

and vascular histopathology in autopsied patients with systemic lupus erythematosus and anticardiolipin antibodies. *Clin Exp Rheumatol* 2002; 20 (3): 335–342.

111. *Sonpal G.M., Sharma A., Miller A.* Primary antiphospholipid antibody syndrome, renal infarction and hypertension. *J Rheum* 1993; 20: 1221–1223.

112. *Tectonidou M.G., Sotsiou F., Nakopoulou L.* et al. Antiphospholipid syndrome nephropathy in patients with systemic lupus erythematosus and antiphospholipid antibodies: prevalence, clinical associations and long-term outcome. *Arthritis Rheum* 2004; 50 (8): 2569–2579.

113. *Toussrot E., Figarella-Branger D., Disdier P.* et al. Association of cerebral vasculitis with a lupus anticoagulant. A case with brain pathology. *Clin Rheumatol* 1994; 13: 624–627.

114. *Tsai H.-M.* Advances in the pathogenesis, diagnosis and treatment of thrombotic thrombocytopenic purpura. *J Am Soc Nephrol* 2003; 14: 1072–1081.

115. *Uwonkunda M.R., Cosyns J.P., Devogelaer J.P., Houssiau F.A.* Glomerular thrombosis: an unusual cause of renal failure in systemic lupus erythematosus. *Acta Clin Belg* 1998; 53 (6): 371–373.

116. *Vianna J.L., Khamashita M.A., Ordi-Ros J.* Comparison of the primary and secondary antiphospholipid syndrome: an European multicenter study of 131 patients. *Am J Med* 1994; 96: 3–9.

117. *Wilson W.A., Gbaravi A.E., Koike T.* et al. *International consensus statement on preliminary classification criteria for definite antiphospholipid syndrome.* *Arthr Rheum* 1999; 42: 1309–1311.

Полиморфизм генов ренин-ангиотензин-альдостероновой системы при нефротическом синдроме у детей (Обзор литературы)

Ж.П. Шарнова, А.Н. Цыгин, Е.Е. Тихомиров

НИИ педиатрии НЦЗД РАМН, г. Москва

Renin-angiotensin-aldosterone system gene polymorphism in children with nephrotic syndrome

Review

Zh.P. Sharnova, A.N. Tsygin, E.E. Tikhomirov

Ключевые слова: обзор, нефротический синдром, хроническая почечная недостаточность, полиморфизм генов, ренин-ангиотензин-альдостероновая система.

Нефротический синдром (НС), объединяющий гетерогенную группу гломерулярных заболеваний, является одной из актуальных проблем детской нефрологии.

Заболеваемость первичным НС составляет 2–13 случаев на 100 000 детей в возрасте до 10 лет [1]. Постоянное увеличение числа нефротических больных, прогрес-

*Адрес для переписки: 117963, г. Москва, Ломоносовский просп., д. 2/62. Научный центр здоровья детей РАМН, отделение нефрологии
Телефон: (495) 134-04-49. Шарнова Жанна Павловна*

сирующих до стадии терминальной почечной недостаточности (ТПН) и нуждающихся в заместительной почечной терапии – лечении хроническим или перитонеальным диализом – или в трансплантации почки [2], убеждает в необходимости включения проблемы НС в список приоритетных исследований в нефрологии.

Исследования последних десятилетий существенно изменили понимание патогенеза прогрессирования почечной недостаточности и развития нефросклероза. Персистирующую протеинурию нефротического уровня, наряду с артериальной гипертензией, рассматривают в качестве независимых факторов прогрессирования почечной недостаточности [3, 7, 12, 19, 24, 36, 38, 55, 56] и, согласно современным исследованиям, помимо факторов основного заболевания, связывают с активацией системной и/или локально-почечной ренин-ангиотензиновой системы (РАС) и, как следствие, с повышенной продукцией вазоконстрикторного пептида – ангиотензина II (АТII) [7, 17, 19, 23–25, 37, 44, 56, 70–74]. Основными патофизиологическими проявлениями активации системной и локально-почечной РАС являются системная артериальная гипертензия [10, 11, 15, 16, 20, 48, 51], гемодинамические нарушения в почке, проявляющиеся повышенной перфузией почечных клубочков с развитием внутриклубочковой гипертензии и гиперфилтрации [25, 46, 49, 56], развитие и/или увеличение протеинурии [25, 45, 46, 52, 56, 63, 70], а также усиление склеротических процессов в почке за счет стимуляции пролиферативных процессов (табл. 1) [17, 25, 38, 44, 46, 52, 56, 59, 60, 70–74].

Избыточная экскреция белков плазмы с мочой рассматривается в качестве одного из наиболее частых и достоверных маркеров повреждения почечной ткани, который установлен еще R. Bright. При этом выраженность персистирующей протеинурии нередко свидетельствует о тяжести поражения почек [7]. В последнее время стало очевидным, что плазменные белки, прошедшие через гломерулярную мембрану, приобретают способность оказывать нефротоксическое действие: активно участвовать в повреждении ткани почки,

усиливать воспаление и, в ряде случаев, индуцировать почечный фиброгенез [7, 12, 36, 38].

В известном докладе Итальянской группы эпидемиологических исследований в нефрологии (GISEN) (1998) наиболее убедительно продемонстрирована роль протеинурии как независимого фактора прогрессирования поражения почек. В течение 3-летнего наблюдения за группой больных с хроническими нефропатиями различного происхождения отмечена четкая корреляция между выраженностью экскреции белка с мочой и темпом падения скорости клубочковой фильтрации (СКФ): в группе больных с невысокой протеинурией (<1,9 г/сут) СКФ снижалась значительно медленнее, а частота развития ТПН была наименьшей (4,3%). У пациентов с высокой протеинурией (>3,9 г/сут) наблюдалось быстрое ухудшение функции почек и значительно чаще заболевание прогрессировало в ТПН (32,5%) независимо от уровня артериального давления [55].

Участие внутрпочечного АТII в развитии протеинурии является несомненным. Прямой, непосредственный эффект гормона реализуется через фактор, активирующий тромбоциты (ФАТ), – липидный медиатор воспаления, продукция которого прямо зависит от активности внутрпочечного АТII [4]. Опосредованный протеинурический эффект АТII связывают с эффектами нарушенной внутриклубочковой гемодинамики – с внутриклубочковой гипертензией и гиперфилтрацией [49, 56, 59, 63]. Высокое давление внутри почечного клубочка, с одной стороны, «снимает» отрицательный заряд с почечных капилляров и тем самым способствует развитию протеинурии [4], а с другой – увеличивает размер пор базальной мембраны, что способствует усиленному прохождению через них плазменных белков в почечные канальцы [4, 63]. Обнаружение рецепторов к АТII на поверхности подоцитов позволило предположить, что АТII может снижать селективные свойства гломерулярного фильтра посредством сокращения отростков ножек подоцитов, изменяя тем самым архитектуру щелевой диафрагмы. Доказательство, что АТII деполаризует подоциты посредством открытия хлоридной проводимости, связанной с цитоскелетом подоцитов через рецепторы к АТII, соответствует такой возможности [63].

Системная артериальная гипертензия вносит свой вклад в прогрессирование хронической почечной недостаточности (ХПН) преимущественно за счет трансмиссии системного артериального давления на почечные капилляры, усугубляя тем самым процессы внутрпочечной гипертонии и гиперфилтрации с их повреждающими воздействиями [9, 11, 37, 49, 56, 59, 63]. Гидродинамическое повреждение стенки капилляров клубочка вызывает усиление протеинурии; прохождение макромолекул через мезангий, а также повышение содержания АТII, эндотелина-1 приводят к активации макрофагов и моноцитов, экспрессии широкого спектра цитокинов, таких, как фактор роста тромбоцитарного происхождения, основной фактор роста фибробластов, эпидермальный фактор роста, инсулиноподобный фактор роста-1 и другие, в результате происходит активация почечных фибробластов, фибропластическая трансформация дифференцированных клеток, накопление компонентов внеклеточного матрикса, т. е. развивается нефросклероз [17, 23,

Таблица 1

Эффекты ангиотензина II (Wolf G., 1998) [66]

Гемодинамический эффект:
• системная гипертензия
• гломерулярная гиперфилтрация
Повышение проксимальной реабсорбции натрия
Протеинурия
Повышение захвата макромолекул мезангиальными клетками
Стимуляция ростовых факторов
Профиброгенное действие:
• стимуляция синтеза экстрацеллюлярного матрикса
• ингибирование деградации экстрацеллюлярного матрикса
Выработка хемокинов и цитокинов
Метаболические эффекты:
• синтез ангиотензина
• глюконеогенез
• ингибирование выработки оксида азота
Снижение медулярного кровотока вследствие вазоконстрикции

24, 37, 38, 59, 60, 71–74]. Ключевую роль в развитии гемодинамических нарушений в почечных клубочках при этом играет активация АПФ, вырабатываемого локально в ткани почки [17, 37, 59]. Этот гормон, вызывая преимущественный спазм отводящей (эфферентной) артериолы клубочка почки, повышает внутриклубочковое давление, способствуя развитию гиперфильтрации; одновременно он усиливает порозность клубочкового фильтра, увеличивая протеинурию, и дает еще целый ряд неблагоприятных эффектов, ведущих к утяжелению артериальной гипертензии и повреждению почек и сосудов [23, 24, 37, 38]. Влияние АПФ на водно-солевой обмен и АД подкрепляется синергичным действием альдостерона, величина секреции и метаболизм которого в основном определяются РААС [11].

В этой связи все больший интерес в последнее время исследователи проявляют к полиморфным маркерам генов ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС), детерминирующих выработку АПФ и альдостерона, относя их к возможным генетическим факторам риска гломерулопатий.

Полиморфизм генов ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, связь с активностью белков этой системы

Функциональная значимость РААС с позиций молекулярной генетики может определяться уровнем продукции АПФ, который может зависеть от генов ангиотензиногена и ангиотензин-превращающего фермента (АПФ), а также плотностью и функциональной активностью рецепторов, которые представлены в почках и сосудах двумя типами [15, 16, 20, 42, 51, 54]. Основные эффекты АПФ реализуются через 1-й тип рецепторов, но и 2-й тип рецепторов может иметь значение регуляции в ремоделировании тубулоинтерстиция и гломерулосклерозе, так как их активация обладает антипролиферативным действием и индуцирует апоптоз [6, 16, 23].

АПФ, имеющий не один субстрат и осуществляющий метаболизм кининов, представляет особый интерес, так как система последних также характеризуется антигипертрофическим действием. Кроме того, в функционирование данной системы вмешивается возможность образования АПФ другими, АПФ-независимыми путями,

в частности химазным [6, 8], что еще более усложняет систему и увеличивает число уровней ее регуляции. Следует также иметь в виду, что как гены, так и продукты их экспрессии тесно взаимодействуют друг с другом. Очевидно, что генетическая предрасположенность к развитию нефросклероза зависит от множества генов, что создает условия для сложных ген-генных взаимодействий, которые также являются предметом активного изучения в последние годы.

Ангиотензин-превращающий фермент

Ген АПФ, размер которого 22 т. п. н., картирован на хромосоме 17 (17q23) и состоит из 26 экзонов и 25 интронов [6, 13, 14, 21, 22, 26, 27, 30, 40, 43, 45]. Размер мРНК соматической формы фермента равен 4,5 т. п. н., тестикулярной – 2,6 т. п. н. [6, 14, 21, 67]. Ранее в 16-м интроне был выявлен инсерционно-делеционный полиморфизм (табл. 2), связанный с инсерцией (I) или делецией (D) Alu – повтора размером 287 п. н. [25, 47, 52]. Наличие D-аллеля ассоциировано с более высоким уровнем циркулирующего (от 14 до 50%) и тканевого АПФ [57]. Связь I/D-полиморфизма гена АПФ с концентрацией фермента в плазме крови отмечена у нормотензивных лиц разных этнических групп [6, 11, 57]: у гомозигот по длинному аллелю концентрация АПФ в плазме была равной 299 ± 49 мг/л, у гетерозигот – $392 \pm 66,8$ мг/л и у гомозигот по короткому аллелю – $494 \pm 38,3$ мг/л.

Данные о связи I/D-полиморфизма гена АПФ с уровнем АД неоднозначны [46, 48, 51, 65]. Не найдено доказательств влияния I/D-полиморфизма гена АПФ на уровень систолического АД и диастолического АД в европейской популяции [51]. Схожие данные получены *in vitro*: в результате создания линии мышей с одной, двумя или тремя функционально активными копиями гена АПФ установлено, что активность АПФ в плазме крови возрастает пропорционально числу копий гена, тогда как уровень АД существенно не меняется [39]. Не выявлено связи I/D-полиморфизма гена АПФ и с уровнем альдостерона и активностью ренина плазмы крови среди европеоидов и негроидов [51], а также с концентрацией ренина и креатинина крови в японской популяции [76].

Частота встречаемости различных аллелей генов

Таблица 2

Полиморфизм генов ренин-ангиотензин-альдостероновой системы

Полиморфизм	Локус гена	Нуклеотидные изменения	Литература
<i>Ген АПФ (ACE)</i>			
I/D	17q23	наличие / отсутствие Alu-повтора длиной 287 п. н. в 16-м интроне гена	[15, 25, 29, 45, 46, 52]
<i>Ген ангиотензиногена (ACE1)</i>			
M235T	1q42-q43	замена метионина на треонин в 235-м положении н. п.	[3, 13, 20, 25, 28, 46]
T174M	1q42-q43	замена треонина на метионин в 174-м положении н. п.	[13, 25, 28]
<i>Ген рецептора ангиотензина II 1-го типа (AT1R)</i>			
A1166C	3q21-q25	замена аденина на цитозин в 1166-м положении н. п.	[16, 18, 22, 25, 54, 59]
T573C	3q21-q25	замена гуанидина на цитозин в 573-м положении н. п.	[16, 18, 22]
<i>Ген рецептора ангиотензина II 2-го типа (AT2R)</i>			
A3123C	X-хромосома	замена аденина на цитозин в 3123-м положении н. п.	[25, 54]
<i>Ген альдостерон-синтазы (CYP11B2)</i>			
C344T	8q21	замена цитозина на гуанидин в 344-м положении н. п.	[3, 45]

РААС, характеризующихся структурным полиморфизмом, существенно варьирует в различных популяциях, что дает основания пытаться объяснить с позиций генетики популяционные и этнические различия в распространенности НС [13, 15, 25, 40, 61, 62].

Обнаружены межпопуляционные различия в распределении частоты I/D-аллелей гена АПФ. Так, у европеоидных и негроидных народов отмечено преобладание частоты D-аллеля над частотой I-аллеля, тогда как у монголоидных, напротив, преобладание частоты I-аллеля гена АПФ над частотой D-аллеля [6, 13, 15, 40, 61, 62]. Распределение частоты I/D-аллелей в московской популяции, согласно данным М.И. Шадринной и соавт. [10], существенно не отличалось от ряда европейских популяций, в частности от белых американцев и австралийцев европейского происхождения, у которых отмечалось некоторое преобладание D-аллеля (55–62% по сравнению с 38–45% для I-аллеля). Обращает на себя внимание тот факт, что частота гомозигот по аллелю D среди московской популяции достоверно выше, чем у здоровых лиц во Франции, Австралии и США (37% по сравнению с 25% в других странах) [10]. При сравнении московской и китайской популяций частота D-аллеля в последней была достоверно ниже ($p = 0,035$). Согласно данным, приведенным Б.И. Шулютко [11] в большинстве популяций жителей России, включая Санкт-Петербург, гомозиготы по I-аллелю (II-генотип) составляют около 25%; гетерозиготы (ID-генотип) – приблизительно 50%; оставшиеся 25% населения представлены гомозиготами по D-аллелю (DD-генотип).

Ангиотензиноген

Ген ангиотензиногена находится в локусе 1g42-g43 первой хромосомы [18, 28, 31, 61, 64, 66, 68]. В настоящее время описано более 15 структурных полиморфизмов этого гена, из них в клиническом отношении наиболее изучены полиморфизмы в 235-м кодоне, приводящие к замене кодируемой аминокислоты метионина на треонин (M235T-полиморфизм), и в 174-м кодоне с заменой треонина на метионин (T174M-полиморфизм). Наличие 235T-аллеля ассоциировано с более высоким уровнем ангиотензиногена в крови [31]. Обнаружена строгая корреляция между 235T-аллелем и артериальной гипертензией преимущественно у европеоидов и японцев [31, 61, 66]. *In vitro* в моделях с трансгенными животными также было показано влияние экспрессии гена ангиотензиногена на уровень АД [31]. Для T174M-полиморфизма была выявлена ассоциация 174M-аллеля с уровнем систолического артериального давления и отсутствием связи с гипертензией в различных популяциях [31, 61].

Рецептор ангиотензина II 1-го типа

Ген рецептора АПФ 1-го типа (AT1R – angiotensin II type 1 receptor) локализуется в 3-й хромосоме (3g21-g25) [15, 16, 18, 25]. Известно более 16 структурных полиморфизмов этого гена, из них A1166C-полиморфизм, приводящий к замене аденина на цитозин в 1166-м положении н. п., связан с функциональной активностью рецептора АПФ и осуществлением эффектов АПФ в клетке. Выявлена связь 1166C-аллеля с развитием

диабетической нефропатии [35], прогрессированием интерстициального нефрита до стадии ХПН [18], артериальной гипертензией [16, 42].

Рецептор ангиотензина II 2-го типа

В последние годы интерес многих исследователей сосредоточился на функции 2-го типа рецепторов к АПФ, которые локализуются не только в репродуктивной системе, как полагали раньше, но и представлены практически во всех тканях, в особенности в эндотелии сосудов. Ген данного рецептора располагается в X-хромосоме и характеризуется полиморфизмом G/A в 1675-м кодоне и заменой аденина на цитозин в 3123-м положении н. п. (A3123C-полиморфизм) [25, 54].

Альдостерон-синтетаза

Биосинтез альдостерона катализируется альдостерон-синтетазой (метилоксидазой II), ген CYP11B2 (8q21) [3, 45, 68]. CYP11B2-ген кодирует 18-гидроксилазу, которая катализирует синтез альдостерона и 18-оксикортизола и ингибирует активность 11 β -гидроксилазы. Экспрессия гена альдостерон-синтетазы [45, 68] регулируется через промоторную зону гена, содержащую контрольные факторы, один из которых – стероидогенный фактор-1 (SF1). Нуклеотидный полиморфизм – замена цитозина на тимин (табл. 2), обнаруженный в позиции -344 CYP11B2 промотера (-344C/T), влияет на предполагаемый сайт прикрепления стероидогенного фактора-1, расположенного в 5'-регуляторной области, и согласно последним исследованиям воздействует на уровень альдостерон-ренинового соотношения: 344T-аллель гена CYP11B2 ассоциирован с повышением альдостерон-рениновой активности в плазме [45]. Имеются экспериментальные данные, свидетельствующие, что альдостерон является одним из основных стимуляторов синтеза коллагена в сердце и сосудах (Pojoга L., 1998).

Полиморфизм генов ренин-ангиотензин-альдостероновой системы как фактор генеза нефротического синдрома и нефросклероза

Генетические факторы могут воздействовать на фенотип почечного заболевания несколькими путями: предрасполагать к развитию заболевания, определять клиническое течение и гистологические изменения, а также влиять на эффективность терапии и прогрессирование заболевания.

В настоящее время опубликовано значительное число работ, посвященных изучению связи полиморфизма генов РААС и альдостерона с развитием и прогрессированием гломерулопатий, нередко проявляющихся НС, хотя результаты их неоднозначны. В большинстве популяционных исследований достоверных различий в распределении полиморфных маркеров генов РААС у больных с НС по сравнению с контролем получено не было. Y. Frishberg et al. [25], M. Dixit et al. [21] и Y. Luther et al. [46] сообщили о схожей частоте D-аллеля гена АПФ у больных фокально-сегментарным гломерулосклерозом (ФСГС) и в контроле. Y. Frishberg et al. [25] также не выявили связи I/D-полиморфизма гена АПФ, M235T-полиморфизма гена ангиотензиногена,

A1166C-полиморфизма гена рецептора АТII 1-го типа с развитием ФСГС у израильских детей еврейской и арабской популяции. Не найдено связи I/D-полиморфизма гена АПФ с развитием первичного ФСГС и частотой рецидивов стероид-чувствительного нефротического синдрома (СЧНС) у турецких детей [52]. Не выявлено достоверной корреляции между полиморфизмом генов АПФ (I/D), ангиотензиногена (M235T), рецептора АТII 1-го типа (A1166C) и развитием ФСГС у европейцев [46], при этом выявлена ассоциация T235T-генотипа АТТ с тяжестью артериальной гипертензии и числом антигипертензивных препаратов. Не найдено достоверной связи между I/D-полиморфизмом гена АПФ и патогенезом хронического гломерулонефрита (ХГН) у больных с IgA-нефропатией [14, 40, 53, 62].

Впервые о положительной ассоциации I/D-полиморфизма гена АПФ с развитием идиопатического НС сообщили D.Y. Lee et al. [43], выявив связь DD-генотипа с развитием первичного ФСГС. По данным F. Oktem et al. [52], генотип DD был более частым у больных СЧНС и ассоциировался также с развитием волчаночного нефрита, мембрано-пролиферативного ГН, острого постстрептококкового ГН у турецких детей. Анализ полиморфизма генов RAS у больных IgA-нефропатией, проведенный среди 107 европеоидов, показал, что M235T-полиморфизм гена АТТ ассоциирован с наличием НС, а также достоверно коррелировал с числом применяемых антигипертензивных препаратов и влиял на скорость снижения почечных функций, особенно в комбинации с I/D-полиморфизмом гена АПФ, в то время как A1166C-полиморфизм гена рецептора АТII 1-го типа такой связи даже в комбинации с другими генами не демонстрировал [14]. В китайской популяции среди 118 больных IgA-нефропатией в сравнении с контролем распределение генотипов ангиотензиногена (M235T) и рецептора АТII 1-го типа (A1166C) было схожим, в то время как DD-генотип АПФ достоверно преобладал [53].

D.Y. Lee et al. [43] обнаружили связь I/D-полиморфизма гена АПФ с дебютом НС: более раннее начало заболевания наблюдалось у D-гомозигот. В исследовании A. Al-Eisa et al. [13] возраст дебюта НС составил 37 мес. для лиц с DD-генотипом и 65 мес. для I-гомозигот. Кроме того, степень артериальной гипертензии и уровень гематурии у нефротических больных с DD-генотипом были также выше.

Наличие D-аллеля ассоциируется с повышенным уровнем АПФ в тканях и в циркулирующем русле [57], приводя к повышению активности локальных RAS, что может влиять на гистологические изменения в почках. D.Y. Lee et al. [43] выявили повышение частоты DD-генотипа у больных ФСГС (40%) по сравнению с болезнью минимальных изменений (БМИ) (16,3%). В исследовании A. Al-Eisa et al. [13] DD-генотип также был более частым у лиц с ФСГС, хотя число пациентов с ФСГС было ограничено (3 больных). Однако E. Serdaroglu et al. [67] не выявили достоверной связи между распределением генотипов гена АПФ и гистологическими изменениями почки у 150 пациентов турецкой популяции, так же как и в проведенном ранее исследовании F. Oktem et al. [52], в котором частота D-аллеля гена АПФ у больных ФСГС составила 0,59 и 0,6 – у больных с БМИ.

Некоторые исследователи выявили связь I/D-полиморфизма гена АПФ с чувствительностью к кортико-

стероидной терапии у больных НС. Так, Y. Frishberg et al. [25] доложили, что им удалось добиться ремиссии у 2/3 детей с НС, включая ФСГС, гомозиготных по I-аллелю, и только у 24% детей с ID- и DD-генотипами. D.Y. Lee et al. [43] определили стероид-чувствительность у 1/8 больных с DD-генотипом и у 5/18 пациентов с другими генотипами. C. Hori et al. [32] и A. Al-Eisa et al. [13] выявили схожее распределение генотипов АПФ у стероид-чувствительных и стероид-резистентных пациентов. E. Serdaroglu et al. [67] также не нашли связи D-аллеля с чувствительностью к кортикостероидной терапии у нефротических больных. Кроме того, авторы не выявили зависимости распределения D-аллеля с терапевтической чувствительностью к пульсовым введениям метилпреднизолона, а также к циклофосфамиду и циклоспоринолу А.

Выявлена связь полиморфных маркеров I/D-полиморфизма гена АПФ, C(-134)T гена CYP11B2 с особенностями клинической картины и сохранностью почечных функций у больных ХГН [3]. У носителей аллелей, ассоциированных с повышенной активностью РААС, – аллеля D гена АПФ и аллеля C гена CYP11B2 – отмечены более тяжелые клинические симптомы на всех стадиях заболевания: более частое сочетание нефротического и остроснефритического синдромов, а также НС и синдрома АГ в дебюте ХГН [3]. Кроме того, у больных, имеющих генотип DD гена АПФ, чаще наблюдалось снижение функции почек и развитие НС в дебюте ХГН по сравнению с обладателями генотипов II и ID. В то же время достоверной ассоциации между носительством определенного генотипа полиморфных маркеров генов АПФ, CYP11B2 и развитием определенного клинического, так же как и морфологического варианта нефрита, авторами не выявлено.

Установлена ассоциация I/D-полиморфизма гена АПФ с клиническим течением и сохранностью почечных функций у больных с НС. По данным Y. Frishberg et al. [25], израильские дети еврейской и арабской популяции с ФСГС, гомозиготные по I-аллелю, имели стабильные почечные функции по сравнению с нефротическими больными с ID- и DD-генотипами, при этом прогноз НС у гомозиготных по D-аллелю пациентов был схожим с прогнозом у гетерозиготных. Подобная тенденция сохранялась и при сравнении больных в ремиссии НС и имевших персистирующую протеинурию: в ремиссии НС находились 2/3 детей с II-генотипом по сравнению с 24% больных с ID- и DD-генотипами [25]. У больных ФСГС с прогрессирующим ухудшением почечных функций выявлено достоверное по сравнению с больными ФСГС со стабильной почечной функцией преобладание DD-генотипа [46, 52]. При этом гомозиготность по I-аллелю имела протективный эффект, тогда как DD-генотип предрасполагал к развитию ХПН.

Установлено, что I/D-полиморфизм гена АПФ влияет на прогрессирование гломерулярных заболеваний почек до стадии ХПН, при этом темпы прогрессирования почек наибольшие у гомозигот DD, наименьшие – у гомозигот II [6]. Y. Luther et al. [46] доложили о быстром прогрессировании у 2 из 21 больного с II-генотипом и у 31 из 50 больных с ID- или DD-генотипами. K.J.M. McLaughlin et al. [47], проанализировав истории болезни 822 больных с различными почечными заболеваниями, показали, что более быстрое прогрессирование

почечной недостаточности, определяемое показателем отношения уровня сывороточного креатинина ко времени, наблюдалось у DD-гомозигот, а лучшее почечное выживание – у II-гомозигот. Однако вклад I/D-полиморфизма гена АПФ был ограничен у больных гломерулопатией по сравнению с тубулоинтерстициальными заболеваниями. J. Gumprecht et al. [28], исследовав 247 польских семей, в которых пробанд достиг стадии ХПН в исходе различных заболеваний почек (первичный ХГН, интерстициальный нефрит и диабетическая нефропатия), установили, что больным в стадии ХПН аллель D передавался от родителей достоверно чаще и был ассоциирован у этих больных с большей скоростью снижения почечных функций. Однако величина эффекта этого генетического маркера варьировала в различных этиологических группах и была статистически значимой лишь в группе больных интерстициальным нефритом [28].

Роль I/D-полиморфизма гена АПФ при прогрессировании IgA-нефропатии была рассмотрена в обзоре J. Gumprecht et al. [28]. При этом авторы опубликованных работ указывают на связь D-аллеля со сравнительно высоким риском прогрессирующей потери почечной функции у этих больных. Так, T.E. Hunley et al. [33] обнаружили преобладание DD генотипа и D аллеля у 40 европейцев с IgA-нефропатией, развивших почечную недостаточность, в сравнении с 24 больными, у которых почечная функция оставалась стабильной. В исследовании P.N. Harden et al. [30] ранний возраст дебюта IgA-нефропатии, так же как и прогрессирование до стадии ХПН, продемонстрированы у 100 британцев европейского происхождения, носителей DD-генотипа. Тенденция повышения частоты DD-генотипа в группе больных с терминальной стадией ХПН в исходе IgA-нефропатии, но без статистической достоверности ($p = 0,07$) наблюдалась в исследовании S. Schmidt et al. [64]. Схожие результаты были получены в японской популяции, характеризующейся большей распространенностью IgA-нефропатии, чем в других странах мира [50]. H. Yoshida et al. [77] продемонстрировали, что риск прогрессирования до терминальной стадии ХПН был вчетверо выше у больных, гомозиготных по D-аллелю, чем у больных с ID- и II-генотипами. T. Yorioka et al. [76] выявили ассоциацию D-аллеля с большей степенью снижения скорости клубочковой фильтрации. P. Stratta et al. [69] установили, что у больных IgA-нефропатией с сохранной на момент проведения первичной нефробиопсии функцией почек DD-генотип АПФ ассоциировался с более низкой почечной выживаемостью, оцененной в течение 5 и 10 лет проспективного наблюдения. В ряде работ выявлена ассоциация аллеля С гена синтетазы альдостерона (ген CYP11B2) со скоростью прогрессирования почечной недостаточности у больных IgA-нефропатией [68].

Выявлен вклад I/D-полиморфизма гена АПФ в прогрессирование почечной недостаточности в исходе диабетической нефропатии [40, 41, 53, 69, 77] в исследовании, проведенном Vleming et al., частота DD-генотипа была достоверно выше в группе больных СД ($n = 79$) по сравнению с контролем ($n = 82$), при этом статистически достоверного повышения доли D-аллеля показано не было. В обзоре (10 исследований) G. Navis et al. [51] авторы большинства работ склонны считать,

что с наличием D-аллеля связан сравнительно высокий риск прогрессирующей потери почечной функции, особенно у пациентов с диабетической нефропатией. В GENEDIAB-исследовании (Genetique de la Nephropathie Diabetique) продемонстрировано, что ген АПФ влияет как на предрасположенность к диабетической нефропатии, так и на ее прогрессирование до стадии ХПН, при этом взаимодействие I/D-полиморфизма гена АПФ с M235T-полиморфизмом гена ангиотензиногена влияло на степень почечного поражения у этих больных. P. Jacobsen et al. [35] обнаружили связь D-аллеля гена АПФ со временем удвоения сывороточного креатинина у взрослых датчан, страдающих диабетической нефропатией. В ряде исследований выявлено снижение почечных функций у больных диабетической нефропатией – носителей T235T-генотипа [35].

Найдена достоверная корреляция M235T-полиморфизма гена ангиотензиногена со скоростью прогрессирования ХПН у больных ГН различной этиологии: больные с TT-генотипом ангиотензиногена демонстрировали более ранний дебют терминальной стадии ХПН по сравнению с больными с TM- и MM-генотипами [45]. Показано, что 1166C-аллель гена рецептора АТII 1-го типа может служить фактором риска более быстрого прогрессирования интерстициального нефрита: у больных, гомозиготных по С-аллелю, время развития ХПН значительно короче, чем у больных с AA-генотипом [18]. При исследовании сочетанного влияния нескольких полиморфных генетических локусов генов РААС выявлено, что DD-генотип АПФ указывал на быстрое прогрессирование нефропатии с развитием терминальной стадии ХПН у больных, гомозиготных по 235T-аллелю гена ангиотензиногена [45].

Не во всех исследованиях найдено влияние генотипов АПФ, ангиотензиногена, альдостерон-синтетазы, а также их сочетанное влияние на развитие терминальной стадии ХПН у больных с заболеваниями почек. В исследовании E. Lovati et al. [45] не выявлено связи I/D-полиморфизма гена АПФ, M235T-полиморфизма гена ангиотензиногена и 344T/C-полиморфизма гена альдостерон-синтетазы с терминальной ХПН ($n = 260$) в швейцарской популяции. В исследовании Hamaguchi et al. [29], T.E. Hunley et al. [33] M235T-полиморфизм гена ангиотензиногена не являлся достоверным фактором риска ХПН среди больных японской и европейской популяций. E. Serdaroglu et al. [67] не выявили достоверного влияния I/D-полиморфизма гена АПФ на снижение почечных функций у турецких детей. В исследовании C. Hori et al. [32] и M. Dixit et al. [21] также не обнаружено связи генотипа АПФ с развитием ХПН. Не найдено связи I/D-полиморфизма гена АПФ, M235T-полиморфизма гена ангиотензиногена, 344T/C-полиморфизма гена альдостерон-синтетазы с возрастом дебюта терминальной стадии ХПН, этиологией почечных заболеваний (ХГН, интерстициальный нефрит, диабетическая нефропатия, аутосомно-доминантный поликистоз почек, хронический пиелонефрит с везико-уретральным рефлюксом), приведших к ХПН, и наличием артериальной гипертензии [45]. Не выявлено влияния M235T-полиморфизма гена АТГ и A1166C-полиморфизма гена рецептора АТII 1-го типа на возраст наступления ХПН у больных аутосомно-доминантным поликистозом почек в корейской популяции [42]; у больных с генотипами MM

+ МТ и ТТ дебют ХПН был зарегистрирован в $50 \pm 9 / 56 \pm 8$ лет ($p = 0,07$), а с генотипами АА, АС + СС – $54 \pm 8 / 52 \pm 4$ года ($p = 0,07$).

Принимая во внимание связь DD-генотипа АПФ с высоким уровнем циркулирующего и тканевого АПФ [6, 25, 54, 57], можно предположить эффективность терапии ингибиторами АПФ и блокаторами рецепторов АТII (БРА) у этих больных. Однако результаты проведенных ранее популяционных исследований указывают на ограничение нефропротективного эффекта у больных, гомозиготных по D-аллелю, демонстрировавших более высокие темпы прогрессирования почечной недостаточности [8, 32, 34, 49, 58]. G.G. van Essen et al. [27] у больных с ХПН в исходе различных заболеваний почек (ГН, гипертензионный нефросклероз, интерстициальные заболевания, поликистоз почек), независимо от их этиологии, выявили достоверное преобладание DD-генотипа гена АПФ, который был ассоциирован у этих больных со снижением скорости клубочковой фильтрации (СКФ). Длительно проводимая терапия ингибиторами АПФ, по данным авторов, приводила к достоверному снижению протеинурии и улучшала показатели СКФ у больных с ID- и II-генотипами гена АПФ, тогда как больные с DD-генотипом оставались резистентными к ренопротективной терапии и демонстрировали более быстрое прогрессирование до стадии ХПН. Так, 5 из 17 (29%) больных с DD-генотипом проводился гемодиализ в сравнении с 1 из 37 (3%) больных с ID-генотипом и ни 1 из 27 больных с II-генотипом гена АПФ. Кроме того, в сравнении с антигипертензивными препаратами других фармакологических групп ингибиторы АПФ не демонстрировали лучшую сохранность почечных функций у больных, гомозиготных по D-аллелю: ни эналаприл, ни атенолол (β_2 -адреноблокатор) не уменьшали уровень протеинурии и не улучшали СКФ у этих больных [27].

В исследовании REIN [58] наименьшее снижение протеинурии, темпа падения СКФ и прогрессирования поражения почек до стадии терминальной ХПН наблюдалось в группе больных с DD-генотипом, одним из самых неблагоприятных вариантов гена АПФ. H. Yoshida et al. [77] продемонстрировали ограничение терапевтической эффективности ингибиторов АПФ у больных с IgA-нефропатией, гомозиготных по D-аллелю: степень протеинурии и снижение почечных функций у этих больных было выше в сравнении с I-гомозиготами.

В ряде исследований выявлена связь выраженности нефропротективного эффекта ингибиторов АПФ с I/D-полиморфизмом гена и длительностью фармакологического ингибирования РААС [5]. Ингибитор АПФ и блокатор рецепторов АТII давали стойкий антигипертензивный эффект к концу 1-го мес. лечения у больных с ID- и II-вариантами генотипа, в то время как при DD-варианте генотипа контроль АД был достигнут значительно позже – спустя 6–12 мес. непрерывной терапии [5]. Различия в степени снижения протеинурии, по-видимому, в большей степени проявляются в течение первых 3 мес. терапии – у больных с II- и ID-вариантами генотипа, в эти сроки наблюдалось существенное снижение экскреции белков с мочой, в то время как при DD-варианте генотипа протеинурия нарастала. Однако при применении препаратов, блокирующих РААС, в течение 6–12 мес. протеинурия одинаково уменьша-

лась у всех больных. Таким образом, только длительная терапия ингибиторами АПФ и БРА позволяет достичь значимого антипротеинурического, а следовательно, и нефропротективного эффекта у больных ХГН, особенно при DD-генотипе АПФ.

Заключение

Таким образом, проведенные сегодня в мире исследования в отношении выяснения генетической роли РААС в ремоделировании тубулоинтерстиция и развития гломерулосклероза, а также предрасположенности к развитию НС, скорее, поставили множество вопросов, нежели позволили сформулировать определенную концепцию. Большинство исследователей склоняются к тому, что существенная вариабельность распространенности различных генотипов, полигенность наследования и значительное влияние на изучаемые фенотипические проявления со стороны других факторов ставят под сомнение выводы, полученные на небольших выборках. Это делает необходимым проводить крупные, по возможности многоцентровые исследования, в том числе в малоизученных популяциях, в целях получения достоверной информации.

В целом же результаты проведенных ранее исследований свидетельствуют о том, что у носителей так называемых неблагоприятных аллелей генов РААС – аллеля D гена АПФ, аллелей T (M235T) и M (T174M) гена ангиотензиногена, аллеля C гена рецептора АТII 1-го типа (A1166C) и аллеля C гена альдостерон-синтетазы (CYP11B2) – наблюдаются более выраженные клинические проявления гломерулярных заболеваний (персистирующая протеинурия нефротического уровня, артериальная гипертензия) с прогрессирующим снижением почечных функций и развитием ХПН. Наиболее вероятной причиной этого, по мнению авторов, является прямая (обусловленная повышенным образованием АТII у носителей аллеля D гена АПФ и альдостерона у носителей аллеля C гена CYP11B2) и опосредованная (обусловленная относительным избытком АТII на фоне недостаточной продукции оксида азота и снижения активности системы брадикинина) активация РААС, роль которой в возникновении протеинурии [25, 45, 46, 52, 56, 63, 70] и артериальной гипертензии [10, 11, 15, 16, 20, 48, 51] – основных неиммунных факторов прогрессирования почечной недостаточности, доказанная результатами многочисленных исследований, обсуждалась выше. Нефропротективные свойства ингибиторов АПФ, включающие в себя способность корректировать АД, предупреждать развитие или значимо снижать протеинурию, уменьшать выраженность пролиферативных процессов в почках, ведущих к склерозированию органа, ограничены у больных с DD-генотипом АПФ, демонстрировавших более высокие темпы прогрессирования почечной недостаточности [5, 8, 9, 25, 34, 58, 77].

Литература

1. Баранов АА. Клинические рекомендации по педиатрии. М, 2005: 107–112.
2. Игнатова М.С. Патология органов мочевой системы у детей (современные аспекты). Нефрология и диализ 2004; 6 (2): 127–131.
3. Камышова Е.С., Кутырина И.М., Носиков В.В., Швецов М.Ю. Значение полиморфных маркеров генов вазоактивных гормонов

в оценке клинических особенностей хронического гломеруло-нефрита. Тер. архив 2005; 6: 16–20.

4. *Кутырина И.М., Тареева И.Е., Носиков В.В.* и соавт. Изучение полиморфизма гена ангиотензин-превращающего фермента при хроническом гломерулонефрите. Тер. архив 1999; 6: 30–34.

5. *Кутырина М.И.* Применение ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента при первичных поражениях почек и диабетической нефропатии. Consilium Medicum 2002; 4 (7): 331–333.

6. *Мустафина О.Е., Тхаркахова З.Н., Бикмеева А.М.* и соавт. Полиморфизм гена ангиотензин-превращающего фермента и риск мультифакториальных заболеваний. Мед. генетика 2002; 1 (5): 212–220.

7. *Мухин Н.А., Козловская Л.В., Кутырина И.М., Швецов М.Ю., Фамин В.В.* Протеинурическое ремоделирование тубулоинтерстиция – мишень нефропротективной терапии при хронических заболеваниях почек. Тер. архив 2002; 6: 5–11.

8. *Сивоус Г.И., Горашко Н.М., Носиков В.В., Касаткина Э.П.* Влияние полиморфизма гена ангиотензин-превращающего фермента на антипротеинурический эффект ингибиторов АПФ и блокаторов рецепторов ангиотензина II типа I у молодых больных с диабетической нефропатией. Молекулярная медицина 2004; 1: 42–47.

9. *Тареева И.Е., Кутырина И.М., Николаев А.Ю., Лифшиц Н.Л., Швецов М.Ю.* Пути торможения развития хронической почечной недостаточности. Тер. архив 2000; 6: 9–14.

10. *Шадрин М.И., Сломинский П.А., Милосердова О.В., Перова Н.В., Лимборская С.А.* Анализ полиморфизма гена ангиотензин-превращающего фермента у больных ишемической болезнью сердца в московской популяции. Генетика 2001; 37 (4): 540–544.

11. *Шулутко Б.И.* Артериальная гипертензия. СПб.: РЕНКОР, 2001: 98–108.

12. *Abbate M., Benigni A., Bertani T., Remuzzi G.* Nephrotoxicity of increased glomerular protein traffic. Nephrol Dial Transplant 1999; 14: 304–312.

13. *Al-Eisa A., Haider M.Z., Srivastava B.S.* Angiotensin converting enzyme gene insertion/deletion polymorphism in idiopathic nephrotic syndrome in Kuwaiti Arab children. Scand J Urol Nephrol 2001; 35: 239–242.

14. *Bantis C., Ivens K., Kreuzer W., Koch M., Klein-Vehne N., Grabensee B., Heering P.* Influence of genetic polymorphisms of renin-angiotensin system on IgA-nephropathy. Am J Nephrol 2004; 24 (2): 258–267.

15. *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.

16. *Bonnardeaux A., Davies E., Jeunemaitre X., Fery I., Charru A., Clauser E., Tiret L., Cambien F., Corvol P., Soubrier F.* Angiotensin II type 1 receptor gene polymorphisms in human essential hypertension. Hypertension 1994; 24: 63–69.

17. *Border W.F., Nobi N.A.* Interactions of transforming growth factor- β and angiotensin II in renal fibrosis. Hypertension 1998; 31: 181–188.

18. *Buraczynka M., Grzebalska A.M., Spasiewicz D., Orlowska G., Ksiazek A.* Genetic polymorphisms of renin-angiotensin system of interstitial nephritis. Ann Univ Mariae Curie Sklodowska (Med) 2002; 57 (2): 330–336.

19. *Cameron J.S.* Focal segmental glomerulosclerosis in adults. Nephrol Dial Transplant 2003; 18 (Suppl. 6): 45–51.

20. *Caulfield M., Lavender P., Farral M.* et al. Linkage of the angiotensinogen gene to essential hypertension. N Engl J Med 1994; 330: 1629–1633.

21. *Dixit M., Mansur A., Dixon N., Gilman J., Santarina L., Glicklich D.* The role of ACE gene polymorphism in rapidity of progression of focal segmental glomerulosclerosis. J Postgrad Med 2002; 48: 266–269.

22. *Doria A., Warram J., Krolewski A.* Molecular characterization of a DDEI melting polymorphism at the angiotensin I-converting enzyme (ACE) locus. Hum Mutat 1994; 4 (2): 155–157.

23. *Egido J.* Vasoactive hormones and renal sclerosis. Kidney Int 1996; 49: 578–597.

24. *Fogo A.* Progression and potential regression of glomerulosclerosis. Kidney Int 1993; 59: 804–819.

25. *Frischberg 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.

26. *Fujisawa T., Ikegami H., Kawaguchi Y.* et al. Meta-analysis of association of insertion/deletion polymorphism of angiotensin I-converting enzyme gene with diabetic nephropathy and retinopathy.

Diabetologia 1998; 41 (1): 47–53.

27. *van Essen G.G., Rensma H.L., Zeeuw D., Sluiter W.J.* et al. Association between angiotensin-converting-enzyme gene polymorphism and failure of renoprotective therapy. The Lancet 1996; 347: 94–95.

28. *Gumprecht J., Zychma M.J., Grzeszczak W., Zukowska-Szczecbouska 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.

29. *Hamaguchi* et al. Abstract; J Soc Nephrol 1995; 6: 389.

30. *Harden P.N., Geddes J.S.* et al. Polymorphism angiotensin I-converting enzyme gene and progression of IgA-nephropathy. Lancet 1995; 342: 1540–1542.

31. *Hegele R.A., Brunt J.H., Connely P.W.* A polymorphism of the angiotensinogen gene associated with variation in blood pressure in genetic isolate. Circulation 1994; 90 (5): 2207–2212.

32. *Hori C., Harioka M., Yoshikawa N., Tsuzuki K., Yobida Y., Yoshicka K., Fujisawa K., Tsukabara H., Obshima Y., Mayumi M.* Significance of ACE-genotypes and medical treatments in childhood focal glomerulosclerosis. Nephron 2001; 88: 313–319.

33. *Hunley T.E., Julian B.A., Phillips J.A.* et al. Angiotensin-converting enzyme gene polymorphism: potential silencer motif and impact on progression in IgA-nephropathy. Kidney Int 1996; 49: 571–577.

34. *Ikoma M., Kawamura T., Kkinuma Y., Fogo A., Ichikawa I.* Cause of variable therapeutic efficiency of angiotensin converting enzyme inhibitor on glomerular lesions. Kidney Int 1991; 40: 195–202.

35. *Jacobsen P., Tarnow L., Carstensen B., Hovind P., Poirier O., Parving H.* Genetic Variation in the Renin-Angiotensin System and Progression of Diabetic Nephropathy. J Am Soc Nephrol 2003; 14: 2843–2850.

36. *Jafar T.H., Stark P.C., Schmid C.* Proteinuria as a modifiable risk factor for the progression of non-diabetic renal disease. Kidney Int 2001; 60: 1131–1140.

37. *Johnson R., Alpers C., Yoshimura A., Lombardi D.* et al. Renal injury from angiotensin II-mediated hypertension. Hypertension 1992; 19: 464–474.

38. *Klabr S., Schreimer G., Ichirawa I.* The progression of renal disease. N Engl J Med 1988; 19: 464–474.

39. *Krege J., John S., Langenbach L.* et al. Male-female differences in fertility and blood pressure in ACE-deficient mice. Nature 1995; 375: 146–148.

40. *Lau Y.K., Woo K.T., Choong H.L.* et al. ACE-gene polymorphism and disease progression of IgA-nephropathy in Asians in Singapore. Nephron 2002; 91: 499–503.

41. *Lee Y., Tsai J.* ACE-Gene Insertion/Deletion Polymorphism Associated With 1998 World Health Organization Definition of Metabolic Syndrome in Chinese Type 2 Diabetic Patients. Diabetes Care 2002; 25: 1002–1008.

42. *Lee K.B., Kim U.K.* Angiotensinogen and angiotensin II type 1 receptor gene polymorphism in patients with autosomal dominant polycystic kidney disease: effect on hypertension and ESRD. Yonsei Med J 2003; 44 (4): 641–647.

43. *Lee D.Y., Kim W., Kang S.K., Kob G.Y., Park S.K.* Angiotensin-converting enzyme gene polymorphism in patients with minimal-change nephrotic syndrome and focal segmental glomerulosclerosis. Nephron 1997; 77: 471–473.

44. *Ling H., Vamvakas S., Schaefer L., Schmittler H.J.* Angiotensin II-induced cell hypertrophy: Potential role of impaired proteolytic activity in cultured LLC-PK₁-cells. Nephrol Dial Transplant 1995; 10: 1305–1312.

45. *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.

46. *Lutber Y., Bantis C., Ivens K., Kolb-Bachhofen V., Heering P.* Effects of genetic polymorphisms of the renin-angiotensin system on focal segmental glomerulosclerosis. Kidney Blood Press Res 2003; 26 (5–6): 333–337.

47. *McLaughlin K.J.M., Harden P.N., Ueda S., Boulton-Jones J.M.* et al. The role of genetic polymorphism of angiotensin-converting enzyme in the progression of renal diseases. Hypertension 1996; 28: 912–915.

48. *Marian A.J.* Genetic markers: genes involved in human hypertension. J Cardiovasc Risk 1997; 4 (5): 341–345.

49. *Mizuiiri S., Hemmi H., Inoue A.* et al. Renal hemodynamic changes induced by captopril and angiotensin-converting enzyme gene polymorphism. Nephron 1997; 75: 310–314.

50. *Mariyama K., Yoshida M., Nishio H., Shiraikawa T., Kawamura T., Tanaka R., Nakamura H., Iiyima K., Yoshikawa N.* Polymorphisms of renin-angiotensin system genes in childhood IgA-nephropathy. Pediatr Nephrol 2001; 16: 350–355.

51. *Navis G, Van Der Kleij F.G, De Zeeuw D, De Jong P.E.* Angiotensin-converting enzyme gene polymorphism has no influence on the circulating renin-angiotensin-aldosterone system or blood pressure in normotensive subjects. *Circulation* 1995; 91: 2933–2942.
52. *Oktem F, Sirin A, Bilge I, Emre S, Agachan B, Turgau I.* ACE I/D-gene polymorphism in primary FSGS and steroid-sensitive nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol* 2004; 19: 384–389.
53. *Ong-Ajyoob S, Ong-Ajyoob L, Limmongkon A et al.* The renin-angiotensin system gene polymorphisms and clinicopathological correlation in IgA-nephropathy. *J Med Assoc Thai* 1999; 82 (7): 681–689.
54. *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.
55. *Reggенти P, Perna A, Mosconi L et al.* Urinary protein excretion rate is the best independent predictor of ESRF in non-diabetic proteinuric chronic nephropathies. *Ibid* 1998; 53: 1209–1216.
56. *Remuzzi G, Ruggenti P, Benigni A.* Pathophysiology of progressive nephropathies. *Kidney Int* 1997; 51: 2–15.
57. *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.
58. *Ruggenti P, Perna F, Geradi G.* Renal function and requirement for dialysis in chronic nephropathy patients in long-term ramipril: REIN follow-up trial. *Lancet* 1998; 352: 1252–1256.
59. *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.
60. *Ruiz-Ortega M, Lorenzo O, Suzuki Y, Ruperez M, Egido J.* Proinflammatory actions of angiotensin II. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2001; 10: 321–329.
61. *Rutledge D.R, Browe C.S, Kubilis P.S, Ross E.A.* Analysis of two variants of the angiotensinogen gene in essential hypertensive African-Americans. *Am J Hypertens* 1994; 7: 651–654.
62. *Schena F.P, D'Altri C, Cerullo G et al.* ACE-gene polymorphism and IgA-nephropathy: An ethnically homogeneous study and a meta-analysis. *Kidney Int* 2001; 60: 732–740.
63. *Schieppati A and Remuzzi G.* The future of renoprotection: frustration and promises. *Kidney Int* 2003; 64: 1947–1955.
64. *Schmidt S, Ritz E.* The role of I-converting enzyme gene polymorphism in renal disease. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 1996; 5: 552–555.
65. *Schmidt S, van Hooft I.M.S, Grobde D.E et al.* Polymorphism of the angiotensin I converting enzyme gene and its predisposition to high blood pressure. *Hypertension* 1993; 21: 455–460.
66. *Schmidt S, Sharma A.M, Zilch O, Beige J, Walla-Friedel M, Ganten D, Distler A, Ritz E.* Association of M235T-variant of the angiotensinogen gene with familial hypertension of early onset. *Nephrol Dial Transplant* 1995; 10: 1145–1148.
67. *Serdaroglu E, Mir S, Berdeli A, Aksu N, Bak M.* ACE-gene insertion/deletion polymorphism in childhood idiopathic nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol* 2005; 20: 1738–1743.
68. *Song J, Narita I, Goto S et al.* Gender specific association of aldosterone synthase gene polymorphism with renal survival in patients with IgA-nephropathy. *J Med Genet* 2003; 40: 372–376.
69. *Stratta P, Canavese C, Ciccone G et al.* Angiotensin I-converting enzyme genotype significantly affects progression of IgA-glomerulonephritis in an Italian population. *Am J Kidney Dis* 1999; 33 (6): 1071–1079.
70. *Wolf G, Ziyadeh F.N, Zabner G, Stahl R.A.K.* Angiotensin II is mitogenic for cultured rat glomerular endothelial cells. *Hypertension* 1996; 27: 897–905.
71. *Wolf G.* Angiotensin II is involved in the progression of renal disease: importance of non-hemodynamic mechanisms. *Nephrologie* 1998; 19: 451–456.
72. *Wolf G, Haberstroh U, Neilson E.G.* Angiotensin II stimulates the proliferation and biosynthesis of type I collagen in cultured murine mesangial cells. *Am J Pathol* 1992; 140: 95–107.
73. *Wolf G, Neilson E.G.* Angiotensin II as renal growth factor. *J Am Soc Nephrol* 1993; 3: 1531–1540.
74. *Wolf G, Neilson E.G.* Angiotensin II induces cellular hypertrophy in cultured murine proximal tubular cells. *Am J Physiol* 1990; 259: 768–777.
75. *Woo K.T, Lau Y.K, Choong L.H, Tan H.B, Fook-Chong S, Tan E.K, Yap H.K, Wong K.S.* Polymorphisms of renin-angiotensin system genes in IgA-nephropathy. *Nephrology (Carlton)* 2004; 9 (5): 304–309.
76. *Yorioka T, Suibiro T et al.* Polymorphism of the angiotensin-converting enzyme gene and clinical aspect of IgA-nephropathy. *Clin Nephrol* 1995; 44: 80–85.
77. *Yoshida H, Mitarai T, Kawamura T, Kitajima T, Miyazaki Y, Nagasawa R, Kawaguchi Y, Kubo H, Icbikawa I, Sakai O.* Role of the deletion polymorphism of the angiotensin-converting enzyme gene in the progression and therapeutic responsiveness of IgA-nephropathy. *J Clin Invest* 1995; 96: 2162–2169.