

УДК 616.61-07:575.1

В. П. Пішак, *д-р мед. наук, проф.*,
М. О. Ризничук, *канд. мед. наук*

УЧАСТЬ ПОЛІМОРФНИХ ГЕНІВ У ФЕНОТИПОВИХ ПРОЯВАХ СПАДКОВОЇ ПАТОЛОГІЇ НИРОК

Буковинський державний медичний університет, Чернівці

За останні роки продовжує зростати, особливо серед підлітків, захворюваність органів сечової системи й інвалідизація, спричинена такими хворобами [4]. Ситуація потребує поглибленого вивчення генетичних основ хвороб нирок, механізму розвитку окремих синдромів та їх прогресування. У цьому повідомленні будуть висвітлені структура та поліморфізм генів, які причетні до розвитку і перебігу хвороб нирок: генної регуляції артеріальної гіпертензії, протеїнуриї, прогресування гломерулонефриту, генетичних основ нефротичного синдрому.

Генетичний поліморфізм — це певні зміни (делеції, вставки, одонуклеотидні делеції та ін.) у ділянці геномної послідовності.

Поширеність хронічного гломерулонефриту становить 81 випадок на 100 000 дорослих, а серед нефрологічних захворювань — понад 35 % [38]. Для з'ясування ролі чинників у розвитку спадкової чи соматичної ренальної патології часто використовують визначення поліморфних маркерів генів-кандидатів [6].

Під поліморфізмом розуміють існування кількох алелів одного і того ж гена. Поліморфізм гена (генотип) певним чи-

ном, позитивно чи негативно, пов'язаний із клінічними проявами хвороби (фенотипом). Гени, продукти яких — ферменти, гормони, рецептори, структурні чи транспортні білки — можуть брати участь у розвитку захворювання, називають генами-кандидатами.

Як гени-кандидати, продукти експресії яких можуть спричинити ниркову дисфункцію, розглядають гени, які кодують компоненти ренін-ангіотензин-альдостеронової системи. Такі продукти регулюють системну та внутрішньониркову гемодинаміку, гіпертрофію та гіперплазію мезангіальних клітин, беруть участь у розвитку нефротичного синдрому.

Поліморфізм генів ренін-ангіотензинової системи

Активність ренін-ангіотензинової системи (РАС) регулюється величиною продукції реніну, ангіотензиногену й ангіотензинперетворювального ферменту (АПФ).

Ренін (продукт гена *REN*), який складається з 340 амінокислотних залишків, впливає на ангіотензиноген (продукт гена *AGT*), перетворює його у фізіологічно неактивний рецептор

декапептид ангіотензин I (продукт гена *AGTR1*). Цей пептид, у свою чергу, є субстратом для АПФ (продукт гена *ACE*), який конвертує розщеплення ангіотензину I у рецептор октапептиду ангіотензину II (продукт гена *AGTR2*). Ангіотензин II є біологічно активною речовиною РАС і через ангіотензинові рецептори клітин спричинює звуження судин і підвищує артеріальний тиск, тому є складовою патогенезу артеріальної гіпертензії; збільшує периферичний судинний опір, а також спричинює гіпертрофію лівого шлуночка при гіпертонії [23].

Поліморфізм гена *ACE*

Серед провідних симптомів спадкової ниркової патології виділяють артеріальну гіпертензію (АГ), яка зумовлює прогресування хвороби, порушення функції нирок із формуванням хронічної ниркової недостатності. До генів, які експресують компоненти ренін-ангіотензин-альдостеронової системи, зараховують ген *ACE*, що кодує синтез АПФ, конвертує ангіотензин I у ангіотензин II. Розмір гена *ACE* становить 22 000 п. н., картований на хромосомі 17 (локус 17q22-q24), складається з 26 екзонів і 25 інтронів [8; 24;

32]. У інтрони 16 цього гена виявлено поліморфну ділянку за типом «вставка/відсутність вставки» (I/D) з делецією (D) чи інсерцією (I) Alu-повтору розміром 287 п. н. та утворенням трьох генотипів: II, ID, DD [30; 33; 34].

Поліморфізм гена зумовлює вміст і активність ферменту в крові. Наявність D-алеля асоційована з дещо вищим рівнем (від 14 до 50 %) тканинного та циркулюючого АПФ. Показано, що I/D-поліморфізм гена ACE суттєво впливає на прогресування гломерулярних і тубуло-інтерстиціальних хвороб нирок [39; 41]. Алель I і генотип II вважають чинниками, що захищають від артеріальної гіпертензії.

Доведено, що у гомозигот DD вищий рівень ферменту, ніж у осіб із генотипом II [19; 36], а значить і вища концентрація рецепторів ангіотензину II, що призводить до системної та внутрішньониркової гіпертензії.

Дослідженням функції нирок у осіб з есенціальною АГ виявлено більш істотне зниження рівня клубочкової фільтрації за генотипу DD [45]. Цими авторами наголошується, що асоціація DD-поліморфізму у хворих на хронічні паренхіматозні захворювання нирок спричинює прогресування ниркової недостатності. Разом із тим не виявлено зв'язку такого поліморфізму з генетичною схильністю до гломерулонефриту [7]. І хоча у популяції росіян доведена роль DD-поліморфізму, у хворих бурятської національності подібної асоціації не виявлено [20], тобто відзначається певне етнічне диференціювання щодо інсерційно-делеційного поліморфізму.

Крім того, для пацієнтів із гломерулонефритом також виявлена асоціація гомозиготного дилетованого DD генотипу гена ACE з розвитком артеріальної гіпертензії, ризик розвитку якої в 16 разів вищий, ніж при інших генотипах — II чи ID [16].

У спостереженні за 80 пацієнтами з нефротичним синдромом доведено зв'язок I/D поліморфізму гена ACE з розвитком хронічної ниркової недостатності [11]. При цьому як маркер прогресування нефротичного синдрому до стадії ниркової недостатності виступає DD генотип I/D поліморфізму гена ACE, який характеризує вищі темпи прогресування ниркової недостатності. Крім того, виявлено зв'язок D алеля I/D поліморфізму гена ACE зі зниженим нефропротективним ефектом інгібіторів АПФ у хворих на стероїдрезистентний нефротичний синдром.

Згідно з сучасними уявленнями, прогресування ниркової недостатності й посилення склеротичних процесів у органі зумовлені активацією системної та локальної ниркової PAC [27; 37; 44].

Наявність DD генотипу ACE є вірогідним чинником ризику (RR = 3,243) і може бути генетичним маркером прогресування нефротичного синдрому до стадії хронічної ниркової недостатності (ХНН) [11; 15]. G. G. van Essen et al. (1996) також зазначають, що у хворих на спадкову патологію нирок: гломерулонефрит, гіпертензивний нефросклероз, полікістоз нирок — переважає DD генотип гена ACE, який асоціював при цьому зі зниженням швидкості клубочкової фільтрації [26].

За наявності DD генотипу гена ACE нефропротективні властивості інгібіторів АПФ суттєво зменшуються [11]. Показано, що інгібітори АПФ і блокатори рецепторів АТ II проявляли стійкий антигіпертензивний ефект через 1 міс. лікування, тимчасом як за DD варіанта генотипу такого результату досягнуто через 6–12 міс. неперервної терапії [7].

Таким чином, DD-генотип гена ACE визначають як один із найнесприятливіших варіантів як перебігу (протеїнурія, зниження клубочкової фільтрації та прогресування ураження нирок аж до термінальної ста-

дії ниркової недостатності), так і лікувальної тактики [42].

Поліморфізм гена ангіотензиногену (AGT)

Генетичний контроль концентрації пептиду ангіотензиногену (АТГ) у плазмі крові здійснюється AGT-кандидатним геном. Ангіотензиноген, який захищають до β_2 -глобулінів, міститься, крім крові, у тканинах і є попередником усіх ефекторних пептидів PAC [24; 31].

Ген АТГ (AGT) картовано на хромосомі 1 (1q42-q43). Він складається з 5 екзонів і 4 інтронів [28]. Описано понад 15 структурних поліморфізмів цього гена. Один із варіантів точкової мутації — у кодуючій частині 174-го кодона заміна амінокислотної послідовності треоніну на метіонін (T174M-поліморфізм). Друга точкова мутація спричинена зміною амінокислоти метіоніну на треонін у кодуючій ділянці 235 (M235T-поліморфізм) [22]. Доведено [34] зчепленість поліморфних молекулярних варіантів гена AGT з артеріальною гіпертензією у багатьох людських популяціях [17; 35], що підтверджено [2; 5; 8; 12].

Проте не виявлено вірогідного зв'язку T174M-поліморфізму гена AGT із розвитком нефротичного синдрому та його прогресуванням у дітей Москви і регіонів Росії [11].

Утворення рецепторів ангіотензину I є продуктом гена AGTR1, а синтез рецепторів ангіотензину II відбувається за участі гена AGTR2.

Ген AGTR1 картовано на хромосомі 3 (3q21-q25), він містить 5 екзонів. Відомо понад 16 структурних поліморфізмів цього гена. Один із них A1166C є результатом заміни аденіну на цитозин у 1166-му положенні н. п. Він забезпечує ефект ангіотензину II: артеріальну гіпертензію, прогресування інтерстиціального нефриту, діабетичної нефропатії [14; 25; 29].

Попередник АТГ синтезується в гепатоцитах. Після відокрем-

лення від нього ділянки розміром у 32 амінокислотних залишки утворюється ангіотензиноген-пептид, до складу якого входять 453 амінокислотних залишки.

Дослідженням [11] показано, що A1166C-поліморфізм гена *AGTR1* не має вірогідного зв'язку з розвитком нефротичного синдрому та його прогресуванням до ХНН у дітей Москви і регіонів Росії.

Носіям поліморфних варіантів гена *AGT* властива різна його експресія, зумовлена наявністю чи відсутністю мутантного алеля.

Високий рівень АТГ у плазмі крові, зумовлений носійством М-алеля, може бути чинником високої активності компонентів РАС і відповідно спричиняти прогресування ренальних функціональних порушень, маркером яких виступають продукти азотистого обміну (креатинін, сечовина).

У хворих на хронічний гломерулонефрит із гіпертензією носіїв гетерозиготного генотипу ТМ і мутантного ММ відзначаються вищі значення рівня сечовини, ніж у групі носіїв гомозиготного генотипу ТТ. Доведено зв'язок поліморфізму *T174M* гена *AGT* із формуванням хронічного гломерулонефриту і симптоматичної артеріальної гіпертензії в бурятській популяції, чого не спостерігали в популяції росіян.

Носії мутантного алеля *AGT* гена мають дуже високий ризик у формуванні як системних, так і внутрішньониркових гемодинамічних порушень.

У роботі [40] проведено аналіз асоціації поліморфізму *I/D* гена *AGT* і поліморфізму *M235T* гена *AGT* щодо артеріальної гіпертензії. Показано, що поліморфізм *I/D* гена *ACE* не впливає на схильність до АГ, а для поліморфізму *M235T* гена *AGT* виявлена асоціація М-алеля (але не Т-алеля) з високим рівнем АТГ в крові та ризиком артеріальної гіпертензії. Крім того, доведено статеві відміннос-

ті у відповідній реакції. Так, у жінок генотип М/М, але не Т/Т є чинником ризику артеріальної гіпертензії.

Генетичні детермінанти, що визначають рівень артеріального тиску (АТ) досліджено на організменному, органному, клітинному, молекулярному, генетичному й еволюційному рівнях [13].

Так, ген АТГ (*AGT*) досліджено на всіх рівнях: організменному (доведено взаємозв'язок між експресією гена та рівнем АТ); органному (підвищена активність АТГ у тканині нирок посилює реабсорбцію іонів Na^+); клітинному (базальний рівень експресії *AGT* визначається його активністю у клітинах печінки та проксимальних каналцях нирок); молекулярному (поліморфні варіанти промоторної ділянки А(-G) і *S67* асоційовані з підвищенням базальної активності білка); генетичному (у близнюків, хворих на АГ, існує асоціація поліморфізму *T235* (зчеплений з А(-G) з рівнем АТ і кількістю білка у плазмі крові); еволюційному (гіпотеза ощадливого, вигідного генотипу — “thrifty genotype” [21].

Із шести різних мутацій (*G217A*; *G152A*; *C20A*; *S6A*; *T174M*; *M235T*) гена *AGT* тільки гаплотип *GGAGCC*, який містив *M235T*-алель, асоціював з артеріальною гіпертонією, що підтверджує висновки інших дослідників щодо важливості цього поліморфізму в етіології гіпертонічної хвороби.

Поліморфізм гена *MTGFR*

Як свідчать експериментальні та клінічні дослідження, одним із механізмів прогресування хронічної хвороби нирок може бути зміна гемокоагуляції як локально — у нирках, так і системно — з порушенням мікроциркуляторного русла в інших органах. Чинники таких клінічних проявів визначають ген *MTGFR* (метилентетрагідрофолатредуктази).

Існує кілька алельних варіантів гена *MTGFR*, здатних про-

дукувати дефектні форми ферменту. Один із варіантів поліморфізму у 677-му кодоні гена *MTGFR* — заміна цитозину на тимідин — спричинює синтез термолабільного ензиму, активність якого удвічі нижча. При цьому високий рівень гомоцистеїну, який утворюється з метіоніну шляхом реметилування з допомогою *MTGFR*, асоційований із підвищеним згортанням крові та розвитком тромбоутворення.

Результати [3] показали, що при мутації *MTGFR* із переважанням алеля Т вірогідно настає гіпергомоцистеїновий стан, який впливає на розвиток ХНН. Автори припускають, що як гомо-, так і гетерозиготні варіанти поліморфізму *S677T* гена *MTGFR* у пацієнтів із ХНН можна розглядати як предиктори несприятливого перебігу захворювання. За даними S. Кабукусу [43], носійство мутантного гена *S677T* спричинює відносний ризик (OR) 0,92, а за умов наявності трьох мутацій OR=1,2 [3].

Поліморфізм генів цитокінів

Гени, які кодують $\text{IL-1}\beta$, локалізовані на хромосомі 2 (локус 2q13-q21).

Серед алельного поліморфізму поширеними є зміни в позиціях -511, -31, +3953.

Відомо, що певні мутації у генах, які кодують відповідні хемокіни, істотно змінюють рівень їх експресії та можуть впливати на перебіг хронічного запального процесу [18].

Одним із сильних прозапальних цитокінів є $\text{TNF}\alpha$ — туморнекротичний фактор — речовина, яка виконує важливу роль у регуляції нормального диференціювання, росту і метаболізму клітин.

Вивчення розподілу генів і генотипів поліморфних генетичних систем у хворих на хронічний гломерулонефрит виявило, що помірна протеїнурія (1–3 г/добу) характеризується найвищими частотами прозапаль-

ного алеля TNF^*_2 і його генотипів (TNF_2/TNF_2 , TNF_1/TNF_2) гена фактора некрозу пухлини ($TNF_{\alpha-308}$) та прозапального алеля at^*_1 і його генотипів (α_1/α_1 , α_1/α_2) гена лімфотоксину α (α_2-250) [10].

У хворих зі значною протеїнуриєю (більше 3 г/добу) спостерігається максимальна поширеність як прозапального алеля TNF_1^*A і його генотипів (AA, AG) гена рецептора фактора некрозу пухлини ($TNFR_1$), так і фібропластичного алеля $TGF_{\beta_1}^*C$ гена трансформувального фактора росту β_1 (TGF_{β_1-869}).

Отже, прозапальні алелі генів $TNF_{\alpha-308}$, α_2-250 , $TNFR_1$ і фібропластичного алеля TGF_{β_1-869} асоційовані з розвитком як помірної, так і значної протеїнурії.

У роботі [9] наводяться результати впливу поліморфізму генів TNF_{α} і $TNFR_1$ на формування та перебіг хронічного гломерулонефриту. Генотипи TNF_1/TNF_1 гена TNF_{α} виступають як протективні чинники у жінок, а генотип AG — як протективний чинник у чоловіків.

У дітей, хворих на хронічний гломерулонефрит, при визначенні поліморфізму алельних варіантів генів цитокінів ІЛ-1 β (-511) у промоторних ділянках виявлено переважання генотипу С/Т (у 80 % обстежених із торпідним перебігом), тимчасом як генотип С/С виявлявся лише у 20 % обстежених із частковою ремісією. Обом варіантам властивий низький рівень гломерулярної фільтрації [18]. Дослідження цих авторів [18] алельного поліморфного варіанта гена ІЛ-10 G/G показали вірогідно нижчу (в 1,2 разу) швидкість клубочкової фільтрації. Автори зазначають, що генетичні дослідження поліморфізму алельних варіантів генів цитокінів можуть бути маркерами прогресування патології нирок і перебігу гломерулонефриту в дітей.

Поліморфізм 889С/Т ІЛ1А пов'язаний з рівнем протеїнурії (в поєднанні з іншими поліморфіз-

мами). Генетичний маркер 4257 G/A ІЛ13 спричиняє тяжку АГ [1]. Зазначені зміни можна також розглядати як маркер atopічної реакції в генезі гломерулонефриту.

Після визначення варіантності генів цитокінів ІЛ-1 β й ІЛ-10 у дітей, хворих на хронічний гломерулонефрит, доведено переважання генотипу СТ (80 %) поліморфної ділянки гена ІЛ-1 β (-511) над генотипом СС. Крім того, генотип СТ асоціюється з прогресивним торпідним перебігом нефропатій і може бути одним із чинників прогресування хронічних захворювань нирок [18].

Отже, встановлення нових маркерів генів цитокінів перспективне щодо з'ясування прогресування захворювання нирок.

Поліморфізм гена *mEPHX*

Ген *mEPHX*, картований на довгому плечі хромосоми 1, продукує детоксикаційний ензим — мікосомальну епоксигідролазу [ЕС 3.3.2.3]. Цей фермент є біфункціональним білком, що відіграє значну роль у активації та детоксикації низки екзогенних хімічних сполук (поліциклічні ароматичні гідрокарбонати). Крім того, це проміжна ланка у каналі надходження іонів Na^+ у гепатоцити. Експресується в тканині нирок.

І. А. Юшкіна, Е. В. Калмыкова (2008) досліджували поліморфні локуси Т337С (у третьому екзоні) й А415G (у четвертому екзоні) гена *mEPHX* у 157 пацієнтів різних районів Белгорода та дійшли висновку, що алельний поліморфізм локусу Т337С не відіграє суттєвої ролі у формуванні патологічних станів у дітей. Крім того, гомозиготне носійство С337С не є маркером схильності до розвитку певної групи захворювань, зокрема ренального генезу [10].

Таким чином, як свідчать дані літератури, кількість генів, причетних до забезпечення ренальних функцій, невелика. Істотно більше їх поліморфізмів, які за певних умов ендogenousого

генезу спричиняють дисфункції ниркової діяльності і є предикторами прогресування патології нирок спадкового генезу. Ми перебуваємо тільки на початковому етапі з'ясування зв'язків молекулярно-генетичної мозаїки та клінічної гетерогенності спадкової патології нирок.

ЛІТЕРАТУРА

1. Аллельные варианты генов интерлейкинов при хроническом гломерулонефрите / М. И. Чурносоев, Е. В. Калмыкова, Е. В. Некипелова [и др.] // Цитокины и воспаление. – 2010. – Т. 9, № 2. – С. 37–41.
2. Андреева М. Т. Роль полиморфизма Т174М гена ангиотензиногена в формировании предрасположенности к артериальной гипертензии, особенностях ее течения и выборе гипотензивного препарата в зависимости от генотипа : автореф. дис. на соискание ученой степени канд. мед. наук : 14.00.16 / М. Т. Андреева. – Казань : КТМУ, 2001. – 15 с.
3. Ассоциация полиморфизма генов свертывающей системы крови с развитием хронической болезни почек / О. Ф. Сибирева, О. И. Уразова, В. В. Калюжин, М. И. Калюжина // Интегративная антропология. – 2012. – № 2 (20). – С. 58–60.
4. Баранов А. А. Научные приоритеты функциональных и прикладных исследований по проблеме роста и развития детей и подростков / А. А. Баранов, Л. А. Щеплягина // Физиология роста и развития детей и подростков – М., 2000. – 588 с.
5. Изучение полиморфизма генов ангиотензин-превращающего фермента при хроническом гломерулонефрите / И. М. Кутырина, И. Е. Тареева, В. В. Носиков [и др.] // Терапевтический архив. – 1998. – Т. 70, № 6. – С. 30–34.
6. Калиев Р. Р. Взаимосвязь I/D полиморфизма гена ангиотензинпревращающего фермента с прогрессированием хронического гломерулонефрита / Р. Р. Калиев, А. Б. Будаичева, А. А. Алдашев // Там же. – 2005. – Т. 77, № 6. – С. 12–15.
7. Кутырина И. М. Современные аспекты патогенеза почечной артериальной гипертензии / И. М. Кутырина // Нефрология. – 2000. – Т. 4, № 1. – С. 112–115.
8. Мустафина О. Е. Анализ ассоциаций Т174М полиморфизма гена ангиотензиногена с эссенциальной гипертензией у русских и татар / О. Е. Мустафина, Т. Р. Насибуллин, Э. К. Хуснутдинова // Молекулярная биология. – 2002. – Т. 36, № 4. – С. 648–653.

9. Некипелова Е. В. Клинические и молекулярно-генетические исследования больных с хроническим гломеруло-нефритом / Е. В. Некипелова, Е. В. Калмыкова, М. И. Чурносос // Вестник новых медицинских технологий. – 2006. – Т. 13, № 4. – С. 170–173.
10. Некоторые результаты молекулярно-генетического исследования больных с почечной патологией / И. А. Юшкина, Е. В. Калмыкова, Е. В. Некипелова, М. Н. Чурносос // Научные ведомости Белгородского гос. ун-та: Серия: Медицина, Фармация. – 2008. – № 6 (46). – С. 55–65.
11. Полиморфизм генов ренин-ангиотензиновой системы при нефрологическом синдроме у детей / Ж. П. Шарнова, Е. Е. Тихомиров, А. Н. Цыгин, В. Г. Пинелис // Педиатрическая фармакология. – 2006. – Т. 3, № 4. – С. 10–16.
12. Полиморфизм генов, участвующих в регуляции функции эндотелия, и его связь с развитием гестоза / Е. В. Мозговая, О. В. Малышева, Т. Э. Иващенко [и др.] // Медицинская генетика. – 2003. – Т. 2, № 2. – С. 324–330.
13. Пузырев В. П. Генетика артериальной гипертензии (современные исследовательские парадигмы) / В. П. Пузырев // Клиническая медицина. – 2003. – № 1. – С. 12–18.
14. Роль *AT166C* полиморфизма гена *AGTR1* в реализации артериальной гипертензии у детей с гломеруло-нефритом / Л. И. Колесникова, В. В. Долгих, Е. В. Беляева [и др.] // Бюллетень ВСНЦ СО РАМН. – 2011. – № 3 (79), ч. 2. – С. 21–23.
15. Роль генетического маркера эндотелиальной дисфункции гена *ACE* в патогенезе гломеруло-нефрита / С. В. Зяблинцев, П. А. Чернобровцев, М. С. Кишениа, С. В. Пищулина // Таврический медико-биологический вестник. – 2012. – Т. 15, № 3, ч. 2. – С. 105–108.
16. Роль полиморфизма гена ангиотензинпревращающего фермента в реализации артериальной гипертензии у детей с гломеруло-нефритом / Л. И. Колесникова, В. В. Долгих, Е. В. Беляева [и др.] // Сибирский медицинский журнал. – 2012. – № 1. – С. 34–37.
17. Роль полиморфизма *T174M* гена ангиотензиногена в реализации симптоматической артериальной гипертензии / Т. А. Баранова, Н. А. Шадрина, А. Б.-Ж. Бимбаев, О. Ч. Хойкова // Бюллетень ВСНЦ СО РАМН. – 2005. – № 5 (43). – С. 124–128.
18. Рыдловская А. В. Функциональный полиморфизм гена *TNF α* и патология / А. В. Рыдловская, А. С. Симбирцев // Цитокины и воспаление. – 2005. – Т. 4, № 3. – С. 4–10.
19. Сергеева К. М. Особенности течения гломеруло-нефрита у подростков / К. М. Сергеева // Нефрология. – 2000. – Т. 4, № 2. – С. 79–80.
20. Системная гипертензия при гломеруло-нефрите у детей разных этнических групп и ее взаимосвязь с полиморфизмом гена ангиотензинконвертирующего фермента / А. Б.-Ж. Бимбаев, Т. А. Бакрова, Н. А. Шадрина, О. Ч. Хойкова // Бюллетень ВСНЦ СО РАМН. – 2005. – № 5 (43). – С. 128–133.
21. Стрекалов Д. А. Молекулярные основы патогенеза сердечно-сосудистых заболеваний / Д. А. Стрекалов. – СПб., 2004. – 20 с.
22. Чистяков Д. А. Полиморфизм *T174M* гена ангиотензиногена в московской популяции связан с гипертонической болезнью / Д. А. Чистякова, Р. И. Туракулов, В. С. Моисеев // Молекулярная биология. – 1999. – Т. 33, № 4. – С. 592–594.
23. Шляхто Е. В. Роль генетических факторов в ремоделировании сердечно-сосудистой системы / Е. В. Шляхто, А. О. Конради // Артериальная гипертензия. – 2002. – Т. 4, № 3. – С. 22–29.
24. Шулутоко Б. И. Артериальная гипертензия / Б. И. Шулутоко. – СПб.: Сотис, 2001. – С. 98–108.
25. *Angiotensin II* type 1 receptor gene polymorphisms in human essential hypertension / A. Bonnardeaux, E. Davies, X. Jeunemaitre [et al.] // Hypertension. – 1994. – Vol. 24. – P. 63–69.
26. Association between angiotensin-converting-enzyme gene polymorphism and failure of renoprotective therapy / G. G. von Essen, H. L. Rensma, D. Zeeum [et al.] // The Lancet. – 1996. – Vol. 347. – P. 94–95.
27. Cameron J. S. Focal segmental glomerulosclerosis in adults / J. S. Cameron // Nephrol. Dial. Transplant. – 2003. – Vol. 18 (Suppl 6). – P. 45–51.
28. *G protein*-coupled receptor kinase 4 gene variants in human essential hypertension / R. A. Felder, H. Sanada, J. Xu [et al.] // Proc. Natl. Acad. Sci USA. – 2002. – Vol. 99. – P. 3872–3877.
29. Genetic polymorphisms of renin-angiotensin system and progression of interstitial nephritis / M. Buraczynska, A. Grzebalska, D. Spasiewicz [et al.] // Ann. Univ. Mariae Curie Sklodowska Med. – 2002. – Vol. 57, N 2. – P. 330–336.
30. Genetic polymorphisms of the renin-aldosterone system on the outcome focal segmental glomerulosclerosis in children / Y. Frishberg, R. Becker-Cohen, D. Halle [et al.] // Kidney international. – 1998. – Vol. 54. – P. 1843–1949.
31. Genetic polymorphisms of the renin-angiotensin-aldosterone system in end-stage renal disease / E. Lovati, A. Richard, B. M. Frey [et al.] // Kidney international. – 2001. – Vol. 60. – P. 46–54.
32. Laville M. Role of hypertension in the progression of renal failure, and the effects of antihypertensive drugs / M. Laville // Нефрология. – 2000. – Vol. 4, N 1. – P. 119–121.
33. Linkage of the angiotensinogen gene to essential hypertension / M. Caulfield, P. Lavender, M. Farral [et al.] // N. Engl. J. Med. – 1994. – Vol. 330. – P. 1629–1633.
34. Lovati E. Genetic polymorphism of the renin-angiotensin-aldosterone system in end-stage renal disease / E. Lovati, A. Richard, B. M. Frey [et al.] // Kidney Int. – 2001. – Vol. 60. – P. 46–54.
35. Molecular basis of human hypertension: role of angiotensinogen / X. Jeunemaitre, F. Soubrier, Y. V. Kotelevtsev [et al.] // Cell. – 1992. – Vol. 71. – P. 169–180.
36. Narra L. Differences in frequency of the deletion polymorphism of the angiotensin converting enzyme gene polymorphism in different ethnic group / L. Narra, K. Basheeruddin, S. Prabhakar // Hum. Genet. – 1999. – Vol. 96. – P. 110–112.
37. Oktem F. ACEI/D gene polymorphism in primary FSGS and steroid-sensitive nephrotic syndrome / F. Oktem, A. Sirin, I. Bilge [et al.] // Pediatr. Nephrol. – 2004. – Vol. 19. – P. 384–389.
38. Polymorphism of the cytokine genes and IgA nephropathy / J. Syrjänen, M. Hurme, T. Lehtimäki [et al.] // Kidney Int. – 2002. – Vol. 61, N 3. – P. 1079–1085.
39. Polymorphisms in angiotensin-converting-enzyme gene and progression of IgA nephropathy / P. N. Harden, C. Geddes, P. A. Rowe [et al.] // Lancet. – 1995. – Vol. 345. – P. 1540–1542.
40. Polymorphisms of the insertion/deletion *ACE* and *M235T AGT* genes and hypertension: surprising new findings and meta-analysis of data / A. Mondry, M. Loh, P. Liu [et al.] // BMC Nephrol. – 2005. – Vol. 11, N 6 (1). – H. 1–10.
41. Renin-angiotensin system polymorphisms and renal scarring / R. Pardo, S. Málaga, E. Coto [et al.] // Pediatr. Nephrol. – 2003. – Vol. 18. – P. 110–114.
42. Ruggenti P. Renal function and requirement for dialysis in chronic nephropathy patients on long-term ramipril: REIN follow-up trial. Gruppo Italiano

di Studi Epidemiologici in Nefrologia (GISEN). Ramipril Efficacy in Nephropathy / P. Ruggenti, A. Perna, G. Gherardi [et al.] // Lancet. – 1998. – Vol. 352. – P. 1252–1256.

43. *The frequency of factor V Leiden and concomitance of factor V Leiden with prothrombin G20210A mutation*

and methylene tetrahydrofolate reductase C677T gene mutation in healthy population of Denizli, Aegean region of Turkey / S. Kabukcu, N. Keskin, A. Keskin, E. Atalay // Clin. Appl. Thromb. Hemost. – 2007. – Vol. 13. – P. 166–171.

44. *Wolf G.* Angiotensin II is involved in the progression of renal disease:

importance of non-hemodynamic mechanisms / G. Wolf // Nephrologie. – 1998. – Vol. 19. – P. 451–456.

45. *Woo K. T.* Factors associated with progression of IgA nephropathy / K. T. Woo, Y. K. Lau // Clin. Nephrology. – 2003. – Vol. 59, N 6. – P. 481–482.

УДК 616.61-07:575.1

В. П. Пішак, М. О. Ризничук

УЧАСТЬ ПОЛІМОРФНИХ ГЕНІВ У ФЕНОТИПОВИХ ПРОЯВАХ СПАДКОВОЇ ПАТОЛОГІЇ НИРОК

У статті на основі аналізу вітчизняної та зарубіжної літератури розглянуто генетичний поліморфізм хвороб нирок.

Ключові слова: гени, поліморфізм, хвороби нирок.

UDC 616.61-07:575.1

V. P. Pishak, M. O. Riznichuk

PARTICIPATION OF POLYMORPHIC GENES IN THE PHENOTYPIC MANIFESTATIONS OF HEREDITARY RENAL DISEASE

On the basis of analysis of the domestic and foreign literature there was examined genetic polymorphism of renal disease.

Key words: genes, polymorphism, renal disease.

*Передплатуйте
і читайте
журнал*



ДОСЯГНЕННЯ БІОЛОГІЇ та МЕДИЦИНИ

У випусках журналу:

Передплата приймається
у будь-якому передплатному
пункті

Передплатний індекс 08205

- ◆ Фундаментальні проблеми медицини та біології
- ◆ Нові медико-біологічні технології
- ◆ Оригінальні дослідження
- ◆ Огляди
- ◆ Інформація, хроніка, ювілеї