

Мельникова Л. В., Осипова Е. В., Левашова О. А.

Пензенский институт усовершенствования врачей – филиал ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Пенза, Россия

## ПОЛИМОРФИЗМ А1166С ГЕНА AGTR1 И СОСТОЯНИЕ ВНУТРИПОЧЕЧНОГО КРОВОТОКА У БОЛЬНЫХ ЭССЕНЦИАЛЬНОЙ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ 1–2-Й СТЕПЕНИ

Ключевые слова: эссенциальная артериальная гипертензия, хроническая болезнь почек, внутривисочечный кровотока, полиморфизм гена AGTR1.

Ссылка для цитирования: Мельникова Л. В., Осипова Е. В., Левашова О. А.

Полиморфизм А1166С гена AGTR1 и состояние внутривисочечного кровотока у больных эссенциальной артериальной гипертензией 1–2-й степени. Кардиология. 2019;59(3):5–10.

### РЕЗЮМЕ

**Цель исследования.** Изучение связи генетических нарушений и особенностей внутривисочечного кровотока у больных эссенциальной артериальной гипертензией (АГ) 1–2-й степени. **Материалы и методы.** Обследованы 100 больных (60 женщин, 40 мужчин) в возрасте от 35 до 58 лет с эссенциальной АГ 1–2-й степени и хронической болезнью почек (ХБП) I–III стадии. Проводили триплексное сканирование почечных артерий на ультразвуковом сканере Vivid-7 Dimension, генотипирование однонуклеотидного полиморфизма гена AGTR1 (А1166С) методом полимеразной цепной реакции в реальном времени; анализировали расчетную скорость клубочковой фильтрации (по формуле СКД-ЕРІ). Обследованных пациентов разделили на 2 группы: в 1-ю вошли лица с ХБП I и II стадий (25 мужчин и 40 женщин), во 2-ю – с ХБП IIIА и IIIБ стадий (15 мужчин и 20 женщин). **Результаты.** У больных АГ с ХБП I и II стадии преобладал генотип АА, а среди имеющих IIIА и IIIБ стадию превалировал генотип АС. В 1-й группе по сравнению со 2-й группой наблюдались более высокие скоростные характеристики кровотока в междольевых почечных артериях, а время ускорения кровотока было больше у пациентов 2-й группы, чем 1-й. Полученные данные свидетельствуют о снижении систолической, диастолической и усредненной максимальной скоростей кровотока и увеличении времени ускорения у больных с более высокой стадией ХБП. **Выводы.** Наличие в генотипе больных АГ 1–2-й степени аллеля AGTR1 1166С может считаться фактором риска раннего развития ХБП, а снижение скоростных характеристик кровотока и увеличение времени ускорения у больных АГ могут быть критерием развития гипертензивной нефропатии.

Melnikova L. V., Osipova E. V., Levashova O. A.

Penza Institute for Further Training of Physicians – Branch Campus of the Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Penza, Russia

## POLYMORPHISM A1166C OF AGTR1 GENE AND THE STATE OF INTRARENAL BLOOD FLOW IN PATIENTS WITH ESSENTIAL ARTERIAL HYPERTENSION 1–2 DEGREES

Keywords: essential arterial hypertension; chronic kidney disease; intrarenal blood flow; gene polymorphism.

For citation: Melnikova L. V., Osipova E. V., Levashova O. A. Polymorphism A1166C of AGTR1 Gene and the State of Intrarenal Blood Flow in Patients with Essential Arterial Hypertension 1-2 Degrees. Kardiologiia. 2019;59(3):5–10.

### SUMMARY

**Aim:** to study relationship between genetic disorders and features of intrarenal blood flow in patients with essential arterial hypertension (AH) of 1–2 degree. **Materials and methods.** We examined 100 patients (60 women, 40 men) aged 35 to 58 years with 1–2-degree essential arterial hypertension (AH) and chronic kidney disease (CKD) stages I–III. Examination included triplex scanning of renal arteries on the ultrasound scanner Vivid-7 Dimension, genotyping of single-nucleotide polymorphism A1166C of the AGTR1 gene by real time polymerase chain reaction (PCR), estimation of glomerular filtration rate (GFR) using CKD-EPI formula. Patients were divided into 2 groups: group 1 included persons with I and II stage CKD (n=65, 25 men and 40 women), group 2 included patients with stages IIIA and IIIB CKD (n=35, 15 men and 20 women). **Results.** Among patients of group 1 prevailed genotype AA, while among group 2 patients prevailed genotype AC. Speed of blood flow in interlobar renal arteries was higher in the group 1 compared with group 2, while in the group 2 time of acceleration of blood flow was higher than in the group 1. Discussion. The data obtained are indicative of the decrease of systolic, diastolic, and averaged maximal blood flow velocity and the lengthening of acceleration time in patients with higher CKD stage. **Conclusions.** The presence in the genotype of patients with 1–2-degree AH of AGTR1 1166C allele may be considered a risk factor of early development of CKD. Lowering of speed characteristics of blood flow and lengthening of the acceleration time in patients with AH can be a criterion of hypertensive nephropathy development.

Эссенциальная артериальная гипертензия (АГ) является широко распространенным заболеванием, частота развития которого остается неизменно высокой на протяжении последних 10–15 лет и составляет около 40% среди взрослого населения России [1, 2]. С повышением артериального давления (АД) связаны около 56% случаев хронического поражения почек [3]. Известно, что даже легкое течение АГ может привести к повреждению почечной паренхимы [4].

Ключевыми звеньями патогенеза поражения почек при АГ служат повышение систолического АД, активация симпатико-адреналовой и ренин-ангиотензин-альдостероновой систем, приводящая к констрикции приносящей артерии клубочка с уменьшением эффективного почечного кровотока и образованием ангиотензина II, вызывающего спазм выносящей артерии клубочка с последующей гиперфилтрацией и повышенной проницаемостью для белка [5]. Нарушение внутрпочечной гемодинамики способствует прогрессированию хронической болезни почек (ХБП), приводя к нефросклерозу. Одним из методов визуальной оценки, объективизирующим особенности почечного кровотока, является ультразвуковая доплерография сосудов почек, которая позволяет определить скоростные характеристики кровотока и индексы периферического сопротивления, отражающие сопротивление мышечного слоя стенки сосуда.

Важная роль в возникновении поражения почек при АГ отводится генетическим факторам. Приблизительно у 50% больных обнаруживается наследственная предрасположенность, которая ассоциируется с полиморфизмом определенных генов. Ренин-ангиотензиновая система является удобной моделью для исследования вклада аллелей соответствующих генов в развитие сердечно-сосудистой патологии [6]. Ряд исследований [7–9] подтверждает взаимосвязь однонуклеотидных полиморфизмов генов ангиотензиногена, ангиотензиновых рецепторов 1-го типа (AGTR1), ангиотензиновых рецепторов 2-го типа (AGTR2) с отягощенной по АГ наследственностью. Роль отдельных полиморфных маркеров состоит в нарушении активности и взаимодействия нейрогуморальных систем регуляции АД, приводящем к структурным изменениям сосудов. Полиморфизм A1166C гена AGTR1 опосредует вазоконстрикторную функцию [10], реализация которой может негативно влиять на почечную гемодинамику.

Связь генетических нарушений и особенностей внутрпочечного кровотока при эссенциальной АГ изучена недостаточно. Патогенетическое обоснование доплерографически выявленных изменений почечной гемодинамики позволило бы производить диагностику ХБП и контроль терапии у больных АГ на раннем, доклиническом этапе.

## Материалы и методы

Обследованы 100 амбулаторных больных (60 женщин, 40 мужчин) в возрасте от 35 до 58 лет (средний возраст  $50,4 \pm 6,5$  года) с гипертонической болезнью I–II стадии, АГ 1–2-й степени (по классификации ВНОК) с низким, средним, высоким риском развития сердечно-сосудистых осложнений и ХБП I–III стадии. Критериями включения в исследование были наличие эссенциальной АГ (гипертонической болезни) и ХБП. Критериями исключения являлись сахарный диабет и нарушения углеводного метаболизма, признаки атеросклеротического поражения по данным дуплексного сканирования брахиоцефальных, почечных артерий, артерий нижних конечностей, вторичная АГ, хронические заболевания почек, не связанные с АГ.

Контрольную группу составили 35 здоровых лиц (12 мужчин и 23 женщины, средний возраст  $43,9 \pm 16,2$  года).

Диагноз эссенциальной АГ верифицировали с использованием клиничко-anamnestических данных, результатов физического, лабораторного и инструментального обследования. Давность АГ с момента установления диагноза составила от 1 года до 7 лет, в среднем  $4,5 \pm 2,1$  года. ХБП определяли согласно диагностическим критериям NKFК/DOQI, 2002. Ретроспективно оценивали критерии диагностики ХБП по данным амбулаторных карт или выписок из историй болезни. У всех больных АГ ранее неоднократно обнаруживалась повышенная альбуминурия (экскреция альбумина с мочой более 30 мг/сут, в среднем  $82,8 \pm 29,7$  мг/сут). Из 100 анализируемых случаев 68 пациентов страдали ХБП от 1 года до 3 лет, у 32 больных признаки снижения функции почек наблюдались в течение последнего года, но более 3 мес. В настоящем исследовании функция почек оценивалась по скорости клубочковой фильтрации (СКФ), рассчитанной по формуле СКД-ЕPI [11]. В соответствии со СКФ по критериям, представленным в клинических рекомендациях по стратегии кардионефропротекции сердечно-сосудистого риска и ХБП от 2014 г., диагностировали стадию ХБП. К I стадии были отнесены 18 пациентов (СКФ  $93,1 \pm 16,5$  мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>, суточная экскреция альбумина с мочой  $35,8 \pm 19,7$  мг/сут), ко II – 47 (СКФ  $72,3 \pm 19,4$  мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>, суточная экскреция альбумина с мочой  $39,6 \pm 21,7$  мг/сут), к IIIA – 21 (СКФ  $57,6 \pm 22,4$  мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>, суточная экскреция альбумина с мочой  $89,3,8 \pm 29,4$  мг/сут), к IIIB – 14 (СКФ  $36,9 \pm 11,8$  мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>, суточная экскреция альбумина с мочой  $104,2 \pm 27,1$  мг/сут).

С целью исключения влияния терапии на состояние сосудов за 3 дня до исследования больным отменяли прием лекарственных препаратов.

Для изучения интраартериального кровотока применяли триплексное сканирование почечных артерий на ультразвуковом сканере Vivid-7 Dimension, натошак, после

15-минутного отдыха в положении лежа. Из бокового доступа исследовался кровоток в 3 междолевых артериях верхнего полюса правой почки, в горизонтальном положении. Анализировали следующие показатели: пиковая систолическая скорость кровотока ( $V_{ps}$ ), конечная диастолическая скорость ( $V_d$ ), усредненная по времени максимальная скорость кровотока ( $TAMX$ ), индекс резистентности ( $RI$ ), время ускорения кровотока – время от момента начала систолической фазы до момента максимального возрастания скорости кровотока в систолу ( $T_u$ ). Рассчитывали средние значения по 3 измерениям.

Изучали ген рецептора 1-го типа к ангиотензину II ( $AGTR1$ ), локализованный на 3-й хромосоме, полиморфизм которого заключается в замене нуклеотида аденина на цитозин в позиции 1166. Генотипирование однонуклеотидного полиморфизма гена  $AGTR1$  ( $A1166C$ ) всем больным АГ проводили методом полимеразной цепной реакции в режиме реального времени. ДНК выделяли из 1 мл венозной крови, взятой с 0,05 М раствора ЭДТА с помощью реагента ДНК-Экспресс-Кровь. Для выявления полиморфизма гена использовали наборы SPN-Экспресс. Амплификацию проводили на приборе ДТ-Lite. Результат считали положительным, если значение  $St$  образца  $<27$ , и отрицательным, если  $St$  образца  $>30$ . Результаты анализа позволяли дать три типа заключений:

1. Гомозигота по аллели 1 (AA);
2. Гетерозигота (AC);
3. Гомозигота по аллели 2 (CC).

Статистическую обработку полученных данных проводили с помощью пакета программ Statistica 6.0. Определяли характер распределения методом Колмогорова–Смирнова. В случае нормального распределения (при значении вероятности  $p > 0,05$ ) вычисляли среднюю арифметическую величину ( $M$ ), стандартное отклонение ( $\sigma$ ). При сравнении групп по качественному признаку проводили проверку гипотез с помощью критерия  $\chi^2$  с поправкой Йетса на непрерывность. Различия считали статистически значимыми при  $p < 0,05$ .

## Результаты

Обследованные пациенты в зависимости от стадии ХБП были разделены на 2 группы. В 1-ю вошли 65 человек с ХБП I и II стадий (25 мужчин, 40 женщин, средний возраст  $50,8 \pm 9,9$  года, длительность АГ  $4,4 \pm 1,7$  года, среднее систолическое артериальное давление – САД  $151,8 \pm 27,7$  мм рт. ст., среднее диастолическое артериальное давление – ДАД  $94,7 \pm 16,9$  мм рт. ст.), во 2-ю – 35 человек с ХБП IIIA и IIIB стадии (15 мужчин, 20 женщин, средний возраст  $50,3 \pm 3,9$  года, длительность АГ  $4,9 \pm 1,8$  года, среднее САД  $151,6 \pm 18,2$  мм рт. ст., среднее ДАД  $94,0 \pm 11,4$  мм рт. ст.).

При доплерографии внутрпочечной гемодинамики были выявлены данные, представленные в табл. 1.

Скоростные характеристики кровотока в междолевых почечных артериях у больных с ХБП IIIA и IIIB стадии были достоверно ниже, чем в контрольной группе и у больных с ХБП I и II стадий. Время ускорения кровотока увеличивалось по сравнению с контрольной группой в 1-й группе до  $113,3 \pm 33,7$  мс ( $p = 0,0001$ ) и во 2-й – до  $128,6 \pm 11,2$  мс ( $p = 0,0001$ ). Наблюдалось увеличение  $RI$  у больных АГ ( $0,59 \pm 0,07$  в 1-й группе и  $0,60 \pm 0,03$  – во 2-й) по сравнению с контрольной группой ( $0,54 \pm 0,06$ ;  $p < 0,05$ ). Различий между группами больных АГ по величине  $RI$  выявлено не было.

Всем пациентам, включенным в исследование, производилось генотипирование однонуклеотидного полиморфизма гена  $AGTR1$  ( $A1166C$ ). Анализ распределения аллелей и генотипов полиморфизма  $A1166C$  гена  $AGTR1$  выявил повышение распространенности аллеля С у больных АГ с ХБП IIIA и IIIB стадии – 42 (60%) из 70 по сравнению с группой больных с ХБП I и II стадии – 22 (17%) из 130 ( $p = 0,0001$ ; табл. 2).

В 1-й группе выявлено достоверное увеличение распространенности аллеля А – 108 (83%) из 130 по сравнению со 2-й группой – 28 (40%) из 70 ( $p = 0,0001$ ). У больных АГ с ХБП I и II стадии преобладал генотип

**Таблица 1.** Параметры внутрпочечного кровотока в контрольной группе и у больных АГ I–2-й степени в зависимости от стадии ХБП ( $M \pm \sigma$ )

Параметр	Контрольная группа (n=35)	Стадия ХБП		p
		I и II (n=65)	IIIA и IIIB (n=35)	
		1	2	
$V_{ps}$ , см/с	$33,6 \pm 11,2$	$35,3 \pm 9,0$	$28,3 \pm 8,6$	$p_{1-2}=0,21$ ; $p_{1-3}=0,01$ ; $p_{2-3}=0,0001$
$V_d$ , см/с	$15,2 \pm 3,6$	$14,1 \pm 2,9$	$11,4 \pm 2,6$	$p_{1-2}=0,05$ ; $p_{1-3}=0,0001$ ; $p_{2-3}=0,0001$
$TAMX$ , см/с	$21,6 \pm 6,8$	$21,8 \pm 5,7$	$17,5 \pm 4,5$	$p_{1-2}=0,44$ ; $p_{1-3}=0,002$ ; $p_{2-3}=0,0001$
$RI$	$0,54 \pm 0,06$	$0,59 \pm 0,07$	$0,60 \pm 0,03$	$p_{1-2}=0,0003$ ; $p_{1-3}=0,0001$ ; $p_{2-3}=0,4229$
$T_u$ , мс	$88,7 \pm 12,9$	$113,3 \pm 33,7$	$128,6 \pm 11,2$	$p_{1-2}=0,0001$ ; $p_{1-3}=0,0001$ ; $p_{2-3}=0,0053$

Здесь и в табл. 2: АГ – артериальная гипертензия; ХБП – хроническая болезнь почек;  $V_{ps}$  – пиковая систолическая скорость;  $V_d$  – конечная диастолическая скорость;  $TAMX$  – усредненная по времени максимальная скорость кровотока;  $RI$  – индекс резистентности;  $T_u$  – время ускорения.

Таблица 2. Распределение аллелей и генотипов полиморфизма A1166C гена AGTR1 у больных АГ 1–2-й степени

Группы ХБП	Частота аллелей, n (%)			Частота генотипов, n (%)		
	А	С	всего	АА	АС	СС
I и II стадия (n=65)	108 (83)	22 (17)	130 (100)	44 (67,7)	20 (30,8)	1 (1,5)
IIIА и IIIБ стадия (n=35)	28 (40)	42 (60)	70 (100)	3 (8,6)	22 (62,9)	10 (28,5)
p	0,0001	0,0001	–	0,0001	0,0019	0,0499

Таблица 3. Параметры внутрипочечного кровотока у больных АГ 1–2-й степени в зависимости от генотипа (M±σ)

Параметр	АА (n=47)	АС и СС (n=53)	P
RI	0,58±0,05	0,58±0,07	1,0000
Ty, мс	101,0±27,4	131,8±21,2	0,0001

RI – индекс резистентности; Ty – время ускорения.

АА – 44 (67,7%) из 65, а среди имеющих IIIА и IIIБ стадию превалировал генотип АС – 22 (62,9%) из 35.

При анализе внутрипочечного кровотока у больных АГ в зависимости от выявленного генотипа пациенты с генотипом АА полиморфизма A1166C гена AGTR1 были отнесены к группе А (n=47), больные с носительством аллеля С (генотипы АС и СС) – в группе С (n=53). В группе с генотипом АА наблюдались более высокие скоростные характеристики кровотока в междольевых почечных артериях (Vps 33,1±9,1 см/с; Vd 13,6±2,6 см/с; TAMX 20,6±4,9 см/с) по сравнению с группой больных, имеющих генотип АС или СС (Vps 26,1±6,4 см/с; Vd 10,6±2,0 см/с; TAMX 16,2±3,4 см/с; p=0,0001 при сравнении соответствующих параметров между собой; см. рис. 1).

Время ускорения кровотока в междольевых артериях у пациентов, имеющих генотипы АС и СС, было больше (131,8±21,2 с), чем у лиц с генотипом АА полиморфизма A1166C (101,0±27,4 мс; p=0,0001; табл. 3).

RI не зависел от наличия того или иного генотипа и составлял 0,58±0,05 в группе А и 0,58±0,07 – в группе С.

## Обсуждение

В последние годы возросла роль доплерографического исследования почечных артерий в диагностике ранних нарушений внутрипочечного кровотока при АГ [12]. Полученные нами данные о снижении систолической, диастолической и усредненной максимальной скоростей кровотока у больных с более высокой стадией ХБП согласуются с данными З.Э. Григорян и соавт. [13]. Проведенное исследование не выявило достоверных различий RI между больными 1-й и 2-й групп, однако наблюдалось его повышение по сравнению с таковым в контрольной группе. Относительно этого показателя имеются противоречивые сведения в литературе: одни исследователи указывают, что у больных эссенциальной АГ нет различий RI по сравнению с контрольной группой

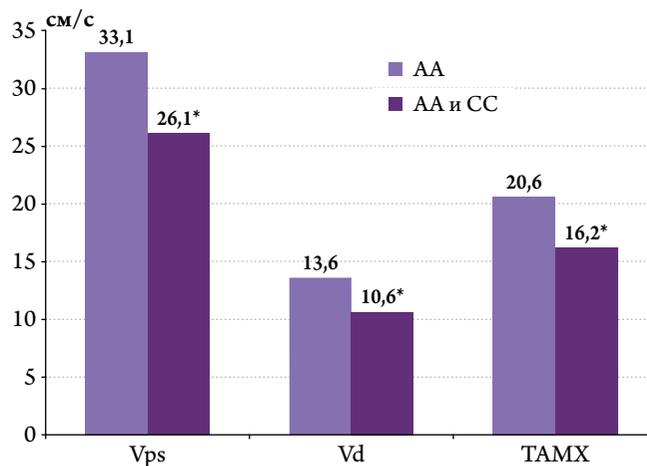


Рис. 1. Скоростные характеристики кровотока в междольевых артериях у больных АГ в зависимости от генотипа.

АГ – артериальная гипертензия; Vps – пиковая систолическая скорость; Vd – конечная диастолическая скорость; TAMX – усредненная по времени максимальная скорость кровотока; \* – p=0,0001.

[14], другие находят клинически значимое повышение его у пациентов с АГ и хронической почечной недостаточностью [15]. Увеличение RI коррелирует с возрастом пациентов, длительностью АГ, уровнем САД и среднего АД, степенью АГ, атеросклерозом почечных артерий [16]. По мере уменьшения диаметра артерии от магистральной до междольковой RI уменьшается. Различные данные о величине RI объясняются помимо всего и уровнем локализации внутрипочечных артерий. Согласно исследованию Е.Я. Конечной и соавт. [17], при длительности АГ менее 5 лет RI на уровне междольевых артерий составляет 0,62±0,04, что согласуется с полученными нами данными.

Время ускорения кровотока косвенно характеризует скорость распространения пульсовой волны потока и тонус сосудистой стенки [18]. Проведенное исследование показало увеличение данного показателя у больных АГ с ХБП IIIА и IIIБ стадии по сравнению с контрольной группой и между собой. Известно, что влияние повышенного системного АД на капилляры почечного клубочка приводит к возрастанию гемодинамической нагрузки на эндотелиоциты (феномен напряжения сдвига) и формированию дисфункции эндотелия. Наряду с повышенным АД дисфункцию эндотелиоцитов индуцирует ангиотензин II, вызывающий стойкий спазм приносящей

и выносящей артериол клубочка [19], что увеличивает время ускорения кровотока.

Считается, что генотипы АС и СС являются генетическими маркерами предрасположенности к АГ. Л.И. Колесникова и соавт. выявили, что при носительстве гетерозиготного АС генотипа риск развития АГ в 4,4 раза выше, чем при носительстве других генотипов, преимущественно гомозиготного генотипа АА. Мутантный аллель С и гомозиготный генотип СС могут быть факторами риска развития АГ [20]. В нашем исследовании выявлена достоверно более высокая частота генотипов АС и СС у больных АГ с ХБП IIIA и IIIB стадии по сравнению с пациентами с I и II стадиями ХБП в группах, однородных по возрасту, полу, продолжительности и выраженности АГ. Лица с генотипами АС и СС отличались более низкими скоростными характеристиками кровотока в почечных артериях и имели более продолжительное время ускорения кровотока по сравнению с пациентами, имеющими генотип АА.

Согласно данным Р. Sethupathy и соавт., замена аденина на цитозин в позиции 1166 в регуляторной области гена AGTR1 приводит к усилению его экспрессии. При этом в ходе синтеза белка-рецептора с некодиру-

ющими участками мРНК, транслированной с аллеля А по принципу комплементарности, взаимодействуют микроРНК MiR-155, что тормозит процесс трансляции и способствует снижению синтеза белка [21]. С полиморфным аллелем С микроРНК связываться не могут, в результате чего увеличивается синтез белкового продукта и изменяется функциональная активность рецепторов к ангиотензину II, проявляющаяся сужением сосудов и увеличением объема циркулирующей крови, снижением скорости и увеличением времени ускорения кровотока в междолевых почечных артериях.

## Выводы

Присутствие в генотипе больных артериальной гипертензией 1–2-й степени аллеля AGTR1 1166С может считаться фактором риска раннего развития хронической болезни почек.

Снижение скорости кровотока и увеличение времени ускорения кровотока в междолевых почечных артериях наблюдаются у пациентов с хронической болезнью почек IIIA и IIIB стадий и могут служить критерием развития гипертензивной нефропатии у больных артериальной гипертензией.

## Information about the author:

Penza Institute for Further Training of Physicians – Branch Campus of the Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Penza, Russia

Melnikova Ludmila V. – MD.

E-mail: giuv-nauka@yandex.ru

## ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Nauchno-organizacionnyj komitet proekta EHSSE-RF. Eпidemiologiya serdechno-sosudistyh zabolevanij v razlichnyh regionah Rossii (EHSSE-RF). Obosnovanie i dizajn issledovaniya. Profilakticheskaya medicina 2013;6:25–34. Russian (Научно-организационный комитет проекта ЭССЕ-РФ. Эпидемиология сердечно-сосудистых заболеваний в различных регионах России (ЭССЕ-РФ). Обоснование и дизайн исследования. Профилактическая медицина 2013;6:25–34).
2. Chazova I.E., Zhernakova Yu.V., Oshchepkova E.V. et al. Rasprostranennost' faktorov riska razvitiya serdechno-sosudistyh zabolevanij v rossijskoj populyacii bol'nyh arterial'noj gipertoniej. Kardiologiya 2014;10:4–12. Russian (Чазова И.Е., Жернакова Ю.В., Ощепкова Е.В. и др. Распространенность факторов риска развития сердечно-сосудистых заболеваний в российской популяции больных артериальной гипертензией. Кардиология 2014;10:4–12).
3. Fogo A. Mechanisms of progression of chronic kidney disease. *Pediatr Nephrol* 2007;22:2011–2022.
4. Levey A., Greene T., Beck G. et al. for the Modification of Diet in Renal Disease Study Group. Dietary protein restriction and the progression of chronic renal disease; what have all the results of the MDRD study shown? *J Am Soc Nephrol* 1999;10:2426–2439.
5. Logacheva I.V., Maksimov N.I., Chernyh Yu.V. i dr. Gipertoničeskaya nefropatiya: principy diagnostiki i lecheniya. *Praktičeskaya medicina* 2011;1(49):42–45. Russian (Логачева И.В., Максимов Н.И., Черных Ю.В. и др. Гипертоническая нефропатия: принципы диагностики и лечения. *Практическая медицина* 2011;1(49):42–45).
6. Dolgih V.V., Kolesnikova L.I. Patogenez ehssencial'noj arterial'noj gipertenzii u detej. Irkutsk: Izd-vo VSNC SO RAMN 1999;218c. Russian (Долгих В.В., Колесникова Л.И. Патогенез эссенциальной артериальной гипертензии у детей. Иркутск: Изд-во ВСНЦ СО РАМН 1999;218с).
7. Pahomya N.S., Uryas'ev O.M., Shahanov A.V. Rol' polimorfizmov nekotoryh genov v realizacii arterial'noj gipertenzii. *Zemskij vrach* 2014;3–4(24):21–24. Russian (Пахомья Н.С., Урясьев О.М., Шаханов А.В. Роль полиморфизмов некоторых генов в реализации артериальной гипертензии. *Земский врач* 2014;3–4(24):21–24).
8. Potapov V.E., Logvinov A.K., Zaruckij S.A. et al. Osobennosti raspredeleniya odnonukleotidnyh polimorfizmov genov, associirovannyh s arterial'noj gipertenziej u bol'nyh s hronicheskoj bolezn'yu poček. *Smolenskij medicinskij al'manah* 2015;1(1):138. Russian (Потапов В.Е., Логвинов А.К., Заруцкий С.А. и др. Особенности распределения однонуклеотидных полиморфизмов генов, ассоциированных с артериальной гипертензией у больных с хронической болезнью почек. *Смоленский медицинский альманах* 2015;1(1):138).
9. Sorokina V.N., Pavliushchik E.A., Chak T.A. et al. Assotsiatsii polimorfizma M235T gena AGT s arterial'noi gipertenziej u mužchin.

- Voennaya meditsina 2016;39(2):56–59. Russian (Сорокина В.Н., Павлющук Е.А., Чак Т.А. и др. Ассоциации полиморфизма M235T гена AGT с артериальной гипертензией у мужчин. Военная медицина 2016;39(2):56–59).
10. Geneticheskij pasport – osnova individual'noj i prediktivnoj mediciny pod red. V.S. Baranova. SPb.: N–L 2009;528s. Russian (Генетический паспорт – основа индивидуальной и предиктивной медицины под ред. В.С. Баранова. СПб.: Н-Л 2009;528с).
  11. Serov V.V., Pal'cev M.A. Pochki i arterial'naya gipertenziya. M.: Meditsina 1993;256s. Russian (Серов В.В., Пальцев М.А. Почки и артериальная гипертензия. М.: Медицина 1993;256с).
  12. Petersen L., Petersen J., Ladefoged S. et al. The pulsatility index and the resistive index in renal arteries in patients with hypertension and chronic renal failure. *Nephrol Dial Transplant* 1995;10(11):2060–2064.
  13. Grigoryan Z.Eh., Androsova T.A., Evsev'eva M.E. et al. Indeks rezistentnosti mezhdolevyh arterij kak marker porazheniya serdechno-sosudistoj sistemy u bol'nyh s hronicheskoj bolezn'yu pochek. *Nefrologiya i dializ* 2009;11(2):116–123. Russian (Григорян З.Э., Андросова Т.А., Евсевьева М.Е. и др. Индекс резистентности междолевых артерий как маркер поражения сердечно-сосудистой системы у больных с хронической болезнью почек. Нефрология и диализ 2009;11(2):116–123).
  14. Nefrologiya: nacional'noe rukovodstvo pod red. N.A. Muhina. M.: GEOTAR-Media 2009;720s. Russian (Нефрология: национальное руководство под ред. Н.А. Мухина. М.: ГЭОТАР-Медиа 2009;720 с).
  15. Kardiologiya: nacional'noe rukovodstvo pod red. Yu. N. Belenkova, R. G. Oganova. M.: GEOTAR-Media 2008;1232s. Russian (Кардиология: национальное руководство под ред. Ю.Н. Беленкова, Р.Г. Оганова. М.: ГЭОТАР-Медиа 2008;1232с).
  16. Sauvain J., Bourscheid D., Pierrat V. et al. Duplex Doppler ultrasonography of intrarenal arteries. Normal and pathological aspects. *Ann Radiol (Paris)* 1991;34(4):237–247.
  17. Konechnaya E.YA., Nanchikeeva M.L., Gladkaya A.A. et al. Znachenie pokazatelej vnutripochechnoj gemodinamiki u pacientov s ehssencial'noj arterial'noj gipertenziej. *Ul'trazvukovaya i funkcional'naya diagnostika* 2001;2:83–89. Russian (Конечная Е.Я., Нанчикеева М.Л., Гладкая А.А. и др. Значение показателей внутривисочечной гемодинамики у пациентов с эссенциальной артериальной гипертензией. Ультразвуковая и функциональная диагностика 2001;2:83–89).
  18. Nasrullaev M.N., Vaganova G.R., Bayazitova L.I. Vozможности dopplerografii v diagnostike porazheniya pochek u bol'nyh arterial'noj gipertenziej. *Prakticheskaya medicina* 2011;4(52):53–55. Russian (Насруллаев М.Н., Ваганова Г.Р., Баязитова Л.И. Возможности доплерографии в диагностике поражения почек у больных артериальной гипертензией. Практическая медицина 2011;4(52):53–55).
  19. Galesic K., Brkljacic B., Sabljari-Matovinovic M. et al. Renal vascular resistance in essential hypertension: duplex-Doppler ultrasonographic evaluation. *Angiology* 2000;51(8):667–675.
  20. Kolesnikova L.I., Dolgih V.V., Belyaeva E.V. et al. Rol' A1166S polimorfizma gena AGTR1 v realizacii arterial'noj gipertenzii u detej s glomerulonefritom. *Vyulleten' VSNC SO RAMN* 2011;3(79):21–23. Russian (Колесникова Л.И., Долгих В.В., Беляева Е.В. и др. Роль А1166С полиморфизма гена AGTR1 в реализации артериальной гипертензии у детей с гломерулонефритом. Бюллетень ВСНЦ СО РАМН 2011;3(79):21–23).
  21. Sethupathy P., Borel C., Gagnebin M. et al. Human microRNA-155 on chromosome 21 differentially interacts with its polymorphic target in the AGTR1 3' untranslated region: a mechanism for functional single-nucleotide polymorphisms related to phenotypes. *Am J Hum Genet* 2007;81(2):405–413.

Поступила 16.01.18 (Received 16.01.18)