



Седашкина О.А. ✉, Порецкова Г.Ю., Маковецкая Г.А.
Самарский государственный медицинский университет, Самара, Россия

Генетические факторы прогрессирования заболеваний почек у детей: основа персонализированного подхода к фармаконефропротекции (обзор литературы)

Конфликт интересов: не заявлен.

Вклад авторов: концепция и дизайн статьи – Седашкина О.А., Маковецкая Г.А.; анализ данных и написание текста – Седашкина О.А.; научное редактирование – Седашкина О.А., Порецкова Г.Ю.

Для цитирования: Седашкина О.А., Порецкова Г.Ю., Маковецкая Г.А. Генетические факторы прогрессирования заболеваний почек у детей: основа персонализированного подхода к фармаконефропротекции (обзор литературы). *Педиатрия Восточная Европа*. 2024;12(1):86–95. <https://doi.org/10.34883/PI.2024.12.1.008>

Подана: 22.01.2024

Принята: 04.03.2024

Контакты: sedashkina@inbox.ru

Резюме

В обзоре освещаются современные научные данные о генетических аспектах прогрессирования заболеваний почек, что является одной из актуальных задач нефрологии. Наряду с прочими механизмами патологического процесса определяют особенности течения болезней почек: полиморфизм генов ренин-ангиотензиновой системы, эндотелиальные факторы, интерлейкин-4, -6, -10, ингибитор активатора плазминогена-1 и фактор некроза опухоли. Отечественные и зарубежные исследования показывают, что частота встречаемости различных аллелей генов варьирует в разных популяциях. Наиболее неблагоприятные аллели генов ассоциированы с артериальной гипертензией, протеинурией, гипомагниемией, структурными нарушениями почек и увеличением ренального сосудистого сопротивления, развитием тубулоинтерстициального нефрита, стероидзависимой формы хронического гломерулонефрита, прогрессированием заболевания до терминальной стадии хронической болезни почек (ХБП). Стандартные схемы лечения у носителей этих генов малоэффективны, что обуславливает целесообразность генетического обследования и персонализации терапии.

Ключевые слова: заболевания почек, дети, прогрессирование, генетические факторы, фармакогенетика, нефропротективная терапия

Sedashkina O. ✉, Poreckova G., Makovetskaya G.
Samara State Medical University, Samara, Russia

Genetic Factors as Predictors of Progressing Renal Disease in Children: Features of Farmaconeuroprotection (A Literature Review)

Conflict of interest: nothing to declare.

Authors' contribution: article concept and design – Sedashkina O., Makovetskaya G.; data analysis and text writing – Sedashkina O.; scientific editing – Sedashkina O., Poreckova G.

For citation: Sedashkina O., Poreckova G., Makovetskaya G. Genetic Factors as Predictors of Progressing Renal Disease in Children: Features of Farmaconeuroprotection (A Literature Review). *Pediatrics Eastern Europe*. 2024;12(1):86–95 (in Russian). <https://doi.org/10.34883/PI.2024.12.1.008>

Submitted: 22.01.2024

Accepted: 04.03.2024

Contacts: sedashkina@inbox.ru

Abstract

The review highlights current scientific data on genetic aspects of renal disease progression, which is one of relevant challenges in nephrology. Along with etiological and pathogenetic mechanisms of the inflammatory process, features of renal diseases course are determined by: renin-angiotensin system gene polymorphism, endothelial factors, interleukine-4, -6, -10, plasminogen activator inhibitor-1, and tumor necrosis factor. Domestic and foreign studies demonstrate that occurrence rates of different gene alleles vary in diverse populations. The most unfavorable alleles of genes are associated with hypertension, proteinuria, hypomagnesemia, renal structural abnormalities and increased renal vascular resistance, tubulointerstitial nephritis, steroid-dependent forms of chronic glomerulonephritis, the disease progression to terminal chronic renal failure. Conventional therapy regimens in carriers of these genes are ineffective, which leads to the expediency of genetic screening and personalized therapy.

Keywords: renal disease, children, progressing, genetic factors, pharmacogenetics, nephroprotective therapy

■ ГЕНЕТИЧЕСКИЕ РЕГУЛЯТОРЫ НЕИММУННЫХ ПРОЦЕССОВ ПРОГРЕССИРОВАНИЯ БОЛЕЗНЕЙ ПОЧЕК

В настоящее время не вызывает сомнения, что механизмы прогрессирования ХБП зависят от генетических факторов [1]. Впервые, в 80-х годах прошлого столетия, взаимосвязь состояния почечного кровотока и прогрессирования ХБП была обнаружена В.М. Brenner и D.S. Baldwin [2, 3]. В патогенезе развития артериальной гипертензии важное место занимает ренин-ангиотензиновая система (РАС). Активность РАС зависит от уровня ангиотензина II (АТ II) в крови. Существует несколько механизмов, повышающих АТ II в крови: нарушение кровообращения в почках, легких и других органах, происходящее по разным причинам, в том числе и при воспалительных заболеваниях; генетическая предрасположенность к повышенному уровню АТ II.

В настоящее время известно, что активность АТ II зависит от информации однонуклеотидных полиморфных маркеров генов, регулирующих продукцию активных белковых структур РАС. В некоторых случаях повышение уровня АТ II может осуществляться химазными путями. АТ II вызывает вазоконстрикцию сосудов почек. А избыточная активность АТ II способствует формированию склероза почек [2, 3] не только за счет сосудистого компонента.

Предполагается, что нарастание стадии ХБП связано с однонуклеотидными полиморфными мутациями генов РАС [4]. Однако мнения ученых противоречивы. Частота встречаемости разных однонуклеотидных полиморфных маркеров РАС различна в разных популяциях. Ген ангиотензинпревращающего фермента ACE (D/I) является наиболее изученным. У носителей D-аллеля гена ACE (D/I) отмечен высокий уровень в сыворотке крови (от 14 до 50%) АПФ и высокий уровень тканевого АПФ. У пациентов с генотипом D/D гена ACE в 3 раза чаще регистрируются артериальная гипертензия, структурные изменения почек с нарушением почечной гемодинамики и формирование ХБП [5].

I-аллель гена ACE (D/I), в отличие от D-аллеля этого же гена, считается благоприятным и не связан с повышенным уровнем циркулирующего и тканевого фермента и, соответственно, с артериальной гипертензией.

У пациентов с I/D-генотипом гена ACE нередко наблюдается артериальная гипертензия, хотя при анализе влияния этого генотипа на состояние гемодинамики тесной связи между ними обнаружено не было [6]. Поэтому можно сделать заключение о том, что уровень АПФ в сыворотке крови увеличивается пропорционально количеству D-аллелей полиморфного маркера D/I гена ACE и зависит от него. Причем вазопрессорное влияние на сосудистое русло происходит не всегда, что может указывать на наличие антагонистов вазопрессоров в организме.

Начало XXI века ознаменовано изучением полиморфных маркеров генов РАС и их связи с артериальной гипертензией и нарастанием стадии ХБП. Ученые Великобритании в 2017 году опубликовали результаты исследования, в котором участвовали 1467 пациентов. Они доказали связь неблагоприятной экспрессии генов ACE, AGT и AGTIIR1 с развитием диабетической нефропатии [7].

Ученые показали, что пациенты с глубокой стадией ХБП при гломерулонефрите, тубулоинтерстициальном нефрите и поликистозной дисплазии почек, системной красной волчанке чаще являются носителями генотипа D/D гена ACE [8–12]. Через некоторое время китайские ученые завершили метаанализ, показавший связь генотипа D/D гена ACE с терминальной стадией почечной недостаточности у пациентов с сахарным диабетом [13, 14]. Ученые Индии в своем исследовании показали значительное влияние ACE на прогрессирование заболевания почек при поликистозной болезни и отметили, что генотип D/D гена ACE повышает риск развития терминальной стадии почечной недостаточности в раннем возрасте [15].

Уровень ангиотензиногена в сыворотке крови регулируется генами AGT (M235T) и AGT (T174M). Изучено влияние полиморфных маркеров этих генов на активность циркулирующего ангиотензиногена и влияние на развитие АГ и прогрессирование нефросклероза при диабетической нефропатии: между аллелем 235T полиморфного маркера (M235T) гена AGT установлена положительная корреляционная связь [16].

Следующее важное звено РАС – это рецепторы первого типа к ангиотензину II. Плотность и активность рецепторов зависит от носительства соответствующих

полиморфных маркеров гена. Открыто более 16 полиморфных маркеров гена рецепторов ангиотензина II первого типа (AGTIIR1). Клинически изучены генотипы A1166C и A-153G, и авторы указывают на их связь с активностью рецепторов в клетке. При изучении влияния полиморфных маркеров гена AGTIIR1 на течение заболевания почек выявлена связь клинических признаков, таких как АГ, альбуминурия, у пациентов с прогрессирующим течением ТИН [17]. К сожалению, работ по данной теме мало, и они выполнены на небольшой выборке, поэтому зачастую результаты исследований противоречивы, что требует дальнейших исследований. Еще учеными открыты рецепторы 2-го типа ангиотензина II. В экспериментальных работах доказан их противоположный влиянию рецепторов 1-го типа на сосудистое русло эффект [18]. Эта область исследований требует дальнейшего изучения, поскольку медикаментозная активация рецепторов 2-го типа ангиотензина II может стать ключевым звеном в профилактике ХБП.

Научный интерес вызывают эндотелиальные факторы (эндотелин-1 и синтаза окиси азота), участвующие в местной регуляции воспаления. При дисфункции эндотелиальных факторов происходит нарушение местных компенсаторных механизмов, что также является фактором прогрессирования основного заболевания. Например, при избытке эндотелина-1 происходит активация макрофагов и моноцитов, что приводит к повышению уровня цитокинов. В итоге повышается уровень фибробластов и активируется процесс склероза. При исследовании полиморфных маркеров гена END 1 (Lys198Asn) ученые показывают, что носители аллеля Asn страдают артериальной гипертензией [19]. Данные похожих работ единичные и противоречивые.

Синтаза окиси азота, контролируемая геном NOS3 (C785T), в норме компенсирует сосудосуживающее действие вазопрессоров. Но при недостаточной ее активности происходит истощение компенсаторных механизмов, приводящее к нарушению микроциркуляторных процессов в тканях, выбросу цитокинов и запуску процессов фиброгенеза. Аллель T гена NOS3 (C785T) считается неблагоприятным, его носители чаще страдают артериальной гипертензией [20].

В литературе встречаются единичные исследования полиморфных маркеров гена ингибитора активатора плазминогена-1 (PAI-1). Ингибитор активатора плазминогена-1 играет важную роль в процессе фибринолиза. Нормальная активность ингибитора плазминогена-1 участвует в растворении тромба. У носителей аллеля 5G гена PAI-1 (4G5G) повышен риск тромбообразования. Т.В. Белянской (2007) изучен PAI-1 (4G5G) у пациентов с гломерулонефритом, показано, что у носителей генотипа 5G5G гена PAI-1 чаще развивался нефротический синдром. А пациенты с гломерулонефритом, носители 4G4G генотипа гена PAI-1, имели благоприятное течение заболевания [21, 22].

При исследовании влияния избыточного апоптоза на эндотелиальные клетки и подоциты в условиях повышенной коагуляции крови проведена идентификация одонуклеотидного полиморфного маркера PAI-1 в эксперименте на мышах. Выявлено, что нормальная активность PAI-1 протективно влияет на подоциты и защищает почечные клубочки от повреждения [23].

Для поддержания фильтрационного барьера важное значение имеет взаимодействие подоцитов и эндотелиальных клеток. В следующем исследовании изучались эндотелиальный ответ на повреждение подоцитов и его роль в формировании гломерулосклероза. У мышей протеинурия и потеря подоцитов сопровождалась

тромботической микроангиопатией. Активное действие ингибитора активатора плазминогена PAI-1 заключалось в том, что за счет стабилизации β 1-интегрина снижались протеинурия и тромбоз в почечных сосудах, в результате чего сохранялась структура подоцитов [24].

Поскольку прогрессирование заболеваний почек связано с сердечно-сосудистой патологией и с патологией гемостаза, нередко у пациентов с ХБП можно обнаружить генетическую предрасположенность к тромбофилии. При обследовании ливанских пациентов, находящихся на гемодиализе, авторы работы наблюдали высокую частоту гомозиготных мутаций в генах PAI-1 (11%), и пациенты с генотипом PAI-1 4G/5G были в значительной степени связаны с ранним началом диализа. Сочетанная нагрузка генетических факторов, влияющих на сердечно-сосудистую систему и гемостаз, повышает риск прогрессирования нефросклероза до терминальной стадии ХБП [25].

■ ГЕНЕТИЧЕСКИЕ РЕГУЛЯТОРЫ ИММУННЫХ ПРОЦЕССОВ, СПОСОБСТВУЮЩИЕ ПРОГРЕССИРОВАНИЮ НЕФРОСКЛЕРОЗА И УГАСАНИЮ ПОЧЕЧНОЙ ФУНКЦИИ

Общеизвестно, что от клеточно-гуморальных механизмов зависит активация и торможение воспалительного процесса в почке [1, 26].

В настоящее время активно изучаются полиморфные маркеры гена интерлейкинов 4, 6, 8, 10, 12 и связь их с повреждением разных органов и систем при инфекционных и неинфекционных заболеваниях. В более ранних работах показаны противоречивые данные о влиянии полиморфных маркеров G-174C гена IL6 на ремоделирование миокарда [27, 28]. По данным метаанализа, аллель С полиморфного маркера G-174C гена IL6 ассоциирован с артериальной гипертензией, гипертрофией левого желудочка, низкой выживаемостью почечного трансплантата [29]. Найдены единичные работы по изучению ассоциации полиморфных маркеров гена IL10, регулирующего одноименный противовоспалительный цитокин, с прогрессированием нефросклероза. Ген IL10 содержит 3 однонуклеотидных полиморфизма: C-592A, C-819T и G-1082A. Из них наиболее исследован полиморфный маркер G-1082A, носительство аллеля А ассоциировано с низким уровнем интерлейкина-10 и повышенной смертностью, связанной с сердечно-сосудистой и почечной патологией, более частым повышением артериального давления при гломерулонефрите [30, 31].

Кроме этого, нефрологов привлекает ген, регулирующий активность провоспалительного цитокина, участвующего в формировании нефросклероза, – фактор некроза опухоли (TNF).

При исследовании полиморфных маркеров гена TNF (G308A) у детей с обструктивным пиелонефритом получены данные о том, что аллель А ассоциируется с нефросклерозом [32]. У египетских пациентов обнаружена связь полиморфного маркера G308A гена TNF с СКВ. У пациентов с СКВ, имеющих только один аллель G, повышается риск развития люпус-нефрита в 3,4 раза [33]. Наши еще не опубликованные результаты исследования показали высокую частоту встречаемости полиморфного маркера TNF (G308A) у детей с СКВ и связь аллеля G с высокой активностью иммунного процесса.

■ ОСОБЕННОСТИ ФАРМАКОНЕФРОПРОТЕКЦИИ

В настоящее время расширяются возможности диагностики и лечения заболеваний. Несмотря на это, остается проблема развития нежелательных лекарственных реакций и фармакологической перегрузки пациента лекарственными препаратами, решить которую можно только персонализировав подход к лечению. На помощь приходит фармакогенетика – наука, которая включает раздел медицинской генетики и фармакологии, изучающая зависимость реакций организма, обусловленных наследственными факторами, на лекарственные препараты. Фармакогенетика основана на доказательных методах и активно внедряется во все области медицины. Фармакогенетика позволяет прогнозировать ответ на лекарственное вещество, избежать недостаточной или, наоборот, токсической дозы препарата, персонализированно выбрать схему лечения заболевания.

Прогрессирование нефросклероза происходит при всех хронических заболеваниях почек и приводит к нарушению функции органа. Ограничение детоксикационной функции почек при ХБП приводит к накоплению эндотоксинов в организме, нарушению регуляции сосудистого тонуса и др. Для врачей-нефрологов важной задачей является реализация превентивных мероприятий, направленных на замедление прогрессирования нефросклероза и удлинение жизни почек с сохранением их функции. Определение генетических маркеров ХБП важно для выбора схемы терапии. Воздействие на РАС занимает первостепенное место при лечении пациентов с ХБП. Учитывая связь генотипа D/D гена ACE с повышенной активностью АПФ в сыворотке крови и в тканях, конечно же, рекомендовано лечение ингибиторами АПФ. Но до сих пор этот вопрос остается спорным по той причине, что несмотря на то, что большая часть пациентов с ХБП получают препараты, относящиеся к группе ингибиторов АПФ, заболевание продолжает прогрессировать [18]. В другой группе пациентов с генотипами D/I и I/I гена ACE наблюдалось значимое снижение АД, протеинурии и увеличение СКФ. В некоторых случаях используется сочетание ингибиторов АПФ и блокаторов рецепторов 1-го типа ангиотензина II. В ряде случаев такая комбинация оказывается более эффективной, чем лечение одним препаратом. Но некоторые авторы высказывают опасение развития побочных эффектов в виде гиперкалиемии и возможных осложнений со стороны сердечно-сосудистой системы. Е.С. Камышева с соавт., 2005, описала эффективность одновременного применения ингибиторов АПФ и блокаторов рецепторов 1-го типа ангиотензина II у пациентов с гломерулонефритом, носителей D/D-аллелей гена ACE, в результате чего наблюдалось снижение АД и протеинурии к 6–12 мес. лечения. У носителей I/D- и I/I-аллелей гена ACE подобный эффект развивался к 1–3 месяцам терапии. А вот при попытках комбинировать ингибиторы АПФ и β 2-адреноблокаторы у пациентов с генотипом D/D полиморфного маркера гена ACE (D/I) существенного уменьшения протеинурии и увеличения СКФ не наблюдалось [34].

Однако даже применение двух лекарственных препаратов, блокирующих разные звенья РАС, не у всех пациентов приводит к успеху в лечении. Несмотря на широкое применение ингибиторов АПФ и блокаторов рецепторов 1-го типа к ангиотензину (БРА) заболеваемость ХБП растет, что диктует создание новых лекарственных средств, направленных на предотвращение или замедление прогрессирования ХБП. Учитывая многофакторную этиологию и сложный патогенез ХБП, необходимо нацелиться на различные компоненты, участвующие в процессе нефросклероза.

Возможно, в будущем мы получим универсальный препарат, блокирующий ключевой медиатор фиброза почек, – трансформирующий фактор роста (TGF) $\beta 1$ [35].

В экспериментальном исследовании на мышах при гликемии доказаны активация TGF- $\beta 1$ и влияние фактора на подоциты и клетки проксимальных канальцев. Наблюдались развитие подоцитопатии и подоцитопении и явления тубулоинтерстициального фиброза. При лечении мышей с сахарным диабетом антителами, блокирующими TGF- $\beta 1$, наблюдалось замедление нефросклероза [35]. Основные нефропротективные препараты, блокирующие TGF- $\beta 1$, относятся к группе ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента и блокаторов рецепторов ангиотензина.

Особенностью взаимосвязи IL-6 и прогрессирования склероза является то, что цитокин запускает каскад реакций, в том числе активирует TGF $\beta 1$ [27].

Перспективным направлением в нефропротективном лечении является разработка лекарственных препаратов, влияющих на фенотипические варианты полиморфизма гена эндотелина-1. Поскольку экспрессия гена эндотелина-1 влияет не только на состояние сосудистой стенки и микроциркуляцию, но и активизирует каскад провоспалительных клеточных и гуморальных факторов, усиливая воспаление и патологический апоптоз, предполагается лекарственное воздействие сразу на все патологические эффекты с последующим торможением фиброза почечной ткани [36, 37].

При гиперкоагуляции использование гепарина значительно снижает образование тромбов, в то время как повреждение подоцитов и протеинурия оставались без изменений. В эксперименте подоциты, обработанные PAI-1 и комплексом активатора урокиназы плазминогена, претерпевали отслоение клеток, в отличие от подоцитов, обработанных PAI-1 или урокиназой плазминогена отдельно. Введение ингибитора PAI-1 или антитела, блокирующего урокиназу плазминогена, защищало культивируемые подоциты от отслоения клеток, обеспечивая нефропротективный эффект [24]. У дипиридамола отмечен антипротеинурический эффект у пациентов с диабетической нефропатией. В проведенном исследовании первая группа пациентов получала эналаприл, а вторая группа пациентов получала комбинацию препаратов эналаприла и дипиридамола. Результаты исследования показывают значимое снижение протеинурии в группе пациентов, получавших эналаприл и дипиридамол, что свидетельствует о способности дипиридамола усиливать антипротеинурический эффект эналаприла за счет улучшения почечной микроциркуляции. Нефропротективное действие дипиридамола реализуется за счет улучшения качества эндотелия и уменьшения эндотелиальной дисфункции, уменьшения ангиопатии, улучшения микроциркуляции в том числе за счет улучшения пластичности эритроцитов. Кроме этого, у дипиридамола отмечены антиоксидантный эффект, эффект расширения артериол и способность уменьшать обратный захват аденозина [38, 39].

В регуляции состояния сосудов большая роль придается атриальному натрийуретическому пептиду (АНП). Он синтезируется в мышечных клетках предсердий в ответ на повышение АД. АНП является сердечным пептидом и вызывает множество эффектов, в том числе натрийурез, понижение артериального давления. Действие АНП противоположно эффектам РАС. Пептид воздействует на каналы, находящиеся в апикальной мембране нефрона, и ингибирует реабсорбцию натрия, увеличивая диурез. Повышение или снижение уровня АНП может быть связано с кардиомиопатией и почечной недостаточностью. АНП высвобождается в ответ на изменение электролитов и воды в организме, а также в ответ на растяжение стенки предсердия из-за

увеличения объема [40]. АНП расширяет приносящие артериолы и одновременно сужает выносящие артериолы почечных канальцев. Этот механизм увеличивает скорость клубочковой фильтрации (СКФ), что приводит к увеличению экскреции мочи [41]. Кроме этого, снижает высвобождение ренина из юкстагломерулярного аппарата, тем самым еще больше снижая реабсорбцию натрия [42]. Однако этот вопрос остается спорным. Изученные миметики АНП включают мини-АНП, вазонатрин и аналоги АНП с повышенной аффинностью к NPR-A. Для усиления фармакологических эффектов миметиков были разработаны ингибиторы фермента нейтральной эндопептидазы. Нейтральная эндопептидаза инактивирует нейропептиды. Однако при применении этих препаратов возникали серьезные побочные эффекты [43]. Кроме того, концентрация АНП в организме быстро меняется, что затрудняет подбор препарата и его дозы. Новый поиск активации данного пептида может дать дополнительные преимущества пациентам, у которых стандартные схемы нефропротекции неэффективны.

Из растительных препаратов с нефропротективным действием можно выделить те, которые содержат в своем составе розмариновую кислоту. Отмечено ее противовоспалительное и противосклеротическое действие в виде значительного снижения продукции IL-1 β и TNF, эйкозаноидов, простагландина, в виде снижения активности полиморфноядерной липоксигеназы [44, 45]. Кроме этого, в исследованиях была обнаружена антиоксидантная активность розмариновой кислоты.

■ ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Развитие нефропротективного вектора в нефрологии направлено на лечение ХБП у детей и удлинение выживаемости почек с сохранной их функцией. Для этого необходимо раннее определение маркеров прогрессирования ХБП. Внедрение в рутинную практику генетического тестирования пациентов позволит накопить данные о генах, предрасполагающих к прогрессированию заболеваний почек, и формировать группы пациентов на начальных стадиях ХБП, когда еще не исчерпаны функциональные возможности почек. Все эти мероприятия необходимы для назначения лечения с целью замедления прогрессирования нефросклероза.

Продвижение фармакогенетики имеет значение не только для лечения известными препаратами, но и для создания новых препаратов с учетом клинико-генетических факторов, участвующих в прогрессировании нефропатий. С помощью фармакогенетики можно улучшить прогноз для пациента за счет персонализации схем лечения.

■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Ignatova M., Makovetskaya G., Mazur L. *Genetics and diseases of the urinary system in children: Monograph*. Samara: Scientific and Technical Center LLC, 2017;224p. (in Russian)
2. Baldwin D.S. Chronic glomerulonephritis. Nonimmunological mechanism of progressive glomerular damage. *Ibid.* 1982;21:109–120.
3. Brenner B.M., Meyer T.W., Hostetter T.H. Dietary protein intake and the progressive nature of kidney disease: the role of haemodynamically mediated glomerular injury in the pathogenesis of progressive glomerular sclerosis. *N Engl J Med.* 1982;30:652–659.
4. Anand S., Bajpai M., Khanna T., Kumar A. Influence of genetic polymorphism in renin-angiotensin system-candidate genes on urinary trefoil family factor 3 levels in children with congenital anomalies of kidney and urinary tract. *Pediatr Nephrol.* 2022;37(1):139–145. doi: 10.1007/s00467-021-05160-2
5. Sedashkina O., Makovetskaya G., Pechukov D. The role of some genetic factors in the progression of chronic kidney disease in children. *Practical medicine.* 2015;7(92):72–77. (in Russian)

6. Buraczynka M., Grzebalska A.M., Spasiewicz D., Orlowska G. Ksiazek A. Genetic polymorphisms of renin-angiotensin system of interstitial nephritis. *Ann Univ Mariae Curie Skłodowska (Med)*. 2002;57(2):330–336.
7. Fawwaz S., Balbaa M., Fakhoury H., Borjak J., Fakhoury R. Association between angiotensin-converting enzyme insertion/deletion gene polymorphism and end-stage renal disease in lebanese patients with diabetic nephropathy. *Saudi J Kidney Dis Transpl*. 2017;28(2):325–329. doi: 10.4103/1319-2442.202789
8. Huang A.F., Li H., Ke L., Yang C., Liu X.Y., Yang Z.C., Xu F., Jia H., Xu W.D. Association of angiotensin-converting enzyme insertion/deletion polymorphism with susceptibility to systemic lupus erythematosus: a meta-analysis. *Int J Rheum Dis*. 2018;21(2):447–457. doi: 10.1111/1756-185X.13236
9. Monajemzadeh M., Hesami M., Shahsiah R., Vasei M., Hooshmand S., Tanzifi P., Hajizadeh N., Ateei N., Mehrkash M., Javadi Larijani F., Moghtaderi M., Bazargani B., Khorvash R., Soleimanifar N. Angiotensin-Converting Enzyme Gene Polymorphism in Children with Idiopathic Nephrotic Syndrome, Effect on Biopsy Findings. *Fetal Pediatr Pathol*. 2017;36(4):265–275. doi: 10.1080/15513815.2017.1287229
10. Nozu K., Nakanishi K., Abe Y., Udagawa T., Okada S., Okamoto T., Kaito H., Kanemoto K., Kobayashi A., Tanaka E., Tanaka K., Hama T., Fujimaru R., Miwa S., Yamamura T., Yamamura N., Horinouchi T., Minamikawa S., Nagata M., Iijima K. A review of clinical characteristics and genetic backgrounds in Alport syndrome. *Clin Exp Nephrol*. 2019;23(2):158–168. doi: 10.1007/s10157-018-1629-4
11. Rahimi Z., Abdi H., Tanhapoor M., Rahimi Z., Vaisi-Raygani A., Nomani H. ACE I/D and MMP-7 A-181G variants and the risk of end stage renal disease. *Mol Biol Res Commun*. 2017;6(1):41–44.
12. Sarkar T., Singh N.P., Kar P., Husain S.A., Kapoor S., Polipalli S.K., Kumar A., Garg N. Does angiotensin-converting enzyme-1 (ACE-1) gene polymorphism lead to chronic kidney disease among hypertensive patients? *Ren Fail*. 2016;38(5):765–9. doi: 10.3109/0886022X.2016.1160247
13. Gnanasambandan Ramanathan, Santu Ghosh, Ramprasad Elumalai, Soundararajan Periyasamy, and Bhaskar V.K.S. Lakkakula. Influence of angiotensin converting enzyme (ACE) gene rs4362 polymorphism on the progression of kidney failure in patients with autosomal dominant polycystic kidney disease (ADPKD). *Indian J Med Res*. 2016;143(6):748–755.
14. Chu F.F., Yang S.K., Zeng W.L. The Influence of ACE Insertion/Deletion Gene Polymorphism on the Risk of IgA Nephropathy: A Debatable Topic. *Genet Res (Camb)*. 2021;2021:3112123. doi: 10.1155/2021/3112123
15. Shanmuganathan R., Kumaresan R., Giri P. Prevalence of angiotensin converting enzyme (ACE) gene insertion/deletion polymorphism in South Indian population with hypertension and chronic kidney disease. *J Postgrad Med*. 2015;61(4):230–4. doi: 10.4103/0022-3859.166510
16. Liu N., Wang Y. Association between angiotensinogen T174M polymorphism and the risk of diabetic nephropathy: A meta-analysis. *J Renin Angiotensin Aldosterone Syst*. 2019;20(1):1470320318823927. doi: 10.1177/1470320318823927
17. Lyamina N., Nalivaeva A., Sentsikhin V. et al. Polymorphism of AGT, AGTR1 genes and severity of cardiovascular risk factors at young age in masked and stable forms of arterial hypertension. *Modern problems of science and education*. 2016;4:19. (in Russian)
18. Pozdnyakov N., Miroshnikov A., Pozdnyakov S. On the clinical significance of ENOS and AGTR2 gene polymorphisms in patients with myocardial infarction, stable and unstable forms of angina. *Medicine and Pharmacology*. 2016;1–2(24):8. (in Russian)
19. Fang Z., Li M., Ma and G. Tu. Association of endothelin-1 gene polymorphisms with essential hypertension in a Chinese population. Department of Cardiology, The Fourth Affiliated Hospital of Nanchang University, Jiangxi Province, China. Published July 6, 2017. doi: 10.4238/gmr16037446/
20. Polunina Ye., Voronina L., Sevostyanova I. et al. Association of polymorphism 4a/4b 4b/4b of endothelial nitric oxide synthase gene with endothelial dysfunction markers in CHF patients. *Cardiology. Heart failure*. 2018;58;4:4–9. (in Russian)
21. Belyanskaya T. *Differential approach to management of patients with chronic glomerulonephritis taking into account genetic predisposition* (PhD Thesis), Moscow, 2007. (in Russian)
22. Cohen C., Le Goff O., Soysouvanh F., Vasseur F., Tanou M., Nguyen C., Amrouche L., Le Guen J., Saltel-Fulero O., Meunier T., Nguyen-Khoa T., Rabant M., Nochy D., Legendre C., Friedlander G., Childs B.G., Baker D.J., Knebelmann B., Anglicheau D., Millat F., Terzi F. Glomerular endothelial cell senescence drives age-related kidney disease through PAI-1. *EMBO Mol Med*. 2021;13(11):e14146. doi: 10.15252/emmm.202114146
23. Kobayashi N., Ueno T., Ohashi K., Yamashita H., Takahashi Y., Sakamoto K., Manabe S., Hara S., Takashima Y., Dan T., Pastan I., Miyata T., Kurihara H., Matsusaka T., Reiser J., Nagata M. Podocyte injury-driven intracapillary plasminogen activator inhibitor type 1 accelerates podocyte loss via uPAR-mediated β 1-integrin endocytosis. *Am J Physiol Renal Physiol*. 2015;308(6):614–26. doi: 10.1152/ajprenal.00616.2014
24. Barbari A., Milane A., Salameh P., Abi Younis J., El Houjairy A., Safi K., Sabaa Ayoun I., Jaafar M., Bou Khalil L., Bachir A., Bassil N., Karnib H., Morad N., Rizk S., Masri M. Thrombophilic Genetic Anomalies and Their Association With Dialysis Initiation Age in a Cohort of Lebanese Hemodialysis Patients. *Exp Clin Transplant*. 2018;16(6):639–650. doi: 10.6002/ect.2018.0164
25. Koch N., Slepukhina A., Lifshits G. Arterial hypertension: molecular genetic and pharmacological approaches. *Pharmacogenetics and pharmacogenomics*. 2015;2:4–8. (in Russian)
26. Semyonova N., Ryzantseva N., Novitsky V., Bychkov V., Chechina O. Role of IL6 –174C/G gene polymorphism in development of chronic HCV infection. *Bulletin of Siberian Medicine*. 2010;9(5):93–97. Available at: <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2010-5-93-97> (in Russian)
27. Chiappelli M., Tampieri C., Tumini E. et al. Interleukin-6 gene polymorphism is an age-dependent risk factor for myocardial infarction in men. *Int J Immunogenet*. 2005;32(6):349–353. doi: 10.1111/j.1744-313x.2005.00537.x
28. Sie M. Interleukin 6 -174 G/C Promoter Polymorphism and Risk of Coronary Heart Disease: Results from the Rotterdam Study and a Meta-Analysis. *Arterioscler, Thrombos, Vasc Biol*. 2006;26(1):212–217. doi: 10.1161/01.atv.0000194099.65024.17
29. Kamyshova Ye., Shvetsov M., Kutyrina I., Burdenny A., Zhen A., Nosikov V., Bobkova I. Clinical polymorphic markers of the TNF, IL-6 and IL-10 genes in chronic glomerulonephritis. *Therapeutic archive*. 2016;6:45–50. (in Russian)
30. Krasnova T., Samokhodskaya L., Ivanitskiy L., Korogodina A., Borisov E., Nikiforova N., Novikov P., Kamalov A., Mukhin N. The influence of interleukin-10 and interleukin-28 gene polymorphisms on the development and course of lupus nephritis. *Therapeutic archive*. 2015;87(6):40–44. (in Russian)
31. Sedashkina O., Pechkurov D. Distribution of polymorphic G308A markers of TNF gene in children with kidney diseases in Samara region. *Russian Pediatric Journal*. 2022;3(1):277. (in Russian)
32. Rizk M.M., Elsayed E.T., ElKeraie A.F., Ramzy I. Association of Tumor Necrosis Factor Alpha-Induced Protein 3 Interacting Protein 1 (TNIP1) Gene Polymorphism (rs7708392) with Lupus Nephritis in Egyptian Patients. *Biochem Genet*. 2018;56(5):478–488. doi: 10.1007/s10528-018-9855-8
33. Kamyshova E., Kutyrina I., Nosikov V., Shvetsov M. Value of polymorphic markers of vasoactive hormone genes in assessing the clinical features of chronic glomerulonephritis. *Ter. arch*. 2005;6:16–20. (in Russian)
34. Gifford C.C., Tang J., Costello A., Khakoo N.S., Nguyen T.Q., Goldschmeding R., Higgins P.J., Samarakoon R. Negative regulators of TGF- β 1 signaling in renal fibrosis: pathological mechanisms and novel therapeutic opportunities. *Clin Sci (Lond)*. 2021;135(2):275–303. doi: 10.1042/CS20201213
35. Gavrilova A., Severina A., Shamhalova M., Shestakova M. The role of advanced glycation end products in pathogenesis of diabetic nephropathy. *Diabetes mellitus*. 2021;24(5):461–469. Available at: <https://doi.org/10.14341/DM12784> (in Russian)

36. Benigni A., Buelli S. & Kohan D.E. Endothelin-targeted new treatments for proteinuric and inflammatory glomerular diseases: focus on the added value to anti-renin-angiotensin system inhibition. *Pediatr Nephrol.* 2021;36:763–775. Available at: <https://doi.org/10.1007/s00467-020-04518-2>
37. Martínez-Díaz I., Martos N., Llorens-Cebrià C., Álvarez F.J., Bedard P.W., Vergara A., Jacobs-Cachá C., Soler M.J. Endothelin Receptor Antagonists in Kidney Disease. *Int J Mol Sci.* 2023;24(4):3427. doi: 10.3390/ijms24043427
38. Sobolevskaya N., Spasov A., Petraevsky A., Apukhtin A., Statsenko M. Optimization of therapy for microangiopathies in patients with type 2 diabetes mellitus using dipyridamole. *Bulletin of VolSMU.* 2005;4(16). (in Russian)
39. Sinyachenko O., Ignatenko G., Mukhin I. Analysis of the effectiveness and safety of non-immune methods of treating chronic glomerulonephritis occurring without nephrotic syndrome. *Nephrology.* 2005;1. (in Russian)
40. Potter L.R., Yoder A.R., Flora D.R., Antos L.K., Dickey D.M. Natriuretic peptides: their structures, receptors, physiologic functions and therapeutic applications. *Handb Exp Pharmacol: journal.* 2009;191:341–366. doi: 10.1007/978-3-540-68964-5_15
41. John E. Hall, Michael E. Hall Guyton and Hall Textbook of Medical Physiology. *Elsevier Health Sciences*, 2020. 1150 p.
42. Rao S., Pena C., Shurmur S., Nugent K. Atrial Natriuretic Peptide: Structure, Function, and Physiological Effects: A Narrative Review. *Curr Cardiol Rev.* 2021;17(6):e051121191003. doi: 10.2174/1573403X17666210202102210
43. Erdős E.G., Skidgel R.A. Neutral endopeptidase 24.11 (enkephalinase) and related regulators of peptide hormones. *FASEB J.* 1989;3(2):145–51.
44. Tantipai boonwong P., Chaiwangyent W., Suttajit M., Kangwan N., Kaowinn S., Khanaree C., Punfa W., Pintha K. Molecular Mechanism of Antioxidant and Anti-Inflammatory Effects of Omega-3 Fatty Acids in Perilla Seed Oil and Rosmarinic Acid Rich Fraction Extracted from Perilla Seed Meal on TNF- α Induced A549 Lung Adenocarcinoma Cells. *Molecules.* 2021;26:6757.
45. Adam G., Robu S., Flutur M-M., Cioanca O., Vasilache I-A., Adam A-M., Mircea C., Nechita A., Harabor V., Harabor A., Hancianu M. Applications of Perilla frutescens Extracts in Clinical Practice. *Antioxidants.* 2023;12(3):727. Available at: <https://doi.org/10.3390/antiox1203072>