

Полиморфизм генов ренин-ангиотензин-альдостероновой системы у детей и подростков с артериальной гипертензией

С.В. Кузьмина¹, О.А. Мутафьян¹, В.И. Ларионова²

¹ ГОУ ВПО «Санкт-Петербургская медицинская академия последипломного образования федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию», Санкт-Петербург, Россия

² ГОУ ВПО «Санкт-Петербургская государственная педиатрическая медицинская академия федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию», Санкт-Петербург, Россия

Кузьмина С.В. — ассистент кафедры педиатрии №1 ГОУ ВПО «Санкт-Петербургская медицинская академия последипломного образования федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию» (СПбМАПО); Мутафьян О.А. — д.м.н., профессор кафедры педиатрии №1 СПбМАПО; Ларионова В.И. — д.м.н., профессор, заведующая лабораторией молекулярной диагностики с расширенной группой по экогенетике научно-исследовательского центра ГОУ ВПО «Санкт-Петербургская государственная педиатрическая медицинская академия федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию».

Контактная информация: ГОУ ВПО «Санкт-Петербургская медицинская академия последипломного образования федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию», ул. Кирочная, д. 41, 191015 Санкт-Петербург, Россия. Тел: +7 (812) 303–50–50, +7 (812) 303–50–00 (Кузьмина Светлана Владимировна).

Резюме

Цель исследования. Изучить распределение аллелей и генотипов полиморфизма I/D по гену ангиотензин-превращающего фермента (ACE), полиморфизма M235T по гену ангиотензиногена (AGT), полиморфизма A1166C по гену рецептора ангиотензина II 1-го типа (AGTR1) в группе детей с артериальной гипертензией (АГ) и в группах сравнения. **Материалы и методы.** Обследовано 84 пациента с АГ, 146 детей с нормальными значениями артериального давления (АД) и 398 детей, представляющих случайную выборку. **Результаты.** Выявлено статистически значимое повышение частоты встречаемости аллеля 235T в группе детей с АГ по сравнению с детьми из группы с нормальными значениями АД. Обнаружено повышение частоты генотипа TT в группе детей с АГ по сравнению с распространенностью этого генотипа у детей двух групп сравнения. У девочек с АГ обнаружено достоверное повышение частоты аллеля 235T и генотипа TT гена AGT по сравнению с их частотами у девочек из групп сравнения. Среди мальчиков с АГ выявлено значимое преобладание генотипа TT и аллеля 235T гена AGT по сравнению с мальчиками с нормальными значениями АД. Достоверных различий в распределении аллелей и генотипов полиморфизма I/D гена ACE и A1166C гена AGTR1 у детей исследуемых групп не выявлено. **Заключение.** Необходимы дальнейшие исследования с увеличением объема выборки обследованных детей с АГ, подтвержденной результатами суточного мониторирования АД, для уточнения роли полиморфизма M235T полиморфизма гена ангиотензиногена в развитии АГ у детей.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, ренин-ангиотензин-альдостероновая система, генетический полиморфизм.

Renin-angiotensin system gene polymorphism and arterial hypertension in children and adolescents

S.V. Kuzmina¹, O.A. Mutafyan¹, V.I. Larionova²

¹St Petersburg State Medical Academy of Postgraduate Studies, St Petersburg, Russia

²St Petersburg State Pediatric Medical Academy, St Petersburg, Russia

Corresponding author: St Petersburg State Medical Academy of Postgraduate Studies, 41 Kirochnaya st., 191015 St Petersburg, Russia. Phone: +7 (812) 303–50–50, +7 (812) 303–50–00 (Kuzmina Svetlana, Assistant at Pediatrics Department № 1 at St Petersburg State Medical Academy of Postgraduate Studies).

Abstract

Objective. The I/D polymorphism of the angiotensin converting enzyme (ACE) gene, the M235T polymorphism of the angiotensinogen gene (AGT), and the A1166C polymorphism of the angiotensin II type 1 receptor gene (AGTR1) were determined in 84 children with arterial hypertension (AH) and in 546 controls. **Design and methods.** AH was defined as systolic/diastolic blood pressure measurements higher than 95 age-gender-height percentile of the adopted reference values. Deoxyribonucleic acid (DNA) was extracted from blood samples and analyzed by polymerase chain reaction (PCR). **Results.** The frequency of TT genotype and of T235 allele of the AGT was significantly higher in hypertensive boys and girls as compared to normotensive controls. The distribution of ACE genotypes and allele frequency did not differ significantly

between patients with hypertension and control subjects. **Conclusion.** There was no significant difference in the frequency of CC genotype and C allele of *AGTR1* in children with AH compared to control subjects.

Key words: arterial hypertension, renin-angiotensin-aldosterone system, genetic polymorphism.

Статья поступила в редакцию: 29.05.09. и принята к печати: 15.06.09.

Введение

Артериальная гипертензия (АГ) является одной из ведущих проблем современной медицины. Во многих странах АГ страдает 25–35 % взрослых, распространенность АГ в детском и подростковом возрасте, по данным разных авторов, составляет от 1 до 18 % [1–2]. Достаточно часто среди детей и подростков выявляется предгипертензия (высокое нормальное давление), которая с течением времени может трансформироваться в устойчивую АГ [3–4]. В связи с этим необходим поиск маркеров прогнозирования АГ у детей и подростков, особенно при отягощенной наследственности по сердечно-сосудистым заболеваниям, в частности, по АГ. Одним из подходов прогнозирования заболевания может служить выявление молекулярно-генетических маркеров, ассоциированных с развитием АГ.

Известно, что важную роль в регуляции АД играет ренин-ангиотензин-альдостероновая система (РААС). В настоящее время изучаются структурные полиморфизмы генов, кодирующих компоненты РААС: гена ангиотензин-превращающего фермента (АСЕ), гена рецептора ангиотензина II 1-го типа (*AGTR1*), гена ангиотензиногена (*AGT*). Многие исследования посвящены поиску связи АГ с полиморфизмом I/D гена АСЕ, полиморфизмом M235T гена *AGT*, полиморфизмом A1166C гена *AGTR1* у взрослых [5–6]. Однако их результаты противоречивы, так как в этом возрасте велико влияние модифицирующих внешних факторов. А количество опубликованных работ, в которых исследовалась связь полиморфизмов генов РААС и АГ у детей и подростков в доступной литературе не велико [7–9].

Цель исследования

Целью настоящего исследования явилось изучение распределения аллелей и генотипов по полиморфизмам изучаемых генов, а также их комбинаций у детей и подростков с АГ, подтвержденной результатами суточного мониторинга АД, и в группах сравнения.

Материалы и методы

В исследование включено 84 человека с АГ в возрасте от 5 до 17, находившихся на обследовании и лечении в детской городской больнице № 19 г. Санкт-Петербурга.

Клиническую группу сравнения составили 146 мальчиков и девочек в возрасте от 6 до 17 лет с уровнем АД, не превышающим 90-й перцентиль при разовых измерениях. Популяционную группу сравнения составили 389 детей и подростков в возрасте от 6 месяцев до 17 лет, представляющих случайную выборку детей и подростков, проживающих в г. Санкт-Петербурге и не состоящих в родстве.

Измерение артериального давления

АД измерялось в положении лежа после отдыха не менее 5 мин., трижды с двухминутным перерывом между

измерениями. На основании полученных значений рассчитывалось среднее АД, оценка которого проводилась по специальным таблицам, опубликованным в четвертом докладе рабочей группы по диагностике и лечению АГ у детей и подростков [10]. Суточное мониторирование АД, результаты которого подтвердили наличие АГ, проводилось у 45 больных, что составило 54 %.

Средние значения систолического и диастолического АД (САД и ДАД) сравнивались со значением 95-го перцентилля, соответствующего полу, возрасту и перцентиллю роста пациента.

Молекулярно-генетические методы (идентификация структурных полиморфизмов генов РААС)

Дезоксирибонуклеиновая кислота (ДНК) выделялась из венозной крови методом фенол-хлороформной экстракции [11]. Выделенная ДНК использовалась для амплификации анализируемых участков изучаемых генов. Амплификация ДНК выполнялась путем полимеразноцепной реакции (ПЦР) на автоматическом термоциклере «Biometa» Germany.

Для амплификации полиморфизма I/D гена АСЕ использовались праймеры, фланкирующие полиморфный участок в 16-м интроне [12]. В случае отсутствия инсерции (D-аллель) образовывался ПЦР-продукт длиной 190 п.н., при наличии инсерции (I-аллель) длина ПЦР-продукта составляла 480 п.н. ПЦР-продукты визуализировались в ультрафиолетовом (УФ) свете после электрофореза в 1,5 % агарозном геле.

Для идентификации полиморфизма A1166C гена *AGTR1* использовали методику, предложенную A. Hingorani и M. Brown [13]. ПЦР проводилась с соответствующими праймерами с последующим рестрикционным анализом. Присутствие после рестрикции фрагмента длиной 166 п.н. означало наличие генотипа AA, фрагментов 139 и 27 п.н. — генотипа CC, и фрагментов 166, 139 и 27 п.н. — генотипа AC.

Определение полиморфизма M235T гена *AGT* выполнялось с помощью рестрикции продуктов ПЦР [14], генотип MM идентифицировался при наличии двух фрагментов из 73 и 31 п.н., генотип TT — при фрагменте из 104 п.н., гетерозиготы — фрагменты 104, 73 и 31 п.н. Продукты анализировались после электрофореза в 2,5 % агарозном геле.

Статистическая обработка полученных данных производилась на компьютере IBM PC P-IV с помощью статистической программы SPSS с использованием критерия χ -квадрат и относительного риска (ОР) с определением 95 % доверительного интервала (ДИ) [15].

Результаты

Распределение генотипов и аллелей по генам РААС во всех обследованных группах не отличались от теоретически ожидаемых в соответствии с законом Харди-Вайнберга.

При сравнительном анализе распределения генотипов и частот аллелей гена ACE (табл. 1) выявлено преобладание генотипа ID в группе детей с АГ и двух группах сравнения независимо от пола. Статистически значимых различий в распределении генотипов и аллелей полиморфизма I/D гена ACE между исследуемыми группами выявлено не было.

Анализ группы детей с АГ и двух групп сравнения выявил статистически значимые различия в распределении генотипов и частот аллелей полиморфизма M235T гена AGT. Аллель 235T обнаруживался несколько чаще в группе с АГ по сравнению с популяционной группой (0,57 против 0,46), однако различия были не достоверны. При сравнении с клинической группой выявлена достоверно более высокая частота аллеля 235T в группе с АГ (0,56 против 0,21, $p < 0,001$; OR = 2,6 для 95 % ДИ 1,7–4,0). В группе детей с АГ генотип TT обнаруживали чаще, чем в популяционной группе сравнения (32 % против 20 %, $p < 0,05$; OR = 1,6 для 95 % ДИ 1,1–2,3). Различия становились более выраженными при сравнении группы детей с АГ и клинической группы сравнения (32 % против 3 %, $p < 0,001$; OR = 10,5 для 95 % ДИ 3,3–33,4). Частота аллеля 235T в группе девочек с АГ была достоверно выше по сравнению с таковой у девочек клинической группы (0,75 против 0,22, $p < 0,001$; OR = 3,4 для 95 % ДИ 2,3–5,0) и популяционной группы сравнения (0,75 против 0,47, $p < 0,001$; OR = 1,5 для 95 % ДИ 1,2–2,0). Генотип TT гена AGT в группе девочек с АГ встречался достоверно чаще, чем среди девочек из клинической группы сравнения (60 % против 5 %, $p < 0,001$; OR = 11 для 95 % ДИ 2,6–45,6) и из популяционной группы сравнения (60 % против 19 %, $p < 0,01$; OR = 3,2 для 95 % ДИ 1,7–5,8). Анализ распределения генотипов и частот аллелей полиморфизма M235T гена AGT среди мальчиков исследуемых групп выявил некоторое преобладание аллеля 235T и генотипа TT в группе мальчиков с АГ по сравнению с мальчиками популяционной группы (29 % против 21 % и 0,54 против 0,45 соответственно), однако различия были статистически не значимы. При сравнении мальчиков с АГ и мальчиков клинической группы выявлено достоверное повышение частоты аллеля 235T (0,54 против 0,21, $p < 0,001$; OR = 2,5 для 95 % ДИ 1,6–3,9) и генотипа TT (29 %

Таблица 1

РАСПРЕДЕЛЕНИЕ ГЕНОТИПОВ И ЧАСТОТ АЛЛЕЛЕЙ ГЕНОВ РЕНИН-АНГИОТЕНЗИН-АЛЬДОСТЕРОНОВОЙ СИСТЕМЫ В ГРУППАХ НАБЛЮДЕНИЯ

Распределение генотипов, частота аллелей генов РААС	Группа детей с АГ n = 84			Клиническая группа сравнения n = 146			Популяционная группа сравнения n = 389		
	Мальчики n = 74	Девочки n = 10	Мальчики и девочки	Мальчики n = 79	Девочки n = 67	Мальчики и девочки	Мальчики n = 191	Девочки n = 198	Мальчики и девочки
ACE I/D	II	2 (20 %)	24 (28 %)	28 (35 %)	16 (24 %)	44 (30 %)	49 (26 %)	46 (23 %)	95 (24 %)
	ID	35 (47 %)	6 (60 %)	41 (49 %)	36 (46 %)	72 (49 %)	85 (44 %)	98 (50 %)	183 (47 %)
AGT M235T	DD	17 (23 %)	2 (20 %)	19 (23 %)	15 (19 %)	30 (20 %)	57 (30 %)	54 (27 %)	111 (29 %)
	I	0,53	0,5	0,53	0,58	0,51	0,48	0,48	0,48
AGT A1166C	D	0,47	0,5	0,47	0,42	0,49	0,52	0,52	0,52
	MM	15 (20 %)	1 (10 %)	16 (19 %)	32 (59 %)	27 (61 %)	43 (31 %)	41 (25 %)	84 (28 %)
AGT M235T	MT	38 (51 %)	3 (30 %)	41 (49 %)	21 (39 %)	15 (34 %)	67 (48 %)	90 (56 %)	157 (52 %)
	TT	21 (29 %) [#]	6 (60 %)*	27 (32 %) [@]	1 (2 %)	2 (5 %)**	30 (21 %)	30 (19 %)	60 (20 %)
AGT A1166C	M	0,46	0,25	0,43	0,79	0,78	0,55	0,53	0,54
	T	0,54 [#]	0,75***	0,57	0,21	0,22	0,45	0,47	0,46
AGT A1166C	AA	26 (47 %)	5 (50 %)	31 (48 %)	13 (45 %)	18 (67 %)	64 (51 %)	63 (57 %)	127 (54 %)
	AC	24 (44 %)	5 (50 %)	29 (44 %)	11 (38 %)	8 (29 %)	53 (42 %)	39 (36 %)	92 (39 %)
AGT A1166C	CC	5 (9 %)	0	5 (8 %)	5 (17 %)	1 (4 %)	9 (7 %)	8 (7 %)	17 (7 %)
	A	0,69	0,75	0,7	0,64	0,82	0,72	0,75	0,73
AGT A1166C	C	0,31	0,25	0,3	0,36	0,18	0,28	0,25	0,27

Примечания: РААС — ренин-ангиотензин-альдостероновая система; АГ — артериальная гипертензия; ACE I/D — инсерционно-делеционный полиморфизм гена ангиотензин-превращающего фермента; AGT M235T — полиморфизм гена ангиотензина II; AGT A1166C — полиморфизм гена рецептора ангиотензина II 1-го типа, # — $p < 0,001$ по сравнению с мальчиками из клинической группы сравнения; * — $p < 0,01$ по сравнению с девочками из популяционной группы сравнения; ** — $p < 0,001$ по сравнению с девочками из группы с АГ; *** — $p < 0,001$ по сравнению с девочками из популяционной группы сравнения и из клинической группы сравнения; @ — $p < 0,05$ по сравнению с популяционной группой сравнения; [#] — $p < 0,05$ по сравнению с группой с АГ.

против 2 %, $p < 0,001$; $OR = 13,5$ для 95 % ДИ 1,8–97,4) среди мальчиков с АГ.

При изучении полиморфизма A1166C гена AGTR1 во всех исследуемых группах, независимо от пола, самым частым генотипом являлся генотип AA, наиболее редким — генотип CC. Таким образом, во всех исследуемых группах аллель A являлся преобладающим, его частота колебалась от 0,64 до 0,82. Анализ распределения генотипов и частот аллелей полиморфизма A1166C гена AGTR1 не выявил достоверных различий между исследуемыми группами.

Анализ распределения объединенных генотипов ID/MT генов ACE и AGT (табл. 2) не выявил достоверных различий между группой детей с АГ и популяционной группой. Сравнение группы детей с АГ и клинической группы показало, что у детей с АГ число носителей генотипа MM/II было достоверно

ниже, чем в клинической группе (4 % против 21 %, $p < 0,001$; $OR = 0,18$ для 95 % ДИ 0,06–0,5). Выявлено достоверно большее число носителей генотипа ID/TT среди детей с АГ по сравнению с клинической группой (15 % против 3 %, $p < 0,001$; $OR = 7,4$ для 95 % ДИ 1,8–31,1). В клинической группе сравнения не встречалось детей с генотипом II/TT. Сравнение распределений объединенных генотипов ID/A1166C генов ACE и AGTR1 в группе детей с АГ и двух группах сравнения не выявило достоверных различий. Во всех исследуемых группах преобладали носители генотипа ID/AA. При сравнительном анализе распределения объединенных генотипов MT/A1166C AGT и AGTR1 в трех исследуемых группах статистически значимых различий обнаружено не было.

Таблица 2

РАСПРЕДЕЛЕНИЕ ОБЪЕДИНЕННЫХ ГЕНОТИПОВ ГЕНА ACE, ГЕНА AGT, ГЕНА AGTR1 У ДЕТЕЙ И ПОДРОСТКОВ С АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ И У ДЕТЕЙ В ГРУППАХ СРАВНЕНИЯ

Генотипы M235T гена AGT	Генотипы I/D гена ACE		
Дети и подростки с АГ	I/I	I/D	D/D
MM	3 (4 %)*	8 (10 %)	5 (6 %)
MT	14 (17 %)	20 (24 %)	7 (8 %)
TT	7 (8 %)	13 (15 %)*	7 (8 %)
Клиническая группа сравнения	I/I	I/D	D/D
MM	18 (21 %)	27 (32 %)	1 (1 %)
MT	8 (10 %)	18 (21 %)	9 (11 %)
TT	0	2 (3 %)	1 (1 %)
Популяционная группа сравнения	I/I	I/D	D/D
MM	16 (5 %)	42 (14 %)	26 (9 %)
MT	42 (14 %)	81 (27 %)	34 (11 %)
TT	14 (4 %)	23 (8 %)	23 (8 %)
Генотипы A1166C гена AGTR1	Генотипы I/D гена ACE		
Дети и подростки с АГ	I/I	I/D	D/D
AA	8 (12 %)	18 (28 %)	5 (8 %)
AC	7 (11 %)	15 (23 %)	7 (11 %)
CC	2 (3 %)	2 (3 %)	1 (1 %)
Клиническая группа сравнения	I/I	I/D	D/D
AA	9 (17 %)	13 (25 %)	6 (11 %)
AC	2 (4 %)	8 (15 %)	8 (15 %)
CC	3 (6 %)	2 (4 %)	1 (2 %)
Популяционная группа сравнения	I/I	I/D	D/D
AA	31 (16 %)	44 (22 %)	28 (14 %)
AC	18 (9 %)	41 (21 %)	20 (10 %)
CC	4 (2 %)	8 (4 %)	4 (2 %)
Генотипы M235T гена AGT	Генотипы A1166C гена AGTR1		
Дети и подростки с АГ	AA	AC	CC
MM	7 (11 %)	5 (8 %)	3 (5 %)
MT	12 (18 %)	17 (26 %)	2 (3 %)
TT	12 (18 %)	7 (11 %)	0
Клиническая группа сравнения	AA	AC	CC
MM	7 (22 %)	7 (22 %)	2 (6 %)
MT	6 (19 %)	4 (13 %)	1 (3 %)
TT	3 (9 %)	2 (6 %)	0
Популяционная группа сравнения	AA	AC	CC
MM	18 (11 %)	18 (11 %)	4 (2 %)
MT	48 (29 %)	34 (20 %)	8 (5 %)
TT	19 (12 %)	17 (9 %)	2 (1 %)

Примечания: АГ — артериальная гипертензия; ACE I/D — инсерционно-делеционный полиморфизм гена ангиотензин-превращающего фермента; AGT M235T — полиморфизм гена ангиотензина II; AGTR1 A1166C — полиморфизм гена рецептора ангиотензина II 1-го типа; * — $p < 0,001$ по сравнению с клинической группой.

Обсуждение

К настоящему времени накоплено достаточно большое количество литературных данных о связи полиморфизма I/D с АГ у взрослых, однако результаты этих исследований противоречивы [5–6, 16–20]. Полученные нами данные относительно частот аллелей полиморфизма I/D гена ACE согласуются с некоторыми данными литературы. В европейской популяции среди взрослых с АГ частота аллеля D составляет 52–56 %; в японской — 38–42 %; у представителей негроидной расы частота аллеля D несколько выше 58–64 % [16]. В части исследований обнаруживалась ассоциация между аллелем D и АГ в различных этнических группах [5–6, 17–18], но многие работы не подтверждают ассоциации данного полиморфизма и АГ [19–20].

Исследований связи полиморфизма I/D гена ACE и АГ у детей проведено немного. D. Petrovic et al. (2002), F. Papp et al. (2003), P.I. Porto et al. (2003) не выявили достоверных различий в распределении аллелей гена ACE у детей и подростков с АГ и у детей группы контроля.

Частота аллеля 235T полиморфизма M235T гена AGT у больных с АГ, по данным литературы, среди европейцев составляет 38–45 %, в японской популяции — 83 %, среди афроамериканцев — 87 % [16]. Частота 235T-аллеля по результатам нашего исследования составила 57 %. Результаты исследований связи M235T-полиморфизма гена AGT с АГ неоднозначны. В ряде работ обнаружена связь генотипа TT и аллеля 235T с АГ у взрослых [17, 22], а также у детей и подростков [7–8, 23]. В исследовании S. Kataoka et al. (1996) гомозиготы по 235T-аллелю имели более высокие уровни САД по сравнению с уровнями аналогичного показателя у детей, имеющих M235 аллель, как в гетерозиготном, так и в гомозиготном состоянии. D. Petrovic et al. (2002) выявили связь M235T полиморфизма и повышенного АД у детей. В исследовании F. Papp et al. (2003) выявлено достоверное повышение частоты гетерозигот у детей с АГ по сравнению с детьми из группы контроля. В других исследованиях, как у взрослых, так и у детей, взаимосвязи между аллелем 235T и АГ найдено не было [9, 20–21]. Механизм, с помощью которого полиморфизм M235T гена AGT связан с АГ, недостаточно ясен. Считают, что 235T-аллель ассоциирован с повышением уровня транскрипции гена AGT, что приводит к увеличению концентрации ангиотензиногена в плазме и в конечном итоге к повышению АД [24].

Распределение аллелей и генотипов полиморфизма A1166C гена AGTR1, полученное в нашем исследовании, согласуется с данными некоторых исследователей. По результатам V. Giner et al. (2000) частоты аллелей A и C у больных АГ составили 72,8 и 27,2 % соответственно, частоты генотипов AA, AC, CC составили 52,2, 41,3 и 6,5 % соответственно.

Данные о связи полиморфизма A1166C гена AGTR1 с АГ противоречивы. В части исследований имеется ассоциация аллеля C116 с АГ [26, 27]. По другим данным связи полиморфизма A1166C с АГ не выявлено [21, 28–30]. В исследованиях D. Petrovic et al. (2002), а также F. Papp et al. (2003) не обнаружено связи между полиморфизмом и повышенным АД у детей.

Заключение

Выявлено статистически значимое повышение частоты встречаемости аллеля 235T в группе детей с АГ по сравнению с детьми из группы с нормальными значениями АД. При этом не обнаружено различий в частотах аллеля 235T гена AGT у детей с АГ и детей случайной выборки Санкт-Петербурга. Обнаружено повышение частоты генотипа TT в группе детей с АГ по сравнению с распространенностью этого генотипа у детей двух групп сравнения.

У девочек с АГ обнаружено достоверное повышение частоты аллеля 235T и генотипа TT гена AGT по сравнению с их частотами у девочек из групп сравнения. Среди мальчиков с АГ выявлено значимое преобладание генотипа TT и аллеля 235T гена AGT по сравнению с мальчиками с нормальными значениями АД. Достоверных различий в распределении аллелей и генотипов полиморфизма I/D гена ACE и A1166C гена AGTR1 у детей исследуемых групп не выявлено.

Необходимы дальнейшие исследования с увеличением объема выборки обследованных детей с АГ, подтвержденной результатами суточного мониторирования АД, для уточнения роли полиморфизма M235T полиморфизма гена ангиотензиногена в развитии АГ у детей.

Литература

1. Брызгунов И.П. Первичная артериальная гипертензия у детей и подростков // Вопросы современной педиатрии. — 2003. — Т. 2. — С. 68–71.
2. Кисляк О.А. Артериальная гипертензия в подростковом возрасте. — М: Миклош, 2007. — С. 29.
3. Vasan R.S., Larson M.G., Leip E.P. et al. Impact of high-normal blood pressure on the risk of cardiovascular disease // N. Engl. J. Med. — 2001. — Vol. 345. — P. 1291–1297.
4. Appel L.J., Brands M.W., Daniels S.R. et al. American Heart Association. Dietary approaches to prevent and treat hypertension: a scientific statement from the American Heart Association // Hypertension. — 2006. — Vol. 2. — P. 296–308.
5. Barbalic M., Skarić-Jurić T., Cambien F. et al. Gene polymorphisms of the rennin-angiotensin system and early development of hypertension // Am. J. Hypertens. — 2006. — Vol. 19. — P. 837–842.
6. Jiang X., Sheng H., Li J. et al. Association between renin-angiotensin system gene polymorphism and essential hypertension: a community-based study // J. Hum. Hypertens. — 2009. — Vol. 23. — P. 176–181.
7. Petrovic D., Bidovec M., Peterlin B. Gene polymorphisms of the rennin-angiotensin-aldosterone system and essential arterial hypertension in childhood // Folia Biol. (Krakow). — 2002. — Vol. 50. — P. 53–56.
8. Papp F., Friedman A.L., Bereczki C. et al. Renin-angiotensin gene polymorphism in children with uremia and essential hypertension // Pediatr. Nephrol. — 2003. — Vol. 18. — P. 150–154.
9. Porto P.I., Garcia S.I., Dieuzeide G. et al. Renin-angiotensin-aldosterone system loci and multilocus interactions in young-onset essential hypertension // Clin. Exp. Hypertens. — 2003. — Vol. 25. — P. 117–130.
10. National High Blood Pressure Education Program Working Group on High Blood Pressure in Children and Adolescents. The fourth report on the diagnosis, evaluation, and treatment of high blood pressure in children and adolescents // Pediatrics. — 2004. — Vol. 114 (2 suppl. 4th report). — P. 555–576.
11. Blin N., Stafford D.W. A general method for isolation of high molecular weight DNA from eukaryotes // Nucleic Acid Res. — 1976. — Vol. 3. — P. 2303–2308.
12. Ribichini F., Steffenino G., Dellavalle A. et al. Plasma activity and insertion/deletion polymorphism of angiotensin I-converting enzyme: a major risk factor and a marker of risk for coronary stent restenosis // Circulation. — 1998. — Vol. 97. — P. 147–154.

13. Hingorani A., Brown M. A simple molecular assay for the C1166 variant of the angiotensin II type receptor gene // *Biochem. Biophys. Res. Commun.* — 1995. — Vol. 213. — P. 725–729.
14. Morise T., Takeuchi Y., Takeda R. Rapid detection and prevalence of the variants of the angiotensinogen gene in patients with essential hypertension // *J. Intern. Med.* — 1995. — Vol. 237. — № 2. — P. 175–180.
15. Флетчер С., Вагнер Э. *Клиническая эпидемиология.* — М.: Медиа Сфера, 1998. — С. 264–267.
16. Rotimi C., Puras A., Cooper R. et al. Polymorphisms of renin-angiotensin genes among Nigerians, Jamaicans, and African Americans // *Hypertension.* — 1996. — Vol. 27 (3 Pt 2). — P. 558–563.
17. Agachan B., Isbir T., Yilmaz H. et al. Angiotensin converting enzyme I/D, angiotensinogen T174M–M235T and angiotensin II type 1 receptor A1166C gene polymorphisms in Turkish hypertensive patients // *Exp. Mol. Med.* — 2003. — Vol. 35. — P. 545–549.
18. Ramachandran V., Ismail P., Stanslas J. et al. Association of insertion/deletion polymorphism of angiotensin-converting enzyme gene with essential hypertension and type 2 diabetes mellitus in Malaysian subjects // *J. Renin Angiotensin Aldosterone Syst.* — 2008. — Vol. 9. — P. 208–214.
19. Giner V., Corella D., Chaves F.J. et al. Renin-angiotensin system genetic polymorphisms and essential hypertension in the Spanish population // *Med. Clin. (Barc.)* — 2001. — Vol. 117. — P. 525–529.
20. Glavnik N., Petrovic D. M235T polymorphism of the angiotensinogen gene and insertion/deletion polymorphism of the angiotensin-1 converting enzyme gene in essential arterial hypertension in Caucasians // *Folia. Biol. (Praha)*. — 2007. — Vol. 53. — P. 69–70.
21. Bautista L.E., Vargas C.I., Orystegui M. et al. Population-based case-control study of renin-angiotensin system genes polymorphisms and hypertension among Hispanics // *Hypertens. Res.* — 2008. — Vol. 31. — P. 401–408.
22. Cai S.Y., Yu F., Shi Y.P. Association of angiotensinogen gene M235T variant with essential hypertension // *Zhejiang Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban.* — 2004. — Vol. 33, № 2. — P. 151–154.
23. Kataoka S., Hashimoto N., Kakihara T. et al. Analysis of Met235 to Thr variant of the angiotensinogen gene in relation to the blood pressure and family history of essential hypertension in Japanese children // *Acta Paediatr. Jpn.* — 1996. — Vol. 38, № 4. — P. 312–316.
24. Jeunemaitre X., Soubrier F., Kotelevtsev Y.V. et al. Molecular basis of human hypertension: role of angiotensinogen // *Cell.* — 1992. — Vol. 71. — P. 169–180.
25. Giner V., Poch E., Bragulat E. et al. Renin-angiotensin system genetic polymorphisms and salt sensitivity in essential hypertension // *Hypertension.* — 2000. — Vol. 35(1 Pt 2). — P. 512–517.
26. Dzida G., Sobstyl J., Puzniak A. et al. Polymorphisms of angiotensin-converting enzyme and angiotensin II receptor type 1 genes in essential hypertension in a Polish population // *Med. Sci. Monit.* — 2001. — Vol. 7. — P. 1236–1241.
27. Jiang Z., Zhao W., Yu F. et al. Association of angiotensin II type 1 receptor gene polymorphism with essential hypertension // *Chin. Med. J. (Engl.)*. — 2001. — Vol. 114, № 12. — P. 1249–1251.
28. Ono K., Mannami T., Baba S. et al. Lack of association between angiotensin II type 1 receptor gene polymorphism and essential hypertension in Japanese // *Hypertens. Res.* — 2003. — Vol. 26. — P. 131–134.
29. Sugimoto K., Katsuya T., Ohkubo T. et al. Association between angiotensin II type 1 receptor gene polymorphism and essential hypertension: the Ohasama Study // *Hypertens. Res.* — 2004. — Vol. 27. — P. 551–556.
30. Lapiere A.V., Arce M.E., Lopez J.R. et al. Angiotensin II type 1 receptor A1166C gene polymorphism and essential hypertension in San Luis // *Biocell.* — 2006. — Vol. 30. — P. 447–455.