

УДК 616.611-002-053.2:616.12-008.331(571.54)

**А.Б-Ж. Бимбаев<sup>1,2</sup>, Т.А. Баирова<sup>1</sup>, Н.А. Шадрина<sup>2</sup>, О.Ч. Хойкова<sup>1,2</sup>**

**СИСТЕМНАЯ ГИПЕРТЕНЗИЯ ПРИ ГЛОМЕРУЛОНЕФРИТЕ У ДЕТЕЙ РАЗНЫХ  
ЭТНИЧЕСКИХ ГРУПП И ЕЕ ВЗАИМОСВЯЗЬ С ПОЛИМОРФИЗМОМ ГЕНА  
АНГИОТЕНЗИНКОНВЕРТИРУЮЩЕГО ФЕРМЕНТА**

*Бурятский филиал ГУ НЦ МЭ ВСНЦ СО РАМН (Улан-Удэ)<sup>1</sup>  
ГУЗ Детская республиканская клиническая больница (Улан-Удэ)<sup>2</sup>*

---

*Изучено частотное распределение генотипов и аллелей гена ангиотензинконвертирующего фермента (АСЕ) у детей с установленным диагнозом хронический гломерулонефрит (ХГН) с различным уровнем артериального давления (АД) и практически здоровых детей и подростков русской и бурятской национальностей. Было обследовано 38 и 59 больных ХГН и 94 и 79 практически здоровых детей указанных национальностей. Симптоматическую артериальную гипертензию (САГ) подтверждали с помощью суточного мониторинга АД. Полиморфизм генов АСЕ определяли методом полиме-*

разной цепной реакции. Установлено отсутствие этнических особенностей в частоте регистрации САГ и ее зависимость от длительности течения нефрита. При наличии преобладания в русской этногруппе частоты делегированного аллеля гена ACE, тем не менее, не выявлено ассоциации данного полиморфного маркера с формированием САГ в группах больных ХГН.

**Ключевые слова:** симптоматическая артериальная гипертензия, ген ангиотензинконвертирующего фермента (ACE), этнос, дети

## SYSTEMIC HYPERTENSION IN THE DIFFERENT ETHNIC GROUPS OF CHILDREN WITH GLOMERULONEPHRITIS AND IT'S INTERCOUPLING WITH POLYMORPHIC MARKER GENE ANGIOTENSIN-CONVERTING ENZYME

A.B.-Zh. Bimbaev<sup>1, 2</sup>, T.A. Bairova<sup>1</sup>, N.A. Shadrina<sup>2</sup>, O.Ch. Hoykova<sup>1, 2</sup>

*The Buryat Branch of Scientific Centre of Medical Ecology of ESSC SB RAMS, Ulan-Ude<sup>1</sup>  
Nursery Republican Clinical Hospital, Ulan-Ude<sup>2</sup>*

Frequency distribution of angiotensin-converting enzyme (ACE) gene genotypes and alleles was studied among children with chronic glomerulonephritis (HGN) with different level of the blood pressure (BP) and among nearly healthy children and adolescents of russian and buryat nationalities. 38 and 59 patients with HGN and 94 and 79 nearly healthy children of these nationalities were examined. Symptomatic arterial hypertension (SAH) was confirmed by means of ABPM. Polymorphism of ACE gene and AGT gene was determined by means of polymerase chain reaction. Absence of ethnic particularities in frequency of the registrations of the SAH and its dependency on the nephritis duration was revealed. With the prevalence frequencies of deletion alleles ACE gene in russian group the association of this polymorphic marker with shaping of the SAH in the HGN group, however, was not revealed. The association of polymorphism T174M AGT gene with SAH in chronic glomerulonephritis group of buryat population was founded.

**Key words:** symptomatic arterial hypertension, gene ACE, ethnic, children

Артериальная гипертензия (АГ) при хроническом гломерулонефрите (ХГН) является одним из ведущих синдромов, определяющим прогрессирование заболевания с развитием нарушения функции почек и исходом в хроническую почечную недостаточность [1, 10, 13, 16]. Распространенность артериальной гипертензии у пациентов с гломерулонефритом выше, чем в общей популяции, и частота ее регистрации обычно возрастает при снижении клубочковой фильтрации.

Известно об ассоциации АГ с полиморфными маркерами генов, кодирующих компоненты ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС), к числу которых относится ген ангиотензинконвертирующего фермента (ACE) [9, 11].

Ген ACE расположен на хромосоме 17 (17q22–24); в интроне 16 этого гена обнаружен полиморфный участок типа «вставка/отсутствие вставки» (I/D) с образованием трех генотипов – II, ID, DD. Показано, что данный полиморфизм определяет уровень ангиотензинпревращающего фермента (АПФ) в плазме и тканях: у лиц с генотипом DD выше концентрация фермента, чем у лиц с генотипом II [8, 9, 11, 15]. В связи с этим было высказано предположение, что у гомозигот DD выше и концентрация ангиотензина II, который в свою очередь инициирует процессы, ведущие к развитию системной и внутривисцеральной гипертензии. Данные об ассоциации полиморфного маркера I/D гена ACE с прогрессированием хронического гломерулонефрита неоднозначны [1, 3, 4, 12]. Большое количество исследований по изучению I/D полиморфизма гена ACE в различных популяциях посвящено генетической детерминации эссенциальной АГ; вместе с тем, крайне мало сведений о корреляции указанного полиморфного маркера с симптоматической артериальной гипертензией.

Таким образом, целью нашей работы явилось изучение клинических особенностей и роли I/D полиморфизма гена ангиотензинконвертирующего фермента в формировании симптоматической артериальной гипертензии при хроническом гломерулонефрите у детей разных этнических групп, проживающих в Республике Бурятия.

### МЕТОДИКА

Проведено обследование 97 детей и подростков двух основных этнических групп, у которых по совокупности данных анамнеза, клинических и лабораторных сдвигов, результатов морфологического исследования почечных биоптатов установлен диагноз хронический гломерулонефрит. Пациенты были распределены на 2 группы.

Первая группа – 59 (60,8 %) детей бурятской национальности от 2 до 17 лет (средний возраст  $12,79 \pm 3,87$  лет), в том числе 29 мальчиков и 30 девочек. Распределение клинических вариантов нефрита в данной группе: нефротическая форма ХГН – 25 (41,8 %) больных, гематурическая – 33 (55,9 %) и смешанная – 1 (2,3 %) больной.

Вторая группа – 38 (39,2 %) больных русской национальности в возрасте от 3 до 17 лет (средний возраст  $12,57 \pm 4,24$  лет), в том числе – 21 мальчик и 17 девочек. Распределение клинических вариантов в данной группе аналогично: больных с нефротической формой ХГН – 16 (43,4 %), с гематурической – 20 (52,6 %), со смешанной – 2 (5,2 %).

Таким образом, группы достоверно не различались ни по возрасту детей, ни по половому составу, ни по частоте клинических вариантов ( $p > 0,05$ ).

В качестве популяционного контроля для сравнения распределения генотипов и аллелей полиморфных маркеров генов ACE использовали выборку из 173 здоровых подростков (средний воз-

раст  $15,1 \pm 2,7$  лет), в том числе: буряты — 79 (45,7 %), русские — 94 (54,3 %).

Всем пациентам проводилось стандартное общеклиническое обследование с целью определения степени активности основного заболевания и уточнения функции почек.

Офисное измерение артериального давления проводилось по стандартной методике. Уровень артериального давления оценивали на основании центильных таблиц величин АД, соответствующих 90, 95 и 99 центилю в зависимости от пола, возраста и перцентиля роста, в соответствии с рекомендациями, сформулированными Американской рабочей группой по контролю АД у детей и подростков (2004). Наряду с этим, с целью подтверждения наличия АГ и уточнения степени ее выраженности всем детям проводился суточный мониторинг АД (СМАД) с использованием компьютерной системы «BR-102» фирмы «Shiller» (Швеция).

Для выделения ДНК при исследовании I/D полиморфизма гена ACE использовали неэнзиматический метод. Амплификацию участков ДНК, содержащих полиморфные фрагменты и сайты рестрикции, проводили с помощью полимеразной цепной реакции в автоматическом термоциклере «Biometra» (Германия) с последующим электрофоретическим разделением фрагментов ДНК в 2% агарозном геле.

Расчет относительного риска (RR) развития патологии проведен нами по формуле:

$$RR = \frac{(a+0,5) \times (d+0,5)}{(b+0,5) \times (c+0,5)}$$

где «a» и «b» — число больных, имеющих (a) и не имеющих (b) мутантный генотип; «c» и «d» — число пациентов группы контроля, имеющих (c) и не имеющих (d) мутантный генотип. Оценка проведена в соответствии со следующими значениями:  $RR > 1$  — наличие фактора риска;  $RR < 1$  — отрицательная ассоциация;  $RR = 1$  — отсутствие зависимости [6].

Статистическая обработка результатов проведена по общепринятой методике вариационной статистики. Для проверки соответствия эмпирического распределения частот генотипов теоретически ожидаемому равновесию Харди-Вайнберга использовали критерий  $\chi^2$ . Все различия считались статистически значимыми при  $p < 0,05$ . Статистическую обработку полученных данных проводили, используя пакет прикладных программ «Stastica for Windows®» версии 6.0 (StatSoft, USA).

### РЕЗУЛЬТАТЫ

Диагноз симптоматической АГ установлен у 25 (42,4 %) больных бурятской национальности: в 11 (44,4 %) случаях при нефротическом варианте гломерулонефрита, в 13 (52,0 %) случаях при гематурическом варианте и в 1 (5,6 %) — при смешанном. Длительность течения основного заболевания в нормотензивной подгруппе составила  $2,91 \pm 1,76$  лет, в подгруппе детей с симптоматической АГ —  $5,71 \pm 3,62$  года ( $\chi^2 = 12,78; p < 0,05$ ).

Средний возраст нормотензивных пациентов в данной этнической группе  $12,93 \pm 3,38$  лет, гипертензивных соответственно  $12,89 \pm 4,28$  лет.

Аналогично, в группе русских больных ХГН симптоматическая АГ выявлена у 14 (36,8 %) детей: у 5 (35,7 %) пациентов с нефротическим вариантом гломерулонефрита, 7 (50,0 %) — с гематурическим вариантом и у 2 (14,3 %) больных — со смешанным вариантом. Длительность течения хронического гломерулонефрита у детей с нормальным уровнем АД в данной группе  $2,89 \pm 1,88$  лет, в подгруппе с симптоматической АГ она соответственно составила —  $5,13 \pm 2,03$  года ( $\chi^2 = 11,48; p < 0,05$ ). Средний возраст нормотензивных пациентов  $11,16 \pm 4,92$  года, гипертензивных —  $12,73 \pm 5,05$  лет. Таким образом, значимых отличий частоты встречаемости симптоматической АГ в сравниваемых этнических группах не найдено ( $p > 0,05$ ). Выявленная нами большая частота регистрации АГ при гематурическом варианте нефрита статистической достоверности не имеет. Установлена слабая недостоверная корреляция между длительностью течения нефрита и наличием синдрома артериальной гипертензии в обеих этногруппах ( $r_1 = 0,27, p_1 > 0,05; r_2 = 0,28, p_2 > 0,1$ ).

Анализ сроков манифестации артериальной гипертензии у больных ХГН указывает на значимую роль возраста дебюта основного заболевания, так при дебюте гломерулонефрита в возрасте до 7 лет повышение АД зарегистрировано через  $8,2 \pm 3,4$  г., в 8 — 10 лет — дебют гипертонии через  $6,3 \pm 1,5$  лет. Ранее всего реализация синдрома артериальной гипертензии отмечена при дебютировании гломерулонефрита в 14 — 15 лет: через  $1,1 \pm 0,6$  г. При этом, выявлена положительная корреляционная взаимосвязь между возрастом дебюта хронического гломерулонефрита и сроками манифестации артериальной гипертензии в обеих этнических группах ( $r_1 = 0,5285, p_1 < 0,05; r_2 = 0,79, p_2 = 0,05$ ). Из представленных данных следует, что вне зависимости от сроков начала основного заболевания и этнической принадлежности реализация синдрома АГ приходится на пубертатный период. Наши данные согласуются с данными других исследователей, установивших зависимость наличия синдрома АГ от длительности течения, возраста дебюта и клинического варианта ХГН [14, 17].

При анализе показателей азотистого обмена и клубочковой фильтрации по клиренсу эндогенного креатинина в нормотензивных подгруппах (буряты, русские) получены следующие результаты: мочевины  $3,86 \pm 1,28$  и  $4,12 \pm 0,72$  ммоль/л, креатинин  $60,64 \pm 7,05$  и  $62,61 \pm 8,36$  мкмоль/л, клубочковая фильтрация  $87,85 \pm 37,61$  и  $79,84 \pm 17,89$  мл/мин. В гипертензивных подгруппах распределение показателей соответственно: мочевины  $5,85 \pm 3,57$  и  $6,32 \pm 3,85$  ммоль/л, креатинин  $87,42 \pm 20,44$  и  $111,07 \pm 23,35$  мкмоль/л, клубочковая фильтрация  $64,72 \pm 23,94$  и  $59,38 \pm 28,19$  мл/мин. Сравнительный анализ значений биохимических маркеров функции почек в зависимости от I/D полиморфизма гена ACE не выявил зависимости от носитель-

ства мутантных генотипов (табл. 1). Все случаи межгруппового сравнения  $p > 0,05$ .

Таким образом, проблема САГ сохраняет высокую актуальность, прежде всего, в силу высокой распространенности симптоматических артериальных гипертензий в детском возрасте. Вне зависимости от этнической принадлежности практически каждый второй ребенок с хроническим гломерулонефритом страдает артериальной гипертензией, реализация которой зависит не только от продолжительности основного заболевания, но и возраста дебюта нефрита: с одной стороны, чем длительнее течение нефрита, тем выше риск формирования артериальной гипертензии; с другой — больные с дебютом нефрита в пубертатном периоде имеют наибольший риск ранней реализации гипертензии. Сравнительный анализ биохимических показателей функции почек указывает на наличие тенденции к ее нарушению у больных с артериальной гипертензией вне активности основного заболевания.

В результате генотипирования по инсерционно-делеционному полиморфизму гена ACE 173 здоровых неродственных представителей детской популяции республики Бурятия с вышеуказанным этническим разделением было выявлено следующее распределение генотипов и аллельных частот: среди детей русской национальности — носителей гомозигот II 24,48 %, гетерозигот ID — 52,12 %, гомозигот DD — 23,40 % (наблюдаемое распределение генотипов соответствует распределению Харди-Вайнберга); в группе здоровых детей бурятской на-

циональности отклонение от нормального распределения связано с преобладанием гомозигот II. Частота генотипов в этнической группе бурят: II — 41,77 %; ID — 39,24 %; DD — 18,99 %. При сравнении аллельных частот в группе популяционного контроля нами выявлено статистически значимое преобладание делетированного аллеля в этногруппе русских в отличие от аналогичной группы бурят ( $D = 0,4947$  и  $0,3861$  соответственно;  $\chi^2 = 3,672$ ;  $p < 0,05$ ). Полученный результат согласуется с данными других исследователей, указывающими на наименьшую частоту D-аллеля у представителей азиатских национальностей [2, 5, 15, 16].

Анализ распределения частот генотипов и аллелей полиморфного маркера гена ACE в этнических группах больных ХГН проведен нами с учетом наличия или отсутствия симптоматической АГ.

В группе больных ХГН русской национальности обнаружено идентичное в обеих подгруппах частотное распределение генотипов и аллелей гена ACE (табл. 2). Сравнительный анализ с аналогичной группой популяционного контроля выявил тенденцию к увеличению доли гомозиготных носителей DD (23,40 % — контроль; 43,75 % — нормотензивные и 44,40 % — гипертензивные ( $p < 0,1$ )). Вне зависимости от уровня артериального давления нами выявлено статистически достоверное преобладание делетированного аллеля в данной этногруппе больных ХГН ( $0,4947$  — контроль;  $0,6563$  — нормотензивные и  $0,6667$  — гипертензивные;  $p < 0,05$ ).

Таблица 1

Биохимические маркеры функции почек, зависимость от генотипов гена ACE

|                | Генотипы | Креатинин, мкмоль/л | Мочевина, ммоль/л | Клубочковая фильтрация, мл/мин |
|----------------|----------|---------------------|-------------------|--------------------------------|
| Нормотензивные | II       | 72,61 ± 23,76       | 3,97 ± 1,19       | 76,93 ± 35,29                  |
|                | ID       | 72,56 ± 23,55       | 3,95 ± 1,18       | 77,15 ± 34,90                  |
|                | DD       | 72,84 ± 24,04       | 3,90 ± 1,16       | 76,34 ± 35,44                  |
| Гипертензивные | II       | 75,36 ± 33,58       | 4,84 ± 2,59       | 80,20 ± 35,40                  |
|                | ID       | 75,74 ± 32,44       | 4,70 ± 2,56       | 80,02 ± 34,51                  |
|                | DD       | 76,08 ± 34,78       | 4,80 ± 2,69       | 79,86 ± 36,71                  |

Примечание: все варианты межгруппового сравнения  $p > 0,05$ .

Таблица 2

Частоты генотипов и аллелей гена ACE у больных ХГН и здоровых детей

|                |                        | Генотип II, %         | Генотип ID, %         | Генотип DD, %          | Аллель I | Аллель D                  |
|----------------|------------------------|-----------------------|-----------------------|------------------------|----------|---------------------------|
| Контроль       | Русские, $n = 94$ (Rz) | 24,48                 | 52,12                 | 23,40 <sup>R2.**</sup> | 0,5053   | 0,4947 <sup>R1.R2.*</sup> |
|                | Буряты, $n = 79$ (Bz)  | 41,77 <sup>B2.*</sup> | 39,24 <sup>B2.*</sup> | 18,99 <sup>B2.*</sup>  | 0,6139   | 0,3861                    |
| Нормотензивные | Русские, $n = 24$ (R1) | 12,50                 | 43,75                 | 43,75                  | 0,3437   | 0,6563 <sup>Rz.*</sup>    |
|                | Буряты, $n = 34$ (B1)  | 43,48                 | 43,48                 | 13,04                  | 0,6618   | 0,3382                    |
| Гипертензивные | Русские, $n = 14$ (R2) | 11,20                 | 44,40                 | 44,40 <sup>Rz.**</sup> | 0,3333   | 0,6667 <sup>Rz.*</sup>    |
|                | Буряты, $n = 25$ (B2)  | 17,65 <sup>Bz.*</sup> | 76,47 <sup>Bz.*</sup> | 5,88 <sup>Bz.*</sup>   | 0,5588   | 0,4412                    |

Примечание: \* —  $p < 0,05$ ; \*\* —  $p < 0,1$ .

В нормотензивной группе больных ХГН бурятской национальности (табл. 2), так же как и в идентичной группе контроля, отклонение от нормального распределения связано с преобладанием гомозиготного генотипа II (II — 43,48 %; ID — 43,48 %; DD — 13,04 %). Проведение сравнительного анализа аллельных частот в данной группе с группой популяционного контроля бурятской национальности не выявил статистически значимых различий (частота D аллеля = 0,3382; 0,3861 — в группе контроля;  $p > 0,1$ ).

В этногруппе бурят, имеющих симптоматическую АГ, при сравнении со здоровыми детьми получены статистически достоверные различия в частотном распределении генотипов гена ACE (II — 17,65 % и 41,77 % — контроль; соответственно ID — 76,47 % и 39,24 %; DD — 5,88 % и 18,99 %;  $p < 0,05$ ). Тем не менее, проведенный сравнительный анализ аллельных частот исследуемой гипертензивной подгруппы с популяционным контролем не выявил статистически значимого преобладания делетированного аллеля (D = 0,4412 — больные; 0,3861 — контроль;  $p > 0,1$ ). Таким образом, несмотря на выявленное увеличение доли носителей DD генотипа, нами не найдено статистически достоверных различий в распределении частоты встречаемости делетированного аллеля гена ACE у бурят при симптоматической артериальной гипертензии на фоне хронического гломерулонефрита.

Расчет относительного риска развития изучаемой патологии в этногруппе русских, связанный с носительством делетированного аллеля, показал близкие значения RR для нормо- и гипертензивных пациентов ( $RR^1 = 2,4$  и  $RR^2 = 2,7$ ). Таким образом, в популяции русских больных ХГН носительство делетированного аллеля предполагает связь с формированием основного заболевания и отсутствие ассоциации с симптоматической АГ ( $RR = 1,0$ ). При аналогичном расчете релятивного риска наличия делетированного аллеля для бурятской популяции больных ХГН обнаружена отрицательная ассоциация для нормотензивных пациентов и отсутствие связи для гипертензивных ( $RR^1 = 0,63$  и  $RR^2 = 1,0$ ). Полученные значения показателя относительного риска подтверждают вывод об отсутствии связи делеционного полиморфизма гена ACE с ХГН и симптоматической АГ в популяции бурят.

Об ассоциации полиморфного маркера типа I/D гена ACE с артериальной гипертензией имеются весьма противоречивые данные. При этом исследования, проводимые в различных этнических популяциях при эссенциальной АГ, либо отрицают [2, 5, 7, 16], либо выявляют данную связь [9]. Исследование функции почек у лиц с эссенциальной АГ выявило более быстрое снижение клубочковой фильтрации у пациентов с генотипом DD [17]. В ряде исследований выявлена ассоциация DD полиморфизма с прогрессированием почечной недостаточности при хроническом паренхиматозных заболеваниях почек [12, 17]. Наряду с этим, исследование, проведенные Кутыриной с соавт. (2004) в московской популяции больных ХГН, не обнаружили связи данно-

го полиморфизма с генетической предрасположенностью к гломерулонефриту [1]. Результаты нашего исследования не согласуются с данными указанных авторов, что, по-видимому, отражает формирование специфического спектра аллельных частот и генотипов при ХГН в республике Бурятия.

Проведенный нами анализ распространенности инсерционно-делеционного полиморфизма гена ACE при хроническом гломерулонефрите у детей позволил выявить некоторую этническую дифференциацию: у подростков русской популяции в формировании ХГН значимая роль отводится DD полиморфизму, у больных бурятской национальности подобной ассоциации не найдено. Вместе с тем, участие данного полиморфизма в реализации симптоматической АГ не подтверждается как в русской, так и в бурятской популяциях.

Полученные нами данные представляют интерес не только с позиции популяционно-генетических исследований, но и точки зрения участия генетических маркеров РААС в реализации как хронического гломерулонефрита, так и вторичной артериальной гипертензии. Таким образом, в рамках нашей работы показана ассоциация I/D полиморфизма гена ACE с формированием хронического гломерулонефрита в популяции русских.

## ВЫВОДЫ

1. Между длительностью течения хронического гломерулонефрита и частотой реализации симптоматической артериальной гипертензии в детском возрасте имеется прямая корреляционная зависимость, при этом принадлежность к разным этническим группам значения не имеет.
2. Дебют хронического гломерулонефрита в пубертатном периоде следует отнести к прогностически неблагоприятным маркерам формирования САГ.
3. Наличие синдрома артериальной гипертензии определяет тенденцию к более быстрому нарушению функции почек даже при отсутствии активности гломерулонефрита.
4. Инсерционно-делеционный полиморфизм гена ACE играет значимую роль в формировании хронического гломерулонефрита в русской популяции.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Ассоциация комплекса полиморфных маркеров генов ангиотензинпревращающего фермента, синтетазы альдостерона и эндотелиальной синтетазы оксида азота с прогрессированием хронического гломерулонефрита / Е.С. Камышова, И.М. Кутырина, В.В. Носиков, М.Ю. Швецов и др. // Терапевтический архив. — 2004. — № 9. — С. 16—20.
2. Байтасова Н.Б. Генотипы гена ангиотензинпревращающего фермента у больных ИБС — лиц казахской и уйгурской национальностей / Н.Б. Байтасова, А.Ж. Рысмендиев // Клиническая медицина. — 2002. — № 1. — С. 23—24.
3. Бимбаев А.Б.-Ж. Прогностические маркеры эссенциальной артериальной гипертензии у подростков разных этнических групп, проживающих

на территории республики Бурятия: Автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.00.19 / ГУ НЦ МЭ ВСНЦ СО РАМН. — Иркутск, 2004. — 23 с.

4. Кутырина И.М. Современные аспекты патогенеза почечной артериальной гипертензии / И.М. Кутырина // Нефрология. — 2000. — Том 4, № 1. — С. 112—115.

5. Милосердова О.П. Полиморфные маркеры генов АГТ и АСЕ у якутов. Отсутствие ассоциации с уровнем кровяного давления / О.П. Милосердова, П.А. Сломинский, Л.А. Тарская // Генетика. — 2001. — Т. 37, № 5. — С. 712—715.

6. Мозговая Е.В. 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, № 7. — С. 324—330.

7. Образцова Г.И. Структурные показатели миокарда и генетический полиморфизм ангиотензинпревращающего фермента у детей с нормальным и повышенным уровнем артериального давления: Автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.00.09 / СПб. ГПМА. — СПб., 1998. — 27 с.

8. Сергеева К.М. Особенности течения гломерулонефрита у подростков / К.М. Сергеева // Нефрология. — 2000. — Т. 4, № 2. — С. 79—80.

9. Шулутко Б.И. Артериальная гипертензия / Б.И. Шулутко. — СПб.: Сотис, 2001. — С. 98—108.

10. Laville M. Role of hypertension in the progression of renal failure, and the effects of antihyper-

tensive drugs / M. Laville // Нефрология. — 2000. — Vol. 4, N 1. — P. 119—121.

11. Abstract of the 16<sup>th</sup> Scientific Meeting of the International Society of Hipertension / B.R. Lee, E.Y. Kin, G.E. Paik, S.J. Park, S.J. Cho // Abstract P0090. — Glasgow—UK, 1996.

12. Genetic polymorphism the renin-angiotensin-aldosterone system in end stady renal disease / E. Lovati, A. Richard, B. Fray et al. // Kidney Int. — 2001. — Vol. 60. — P. 46—54.

13. Matta T.H. A DNA variant at the angiotensin-converting enzyme gene locus associates with coronary artery disease in the Caerphilly Heart Study / T.H. Matta, E.W.A. Needham, D.G. Galton et al. // Circulation. — 1996. — Vol. 91. — P. 270—274.

14. Marcus V.N. Systemic hypertension in patients with glomerulonephritis / V.N. Marcus // Renal Failure. — 2002. — Vol. 24, № 3. — P. 347—352.

15. 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. — 1997. — Vol. 96. — P. 110—112.

16. Sanderson J. Influence of gene polymorphisms of RAS on outcome in heart failure among Chinese / J. Sanderson, C. Yu, C. Sylvan // Am heart J. — 1999. — Vol. 137. — P. 653—657.

17. 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.