epithelial sodium channel cause salt wasting with hyperkalaemic acidosis, pseudohypoaldosteronism type 1. *Nat Genet* 1996; 12: 248-253

143. Strautnieks SS, Thompson RJ, Gardiner RM, Chung E. A novel splice-site mutation in the gamma subunit of the epithelial sodium channel gene in three pseudohypoaldosteronism type 1 families. *Nat Genet* 1996; 13: 248-250

144. Pradervand S, Barker PM, Wang Q et al. Salt restriction induces pseudohypoaldosteronism type 1 in mice expressing low levels of the beta-subunit of the amiloride-sensitive epithelial sodium channel. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1999; 96 (4): 1732-1737

145. Saxena A, Hanukoglu I, Saxena D et al. Novel mutations responsible for autosomal recessive multsystem pseudohypoaldosteronism and sequence variants in epithelial sodium channel alpha-, beta-, and gamma-subunit genes. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87 (7): 3344-3350

146. Arai K, Zachman K, Shibasaki T, Chrousos GP. Polymorphisms of amiloride-sensitive sodium channel subunits in five sporadic cases of pseudohypoaldosteronism: do they have pathogenic potential? *J Clin Endocrinol Metab* 1999; 84 (7): 2434-2437

147. Barbry P, Hofman P. Molecular biology of Na⁺ absorption. *Am J Physiol* 1997; 273 (3): G571-G585

148. Bonny O, Chraïbi A, Loffing J et al. Functional expression of a pseudohypoaldosteronism type I mutated epithelial Na⁺ channel lacking the pore-forming region of its alpha subunit. *J Clin Invest* 1999; 104 (7): 967-974

Поступила в редакцию 11.09.2004 г.