

Федорова И.А., Дерюгина Л.А., Краснова Е.И.

**Молекулярно-генетические аспекты метанефрогенеза в норме и патологии***ГБОУ ВПО Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского Минздрава России, НИИ фундаментальной и клинической уронефрологии*

Пороки развития органов мочевыделительной системы (МВС) составляют 9,3-24% от общего количества выявленных пороков плода [1, 2]. Высокая распространенность и многообразие указанных пороков, формирование и развитие фетальной урологии как нового научного и лечебного направления заставляют возвращаться к вопросам эмбриогенеза МВС, значительный прогресс в понимании которых произошел за последние годы.

Эмбриогенез мочевой системы регулируется путем взаимодействия трех групп факторов: генетических механизмов, внутренних эпигенетических факторов (ферментные системы, гормоны) и экзогенных факторов внешней среды.

Не вызывает сомнения факт, что существует четкая генетическая программа для стадий сложного процесса эмбрионального развития. Механизмы, регулирующие органогенез мочевой системы, включают работу огромного числа структурных генов, онкогенов, факторов транскрипции, факторов роста и др. Изучение экспрессии регуляторных генов, их избирательной активности в ходе развития организма, участие в дифференцировке клеток разных типов представляет собой актуальное направление, находящееся на стыке клинической молекулярной генетики, иммуноцитохимии и эмбриологии.

Ведущую роль в процессе эмбриогенеза играют гомеобоксные гены, ответственные за регуляцию основных этапов развития организма, координирующие активность групп структурных генов и проявляющие свое действие строго последовательно. Гомеобоксные гены кодируют факторы транскрипции, то есть специфические белки, обеспечивающие прочтение и интерпретацию генетической информации. Действуя в соответствии с генетической программой и/или в ответ на внешние воздействия, факторы транскрипции активируют или подавляют работу определенных генов, что влечет за собой изменения в клеточной морфологии, дифференциации, морфогенезе, органогенезе и т.д.

В настоящее время наблюдается смещение интересов от изучения отдельных генов к функциональным сетям генома, в которых одновременно задействовано множество генов в тысячах разных клеток [3]. Период органогенеза характеризуется наибольшей генной активностью. Генетические мутации, ошибки в сигнальной сети, управляющей согласованной активностью клеток в тканях именно в этот период, способны привести к серьезным нарушениям нормального хода эмбрионального развития и возникновению врожденных пороков (Барашнев, 2010; Баранов и др., 2000). В настоящее время идет поиск новых генов, ответственных за развитие таких нарушений.

Большинство достижений в области исследований эмбриогенеза мочевыделительной системы представляют собой результаты экспериментов на животных или анализ редких синдромов человека с пороками МВС.

Выделительная система человека начинает свое развитие на 3-й неделе эмбрионального периода из нефрогенной хорды в промежуточной мезодерме, проходя стадию пронефроса, мезонефроса и метанефроса, и отражает этапы эволюционного развития этой системы у позвоночных.

Индукция раннего метанефрогенеза представляет собой важный этап эмбриогенеза почки и всей мочевыделительной системы с позиций формирования наиболее часто встречающихся пороков развития. Вторичная почка человека – метанефрос – с 8-10 недель внутриутробного периода развивается из Вольфова канала и мезенхимы, происходящих от промежуточной мезодермы. Метанефрогенез – формирование окончательной почки – начинается после того, как Вольфов канал продлевается каудально по оси тела и продуцирует вырост – зачаток мочеточника. Мочеточниковый зачаток представляет собой эпителиальную ткань, которая внедряется в метанефрогенную бластему на 10,5-11 день у мыши и 35-37 день у человека. Метанефрогенез невозможен без сбалансированного взаимодействия между метанефрогенной мезенхимой и зачатком мочеточника [4]. В ходе эмбриогенеза, кроме экспрессии основного каскада регуляторных факторов, важную роль играют межклеточные взаимодействия тканей. Реципрокное индуктивное взаимодействие между мезенхимой и мочеточниковым тяжем обуславливает первоначальный триггерный сигнал для развития нефрона. Именно стимулирующее действие мочеточникового тяжа приводит к дифференцировке мезенхимы в эпителий [16].

Чрезвычайная значимость процесса сигнального взаимодействия мочеточникового зачатка с метанефрогенной бластемой состоит в том, что данный процесс лежит в основе последующего активного ветвления зачатка мочеточника, формирования канальцевой системы и нефронов, стромы органа.

В раннем развитии метанефроса ведущую роль играет цепь взаимодействий генов WT1/PAX2/GDNF/GFR $\alpha$ 1. Большинство факторов, влияющих на иницирование метанефрогенеза, являются факторами транскрипции и экспрессируются в метанефрогенной мезенхиме.

Ген-супрессор 1 опухоли Вильмса (WT1 – Wilms tumor factor) в норме участвует в процессе уплотнения мезенхимальных клеток, индуцированных фактором роста фибробластов FGF2. У мышей при выключении Wt1 гена мезенхима метанефроса формируется, но зачаток мочеточника из Вольфова канала не развивается, образуется метанефрогенная бластема с последующим апоптозом, приводя к полному отсутствию развития почки [5]. Мутация гена WT1 у человека может привести к возникновению опухолей почек в детстве [6], а также и вызвать синдром WAGR (опухоль Вильмса/аниридия/аномалия МПС/умственная отсталость), синдромы Дэниса-Драша и Фрайзера, которые характеризуются аномалиями почек и гонад [7].

Генам WT1 и PAX2 (paired box gene 2) в процессе иницирования метанефрогенеза отводится важное значение, т.к. они взаимодействуют в метанефрогенной мезенхиме посредством экспрессии GDNF (glial cell-line-derived neurotrophic factor 1) – нейротрофического фактора линии глиальных клеток, из семейства трансформирующего фактора роста TGF $\beta$  (transforming growth factor beta 1) [8]. GDNF является одним из важнейших компонентов первой сигнальной цепи и стимулирует обособление зачатка мочеточника, его внедрение в метанефрогенную бластему, а позже участвует в регуляции ветвления мочеточникового зачатка [12-13]. Мыши с инактивированными аллелями GDNF умирают вскоре после рождения из-за почечной агенезии [9-11].

Тирозин-киназный рецептор RET экспрессируется в зачатке мочеточника и также контролирует пролиферацию и ветвление зачатка мочеточника, при мутации способен проявлять себя как онкоген [14]. GDNF и RET являются взаимно стимулирующими, а

GDNF-индукция развития мочеточникового зачатка является RET-зависимой [9-10, 15-16]. GFR $\alpha$ 1 (glial cell-line-derived neurotrophic factor receptor - 1) – ген, кодирующий ко-рецептор для RET, также экспрессируется в зачатке мочеточника и участвует в передаче сигналов GDNF. RET9/GFR $\alpha$ 1/GDNF - система инициирует развитие мочеточника и благодаря хемоаттракции стимулирует рост его зачатка по направлению к мезенхиме, как источнику GDNF.

Экспрессия GDNF в почечной мезенхиме также регулируется геном EYA1 (eyes absent 1), гомологом гена отсутствия глаз у дрозофилы (Eya). EYA1 функционирует в мезенхимной сигнализации ранее GDNF, но позже PAX2, регулируя инициирование развития почки [18]. EYA1-мутации у человека лежат в основе бранхио-ото-ренального синдрома [17]. В эксперименте при отсутствии EYA1 зачаток мочеточника не внедряется в почечную мезенхиму эмбриона мыши, приводя к аплазии органа.

Рост зачатка мочеточника и формирование его просвета регулируется геном SALL1 (sal like 1), который является гомологом регион-специфического гомеозисного гена дрозофилы spalt (Sal1) [19]. Гетерозиготные SALL1-мутации у человека ведут к развитию синдрома Таунса-Брокса, а инактивация этого гена у мышей ведёт к угнетению роста зачатка мочеточника и отсутствию его просвета. По-видимому, SALL1 экспрессируется позже WT1, GDNF и EYA1 или действует независимо.

Фактор транскрипции FOXC1 (forkhead box C1), также экспрессируемый в мезенхиме, определяет местоположение зачатка мочеточника по отношению к Вольфову каналу [20]. У нокаутных по данному гену мышей формируются двойные зачатки мочеточника и почки, приводя к удвоению MBC, причём особенности формирования определяются генотипом.

Белки межклеточного матрикса и белки поверхности клетки, такие как протеогликаны (PGs - Proteoglycans), также вовлечены в процесс роста и ветвления мочеточника. PGs выполняют много функций, в том числе участвуют в передаче сигналов фактора роста и межклеточных взаимодействиях. Некоторые PGs клеточной поверхности принимают участие в передаче сигналов фактора роста фибробластов (FGFs) и являются частью факторов семейства WNT (Wingless-related) [21-22]. При удалении или изменении в почке гликозаминогликановых цепей PGs *in vitro* зачаток мочеточника приостанавливает рост и ветвление [23]. Эти преобразования могут также вызывать изменение действия BMP4: от подавления роста зачатка мочеточника к стимулированию его ветвления, что указывает на возможность PGs контролировать специфический тип ответа на факторы роста. Видоизменение специфического PGs - глипикана-3 (Gpc3) отмечено у больных с синдромом Симпсона-Голаби-Бехмеля и почечной дисплазией [24]. Gpc3 способен управлять клеточными ответами собирающего протока на факторы роста, стимулируя или подавляя его развитие, что согласуется с ролью PGs в функционировании факторов роста. Gpc3 может принимать участие в Wnt-сигнализации в течение почечного развития [25], связывая определённые Wnt и регулируя эффект передачи их сигналов в почке. Морфогенетические костные белки (BMP - bone morphogenetic proteins) принадлежат к TGF-суперсемейству выделяемых сигналов, BMP4 экспрессируется в клетках мезенхимы, окружающих Вольфов проток и регулирует локализацию и интенсивность роста мочеточникового зачатка. Эмбрионы мыши с мутациями гена Wnt4 имеют целый ряд аномалий мочеточника и дефекты почек, подобные аномалиям почки и MBC у человека [26]. Мезенхимальным антагонистом работы BMP4 является GDNF/WNT1, который обеспечивает снижение экспрессии BMP4 и способствует росту и ветвлению зачатка мочеточника [27].

После внедрения в мезенхимную ткань зачаток стимулирует окружающие его клетки метанефрогенной мезенхимы к уплотнению в виде шляпки, после чего мезенхимный конденсат трансформируется в эпителий. [28]. Индукция стадии уплотнения или конденсации мезенхимы происходит благодаря фактору роста фибробластов – FGF2 (fibroblast growth factor), а для мезенхимно-эпителиального перехода требуется действие дополнительных растворимых сигнальных факторов [29-30].

Стромальная регуляция метанефрогенеза. В области конденсированной мезенхимы и между ветвями мочеточника развивается интерстициальная строма. Клетки стромы образуются из оставшихся метанефрогенных клеток мезенхимы после ее индукции к формированию нефронов. Строма является важным источником сигнализации в почечном органогенезе. Экспрессия сигналов со стороны клеток стромы по регуляции метанефрогенеза осуществляется за счет гена FOXD1 (Forkhead box D1). Инактивация указанного гена в эксперименте ведет к дефектам в системе собирающего протока и нефронов [31].

Витамин А также участвует в стромальной сигнализации [32], его сигнал преобразован ретиноево-кислотными рецепторами (Rars) ядра. Ретиноево-кислотный рецептор Rara экспрессируется на низком уровне во всей эмбриональной почке, тогда как экспрессия Rarb2 ограничена клетками стромы. Клетки стромы путем сигнализации в зачатке мочеточника поддерживают экспрессию Ret, которая подключает сигнализацию дифференцировки клеток мезенхимы [33].

Сигнализация стромы воздействует или на мезенхиму, или на зачаток мочеточника, а сигнализация от метанефрогенной зоны мезенхимы может регулировать отдел стромы. Так между стромой, зачатком мочеточника и почечной мезенхимой существует сигнальное кольцо, координирующее нефрогенез. Так, экспрессия FGF7 осуществляется клетками стромы, окружающими зачаток мочеточника, в то время как FGF7 рецептор локализован в зачатке мочеточника. Нарушение данного равновесия и дефицит FGF7 в эксперименте у мышей помимо снижения роста зачатка мочеточника приводит к уменьшению числа формирующихся нефронов на 30% [34].

Индукция нефрогенеза. После встречи мочеточникового зачатка с метанефрогенной бластемой происходит дифференциация ее ткани с формированием канальцев и клубочков. Уплотнённые клетки мезенхимы стимулируют ветвление зачатка мочеточника, который начинает активно дихотомически делиться с формированием ампуловидных расширений на конце каждого выроста. В ответ на это в метанефрогенной ткани осуществляется эпителио-мезенхимный переход с формированием канальцеподобных структур в виде эпителиальной трубки, которые пока еще не соединяются с отростками мочеточника.

Гомеобоксный ген LIM1 экспрессируется в Вольфовом канале, зачатке мочеточника и индуцирует эпителиальное преобразование нефрогенной зоны мезенхимы. Условное подавление действия этого гена в мезенхиме блокирует формирование нефронов на стадии почечных клубочков, приводя к появлению уменьшенных, не способных функционировать почек с недостатком нефронов в виде гипоплазии почки [39].

Таблица 1. Патологические эффекты нарушения экспрессии генов, ответственных за метанефрогенез (www.genecards.org)

Врожденный порок развития	Локализация гена	Название гена	OMIMTM номер
Опухоль Вильмса, синдром Фразера, синдром Дениса-Драша, аниридия, врожденная гемигипертрофия, синдром Беквитта-Видеманна, псевдогермафродитизм, аномалии развития мочеполовой системы и др.	11p13	WT1	607102 194070 194080 256370 136680 608978
Колобома зрительного нерва, опухоль Вильмса, аномалии развития почек, везикоуретральный рефлюкс, опухоли почек, мультипузырная диспластическая почка и др.	10q24	PAX2	167409
Бранхио-ото-ренальный синдром, аномалии развития почек, нарушения развития уха, синдром Таунса-Брокса, врожденная глухота, врожденная катаракта и др.	8q13.3	EYA1	601653
Синдром Таунса-Брокса, синдром Окихино, агенез и дисплазия почек, микрофтальмия, врожденные пороки сердца, врожденные пороки развития, ХПН и др.	16q12.1	SALL1	602218 107480
Первичная врожденная глаукома, аутомно-доминантная аномалия дисгенеза радужки, Аксенфельд-Ригер аномалия, аниридия, гидроцефалия, врожденные пороки развития	6p25	FOXC1	601090 601631 602482
-	5q12-q13	FOXD1	601091
Медулярный рак щитовидной железы, болезнь Гиршпрунга, агенез почек, тиреоидная карцинома, феохромоцитома, мутации зародышевой линии и др.	10q11.2	RET	164761 171400 155240 162300 142623 209880 171300 191830
Болезнь Гиршпрунга, шизофрения, агенез почек, тиреоидная карцинома, болезнь Паркинсона и др.	5p13.1-p12	GDNF	600837 142623 209880 171300
Болезнь Гиршпрунга, медулярный рак щитовидной железы, феохромоцитома, рак поджелудочной железы и др.	10q26.11	GFR $\alpha$ 1	601496
Глиобластома, менингиома, лимфома, глиома, хориокарцинома, опухоль молочной железы, эмбриональная карцинома и др.	7q33	PTN	162095
Прогрессирующая оссифицирующая фибродисплазия, эмбриональная карцинома, полидактилия, остеосаркома, расщелины верхней губы и неба, врожденные пороки развития и др.	14q22-q23	BMP4	112262 607932 600625
Хронические болезни почек, фиброз почек, остеосаркома, гетеротопическая оссификация, дефекты ветвления и др.	20q13	BMP7	112267
Синдром Симпсона-Голаби-Бехмеля, эмбриональная опухоль, гепатоцеллюлярная карцинома, гигантизм, синдром Сотоса, гепатобластома, гепатоцеллюлярная аденома, опухоль Вильмса, многососковость и др.	Xq26.1	GPC3	300037 312870 194070
Неоваскуляризация роговицы, глиома, меланома, саркома Капоши, краниосиностоз и др.	4q26	FGF2	134920
Стоматит, эпителиальная гиперплазия, доброкачественная гиперплазия простаты, синдром Аперта, синдром Пфейфера, респираторный дистресс-синдром, гематологические злокачественные образования	15q21.2	FGF7	148180
Экзостозы, остеохондрома, хондросаркома, заболевания и опухоли костей, соматические мутации, умственная отсталость.	11p12-p11	ETX2	608210 133701
Опухоль молочной железы, рак молочной железы, феохромоцитома, гепатоцеллюлярная карцинома, рак толстой кишки и др.	12q13	WNT1	164820
Синдром Рокитанского-Кюстера-Хаузера с атрезией маточно-влагалищной части, аномалии развития половой системы, агенез Мюллеровых протоков с аномалиями выделительной системы, рак молочной железы	1p36.23-p35.1	WNT4	603490 611812 158330
-	2q35	WNT6	604663
Рак поджелудочной железы, рак молочной железы	22q13	WNT7b	601967
Промиелоцитарная лейкемия, лейкемия, миелоидная лейкемия, эмбриональная карцинома, тератокарцинома, рак молочной железы	17q21	RARa	180240 612376
Тератокарцинома, эмбриональная карцинома, промиелоцитарная острая лейкемия, рак легких,	3p24	RARb	180220
Синдром Алажиля, хроническая иклеточная лимфоцитарная лейкемия, холестаза, опухоли, рак молочной железы	1p13-p11	NOTCH2	600275 610205
Фиброз почек, фиброз печени, фиброз легких, болезнь Камурати-Энгельманна, гломерулосклероз, диабетическая нефропатия и др.	19q13.2/19q13.1	TGF $\beta$ 1	190180 131300 219700
Открытоугольная глаукома, пролиферативная ретинопатия, глиома, глиобластома и др.	1q41	TGF $\beta$ 2	190220
Лейкемия, миелоидная лейкемия, нейроэпителиома, хориокарцинома, бесплодие, постоянные выкидыши, хромосомные нарушения и др.	22q12.2	LIF	159540
Диабетические нефропатии, аномалии почечного развития, рак желудка, опухоли, карцинома	15q13.3	GREM1	603054

Примечания: OMIMTM - OnlineMendelianInheritanceinManTM (верхняя строка-норма, ниже – нарушения)

Почечные трубочки развиваются, проходя последовательно стадию запятой, затем – S-образную. Соединение дистального канальца и мочеточникового ветвления происходит на стадии S-образного канальца. Индуктором данного процесса является экспрессируемый зачатком мочеточника SHH (Sonic hedgehog), который стимулирует пролиферацию эпителия. Каждый конец эпителиального зачатка мочеточника действует как индуктивный центр нефрогенеза, образуя новые эпителиальные концы, после удлинения и обособления ветви зачатка мочеточника. Дифференцировка клеток проксимального и дистального извитых канальцев начинается уже на 8-9 неделе эмбриогенеза. Канальцы постепенно удлиняются и становятся более извитыми, из среднего их отдела начинает формироваться петля Генле.

Индукция тубулогенеза. WNT – большое семейство факторов транскрипции, контролирующее ход тубулогенеза [40]. Первичным пусковым сигналом выступает WNT6, который экспрессируется на конце зачатка мочеточника, активируя регуляцию WNT4 [43]. WNT4 непосредственно участвует в эпителио-мезенхимном переходе, то есть в формировании канальцевой системы со стороны мезенхимы [42]. В эксперименте на мышах при инактивации Wnt4 мезенхима первоначально уплотнена, и экспрессируются несколько ранних маркерных генов мезенхимной индукции, таких как Wt1 и Pax2, однако дальнейшего перехода мезенхимы в эпителиальную ткань не происходит, и канальцы не формируются [41].

Аналогичный эффект блокировки формирования канальцевой системы возникает и при выключении EHX2 – гомеобокс-содержащего фактора транскрипции, который экспрессируется первоначально в зачатке мочеточника [44].

Значительную роль в формировании почечных канальцев играет ген PKHD1, продуктом экспрессии которого является рецептороподобный белок фиброцистин, или полидуктин. Фиброцистин служит ключевой молекулой в процессе образования и поддержания просвета канальцев и протоков и, помимо почечных канальцев, обнаруживается в органах с первичной системой трубочек или канальцев, например, в легких и трахее, молочной железе, ЖКТ, мочеполовых путях. Этот белок наиболее выражен в производных эпителия, а в почках локализуется в апикальной части клеток канальцев, связываясь с первичными ресничками, которые обеспечивают сенсорную функцию току мочи. При снижении экспрессии гена PKHD1 происходит нарушение тубуломорфогенеза, в то время как мутация этого гена служит причиной аутосомно-рецессивного поликистоза почек и врожденного фиброза печени [45].

В проксимальные концы почечных канальцев вырастают эндотелиальные клетки, дающие начало капиллярному сосудистому руслу клубочка [36]. В начале гломерулярного развития легко определяется граница между эндотелием и формирующейся базальной мембраной. Вскоре подоцитарный эпителий начинает сворачиваться и приобретает свою зрелую форму. На этой стадии эндотелиальные клетки уже плотно прилегают к базальной мембране.

Клубочки постепенно развиваются в зрелый тип. На 14-16 неделе полностью сформированы все отделы нефронов. В ходе ветвления зачатка мочеточника индукция трубочек многократно повторяется, чтобы произвести до 1.000.000 нефронов в человеческой почке. Ветвления канальцев формируют систему протоков, собирающую мочу в почечную лоханку и мочевой пузырь. Впервые моча поступает в чашечки и лоханки на 11-12 неделе эмбриогенеза человека.

Нарушение функции генов, регулирующих эмбриогенез, приводит к аномальному развитию мочевой системы. Однако повреждения генов-регуляторов и расбалансировка экспрессии факторов роста могут вызывать серьезные врожденные аномалии органов и систем, не относящихся непосредственно к мочевыделительной системе. Встречаются синдромные формы почечных гипоплазий и дисплазий, сочетающиеся с нарушениями функционирования глаза, уха, ЦНС, печени, кожи и др. Перечень синдромов включает и почечный агенез/гипоплазию/дисплазию. В таблице 1, составленной по данным Института Вейсмана (<http://www.genecards.org>), идентифицированы гены, лежащие в основе таких дефектов. Рассмотрение перечня выявленных синдромов является клинически значимым, т.к. аномалии развития почек могут служить индикатором подобных нарушений развития, направляя к детальным исследованиям других органов и систем.

## Заключение

Учитывая данные настоящего обзора литературы по вопросам эмбриогенеза МВС, а именно, наиболее важного этапа – метанефрогенеза, мы надеемся привлечь внимание специалистов к данной проблеме, которая является основополагающей в аспекте фетальной и неонатальной урологии.

## Литература

1. Айламазян Э. К., Баранов В. С. Пренатальная диагностика наследственных и врожденных болезней М. : МЕДпресс-информ, 2006. С. 416.
2. Папаян А. В., Стяжкина И. С. Неонатальная нефрология. СПб., 2002. 448 с. (С. 185).
3. Woolf A. S., Winyard P. J. Molecular mechanisms of human embryogenesis: developmental pathogenesis of renal tract malformations // *Pediatr. Dev. Pathol.* 2002. Vol. 5 (2). P. 108-29.
4. Hammerman M. R. Growth factors in renal development // *Semin Nephrol.* 1995. Vol. 15. P. 291-299.
5. Репин В. С., Ржанинова А. А., Шаменков Д. А. Эмбриональные стволовые клетки: фундаментальная биология и медицина. М., 2002. 225 с.
6. Saxean L. Organogenesis of the Kidney, Cambridge University Press. Cambridge 1987.
7. Kreidberg, J. A. *et al.* WT1 is required for early kidney development // *Cell.* 1993. Vol. 74. P. 679-691.
8. Davies R. *et al.* Multiple roles for the Wilms' tumor suppressor, WT1 // *Cancer Res.* 1999. Vol. 59. P. 1747-1750.
9. Parker K. L., Schedl A., Schimmer B. P. Gene interactions in gonadal development // *Annu. Rev. Physiol.* 1999. Vol. 61. P. 417-433.
10. Donovan M. *et al.* Initial differentiation of the metanephric mesenchyme is independent of WT1 and the ureteric bud // *Dev. Genet.* 1999. Vol. 24. P. 252-262.
11. Moore M. W. *et al.* Renal and neuronal abnormalities in mice lacking GDNF // *Nature.* 1996. Vol. 382. P. 76-79.
12. Sanchez M. P. *et al.* Renal agenesis and the absence of enteric neurons in mice lacking GDNF // *Nature.* 1996. Vol. 382. P. 70-73.
13. Pichel J.G. *et al.* Defects in enteric innervation and kidney development in mice lacking GDNF // *Nature.* 1996. Vol. 382. P. 73-76.
14. Pepicelli C. V., Kispert A., Rowitch D. H., McMahon A. P. GDNF induces branching and increased cell proliferation in the ureter of the mouse // *Dev. Biol.* 1997. Vol. 192. P. 193-198.
15. Sainio K. *et al.* Glial-cell-line-derived neurotrophic factor is required for bud initiation from ureteric epithelium // *Development.* 1997. Vol. 124. P. 4077-4087.
16. Schuchardt A., D'Agati V., Larsson-Blomberg L., Costantini F. & Pachnis V. Defects in the kidney and enteric nervous system of mice lacking the tyrosine kinase receptor Ret // *Nature.* 1994. Vol. 367. P. 380-383.
17. Durbec P. *et al.* GDNF signalling through the Ret receptor tyrosine kinase // *Nature.* 1996. Vol. 381. P.789-793.

18. Vega Q. C., Worby C. A., Lechner M. S., Dixon J. E., Dressler G. R. Glial cell line-derived neurotrophic factor activates the receptor tyrosine kinase RET and promotes kidney morphogenesis // *Proc. Natl Acad. Sci. USA*. 1996. Vol. 93. P. 10657-10661.
19. Abdelhak S. *et al.* A human homologue of the *Drosophila* eyes absent gene underlies branchio-oto-renal (BOR) syndrome and identifies a novel gene family // *NatureGenet.* 1997. Vol. 15. P. 157-614.
20. Xu P. X. *et al.* Eya1-deficient mice lack ears and kidneys and show abnormal apoptosis of organ primordia // *NatureGenet.* 1999. Vol. 23. P. 113-117.
21. Nishinakamura R. *et al.* Murine homolog of SALL1 is essential for ureteric bud invasion in kidney development // *Development*. 2001. Vol. 128. P. 3105-3115.
22. Kume T., Deng K., Hogan B. L. Murine forkhead/winged helix genes Foxc1 (Mf1) and Foxc2 (Mfh1) are required for the early organogenesis of the kidney and urinary tract // *Development*. 2000. Vol. 127. P. 1387-1395.
23. Perrimon N., Bernfield M. Cellular functions of proteoglycans – an overview // *Semin. Cell Dev. Biol.* 2001. Vol. 12. P. 65-67.
24. Selleck S. B. Proteoglycans and pattern formation: sugar biochemistry meets developmental genetics // *Trends Genet.* 2000. Vol. 16. P. 206-212.
25. Davies J., Lyon M., Gallagher J., Garrod D. Sulphated proteoglycan is required for collecting duct growth and branching but not nephron formation during kidney development // *Development*. 1995. Vol. 121. P. 1507-1517.
26. Grisaru S., Rosenblum N. D. Glypicans and the biology of renal malformations // *Pediatr. Nephrol.* 2001. Vol. 16. P. 302-306.
27. Grisaru S., Cano-Gauci D., Tee J., Filmus J., Rosenblum N. D. Glypican-3 modulates BMP- and FGF mediated effects during renal branching morphogenesis // *Dev. Biol.* 2001. Vol. 231. P. 31-46.
28. Miyazaki Y., Oshima K., Fogo A., Hogan B. L., Ichikawa I. Bone morphogenetic protein 4 regulates the budding site and elongation of the mouse ureter // *J. Clin. Invest.* 2000. Vol. 105. P. 863-873.
29. Michos O., Gonçalves A., Lopez-Rios J., Tietze E., Naillat F., Beier K., Galli A., Vainio S., Zeller R. Reduction of BMP4 activity by gremlin 1 enables ureteric bud outgrowth and GDNF/WNT11 feedback signalling during kidney branching morphogenesis // *Development (Cambridge, England)*. 2007. Vol. 134 (13). P. 2397-405.
30. Vainio S., Lin Y. Coordinating early kidney development: lessons from gene targeting // *Nature Reviews Genetics*. 2002. Vol. 3. P. 533-543.
31. Karavanova I. D., Dove L. F., Resau J. H., Perantoni A. O. Conditioned medium from a rat ureteric bud cell line in combination with bFGF induces complete differentiation of isolated metanephric mesenchyme // *Development*. 1996. Vol. 122. P. 4159-4167.
32. Barasch J., Yang J., Ware C.B., Taga T., Yoshida K., Erdjument-Bromage H., Tempst P., Parravicini E., Malach S., Aranoff T., Oliver J.A. Mesenchymal to epithelial conversion in rat metanephros is induced by LIF // *Cell*. 1999. Vol. 99. P. 377-386.
33. Hatini V., Huh S. O., Herzlinger D., Soares V. C., Lai E. Essential role of stromal mesenchyme in kidney morphogenesis revealed by targeted disruption of Winged Helix transcription factor BF-2 // *Genes Dev.* 1996. Vol. 10. P. 1467-1478.
34. Mendelsohn C., Batourina E., Fung S., Gilbert T., Dodd J. Stromal cells mediate retinoid-dependent functions essential for renal development // *Development*. 1999. Vol. 126. P. 1139-1148.
35. Batourina E. *et al.* Vitamin A controls epithelial/mesenchymal interactions through Ret expression // *Nature Genet.* 2001. Vol. 27. P. 74-78.
36. Qiao, J. *et al.* FGF-7 modulates ureteric bud growth and nephron number in the developing kidney // *Development*. 1999. Vol. 126. P. 547-554.
37. Tropepe V., Hitoshi S., Sirard C. *et al.* Direct neural fate specification from ESC: f- primitive mammalian NSC formation through default mechanism // *Neuron*. 2001. Vol. 30. P. 65-78.
38. Woolf. A. S., Loughna. S. Origin of glomerular capillaries: is the verdict in? // *Exp. Nephrol.* 1998. Vol. 6. P. 17-21.
39. McCright B. *et al.* Defects in development of the kidney, heart and eye vasculature in mice homozygous for a hypomorphic Notch2 mutation // *Development*. 2001. Vol. 128. P. 491-502.
40. Kuure S., Sainio K., Vuolteenaho R., Ilves M., Wartiovaara K., Immonen T., Kvist J., Vainio S., Sariola H. Crosstalk between Jagged1 and GDNF/Ret/GFRalpha1 signalling regulates ureteric budding and branching // *Mech. dev.* 2005. Vol. 122 (6). P. 765-80.
41. Gene expression profiles in developing nephrons using Lim1 metanephric mesenchyme-specific conditional mutant mice / Y. Chen, A. Kobayashi, Kin Ming Kwan, R. L. Johnson, R. R. Behringer // *BMC Nephrology*. 2006. Vol. 7.: 1.
42. Herzlinger D., Qiao J., Cohen D., Ramakrishna N., Brown A M. Induction of kidney epithelial morphogenesis by cells expressing Wnt-1 // *Dev. Biol.* 1994. Vol. 166. P. 815-818.
43. Stark K., Vainio S., Vassileva G., McMahon A. P. Epithelial transformation of metanephric mesenchyme in the developing kidney regulated by Wnt-4 // *Nature*. 1994. Vol. 372. P. 679-683.
44. Vainio S. J., Uusitalo M. S. A road to kidney tubules via the Wnt pathway // *Pediatr. Nephrol.* 2000. Vol. 15. P. 151-156.
45. Itäranta P. *et al.* Wnt-6 is expressed in the ureter bud and induces kidney tubule development in vitro // *Genesis*. 2002. Vol. 32. P. 259-268.
46. Miyamoto N., Yoshida M., Kuratani S., Matsuo I., Aizawa S. Defects of urogenital development in mice lacking Emx2 // *Development*. 1997. Vol. 124. P. 1653-1664.
47. Gunay-Aygun M., Tuchman M., Font-Montgomery E. *et al.* PKHD1 Sequence Variations in 78 Children and Adults with Autosomal Recessive Polycystic Kidney Disease and Congenital Hepatic Fibrosis // *Mol Genet Metab.* 2010. Vol. 99 (2). P. 160.
48. Spitzer A., Bernstein Z., Edelmann C. The kidney and urinary tract. *Behrman's neonatal-perinatal medicine: diseases of the fetus and infants* / edited by: A. A. Fonaroff, J. R. Martin. C.V. Mosby company. USA. 1983. P. 785-814.
49. Барашнев Ю. И., Бахарев В. А. Эмбриофетопатии. Диагностика и профилактика аномалий центральной нервной системы и скелета. М. : «Триада - X», 2010. 480 с.
50. Баранов В. С., Баранова Е. В., Иващенко Т. Э., Асеев М. В. Геном человека и гены предрасположенности. Введение в предиктивную медицину. СПб. : «Интермедика», 2000. 272 с.