

- Diagnoses. Medscape. 2018. Available at: <https://emedicine.medscape.com/article/1062640-overview>
16. Wang Y., Yang B., Zhou G., Zhang F. Two Cases of Dermatitis Herpetiformis Successfully Treated with Tetracycline and Niacinamide. *Acta Dermatovenerol. Croat.* 2018;26(3):273-275.
17. Bevens S. L., Sami N. Dapsone and sulfasalazine combination therapy in dermatitis herpetiformis. *Int. J. Dermatol.* 2017;56(5):e90-e92. <https://doi.org/10.1111/ijd.13542>

Сведения об авторах:

Свечникова Елена Владимировна, доктор медицинских наук, заведующая отделением дерматовенерологии и косметологии; тел.: 89166828337; e-mail: elene-elene@bk.ru

Маршани Зарета Багауддиновна, врач-дерматовенеролог; тел.: 89031996934; e-mail: zbmashani@mail.ru

Пурвеева Кермен Валериевна, кандидат медицинских наук, заведующая отделением гастроэнтерологии; тел.: 89104731355; e-mail: gladki.purveeva@mail.ru

© Коллектив авторов, 2020

УДК 616-007-053.1

DOI – <https://doi.org/10.14300/mnnc.2020.15014>

ISSN – 2073-8137

СРАВНИТЕЛЬНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ПОЛИМОРФИЗМА ГЕНОВ РЕНИН-АНГИОТЕНЗИВНОЙ СИСТЕМЫ У ДЕТЕЙ С ХРОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ ПОЧЕК РАЗЛИЧНЫХ СТАДИЙ

Р. З. Ахметшин¹, Р. М. Шигапов², И. З. Латыпов², П. И. Миронов¹

¹ Башкирский государственный медицинский университет, Уфа,
Российская Федерация

² Республиканская детская клиническая больница, Уфа, Российская Федерация

COMPARATIVE CHARACTERISTICS OF RENIN-ANGIOTENSIN SYSTEM GENE POLYMORPHISM IN CHILDREN WITH CHRONIC KIDNEY DISEASE OF DIFFERENT STAGES

Akhmetshin R. Z.¹, Shigapov R. M.², Latipov I. Z.², Mironov P. I.¹

¹ Bashkir State Medical University, Ufa, Russian Federation

² Republic Pediatric Clinical Hospital, Ufa, Russian Federation

У 95 детей с хронической болезнью почек изучена частота аллелей и генотипов полиморфных локусов рецептора ангиотензина первого типа (AGTR1, rs5186 (1166A/C)), рецептора ангиотензина второго типа (AGTR2, -1332A/G, rs1403543 (G1675A)), ангиотензинпревращающего фермента (ACE, (Ins-Del)), ангиотензиногена (AGT, rs4762 (Thr174Met)). Полиморфизмы генов ACE и AGT не были взаимосвязаны с прогрессированием ХБП. Дети с терминальной стадией ХБП являлись носителями мутантных форм AGTR1 и AGTR2. В случаях ХБП второй стадии и выше отмечалось достоверное увеличение носительства аллеля С полиморфного варианта гена AGTR1.

Ключевые слова: хроническая болезнь почек, дети, гены ренин-ангиотензиновой системы, полиморфизм

The frequencies of alleles and genotypes of polymorphic loci of angiotensin receptor 1 (AGTR1, rs5186 (1166A/C)), angiotensin-converting enzyme (ACE, (Ins-Del)) receptor of angiotensin the second type (AGTR2, -1332A/G, rs1403543 (G1675A)), angiotensinogen (AGT, rs4762 (Thr174Met)) were studied in 95 children. No association of CKD progression with ACE and AGT genes polymorphisms was found out. Children with end-stage CKD were carriers of the mutant forms AGTR1 and AGTR2. In cases of CKD of the second stage and above, a significant increase in the carriage of the C allele of the polymorphic variant of the AGTR1 gene was noted.

Keywords: chronic kidney disease, children, genes of renin-angiotensin system, polymorphism

Для цитирования: Ахметшин Р. З., Шигапов Р. М., Латыпов И. З., Миронов П. И. СРАВНИТЕЛЬНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ПОЛИМОРФИЗМА ГЕНОВ РЕНИН-АНГИОТЕНЗИВНОЙ СИСТЕМЫ У ДЕТЕЙ С ХРОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ ПОЧЕК РАЗЛИЧНЫХ СТАДИЙ. *Медицинский вестник Северного Кавказа*. 2020;15(1):65-68.
DOI – <https://doi.org/10.14300/mnnc.2020.15014>

For citation: Akhmetshin R. Z., Shigapov R. M., Latipov I. Z., Mironov P. I. COMPARATIVE CHARACTERISTICS OF RENIN-ANGIOTENSIN SYSTEM GENE POLYMORPHISM IN CHILDREN WITH CHRONIC KIDNEY DISEASE OF DIFFERENT STAGES. *Medical News of North Caucasus*. 2020;15(1):65-68. DOI – <https://doi.org/10.14300/mnnc.2020.15014> (In Russ.)

ХБП – хроническая болезнь почек
ACE – ангиотензинпревращающий фермент
AGT – ангиотензиноген

AGTR1 – рецептор ангиотензина первого типа
AGTR2 – рецептор ангиотензина второго типа

Широкое внедрение генетических методов исследования в детскую нефрологию открыло новые возможности оценки предрасположенности к злокачественному течению хронической болезни почек (ХБП) и определило высокий спрос на исследования, выявляющие возможные подходы решения этой проблемы [1–3]. Известно, что некоторые гены системы ренин-ангиотензин, такие как AGT (ангиотензиногена), ACE (ангиотензинпревращающего фермента), AGTR1 и AGTR2 (рецепторов ангиотензина 1-го и 2-го типа), связаны с почечным дисгенезом [4]. Выявлена ассоциация полиморфных генетических маркеров ренин-ангиотензиновой системы с особенностями дебюта ХБП и выживаемостью у детей [1, 3, 5, 6]. Однако эти результаты не дают однозначного ответа на вопрос о патогенетической роли отдельных единичных полинуклеотидных замен генов системы ренин-ангиотензин в течении ХБП у детей, что диктует необходимость проведения дальнейших исследований в данной области.

Целью исследования явилась оценка генетической предрасположенности к злокачественному течению ХБП у детей на основе изучения полиморфизма генов системы ренин-ангиотензин.

Материал и методы. Дизайн работы – проспективное, наблюдательное, контролируемое, одноцентровое исследование. Критерии включения: дети в возрасте от 2 месяцев до 14 лет с диагнозом ХБП, поступившие в клинику за период с февраля 2017 года по июль 2018 года. Критерии исключения: множественные врожденные пороки развития, поликистоз почек.

Обследовано 95 детей (58 мальчиков, 37 девочек, средний возраст – 150,3±58,9 месяцев). У 52 детей был диагностирован гломерулонефрит, у 43 детей ХБП была связана с врожденными аномалиями мочевого пути: гидронефрозом (21), мегауретером (14), пиелэктазией (6), пузырно-мочеточниковым рефлюксом (2). Стадии ХБП были классифицированы с использованием Clinical Practice Guidelines of the National Kidney Foundation's Kidney Disease Outcomes Quality Initiative (KDOQI guidelines) [7]. Хроническая болезнь почек определялась как повреждение почек или снижение скорости клубочковой фильтрации <90 мл/мин/1,73 м² в течение 3 и более месяцев. Скорость клубочковой фильтрации оценивалась по формуле G. J. Schwarz (1987). ХБП отсутствовала у 10 больных гломерулонефритом, ХПБ I, II, III и V стадий выявлена у 50, 16, 9 и 7 случаев соответственно.

На первом этапе исследования выделялась геномная ДНК лимфоцитов периферической крови стандартным методом фенольно-хлороформной экстракции, затем проводилась пробоподготовка образцов ДНК, которая включала определение концентрации и степени очистки исследуемых образцов ДНК с помощью спектрофотометра Nanodrop 2000 Thermo Scientific (США). Далее были изучены частоты аллелей и генотипов полиморфных локусов ренин-ангиотензиновой системы: рецептора ангиотензина первого типа (AGTR1, rs5186 (1166A/C)), ангиотензинпревращающего фермента (ACE, (Ins-Del)), рецептора ангиотензина второго типа (AGTR2, -1332A/G, rs1403543 (G1675A)), ангиотензиногена

(AGT, rs4762 (Thr174Met)). Способы генотипирования приведены в таблице 1.

Таблица 1

Перечень локусов и способы генотипирования

Ген	Полиморфный локус	Способ генотипирования	Производитель
AGT	Thr174Met, rs4762	ПЦР в режиме реального времени в присутствии флуоресцентных зондов	ООО «Синтол»
AGTR1	A1166C rs5186	ПЦР в реальном времени в присутствии флуоресцентных зондов	ООО «Синтол»
AGTR2	G1675A, rs1403543	Аллель-специфичная ПЦР в режиме реального времени с флуоресцентным красителем	ООО «Литех»
ACE	определение инсерции и делеции	ПЦР классического типа с последующим разделением продуктов амплификации в полиакриламидном геле	–
AGTR2	A-1332G	ПЦР классического типа с последующим расщеплением продуктов амплификации ферментом рестрикции и разделением полученных фрагментов в полиакриламидном геле	–

Генетические локусы AGT rs4762 (Thr174Met) и AGTR1 rs5186 (1166A/C) были определены с помощью наборов фирмы ООО «Синтол» методом ПЦР в реальном времени в присутствии флуоресцентных зондов. Генетические локусы AGT Met235Thr и AGTR2 rs1403543 (G1675A) изучались с помощью наборов фирмы ООО «Литех» методом ПЦР в реальном времени с аллель-специфичными праймерами в присутствии флуоресцентного красителя SYBR Green. Использовали ДНК-амплификатор реального времени BioRad CFX-96 Real Time Touch System (США). Амплификацию локусов генов ACE (Ins-Del) и AGTR2 (-1332A/G) осуществляли с помощью ДНК-амплификатора Gene Amp 2700 (Applied Biosystems, США). Дизайн набора праймеров и подбор рестриктазы проводили с помощью пакетов программ Vector NTI, Primer3Plus и PrimerSelect. Молекулярно-генетический анализ осуществлялся на базе лаборатории ПЦР-анализа кафедры генетики и фундаментальной медицины Башкирского государственного университета (зав. кафедрой проф. Э. К. Хуснутдинова).

Статистическая обработка данных выполнялась в операционной среде Windows 7 с использованием программы «STATISTICA 6.0». Вычисляли χ^2 -тест. Критическое значение уровня значимости категоризированных переменных было равно 5 %.

Результаты и обсуждение. В таблице 2 представлены результаты анализа полиморфизма аллелей генов системы ренин-ангиотензин (ACE, AGT, AGTR1 и AGTR2) у детей с ХБП. Изучение полиморфизма гена ангиотензинпревращающего фермента у детей с ХБП показало, что аллели I и D гена ACE встречались примерно с одинаковой частотой. Частота аллеля D (ответственного за развитие нефропатии) была сопоставимой у пациентов с различными стадиями хронической болезни почек ($p>0,05$).

Таблица 2

Анализ полиморфизма аллелей исследуемых генов у детей с ХБП

Аллели		ХБП 0, n=10	ХБП 1, n=50		ХБП 2, n=16		ХБП 3, n=9		ХБП 5, n=7	
		n (%)	n (%)	p	n (%)	p	n (%)	p	n (%)	p
Ген ACE	I	13 (65)	56 (56)	>0,05	14 (43,8)	>0,05	9 (50)	>0,05	8 (57)	>0,05
	D	7 (35)	44 (44)	>0,05	16 (56,2)	>0,05	9 (50)	>0,05	7 (43)	>0,05
Ген AGT	C	18 (90)	88 (88)	>0,05	26 (81,3)	>0,05	15 (83,3)	>0,05	12 (85,7)	>0,05
	T	2 (10)	12 (12)	>0,05	6 (18,7)	>0,05	3 (16,7)	>0,05	2 (14,3)	>0,05
Ген AGTR1	A	16 (80)	81 (81)	>0,05	22 (68,8)	>0,05	13 (72,2)	>0,05	10 (71,4)	>0,05
	C	4 (20)	19 (19)	>0,05	10 (31,2)	<0,05	5 (27,8)	<0,05	4 (28,6)	<0,05
Ген AGTR2	A	9 (45)	54 (54)	>0,05	20 (45,3)	>0,05	9 (50)	>0,05	8 (57,1)	>0,05
	G	11 (55)	46 (46)	>0,05	12 (54,7)	>0,05	9 (50)	>0,05	6 (42,9)	<0,05

Примечание. Данные представлены в виде абсолютных и относительных значений, для статистического анализа применялся критерий χ^2 . Достоверность различий рассчитывали относительно детей в стадии ХБП 0.

Различия в распределении частот аллелей гена ангиотензиногена (AGT вариант rs4762) у детей с различными стадиями ХБП не обнаружены. Встречаемость аллеля C (ответственного за развитие нефропатии) не зависела от стадии ХБП.

Известно, что фактором риска прогрессирования хронической болезни почек является сохраняющаяся артериальная гипертензия [7]. К генотипам, ассоциированным с ней, относятся аллель C (генотипы A/C и C/C) гена рецептора ангиотензина первого типа и аллель A (генотипы G/A и A/A) гена рецептора ангиотензина второго типа [4].

По нашим данным, редкий аллель C полиморфного варианта rs5186 гена AGTR1 обнаруживался примерно одинаково у больных с отсутствием ХБП или с ХБП первой стадии, тогда как у пациентов с ХБП второй, третьей и пятой стадий он встречался достоверно чаще ($p < 0,05$). Не выявлено статистически значимых различий в частоте аллеля C между детьми с ХБП II, III и V стадий ($p > 0,05$). Полученные результаты свидетельствуют, что аллель C гена AGTR1 может являться маркером неблагоприятного течения хронической болезни почек у детей.

У наших больных мутантный аллель A в гене AGTR2 (вариант rs1403543) встречался чаще ($p < 0,05$), чем у пациентов с терминальной стадией хронической почечной недостаточности. У детей с другими стадиями ХБП достоверных различий ($p > 0,05$) в распределении частот аллелей и генотипов полиморфного варианта rs1403543 в гене AGTR2 не обнаружено. Таким образом, только при ХБП пятой стадии выявлено наличие наследственной предрасположенности к злокачественному течению артериальной гипертензии, ассоциированной с аллелем A гена AGTR2.

Имеется мнение, что полиморфный вариант Alu Ins/Del ангиотензинпревращающего фермента и мута-

ция T704C (Met235Thr) в гене ангиотензиногена могут использоваться для прогнозирования хронической почечной недостаточности при гломерулонефрите (IgA-нефропатия) [9, 10]. По нашим данным, взаимосвязь вышеуказанных генетических полиморфизмов с прогрессированием ХБП у детей отсутствовала.

Вместе с тем было отмечено, что дети с терминальной стадией ХБП достоверно чаще являются носителями мутантных форм генов рецептора ангиотензина первого (A1166C) и второго типов (G1675A), ответственных за злокачественное течение артериальной гипертензии. Кроме того, у пациентов с ХБП второй стадии и выше наблюдалось увеличение носительства патологического аллеля C полиморфного варианта rs5186 гена AGTR1.

В ряде работ выявлено, что определяющим фактором риска прогрессирования ХБП является некорригируемая артериальная гипертензия [3, 7]. Именно эти гены ответственны за предрасположенность к плохо контролируемой артериальной гипертензии [4].

Исследование имело ряд ограничений, таких как небольшой объем выборки, отсутствие рандомизации, что требует дальнейшего подтверждения результатов на более значимой популяции больных. По нашему мнению, для эффективной реабилитации детей с ХБП, ассоциированной с некорригируемой артериальной гипертензией, необходим генетический скрининг с целью выявления генетических факторов ее развития.

Заключение. Таким образом, прогрессирование хронической болезни почек у детей взаимосвязано с носительством аллеля C гена AGTR1 (рецептора ангиотензина первого типа) и аллеля A гена AGTR2 (рецептора ангиотензина второго типа).

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Литература/References

- Chiu H. L., Tangri N., Djurdjev O., Helen H. L., Barrett B. J. [et al.]. Perceptions of prognostic risks in chronic kidney disease: a national survey. *Can. J. Kidney Health Dis.* 2015;2:53. <https://doi.org/10.1186/s40697-015-0088-z>
- Capone V. P., Morello W., Taroni F., Montini G. Genetics of congenital anomalies of the kidney and urinary tract: the current state of play. *Int. J. Mol. Sci.* 2017;18:796. <https://doi.org/10.3390/ijms18040796>
- Даминова М. А. Хроническая болезнь почек у детей: этиология, классификация и факторы прогрессирования. *Вестник современной клинической медицины.* 2016;9(2):36-41. [Daminova M. A. Chronic kidney disease

- in children: etiology, classification and progression factors. *Vestnik sovremennoj klinicheskoy mediciny. – Bulletin of modern clinical medicine.* 2016;9(2):36-41. (In Russ.).
- Gribouval O., Gonzales M., Neuhaus T., Aziza J., Bieth E. [et al.]. Mutations in genes in the renin-angiotensin system are associated with autosomal recessive tubular dysgenesis. *Nature Genetics.* 2005;37:964-968. <https://doi.org/10.1016/j.ajhg.2009.07.010>
- Седашкина О. А., Маковецкая Т. А., Печкуров Д. В. Роль некоторых генетических факторов в прогрессировании хронической болезни почек у детей. *Практическая медицина.* 2015;7:72-77. [Sedashkina O. A., Makovetskaja T. A., Pechkurov D. V. The role of some genetic factors in the progression of chronic kidney disease

- in children. *Prakticheskaja medicina. – Practical medicine.* 2015;7:72-77. (In Russ.)).
6. Шарнова Ж. П., Тихомиров Е. Е., Цыгин А. Н. Полиморфизм генов ренин-ангиотензиновой системы при нефротическом синдроме у детей. *Педиатрическая фармакология.* 2006;3(4):10-17. [Sharnova Zh. P., Tihomirov E. E., Cygin A. N. Gene polymorphism of the renin-angiotensin system in nephrotic syndrome in children. *Pediatricskaja farmakologija. – Pediatric pharmacology.* 2006;3(4):10-17. (In Russ.)].
7. KDIGO 2012 clinical practice guideline for the evaluation and management of chronic kidney disease. *Kidney International. Suppl.* 2013;(1):163. <https://doi.org/10.1038/kisup.2012.46>

Сведения об авторах:

Ахметшин Рустэм Закиевич, кандидат медицинских наук, заведующий кафедрой педиатрии ИДПО; тел.: 89173428247; e-mail: rz47@rambler.ru

Шигапов Расим Мазгарович, врач отделения урологии; тел.: 89273466414; e-mail: rasim14@list.ru

Латыпов Ирек Зигангалеевич, заведующий отделением гемодиализа; тел.: 89177542620; e-mail: i.z.latyrov@mail.ru

Миронов Петр Иванович, доктор медицинских наук, профессор кафедры анестезиологии и реаниматологии с курсом ИДПО; тел.: 89177735811; e-mail: mironovpi@mail.ru

© Коллектив авторов, 2020

УДК 615.015.44

DOI – <https://doi.org/10.14300/mnnc.2020.15015>

ISSN 2073-8137

ЭТНИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ АНТИАГРЕГАНТНОГО ДЕЙСТВИЯ АЦЕТИЛСАЛИЦИЛОВОЙ КИСЛОТЫ У ЖИТЕЛЕЙ СТАВРОПОЛЬСКОГО КРАЯ

В. А. Батурин ¹, А. В. Иванова ¹, К. А. Муравьев ¹, А. А. Царукян ¹, Е. Н. Колодяжная ²

¹ Ставропольский государственный медицинский университет,
Российская Федерация

² ООО «Центр клинической фармакологии и фармакотерапии»,
Ставрополь, Российская Федерация

ETHNIC CHARACTERISTICS OF ANTIAGGREGANT ACTION OF ACETYLSALICYLIC ACID IN RESIDENTS OF STAVROPOL TERRITORY

Baturin V. A. ¹, Ivanova A. V. ¹, Muravyev K. A. ¹, Tsarukyan A. A. ¹, Kolodyazhnaya E. N. ²

¹ Stavropol State Medical University, Russian Federation

² Center for Clinical Pharmacology and Pharmacotherapy, Stavropol, Russian Federation

У больных кардиологического стационара, получающих ацетилсалициловую кислоту в дозе 75 мг в сутки, через 5 дней от начала лечения проводилась лазерная агрегатометрия. Оценивалась эффективность антиагрегационной терапии в этнических группах славян (русские и украинцы) и армян – жителей Ставропольского края. Установлено, что в славянской этнической группе чаще выявлялись случаи недостаточной эффективности ацетилсалициловой кислоты (26 %), чем среди армян (9,8 %). При этом у 7,3 % больных в славянской этнической группе по данным агрегатометрии эффект ацетилсалициловой кислоты вообще не обнаруживался. Среди армян таких пациентов не было выявлено.

Ключевые слова: ацетилсалициловая кислота, резистентность, агрегатограмма, этнические особенности

In patients of a cardiology unit receiving acetylsalicylic acid 75 mg per day, laser aggregometry was performed 5 days after the start of treatment. The effect of anti-aggregation therapy was evaluated in the ethnic groups of the slavs (Russians and Ukrainians) and Armenians – residents of the Stavropol Territory. It was established that in the Slavic ethnic group, cases of insufficient effectiveness of acetylsalicylic acid (26 %) were more often detected than among Armenians (9.8 %). Moreover, in 7.3 % of patients in the Slavic ethnic group, according to aggregatometry, the effect of acetylsalicylic acid was not detected at all. There were no such cases among Armenians.

Keywords: acetylsalicylic acid, resistance, aggregatogram, ethnic characteristics

Для цитирования: Батурин В. А., Иванова А. В., Муравьев К. А., Царукян А. А., Колодяжная Е. Н. ЭТНИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ АНТИАГРЕГАНТНОГО ДЕЙСТВИЯ АЦЕТИЛСАЛИЦИЛОВОЙ КИСЛОТЫ У ЖИТЕЛЕЙ СТАВРОПОЛЬСКОГО КРАЯ. *Медицинский вестник Северного Кавказа.* 2020;15(1):68-71. DOI – <https://doi.org/10.14300/mnnc.2020.15015>