

I/D-полиморфизм гена АПФ и T174M-полиморфизм гена ангиотензиногена при нефротическом синдроме у детей

Ж.П. Шарнова, А.Н. Цыгин, Е.Е. Тихомиров, Е.Н. Цыгина, В.Г. Пинелис
Научный центр здоровья детей РАМН, г. Москва

Angiotensin-converting enzyme (ACE) gene
insertion/deletion (I/D) polymorphisms
and angiotensinogen (AGT) gene
T174M-polymorphisms in nephrotic syndrome in children

Zh.P. Sharnova, A.N. Tsygin, E.E. Tikhomirov, E.N. Tsygina, V.G. Pinelis

Ключевые слова: нефротический синдром, хроническая почечная недостаточность, генетика.

Для исследования роли I/D-полиморфизма гена ангиотензин-превращающего фермента (АПФ) и T174M-полиморфизма гена ангиотензиногена (АТГ) в развитии и прогрессировании нефротического синдрома (НС) у детей мы определили генотип АПФ и АТГ у 80 русских детей с НС, включая 15 детей с хронической почечной недостаточностью (ХПН). Частота генотипов достоверно не отличалась между нефротическими больными и контролем (n = 165). Распределение генотипов АПФ и АТГ было схожим среди больных с фокально-сегментарным гломерулосклерозом (n = 12), стероид-чувствительным нефротическим синдромом (n = 32), нефротическим синдромом с артериальной гипертензией (n = 22) и контролем. Преобладание DD-генотипа АПФ было достоверно в группе больных с ХПН (47 vs 21%; $\chi^2 = 4,44$; p < 0,05). Таким образом, DD-генотип может служить фактором риска прогрессирования НС до стадии ХПН.

To investigate the impact of the angiotensin-converting enzyme (ACE) gene insertion/deletion (I/D) polymorphisms and angiotensinogen (AGT) gene T174M-polymorphisms on the prevalence and progression of nephrotic syndrome (NS) in children, we determined the ACE I/D-genotype and AGT-genotype in 80 Russian children with NS including 15 children with chronic renal failure (CRF). Genotype frequencies did not differ between patients with NS and controls (n = 165). The distribution of ACE- and AGT-genotypes was similar among NS subgroups, such as focal segmental glomerulosclerosis (FSGS) (n = 12), steroid-sensitive nephrotic syndrome (n = 32), nephrotic syndrome with hypertension (n = 22), and also it was no difference with control group. When NS subjects with CRF (n = 15) were compared to controls, the prevalence of ACE-DD genotype was significantly higher (47 vs 21%; $\chi^2 = 4,44$; p < 0,05). Our results indicate that the DD-genotype of ACE may be a risk factor for the development of progressive renal impairment in children with nephrotic syndrome.

Нефротический синдром (НС), объединяющий гетерогенную группу гломерулярных заболеваний, является одним из распространенных заболеваний детского возраста. Заболеваемость первичным НС составляет 2–13 случаев на 100 000 детей в возрасте до 10 лет [1]. За последние годы отмечается тенденция к увеличению числа больных стероид-резистентным НС [2], без адекватной терапии быстро прогрессирующим до стадии хронической почечной недостаточности (ХПН).

По современным представлениям важную роль в прогрессировании нефропатий играет патологическая активация ренин-ангиотензиновой системы (РАС) в ответ на иммунно-воспалительное повреждение ткани почек и/или их ишемию [4, 8, 21, 23, 24]. Повышение концентрации ангиотензина II в крови и непосредственно в ткани почек вызывает целый комплекс неблагоприятных воздействий (табл. 1): повышение

системного артериального давления, развитие внутриклубочковой гипертензии, нарушение проницаемости почечного фильтра и усиление протеинурии, снижение экскреции натрия, подавление синтеза оксида азота и других вазодилататоров, непосредственную активацию процессов пролиферации и отложения компонентов внеклеточного матрикса в клубочках и интерстиции и т. д. [3, 4, 21, 23, 24]. Эти факторы, потенцируя действие друг друга, приводят к повреждению клубочков и почечного интерстиция, утрате массы действующих нефронов и прогрессированию ХПН.

К основным компонентам РАС наряду с ангиотензином II относят ангиотензиноген (АТГ) и ангиотензин-превращающий фермент (АПФ) – цинк-зависимую металлопептидазу, под действием которой, минуя химазный путь, образуется ангиотензин II [3, 25]. Внутри их генов найдены многочисленные полиморфные мар-

*Адрес: 117963, г. Москва, Ломоносовский просп., д. 2/62. Научный центр здоровья детей РАМН, отделение нефрологии
Телефон: 134-04-49*

Таблица 1 ХПН в популяции детей Москвы и регионов России.

**Эффекты ангиотензина II,
ведущие к почечному повреждению
(Wolf G., 1998)**

Гемодинамический эффект:
• системная гипертензия
• гломерулярная гиперфильтрация
Повышение преренальной реабсорбции натрия
Протеинурия
Повышение экскреции макромолекул мезангиальными клетками
Стимуляция ростовых факторов
Протромботическое действие:
• стимуляция синтеза экстрацеллюлярного матрикса
• ингибирование деградации экстрацеллюлярного матрикса
Выработка хемокинов и цитокинов
Метаболические эффекты:
• синтез амиака
• глюконогенез
• ингибирование выработки оксида азота
Снижение меулярного кровотока вследствие вазоконстрикции

керы, некоторые из них использованы в генетическом анализе наследственных заболеваний.

Ген АТГ находится в коротком плече 1-й хромосомы (1q42-q43). В настоящее время описано более 15 структурных вариантов этого гена, среди которых физиологически значимой является в том числе мутация в 174-м кодоне, приводящая к замене кодируемой аминокислоты треонин на метионин (T174M-полиморфизм) [7, 8, 15].

Ген АПФ локализуется в q23-локусе 17-й хромосомы и содержит 26 экзонов. Ранее в 16-м интроне был выявлен инсерционно-делеционный полиморфизм, связанный с инсерцией (I) или делецией (D) Alu – повтора размером 287 пар нуклеотидов [5, 6, 16]. Наличие D-аллеля ассоциировано с более высоким уровнем циркулирующего АПФ (от 14 до 50%) и более высокой активностью тканевого фермента [12, 22].

Многочисленные исследования продемонстрировали вклад I/D-полиморфизма гена АПФ в прогрессирование гломерулярных и тубулоинтерстициальных заболеваний почек [9, 10, 17, 19]. Снижение почечных функций демонстрировали большие фокально-сегментарным гломерулосклерозом (ФСГС), гомозиготные по D-аллелю в еврейской, арабской и турецкой популяциях [8, 14]. Прогрессирующее снижение почечных функций выявлено в европейской и японской популяциях у DD-носителей гена АПФ, страдающих IgA-нефропатией [9, 10, 17]. Многочисленные исследования показали сцепленность молекулярных вариантов гена АТГ, несущих метионин-174, с уровнем систолического артериального давления [11] и артериальной гипертензией [7, 13, 15] – независимым фактором прогрессирования гломерулярных и тубулоинтерстициальных заболеваний.

Целью настоящей работы явилось изучение роли инсерционно-делеционного (I/D) полиморфизма гена АПФ и T174M-полиморфизма гена АТГ в развитии НС и его прогрессировании до стадии

Материал и методы

В группу пациентов с НС включены 80 детей с установленным на основе критериев МКБ-10 диагнозом: 41 мальчик и 39 девочек в возрасте $10,15 \pm 0,48$ года; дебют НС в возрасте $6,87 \pm 0,46$ года, длительность НС – $38 \pm 0,319$ месяца, протеинурия – $2,087 \pm 0,19$ г/л, альбумин сыворотки крови – $24,67 \pm 0,937$ г/л, холестерин – $8,26 \pm 0,53$ ммоль/л, креатинин – $82,35 \pm 1,22$ мкмоль/л (на момент исследования). Из них 15 детей достигли стадии ХПН и находились на заместительной почечной терапии (ЗПТ) (10 мальчиков и 5 девочек в возрасте $12,67 \pm 1,43$ года; дебют НС в возрасте $8,77 \pm 1,58$ года, возраст начала ЗПТ – $10,22 \pm 1,5$ года, креатинин сыворотки крови – $508 \pm 77,2$ мкмоль/л). Группы больных сформированы на базе нефрологического отделения НЦЗД РАМН и отделения гемодиализа РДКБ.

Группу популяционного контроля составили 165 детей без сердечно-сосудистых нарушений и заболеваний почек с неотягощенным наследственным анамнезом, обследованных в НЦЗД РАМН.

Молекулярно-генетические исследования предусматривали выделение геномной ДНК из лейкоцитов венозной крови с помощью коммерческого набора фирмы «Wizard Genomic DNA Purification Kit» «Promega» (США); амплификацию полиморфного участка гена АПФ и АТГ с помощью полимеразной цепной реакции (ПЦР) на амплификаторе «Циклотемп» (Россия); гидролиз рестриктазами *NcoI* и электрофорез в 2% агарозном и акриламидном геле, проводимые на основе стандартных методик [15]. В ПЦР использовали 12 пмоль каждого праймера, в конечном объеме 50 мкл, содержащих 15 ммоль/л $MgCl_2$, 10 ммоль/л Tris-HCl (pH 8,3), 50 ммоль/л KCl, 200 ммоль/л dNTPs и 1 Ед. полимеразы AmpliTaq Gold производства фирмы «ABI». Характеристика прямых и непрямых праймеров и режим ПЦР представлены в табл. 2.

При статистическом анализе наблюдаемые в выборках частоты распределения генотипов исследуемого локуса проверяли на отклонение от равновесия Харди–Вайнберга по критерию χ^2 . Относительный риск (*RR* – *Relative Risk*) вычисляли по формуле $RR = (a + 0,5)(d + 0,5) / (b + 0,5)(c + 0,5)$, где *a* – число больных с наличием и *b* – с отсутствием данного аллеля или генотипа среди больных, *c* и *d* – число здоровых соответственно с наличием и отсутствием данного аллеля или генотипа; параметр 0,5 используется как поправка на малочисленность выборки. При *RR* = 1 нет ассоциации, *RR* > 1 рассматривали как положительную ассоциацию с аллелем или генотипом («фактор риска») и *RR* < 1 – как отрицательную ассоциацию («фактор устойчивости»).

Таблица 2

Характеристика праймеров АПФ и АТГ и режимы ПЦР

АТГ	5'-TGGCACCCCTGGCCTCTCTCTATCTGGGAGCCATGGGA-3*
T174M	5'-TAGAGAGCCAGGCCCTGCACAA-3*** 35 x (95°C – 30 с, 62°C – 30 с, 72°C – 60 с) [15]
АПФ	5'-CTGGAGACCACCTCCCATCTTCT-3*
I и D	5'-GATGTGGCCATCACATTCGTCAGAT-3*** 28 x (94°C – 60 с, 62°C – 45 с, 72°C – 60 с) [15]

Таблица 3

Результаты

Сравнительный анализ распределения частот аллелей и генотипов I/D-полиморфизма гена АПФ в группах наблюдения

Проведен анализ I/D-полиморфизма гена АПФ, связанного с инсерцией (I) или делецией (D) *Alu*-повтора размером 287 п. н. в интроне 16 гена АПФ и T174M (замена треонина на метионин в 174-м положении аминокислотной последовательности) полиморфизма гена АТТ.

Генетический маркер	Контроль (n = 165), n (%)	НС в целом (n = 80), n (%)	p	RR
Генотип II	37 (22,43)	14 (17,5)	>0,1	0,747
ID	93 (56,37)	48 (60)	>0,1	1,179
DD	35 (21,2)	18 (22,5)	>0,1	1,088
Аллель I	165 (50,607)	76 (48)	>0,1	0,905
Аллель D	163 (49,393)	84 (52)	>0,1	1,104

В результате амплификации получен как укороченный фрагмент гена АПФ длиной 170 п. н. (аллель D), так и фрагмент размером 470 п. н., содержащий вставку (аллель I).

При амплификации гена АТТ происходило образование фрагмента длиной 237 п. н. Аллель M174 расщеплялся рестриктазой *NcoI*, образуя продукты размером 165 и 72 п. н. Наличие фрагмента гена АТТ длиной 235 п. н. после обработки рестриктазой *NcoI* соответствовало генотипу T174T, двух фрагментов (165 и 72 п. н.) – генотипу M174M и трех фрагментов (165, 72 и 237 п. н.) – гетерозиготе T174M.

Наблюдаемое распределение частот встречаемости генотипов изученных генов во всех группах обследованных больных соответствовало равновесию Харди-Вайнберга ($\chi^2 = 0,2229 - 2,706$ при $p = 0,400 - 0,100$).

Анализ I/D-полиморфизма гена АПФ и T174M-полиморфизма гена АТТ не показал достоверных различий в распределении частот аллелей и генотипов в группе больных НС по сравнению с контролем (рис.).

Частота генотипа II гена АПФ в группе больных НС по сравнению с контролем была снижена (17,5 против 22,43%; $\chi^2 = 0,86$; $p > 0,1$), а частота генотипа ID, наоборот, несколько повышена (60 против 56,37%; $\chi^2 = 0,15$; $p > 0,1$) (табл. 3). Хотя обнаруженная разница не была статистически достоверной, генотип II проявлял протективное ($RR = 0,747$) к развитию НС действие.

Не выявлено достоверных различий и в распределении аллелей в этих двух группах (табл. 3).

При сравнении распределения аллелей и генотипов гена АПФ в группах нефротических больных со стероид-чувствительным НС (СЧНС) (n = 32), стероид-резистентным ФСГС (n = 12), НС с артериальной гипертензией и гематурией (n = 22) и в группе контро-

ля статистически достоверных различий не найдено (табл. 4).

Таблица 4

Распределение I/D-полиморфизма гена АПФ среди больных НС и в контроле

Группы больных	АПФ-генотип, n (%)			АПФ-аллели, n (%)	
	II	ID	DD	I	D
ФСГС (n = 12)	1 (8,33)	8 (66,67)	3 (25)	10 (42)	14 (58)
СЧНС (n = 32)	6 (18,75)	18 (56,25)	8 (25)	30 (47)	34 (53)
НС с АГ и гематурией (n = 22)	4 (18,18)	14 (63,64)	4 (18,18)	22 (50)	22 (50)
Контроль (n = 165)	37 (22,43)	93 (56,37)	35 (21,2)	165 (50,6)	163 (49,4)

У больных ФСГС по сравнению с контролем выявлено снижение частоты II-генотипа (8,33 против 22,43%; $\chi^2 = 1,85$; $p > 0,1$) на фоне некоторого преобладания доли генотипов ID (66,67 против 56,37%; $\chi^2 = 0,59$; $p > 0,1$) и DD (25 против 21,2%; $\chi^2 = 0,1$; $p > 0,1$). Наблюдаемые различия в распределении генотипов указывают на возможную тенденцию к проявлению II-генотипом защитного ($RR = 0,45$) и генотипами ID ($RR = 1,46$) и DD ($RR = 1,35$) предрасполагающего к развитию ФСГС эффекта. Однако выявленные закономерности носят недостоверный характер и не могут свидетельствовать о достоверной связи между полиморфизмом гена АПФ и развитием ФСГС. Не получено данных о вкладе I/D-полиморфизма гена АПФ в развитие НС с артериальной гипертензией и гематурией: при определении относительного риска по аллелям I и D ($RR = 1$) ассоциации не выявлено.

Сравнительный анализ распределения частот аллелей и генотипов T174M-полиморфизма гена АТТ в группах больных СЧНС (n = 32), ФСГС (n = 15), НС с артериальной гипертензией и гематурией (n = 22) и в группе популяционного контроля не выявил статистически достоверных различий (табл. 5). Во всех исследованных нами группах больных генотип TT гена АТТ преобладал, тогда как гомозиготы MM встречались редко.

Выявленное у больных НС с ФСГС по сравнению с контролем преобладание частоты TT-генотипа (86,7 против 69%) на фоне снижения частоты TM-генотипа (6,65 против 28,6%) носило недостоверный характер ($\chi^2 = 2,29$, $p > 0,1$ и $\chi^2 = 3,69$, $p > 0,05$ соответственно). Частотное преобладание MM-генотипа у больных НС с артериальной гипертензией и гематурией по сравнению с контролем (9,6 против 2,4%) также не было статистически достоверным ($\chi^2 = 1,65$, $p > 0,1$).

При изучении частоты встречаемости аллелей и

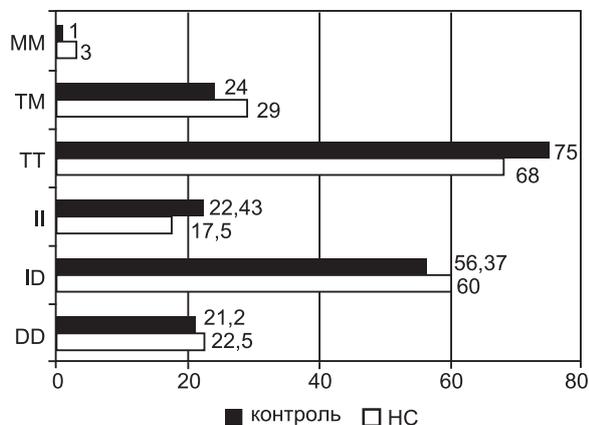


Рис. Распределение генотипов (%) I/D-полиморфизма гена АПФ и T174M-полиморфизма гена АТТ у больных НС и в контроле

Таблица 5

Распределение T174M-полиморфизма гена АТГ среди больных НС и в контроле

Группы больных	АТГ-генотип, n (%)			АТГ-аллели, n (%)	
	ТТ	ТМ	ММ	Т	М
ФСГС (n = 15)	13 (86,7)	1 (6,65)	1 (6,65)	27 (90)	3 (10)
СЧНС (n = 32)	17 (53,1)	14 (43,8)	1 (3,1)	48 (75)	16 (25)
НС с АГ и гематурией (n = 21)	12 (57,1)	7 (33,3)	2 (9,6)	31 (74)	11 (26)
Контроль (n = 84)	58 (69)	24 (28,6)	2 (2,4)	140 (83,3)	28 (16,7)

генотипов I/D-полиморфизма гена АПФ у больных НС в стадии ХПН выявлены достоверные изменения (табл. 6): доля генотипа DD была выше в сравнении с группой контроля (47 против 21%; $\chi^2 = 4,44$; $p < 0,05$) и группой нефротических больных со стабильной функцией почек (47 против 17%; $\chi^2 = 4,58$; $p < 0,05$). Таким образом, наличие генотипа DD является достоверным фактором риска ($RR = 3,243$) развития ХПН в исходе НС у детей.

Таблица 6

Распределение частот (%) аллелей и генотипов I/D-полиморфизма гена АПФ в группах больных НС и контроле

Группы больных	АПФ-генотип, n (%)			АПФ-аллели, n (%)	
	II	ID	DD	I	D
НС – стабильная функция почек (n = 65)	11 (17)	43 (66)	11 (17)	65 (50)	65 (50)
НС с ХПН (n = 15)	3 (20)	5 (33)	7 (47)*	11 (37)	19 (63)
Контроль (n = 165)	37 (23)	93 (56)	35 (21)	165 (50,6)	163 (49,4)

Примечание. * – $p < 0,05$.

В группе больных НС в стадии ХПН установлено достоверное в сравнении с НС со стабильной функцией почек снижение доли ID-генотипа (33 против 66%; $\chi^2 = 5,48$; $p < 0,05$), который имеет протективный ($RR = 0,406$) к развитию склеротических изменений при НС эффект (табл. 6). Кроме того, у больных этой группы по сравнению с контролем возрастает встречаемость D-аллеля (63 против 49,4%), тогда как доля I-аллеля уменьшается (37 против 50,6%), но эти изменения носили недостоверный характер ($\chi^2 = 2,05$, $p > 0,1$ и $\chi^2 = 1,78$, $p > 0,1$ соответственно).

Анализ распределения генотипов и аллелей T174M-полиморфизма гена АТГ у больных НС в стадии ХПН по сравнению с больными НС со стабильной функцией почек и группой контроля не выявил статистически достоверных различий (табл. 7). В исследованных нами группах генотип ТТ преобладал, тогда как генотип ММ встречался редко. Выявленное в группе больных НС в стадии ХПН по сравнению с контролем незначительное преобладание ТТ-генотипа носило недостоверный характер (76,92 против 69,04%; $\chi^2 = 0,544$, $p > 0,1$).

Таблица 7

Распределение частот (%) аллелей и генотипов гена АТГ в группах больных НС с ХПН, со стабильной функцией почек и в контроле

Группы больных	АТГ-генотип, n (%)			АТГ-аллели, n (%)	
	ТТ	ТМ	ММ	Т	М
НС – стабильная функция почек (n = 67)	42 (62,5)	21 (32)	4 (5,9)	105 (78)	29 (22)
НС с ХПН (n = 13)	10 (76,9)	3 (23,1)	0	23 (88)	3 (11,6)
Контроль (n = 84)	58 (69)	24 (28,6)	2 (2,4)	140 (83,3)	28 (16,7)

Обсуждение

Ведущая роль в патогенезе прогрессирования заболеваний почек и развития нефросклероза принадлежит дисфункции РАС, что объясняет интерес к изучению генетических детерминант функционирования этой системы. Внутри ее генов-кандидатов выявлены многочисленные полиморфные маркеры, для многих из которых продемонстрирована ассоциация с прогрессированием гломерулярных и тубулоинтерстициальных заболеваний почек до стадии ХПН.

Проведенное нами исследование подтвердило предрасполагающую к развитию ХПН в исходе НС роль генотипа DD гена АПФ, что соответствует результатам ранее проведенных исследований у детей [9, 10, 17, 19]. В еврейской, арабской и турецкой популяциях снижение почечных функций демонстрировали больные ФСГС, homozygous по D-аллелю [8, 18].

Связь I/D-полиморфизма гена АПФ с риском возникновения НС не так однозначна [14, 17–19]. Y. Frishberg et al. [8] не выявили связи I/D-полиморфизма гена АПФ с развитием ФСГС у израильских детей еврейской и арабской популяции. Не найдено связи I/D-полиморфизма гена АПФ с развитием первичного ФСГС у турецких детей [18]. Наше исследование не выявило достоверных различий в распределении частот аллелей и генотипов гена АПФ в группах больных НС в целом, так же как и в группах нефротических больных с СЧНС, ФСГС, НС с артериальной гипертензией и гематурией по сравнению с контрольной группой, что позволяет предположить отсутствие ассоциации между I/D-полиморфизмом гена АПФ и возникновением НС у детей в популяции Москвы и регионов России.

Выявленное у больных ФСГС по сравнению с контролем снижение доли II-генотипа, носившее недостоверный характер, указывает на тенденцию к проявлению этим генетическим маркером протективного к развитию ФСГС эффекта, тогда как D-аллель может рассматриваться как фактор риска этого заболевания. Обнаруженная нами тенденция соответствовала результатам некоторых зарубежных исследований, обнаружившим связь между полиморфизмом гена АПФ и развитием НС у детей [14, 18]. В турецкой популяции описан синергизм между DD-генотипом АПФ и развитием СЧНС, волчаночного нефрита, мембрано-пролиферативного и острого постстрептококкового гломерулонефрита [18].

Нами не выявлено достоверных различий в распре-

делении частот аллелей и генотипов T174M-полиморфизма гена АТГ в группе больных НС в целом, а также среди нефротических больных с СЧНС, ФСГС и НС с гематурией и артериальной гипертензией, что соответствует результатам проведенных ранее единичных исследований [8]. Мы не обнаружили достоверной связи T174M-полиморфизма гена АТГ с прогрессированием НС до стадии ХПН.

Таким образом, проведенное исследование показало, что развитие НС у детей не ассоциировано с I/D-полиморфизмом гена АПФ и T174M-полиморфизмом гена АТГ. Установлена связь I/D-полиморфизма гена АПФ с развитием ХПН, при этом в качестве маркера прогрессирования НС до стадии ХПН выступает DD-генотип.

Выводы

1. Не обнаружено связи I/D-полиморфизма гена АПФ и T174M-полиморфизма гена АТГ с развитием НС в популяции детей Москвы и регионов России.
2. Не выявлено ассоциации I/D-полиморфизма гена АПФ и T174M-полиморфизма гена АТГ с клинико-морфологическими вариантами НС: СЧНС, ФСГС и НС с артериальной гипертензией и гематурией.
3. Установлена связь I/D-полиморфизма гена АПФ с развитием ХПН в исходе НС: у больных НС в стадии ХПН достоверно преобладал DD-генотип.
4. DD-генотип I/D-полиморфизма гена АПФ может быть предложен в качестве генетического маркера прогрессирования НС до стадии ХПН.

Литература

1. Баранов АА. Клинические рекомендации по педиатрии. М., 2005: 107–112.
2. Игнатова МС. Патология органов мочевой системы у детей (современные аспекты). Нефрология и диализ 2004; 6 (2): 127–131.
3. Шейман Джеймс А. Патофизиология почки. СПб., 2001: 54–55.
4. Шулушко БИ. Почки и гипертензия. Тер. архив 1987; 8: 26–29.
5. Barley J, Blackwood A, Miller M. et al. Angiotensin converting enzyme gene I/D-polymorphism, blood pressure and the renin-angiotensin system in Caucasian and Afro-Caribbean peoples. J Hum Hypertens 1996; 10 (1): 31–35.
6. Cameron JS. Focal segmental glomerulosclerosis in adults. Nephrol Dial Transplant 2003; 18 (Suppl. 6): vi45–vi51.
7. Caulfield M, Lavender P, Farral M. et al. Linkage of the angiotensinogen gene to essential hypertension. N Engl J Med 1994; 330: 1629–1633.
8. Frisberg Y, Becker-Cohen R, Halle D, Feigin E, Eisenstein B. et al. Genetic polymorphisms of the renin-angiotensin system and the outcome of focal segmental glomerulosclerosis in children. Kidney Int 1998; 54: 1843–1849.
9. Gumprecht J, Marcin J, Zychma, Grzeszczak W, Zukowska-Szzechowska E. and the End-Stage Renal Disease Study Group. Angiotensin I-converting enzyme gene insertion/deletion and angiotensinogen M235T-polymorphisms: Risk of chronic renal failure. Kidney Int 2000; 58: 513–519.
10. Harden P.N., Geddes C., Rowe P.A., Nclroy J.H., Boulton Jones M., Rodger R.S., Junor B.J., Briggs J.D., Connel J.M., Jardine A.G. Polymorphisms in angiotensin converting enzyme gene and progression of IgA-nephropathy. Lancet 1995; 345: 1540–1542.
11. Hegele R.A., Brunt H., Connely Ph.W. Genetic and biochemical factors associated with variation in blood pressure in genetic isolate. Hypertension 1996; 27: 308–312.
12. Hingorani A., Jia H., Stevens P. et al. Blood pressure response to angiotensin converting enzyme inhibition: Effect of age genotype. Clin Sci 1995; 89: 1–2.
13. Jeunemaitre X, Soubrier F, Kotelevtsev Y.V. et al. Molecular basis of human hypertension: role of angiotensinogen. Cell 1992; 71: 169–180.
14. Lee D., Kim W., Kang S., Kob G.Y., Park S.K. ACE gene polymorphism in patients with minimal change nephrotic syndrome and focal segmental glomerulosclerosis. Nephron 1997; 77: 471–473.
15. Lovati E., Richard A., Frey B.M., Frey F.J., Ferrari P. Genetic polymorphisms of the renin-angiotensin-aldosterone system in end-stage renal disease. Kidney Int 2001; 60: 46–54.
16. Marian A.J. Genetic markers: genes involved in human hypertension. J Cardiovasc Risc 1997; 4 (5): 341–345.
17. Maruyama K, Yoshida M, Nishio H, Shirakawa T, Kawamura T, Tanaka R, Nakamura H, Iiyama K, Yoshikawa N. Polymorphisms of renin-angiotensin system genes in childhood IgA-nephropathy. Pediatr Nephrol 2001; 16: 350–355.
18. Oktem F., Aydan S., Ilmay B., Sevinc E., Bedia A., Aspir T. ACE I/D-gene polymorphism in primary FSGS and steroid-sensitive nephrotic syndrome. Pediatr Nephrol 2004; 19: 384–389.
19. Pardo R., Malaga S., Coto E., Navarro M., Alvarez V., Espinosa L., Alvarez R., Vallo A., Loris C., Braga S. Renin-angiotensin system polymorphisms and renal scarring. Pediatr Nephrol 2003; 18: 110–114.
20. Pei Y., Scholey J., Thai K., Suzuki M., Cattran D. Association of angiotensinogen gene T235 variant with progression of immunoglobulin A nephropathy in Caucasian patients. J Clin Invest 1997; 100: 814–820.
21. Remuzzi G., Ruggenti P., Benigni A. Pathophysiology of progressive nephropathies. Kidney Int 1997; 51: 2–15.
22. Rigat B., Hubert C., Albenc-Gelas F., Cambien F., Corvol P., Soubrier F. An I/D-polymorphism in the ACE-gene accounting for half the variance of serum enzyme levels. J Clin Invest 1990; 86: 1343–1346.
23. Ruiz-Ortega M., Egido J. Angiotensin II modulates cell growth-related events and synthesis of matrix proteins in renal interstitial fibroblasts. Kidney Int 1997; 52: 1497–1510.
24. Wolf G. Angiotensin II is involved in the progression of renal disease: importance of non-hemodynamic mechanisms. Nephrologie 1998; 19: 451–456.
25. Schrier Robert W. Renal and Electrolyte Disorders. Philadelphia – N. Y., 1997: 640–685.