

## ГЕНЫ, КОДИРУЮЩИЕ КОМПОНЕНТЫ РЕНИН-АНГИОТЕНЗИНОВОЙ СИСТЕМЫ И ФАКТОРЫ ЭНДОТЕЛИЯ, В РАЗВИТИИ ДИАБЕТИЧЕСКОЙ НЕФРОПАТИИ ПРИ САХАРНОМ ДИАБЕТЕ 2 ТИПА

© С.В. Берстнева, А.В. Шаханов, С.В. Янкина

Рязанский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова,  
г. Рязань, Российская Федерация

В представленном литературном обзоре освещены современные взгляды отечественных и зарубежных авторов на роль генетических факторов в развитии диабетической нефропатии при сахарном диабете 2 типа, уделено внимание роли генов-кандидатов, кодирующих компоненты ренин-ангиотензиновой системы (РАС) – гены *ACE* и *AGT* и факторы эндотелия – гены *eNOS3* и *EDN 1*. Наиболее широко исследуется вариант, обусловленный инсерцией или делецией Alu-повтора в 16-м интроне гена *ACE*, а также полиморфизм, связанный с однонуклеотидной заменой *M235T* в гене *AGT*. Клинической практикой доказано, что данные полиморфизмы РАС наиболее значимы. Проанализированы результаты многолетних исследований, выполненных в России и за рубежом, по выявлению ассоциаций между полиморфизмом генов, детерминирующих факторы эндотелия, и развитием и прогрессированием диабетической нефропатии (ДН) у больных сахарным диабетом 2 типа. По данным мета-анализа выявлена ассоциация трех полиморфизмов гена *eNOS3* с развитием ДН: *4b/a*, *T-786C* и *G984T*. Это позволило сделать заключение, что ген *eNOS3* играет роль в развитии ДН. Результаты исследований сцепленности гена *EDN 1* с развитием ДН до настоящего времени остаются крайне противоречивыми и, вероятно, зависят от этнических характеристик выборки. Дальнейшее изучение молекулярных основ развития и прогрессирования патологии почек при сахарном диабете важно для формирования алгоритмов ранней доклинической диагностики, разработки эффективных профилактических мероприятий и персонализированной предиктивной терапии.

**Ключевые слова:** *диабетическая нефропатия, ген, полиморфизм, ангиотензин-превращающий фермент, ангиотензиноген, синтаза оксида азота, эндотелин-1.*

## GENES CODING FOR COMPONENTS OF RENIN-ANGIOTENSIN SYSTEM AND FACTORS OF ENDOTHELIUM AND THEIR ROLE IN DEVELOPMENT OF DIABETIC NEPHROPATHY IN TYPE 2 DIABETES MELLITUS

© S.V. Berstneva, A.V. Shakhanov, S.V. Yankina

Ryazan State Medical University, Ryazan, Russian Federation

The given literature review highlights the current views of domestic and foreign authors on the role of genetic factors in development of diabetic nephropathy in type 2 diabetes mellitus, and pays attention to the role of candidate genes coding for components of renin-angiotensin system (*ACE* and *AGT* genes) and endothelial factors (*eNOS3* and *EDN 1* genes). The most widely in-

investigated is the option associated with insertion or deletion of Alu-repeat in the 16th intron of ACE gene, and also polymorphism associated with a single nucleotide substitution of M235T in AGT gene. Clinical practice proved that these RAS polymorphisms are the most important. The results of many-year research carried out in Russia and abroad were analyzed to establish associations between polymorphism in genes that determines endothelium factors, and development and progression of diabetic nephropathy (DN) in patients with type 2 diabetes mellitus. Meta-analysis revealed association of three polymorphisms of eNOS3 gene with development of DN: 4b/a, T-786C and G984T. This allowed to conclude that eNOS3 gene plays a role in development of DN. The results of studies of the role of EDN 1 gene in development of DN still remain highly controversial and probably depend on the ethnic characteristics of the sample. Further study of the molecular basis of development and progression of renal pathology in diabetes mellitus is important for development of algorithms of early preclinical diagnosis and for elaboration of effective preventive measures and personalized predictive therapy.

**Keywords:** *diabetic nephropathy, gene, polymorphism, angiotensin-converting enzyme, angiotensinogen, nitric oxide synthase, endothelin-1.*

Диабетическая нефропатия (ДН) – специфическое поражение почек при сахарном диабете (СД), сопровождающееся формированием узелкового или диффузного гломерулосклероза, приводящего к развитию терминальной почечной недостаточности, требующей проведения заместительной почечной терапии (диализ или трансплантация почки) [1].

По результатам скрининга диабетических осложнений, проведенного в регионах Российской Федерации, распространенность ДН в среднем составила 40%, что в 2-4 раза превышает данные региональных регистров больных СД [2]. Сложным и актуальным вопросом диабетологии является поражение почек у больных СД 2 типа. Под маской ДН при СД 2 типа могут прогрессировать другие причины хронической болезни почек (ХБП): стеноз почечных артерий, инфекция мочевыводящих путей, контраст-индуцированная нефропатия, интерстициальный нефрит, тубулоинтерстициальный фиброз и другие [3].

Как известно, развитие ДН является результатом воздействия метаболических и гемодинамических факторов, модулируемых генетическими факторами. В формировании ДН ведущая роль отводится гипергликемии, индуцирующей неферментное гликирование белков, окислительный стресс, активность протеинкиназы

С, действие факторов роста, вазоактивных факторов, цитокинов. К факторам прогрессирования относят гиперлипидемию, протеинурию, анемию, системную и внутриклубочковую гипертензию и другие. При одинаковом гликемическом контроле и длительности заболевания ДН может иметь различные сроки возникновения и темпы прогрессирования у разных пациентов, что подтверждает значимое модулирующее действие генетических факторов.

В патогенезе ДН большое значение имеет активация локальной почечной ренин-ангиотензиновой системы (РАС), приводящая к развитию системной и внутриклубочковой гипертензии. Механизм патогенного влияния ангиотензина II (АТ II) при СД обусловлен не только вазоконстрикторным действием, но и пролиферативной, прооксидантной и протромбогенной активностью, стимуляцией синтеза цитокинов, факторов роста. Поэтому гены, кодирующие компоненты РАС – ген ангиотензин-превращающего фермента (ACE) и ген ангиотензиногена (AGT), представляют интерес как гены-кандидаты диабетической нефропатии и ХБП при СД 1 и 2 типа.

Для гена ACE известно около 20 полиморфных вариантов, наиболее исследуемый из которых – полиморфизм, обусловленный инсерцией (наличием) или делецией (отсутствием) Alu-повтора (встав-

ки блока из 287 пар нуклеотидов) в 16-м интроне. Повышенная экспрессия гена *ACE* имеет место при делеции *Alu*-повтора (генотип *DD*). В настоящее время выявлена ассоциация данного полиморфного маркера с инфарктом миокарда (ИМ) у больных СД 1 и 2 типа [4], артериальной гипертензией [5], повышением жесткости сосудов [6], с развитием диабетической нефропатии у больных СД 1 типа [7] и СД 2 типа [8], ХБП [9] в различных популяциях. При обследовании пациентов с СД 2 типа, проживающих в Тунисе, выявлена ассоциация генотипа *DD* с повышением соотношения альбумин/креатинин мочи, уровнем мочевины крови, ОХС и ХС ЛПНП [10], в курдской популяции – с макроальбуминурией [11]. Данные метаанализа 2011 г. показали достоверную ассоциацию *I/D* гена *ACE* с риском развития терминальной стадии почечной недостаточности при СД 2 типа в азиатской популяции: *D*-аллель –  $OR=1,32$ , *DD* генотип –  $OR=1,67$ , но у лиц белой расы – только для гомозигот *DD* [12]. Большинство авторов считают носительство *D* аллеля независимым фактором риска ДН у пациентов с СД 1 и 2 типа в различных этнических группах [13]. Однако, в исследовании, проведенном на московской популяции, не было получено ассоциации данного полиморфного маркера с развитием ДН и ХБП у больных СД 2 типа [14], и не во всех исследованиях обнаружена связь указанного полиморфизма с тяжестью ДН.

Ген *AGT* имеет более 30-ти полиморфных вариантов, одним из наиболее значимых является замена аминокислоты метионин на треонин в 235-м положении – *M235T*. По данным литературы в ряде популяций выявлена ассоциация генотипа *TT* с развитием артериальной гипертензии и повышением уровня ангиотензиногена [15], ишемической болезни сердца (ИБС), риском ИМ [16]. Исследования сцепленности гена *AGT* с развитием и прогрессированием ДН показывают достаточно противоречивые результаты, которые, вероятно, зависят от этнических характеристик выборки. В ряде публикаций представлены

данные, свидетельствующие об ассоциации полиморфизмов гена *AGT*, в том числе *M235T*, с риском развития, прогрессирования ДН и ХБП у больных СД 2 типа [17]. В то же время полученные отечественными учеными результаты исследований, показавших отсутствие ассоциации гена *AGT* с ДН, согласуются с данными ряда зарубежных публикаций, не подтвердивших ассоциацию полиморфного маркера *M235T* с ДН у пациентов с СД 1 и 2 типа [18,19].

В настоящее время в патогенезе развития микро- и макрососудистых осложнений СД доминирующее место отводят эндотелиальной дисфункции. Оксид азота (NO) играет важную роль в регуляции функционального состояния эндотелия и сосудистого тонуса. Помимо мощного сосудорасширяющего эффекта, NO подавляет агрегацию тромбоцитов, пролиферацию гладкомышечных клеток, блокирует продукцию мощного вазоконстриктора – эндотелина-1. NO образуется из L-аргинина, его образование катализирует группа ферментов – синтазы оксида азота (NO-синтазы) [20]. Ген эндотелиальной синтазы оксида азота – *eNOS3* расположен на длинном плече 7 хромосомы (7q36.1) и состоит из 26 экзонов [21]. Он имеет три изученных варианта полиморфизма: *G894T*, *4b/a*, и *T-786C*. В эксперименте установлено, что наличие аллеля *C* положения 786 промотора гена *eNOS3* приводит к снижению его активности на 52%, а формирующийся в результате этого недостаток *eNOS3* является причиной снижения синтеза и высвобождения NO и дисфункции эндотелия [22]. По данным мета-анализа 2014 года выявлена ассоциация трех полиморфизмов гена *eNOS3* с развитием ДН: *4b/a*, *T-786C* и *G984T*. Полиморфизмы *4b/a* и *T-786C* показали достоверную ассоциацию для всех генетических моделей ( $OR=1,12-1,77$  и  $1,11-1,50$ , соответственно). Это позволило сделать заключение, что ген *eNOS3* играет роль в развитии ДН [23]. В европейской популяции выявляемость генотипов *TT*, *TC* и *CC* в положении 786 гена *eNOS3* варьирует в значительных пределах: 29,9-40,6%; 41,3-

52,3% и 13,5-17,8% соответственно [24]. Показано, что наличие аллеля С и генотипа СС является независимым фактором риска развития ИБС, ИМ в европейской, японской популяции [25, 26], а также развития ДН у пациентов с СД 2 типа [27].

С позиций эндотелиальной дисфункции в развитии сосудистых осложнений СД играет роль не только уменьшение продукции NO сосудистой стенкой, но также активация локальной секреции вазоконстрикторов. Эндотелин-1 (Э-1) – пептид эндотелиального происхождения, ему присущи следующие свойства: сосудосуживающее действие (превышает эффект норадреналина в 100 раз, ангиотензина II – в 10 раз) [28], стимуляция пролиферации гладкомышечных клеток, ингибирование фибринолиза, стимуляция адгезии лейкоцитов к поверхности эндотелия, что способствует участию Э-1 в развитии воспаления и атеросклероза. Механизм вазоконстрикторного эффекта Э-1 заключается во взаимодействии с эндотелиновым рецептором-А, находящимся на поверхности гладкомышечных клеток сосудов, далее происходит активация G-белков и фосфолипазы С с последующим повышением концентрации кальция в гладкомышечных сосудистых клетках и развитием вазоконстрикции.

Выявлено повышение уровня Э-1 у больных артериальной гипертензией, ИБС, СД [29]. Показана роль Э-1 в развитии протеинурии, фиброза почечной ткани, клеточной пролиферации [30], повреждении подоцитов [31]. В экспериментальных моделях продемонстрировано уменьшение фиброза почечной ткани, а клинические исследования показали антипротеинурический эффект у пациентов с ХБП при СД и других заболеваниях почек при использовании препаратов – антагонистов рецепторов эндотелина [32].

Ген Э-1 (*EDN 1*) расположен на хромосоме 6p24-23. Предполагают, что однонуклеотидный полиморфизм этого гена, приводящий к замене аминокислоты лизин (Lys) на аспарагин (Asn) в положении 198 полипептидной цепи, обуславливает

связь данного полиморфного маркера с повышением уровня Э-1 в плазме. Выявлено, что наиболее высокий уровень Э-1 в плазме характерен для носителей аллеля Asn, наименьший ассоциирован с генотипом LysLys [33]. Показана ассоциация полиморфизмов гена Э-1 с развитием артериальной гипертензии, хронической венозной недостаточности нижних конечностей [34], микроангиопатий [35], ХБП у больных СД [36]; Zanatta С.М. et al. показали, что концентрация Э-1 положительно коррелировала с уровнем протеинурии ( $r = 0,634$ ,  $p = 0,027$ ), но связь Э-1 и СКФ была недостоверной [37]. Исследование Zeravica R. et al. выявило повышение уровня Э-1 и корреляционную зависимость с показателем микроальбуминурии, протеинурии и СКФ у больных СД 2 типа, осложненным диабетической нефропатией. Среди возможных патогенетических механизмов авторы предполагают повреждение подоцитов и гемодинамические эффекты Э-1. [38]. В работе Седашкиной О.А. с соавт. статистический анализ не показал достоверных отличий при исследовании роли мутации *Lys198Asn* гена *EDN* в формировании ХБП у детей. Однако в подгруппе с хроническим гломеруло-нефритом данный полиморфизм встречался чаще и ассоциировался с прогрессирующим течением заболевания [39]. В перспективе может быть актуальным поиск других полиморфизмов гена *EDN1*, например, полиморфного локуса rs5370 гена *EDN1* [40] и гена рецептора Э-1 в свете ассоциации с развитием и прогрессированием ДН и ХБП у больных СД 1 и 2 типа в нашей популяции.

#### Заключение

Таким образом, в настоящее время известно, что в развитии и прогрессировании диабетической нефропатии большое значение имеют генетические факторы, отдельное место среди которых занимают полиморфные варианты генов, кодирующих компоненты ренин-ангиотензиновой системы и факторы эндотелия, продукты экспрессии которых играют роль в патогенезе поражения почек при сахарном диабете. Дальней-

шее изучение молекулярных основ развития и прогрессирования патологии почек при сахарном диабете важно для формирования алгоритмов ранней доклинической диагностики, разработки эффективных профилак-

тических мероприятий и персонализированной предиктивной терапии.

### Дополнительная информация

**Конфликт интересов:** отсутствует.

### Литература

1. Дедов И.И., Шестакова М.В., ред. Осложнения сахарного диабета. Лечение и профилактика. М.: МИА; 2017. 83 с.
2. Дедов И.И., Шестакова М.В., ред. Сахарный диабет. Острые и хронические осложнения. М.: МИА; 2011. 197 с.
3. Шестакова М.В. Сахарный диабет и хроническая болезнь почек: современная диагностика и лечение // Вестник РАМН. 2012. №1. С. 45-49.
4. Settin A., Elbaz R., Abbas A., et al. Angiotensin-converting enzyme gene insertion/deletion polymorphism in Egyptian patients with myocardial infarction // Journal of the Renin-Angiotensin-Aldosterone System. 2009. №10. P. 96-100.
5. Morshed M., Khan H., Akhteruzzaman S. Association between angiotensin I-converting enzyme gene polymorphism and hypertension in selected individuals in the Bangladeshi population // Journal of Biochemistry and Molecular Biology. 2002. Vol. 35, №3. P. 251-254.
6. Сергутова Н.П., Гончарова Л.Н., Постнов А.Ю. Показатели жесткости сосудов в зависимости от полиморфизма генов *ACE* и *AT2R1* у больных артериальной гипертензией в республике Мордовия // Медицинский альманах. 2011. Т. 16, №3. С. 91-95.
7. Sauca O.E., Carpini S.D., Zagato L., et al. Role of angiotensin-converting enzyme insertion/deletion polymorphism in type 1 diabetes nephropathy. Romanian Journal of Diabetes Nutrition and Metabolic Diseases. 2012. Vol. 19, №2. P. 143-149.
8. Uddin M., Azam M., Chowdhury N., et al. Angiotensin I-Converting Enzyme Gene Polymorphism in Type 2 Diabetic Patients with Nephropathy // Journal of Medical Sciences. 2007. №7. P. 682-685.
9. 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 // Journal of Postgraduate Medicine. 2015. Vol. 61, №4. P. 230-234.
10. Ezzidi I., Mtiraoui N., Kacem M. et al. Identification of specific angiotensin-converting enzyme variants and haplotypes that confer risk and protection against type 2 diabetic nephropathy // Diabetes/Metabolism Research and Reviews. 2009. Vol. 25, №8. P. 717-724.
11. Rahimi Z., Vaisi-Raygani A., Parsian A. Concomitant presence of endothelial nitric oxide *894T* and angiotensin II-converting enzyme D alleles are associated with diabetic nephropathy in a Kurdish population from Western Iran // Nephrology. 2012. Vol. 17, №2. P. 175-181.
12. Yu Z.Y., Chen L.S., Zhang L.C., et al. Meta-analysis of the relationship between *ACE I/D* gene polymorphism and end-stage renal disease in patients with diabetic nephropathy // Nephrology. 2012. Vol. 17, №5. P. 480-487.
13. Ng D.P., Tai B.C., Koh D., et al. Angiotensin-I converting enzyme insertion/deletion polymorphism and its association with diabetic nephropathy: a meta-analysis of studies reported between 1994 and 2004 and comprising 14,727 subjects // Diabetologia. 2005. Vol. 48, №5. P. 1008-1016.
14. Железнякова А.В., Лебедева Н.О., Викулова О.К., и др. Риск развития хронической болезни почек у больных сахарным диабетом 2 типа детерминирован полиморфизмом генов *NOS3*, *APOB*, *KCNJ11*, *TCF7L2* // Сахарный диабет. 2014. №3. С. 23-30.
15. Oo K.S., Kyaw M.P., Than M.M., et al. Increased Plasma Angiotensinogen Level, BMI and Its Association with the Angiotensinogen Gene *M235T* Polymorphism and Essential Hypertension in Myanmar // Journal of Cardiology and Vascular Research. 2017. Vol. 1, №1. P. 1-5.
16. Pavcova Goldbergova M., Spinarova L., Spinar J., et al. Difference in Angiotensinogen Haplotype Frequencies Between Chronic Heart Failure and Advanced Atherosclerosis Patients – New Prognostic Factor? // Physiological Research. 2011. Vol. 60. P. 55-64.
17. Mtiraoui N., Ezzidi I., Turki A., et al. Renin-angiotensin-aldosterone system genotypes and haplotypes affect the susceptibility to nephropathy in type 2 diabetes patients // Journal of the Renin-Angiotensin-Aldosterone System. 2011. Vol. 12, №4. P. 572-580.
18. Eroglu Z., Cetinkalp S., Erdogan M., et al. Association of the angiotensinogen *M235T* and angiotensin-converting enzyme insertion/deletion gene polymorphisms in Turkish type 2 diabetic patients with and without nephropathy // Journal of Diabetes and Its Complications. 2008. Vol. 22, №3. P. 186-190.
19. Zychma M.J., Zukowska-Szczechowska E., Lacka B.I., et al. Angiotensinogen *M235T* and chymase gene *CMA/B* polymorphisms are not associated with nephropathy in type II diabetes // Nephrology Dialysis Transplantation. 2000. Vol. 15. P. 1965-1970.

20. Кравченко Н.А., Ярмыш Н.В. Регуляция экспрессии эндотелиальной NO-синтазы и дисфункции сосудистого эндотелия при сердечно-сосудистой патологии // Цитология и генетика. 2008. Т. 42, №4. С. 69-80.
21. Урясьев О.М., Шаханов А.В. Роль полиморфизма синтазы оксида азота в формировании коморбидной патологии – бронхиальной астмы и гипертонической болезни // Казанский медицинский журнал. 2017. Т. 98, №2. С. 226-232.
22. Yoon Y., Song J., Hong S.H., et al. Plasma nitric oxide concentrations and nitric oxide synthase gene polymorphisms in coronary artery disease // *Clinical Chemistry*. 2000. Vol. 46, №10. P. 1626-1630.
23. Dellamea B.S., Pinto L.C., Leitao C.B., et al. Endothelial nitric oxide synthase gene polymorphisms and risk of diabetic nephropathy: a systematic review and meta-analysis // *Bio Med Central Medical Genetics*. 2014. Vol. 15. P. 9-23.
24. Пархоменко А.Н., Кожухов С.Н., Лутай Я.М., и др. Полиморфизм T-786C промотора гена эндотелиальной NO-синтазы: связь с эффективностью тромболитической терапии у пациентов с острым инфарктом миокарда // Украинский медицинский журнал. 2008. Т. 66, №4. С. 20-23.
25. Colombo M.G., Paradossi U., Andreassi M.G., et al. Endothelial nitric oxide synthase gene polymorphisms and risk of coronary artery disease // *Clinical Chemistry*. 2003. Vol. 49, №3. P. 389-395.
26. Nakayama M., Yasue H., Yoshimura M., et al. T(-786)C mutation in the 5'-flanking region of the endothelial nitric oxide synthase gene is associated with myocardial infarction, especially without coronary organic stenosis // *American Journal of Cardiology*. 2000. Vol. 86, №6. P. 628-634.
27. Ezzidi I., Mtraoui N., Mohamed M.B., et al. Association of endothelial nitric oxide synthase *Glu298Asp, 4b/a*, and *-786T>C* gene variants with diabetic nephropathy // *Journal of Diabetes and its Complications*. 2008. Vol. 22, №5. P. 331-338.
28. Мартынюк Т.В., Чазова Н.Е. Новые возможности в стратегии лечения больных с идиопатической легочной гипертензией: антагонист рецепторов эндотелина бозентан // Системные гипертензии. 2008. №4. С. 25-29.
29. Лебедева М.В., Стахова Т.Ю., Балкарев И.М., и др. Альбуминурия, плазменная концентрация эндотелина-1 и атеросклеротическое поражение сонных артерий у больных артериальной гипертензией // Клиническая нефрология. 2009. №3. С. 57-61.
30. Barton M., Yanagisawa M. Endothelin: 20 years from discovery to therapy // *Canadian Journal of Physiology and Pharmacology*. 2008. Vol. 86, №8. P. 485-498.
31. Lenoir O., Milon M., Virsolvy A., et al. Direct Action of Endothelin-1 on Podocytes Promotes Diabetic Glomerulosclerosis // *Journal of the American Society of Nephrology*. 2014. Vol. 25, №5. P. 1050-1062.
32. Kohan D.E., Barton M. Endothelin and Endothelin Antagonists in Chronic Kidney Disease // *Kidney International*. 2014. Vol. 86, №5. P. 896-904. doi: 10.1038/ki.2014.143
33. Пахомя Н.С., Урясьев О.М., Шаханов А.В. Роль полиморфизмов некоторых генов в реализации артериальной гипертензии // Земский врач. 2014. Т. 24, №3-4. С. 21-24.
34. Калинин Р.Е., Грязнов С.В., Никифоров А.А., и др. Полиморфизм гена синтазы азота и эндотелина-1 при хронической венозной недостаточности нижних конечностей // Российский медико-биологический вестник имени академика И.П. Павлова. 2015. Т. 23, №4. С. 97-102.
35. Manea S.A., Robciuc A., Guja C., et al. Identification of gene variants in *NOS3, ET-1* and *RAS* that confer risk and protection against microangiopathy in type 2 diabetic obese subjects // *Biochemical and Biophysical Research Communications*. 2011. Vol. 407, №3. P. 486-490.
36. Zanatta C.M., Crispim D., Sortica D.A., et al. Endothelin-1 gene polymorphisms and diabetic kidney disease in patients with type 2 diabetes mellitus // *Diabetology and Metabolic Syndrome*. 2015. Vol. 19, №7. P. 103-110.
37. Zanatta C.M., Veronese F.V., Loreto M.S., et al. Endothelin-1 and Endothelin A Receptor Immunoreactivity is Increased in Patients with Diabetic Nephropathy // *Renal Failure*. 2012. Vol. 34, №3. P. 308-315.
38. Zeravica R., Ilinicic B., Cabarkapa V., et al. Plasma Endothelin-1 Levels and albuminuria in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus // *Medical Review*. 2016. Vol. LXIX, №5-6. P. 140-145.
39. Седашкина О.А., Маковецкая Г.А., Печкуров Д.В. Роль некоторых генетических факторов в прогрессировании хронической болезни почек у детей // Практическая медицина. 2015. Т. 92, №7. С. 72-77.
40. Байгильдина А.А. Патогенетическая роль эндотелина-1 при геморрагической лихорадке с почечным синдромом // Наука молодых. (Eruditio Juvenium). 2016. Т. 4, №1. С. 12-16.

#### References

- Dedov I, Shestakova MV, ed. *Oslozhneniya saharnogo diabeta. Lechenie i profilaktika*. Moscow: MIA; 2017. (In Russ).
- Dedov II, Shestakova MV, editors. *Saharnyj diabet. Ostrye i hronicheskie oslozhneniya*. Moscow: MIA; 2011. (In Russ).
- Shestakova MV. Diabetes Mellitus and Chronic Kidney Disease: Modern Diagnostics and Treatment. *Annals of the Russian academy of medical sciences*. 2012;1:45-9. (In Russ). doi:10.15690/vramn.v67i1.109
- Settin A, Elbaz R, Abbas A, et al. Angiotensin-converting enzyme gene insertion/deletion polymorphism in Egyptian patients with myocardial infarction. *Journal of the Renin-Angiotensin-Aldosterone System*. 2009;10:96-100. doi:10.1177/

- 1470320309105198
5. Morshed M, Khan H, Akhteruzzaman S. Association between angiotensin I-converting enzyme gene polymorphism and hypertension in selected individuals in the Bangladeshi population. *Journal of Biochemistry and Molecular Biology*. 2002; 35(3):251-4.
  6. Sergutova NP, Goncharova LN, Postnov AU. The indexes of hardness of vessels depending on polymorphism of genes *ACE* and *AT2R1* of patients with arterial hypertonia of Mordovia Republic. *Medical Almanac*. 2011;16(3):91-5. (In Russ).
  7. Sauca OE, Carpini SD, Zagato L, et al. Role of angiotensin-converting enzyme insertion/deletion polymorphism in type 1 diabetes nephropathy. *Romanian Journal of Diabetes Nutrition and Metabolic Diseases*. 2012;19(2):143-1. doi:10.2478/v10255-012-0018-0
  8. Uddin M, Azam M, Chowdhury N, et al. Angiotensin I-Converting Enzyme Gene Polymorphism in Type 2 Diabetic Patients with Nephropathy. *Journal of Medical Sciences*. 2007;7:682-5. doi: 10.3923/jms.2007.682.685
  9. 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. *Journal of Postgraduate Medicine*. 2015;61(4):230-4. doi:10.4103/0022-3859.166510
  10. Ezzidi I, Mtiraoui N, Kacem M, et al. Identification of specific angiotensin-converting enzyme variants and haplotypes that confer risk and protection against type 2 diabetic nephropathy. *Diabetes/Metabolism Research and Reviews*. 2009; 25(8):717-24. doi:10.1002/dmrr.1006
  11. Rahimi Z, Vaisi-Raygani A, Parsian A. Concomitant presence of endothelial nitric oxide 894T and angiotensin II-converting enzyme D alleles are associated with diabetic nephropathy in a Kurdish population from Western Iran. *Nephrology*. 2012; 15(2):175-81. doi:10.1111/j.1440-1797.2011.01533.x
  12. Yu ZY, Chen LS, Zhang LC, et al. Meta-analysis of the relationship between *ACE I/D* gene polymorphism and end-stage renal disease in patients with diabetic nephropathy. *Nephrology*. 2012; 17(5):480-7. doi:10.1111/j.1440-1797.2012.01592.x
  13. Ng DP, Tai BC, Koh D, et al. Angiotensin-I converting enzyme insertion/deletion polymorphism and its association with diabetic nephropathy: a meta-analysis of studies reported between 1994 and 2004 and comprising 14,727 subjects. *Diabetologia*. 2005;48(5):1008-16. doi:10.1007/s00125-005-1726-2
  14. Zheleznyakova AV, Lebedeva NO, Vikulova OK, et al. Risk of chronic kidney disease in type 2 diabetes determined by polymorphisms in *NOS3*, *APOB*, *KCNJ11*, *TCF7L2* genes as compound effect of risk genotypes combination. *Diabetes mellitus*. 2014;3:23-30. (In Russ). doi:10.14341/DM2014323-30.
  15. OO KS, Kyaw MP, Than MN, et al. Increased Plasma Angiotensinogen Level, BMI and Its Association with the Angiotensinogen Gene *M235T* Polymorphism and Essential Hypertension in Myanmar. *Journal of Cardiology and Vascular Research*. 2017;1(1):1-5.
  16. Pavcova Goldbergova M, Spinarova L, Spinar J, et al. Difference in Angiotensinogen Haplotype Frequencies Between Chronic Heart Failure and Advanced Atherosclerosis Patients – New Prognostic Factor? *Physiological Research*. 2011;60:55-64.
  17. Mtiraoui N, Ezzidi I, Turki A, et al. Renin-angiotensin-aldosterone system genotypes and haplotypes affect the susceptibility to nephropathy in type 2 diabetes patients. *Journal of the Renin-Angiotensin-Aldosterone System*. 2011;12(4):572-80. doi: 10.1177/1470320310396542
  18. Eroglu Z, Cetinkalp S, Erdogan M, et al. Association of the angiotensinogen *M235T* and angiotensin-converting enzyme insertion/deletion gene polymorphisms in Turkish type 2 diabetic patients with and without nephropathy. *Journal of Diabetes and Its Complications*. 2008;22(3):86-90.
  19. Zychma MJ, Zukowska-Szczechowska E, Lacka BI, et al. Angiotensinogen *M235T* and chymase gene *CMA/B* polymorphisms are not associated with nephropathy in type II diabetes. *Nephrology Dialysis Transplantation*. 2000;15:1965-70. doi: 10.1093/ndt/15.12.1965
  20. Kravchenko NA, Yarmish NV. Regulation of endothelial NO-synthase expression and dysfunction of vessel endothelium at cardiovascular pathology // *Tsitologiya i Genetika*. 2008;42(4):69-80.
  21. Uryasev OM, Shachanov AV. Role of nitric oxide synthases polymorphism in the development of comorbidity of bronchial asthma and hypertension. *Kazan medical journal*. 2017;98(2):226-32. (In Russ). doi:10.17750/KMJ2017-226
  22. Yoon Y, Song J, Hong SH, et al. Plasma nitric oxide concentrations and nitric oxide synthase gene polymorphisms in coronary artery disease. *Clinical Chemistry*. 2000;46(10):1626-30.
  23. Dellamea BS, Pinto LC, Leitao CB, et al. Endothelial nitric oxide synthase gene polymorphisms and risk of diabetic nephropathy: a systematic review and meta-analysis. *BioMed Central Medical Genetics*. 2014;15: 9-23. doi:10.1186/1471-2350-15-9
  24. Parhomenko AN, Kozuhov SN, Lutaj YaM, et al. Polimorfizm *T-786C* promotora gena ehndotelial'noj NO-sintazy: svyaz' s ehffektivnost'yu tromboliticheskoy terapii c pacientov s ostrym infarktom miokarda. *Ukrainskij medicinskij zhurnal*. 2008;66(4):20-3. (In Russ).
  25. Colombo MG, Paradossi U, Andreassi MG, et al. Endothelial nitric oxide synthase gene polymorphisms and risk of coronary artery disease. *Clinical Chemistry*. 2003;49(3):389-95.
  26. Nakayama M, Yasue H, Yoshimura M, et al. *T(-786)C* mutation in the 5'-flanking region of the endothelial nitric oxide synthase gene is associated

- with myocardial infarction, especially without coronary organic stenosis. *American Journal of Cardiology*. 2000;86(6):628-34.
27. Ezzidi I, Mtiraoui N, Mohamed MB, et al. Association of endothelial nitric oxide synthase *Glu298Asp, 4b/a*, and *-786T>C* gene variants with diabetic nephropathy. *Journal of Diabetes and its Complications*. 2008;22(5):331-8. doi:10.1016/j.jdiacomp.2007.11.011
28. Martynyuk TV, CHazova NE. Novye vozmozhnosti v strategii lecheniya bol'nyh s idiopatičeskoj legočnoj gipertenziej: antagonist receptorov ehndotelina bozentan. *Sistemnye gipertenzii*. 2008;4:25-9. (In Russ).
29. Lebedeva MV, Stahova TU, Balkarev IM, et al. Albuminuria, plasma endothelin-1 and carotid atherosclerosis in patients with arterial hypertension and hyperuricemia. *Clinical nephrology*. 2009;3:57-61. (In Russ).
30. Barton M, Yanagisawa M. Endothelin: 20 years from discovery to therapy. *Canadian Journal of Physiology and Pharmacology*. 2008;86:485-98. doi:10.1139/y08-059
31. Lenoir O, Milon M, Virsolvy A, et al. Direct Action of Endothelin-1 on Podocytes Promotes Diabetic Glomerulosclerosis. *Journal of the American Society of Nephrology*. 2014;25(5):1050-62.
32. Kohan DE, Barton M. Endothelin and Endothelin Antagonists in Chronic Kidney Disease. *Kidney International*. 2014;86(5):896-904. doi:10.1038/ki.2014.143
33. Pahomya NS, Uryas'ev OM, SHahanov AV. Rol' polimorfizmov nekotoryh genov v realizacii arterial'noj gipertenzii. *Zemskij vrach*. 2014;24(3-4):21-4. (In Russ).
34. Kalinin RE, Gryaznov SV, Nikiforov AA, et al. Nitric oxide synthase and endothelin-1 gene polymorphism in lower limb chronic venous insufficiency. *I.P. Pavlov Russian Medical Biological Herald*. 2015;23(4):97-102. (In Russ). doi:10.17816/PAVLOVJ2015497-102
35. Manea SA, Robciuc A, Guja C, et al. Identification of gene variants in NOS3, ET-1 and RAS that confer risk and protection against microangiopathy in type 2 diabetic obese subjects. *Biochemical and Biophysical Research Communications*. 2011;407(3):486-90. doi:10.1016/j.bbrc.2011.03.043
36. Zanatta CM, Crispim D, Sortica DA, et al. Endothelin-1 gene polymorphisms and diabetic kidney disease in patients with type 2 diabetes mellitus. *Diabetology and Metabolic Syndrome*. 2015;19(7):103-10. doi:10.1186/s13098-015-0093-5
37. Zanatta CM, Veronese FV, Loreto MS, et al. Endothelin-1 and Endothelin A Receptor Immunoreactivity Is Increased in Patients with Diabetic Nephropathy. *Renal Failure*. 2012;34(3):308-15. doi:10.3109/0886022X.2011.647301
38. Zeravica R, Ilinicic B, Cabarkapa V, et al. Plasma Endothelin-1 Levels and albuminuria in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus. *Medical Review*. 2016; LXIX(5-6):140-5. doi:10.2298/MPNS1606140Z
39. Sedashkina OA, Makovetskaya GA, Pechkurov DV. Role of some genetic factors in chronic kidney disease progressing in children. *Practical medicine*. 2015;7(92):72-7. (In Russ).
40. Baigildina AA. Pathogenetic role of Endothelin-1 in hemorrhagic fever with renal syndrome. *Science of the Young (Eruditio Juvenium)*. 2016;1:12-6. (In Russ).

#### Информация об авторах [Authors Info]

**Берстнева Светлана Вячеславовна** – к.м.н., доцент кафедры факультетской терапии с курсами эндокринологии, клинической фармакологии, профессиональных болезней, Рязанский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова, г. Рязань, Российская Федерация. e-mail: berst.ru@mail.ru

SPIN: 6722-3203, ORCID ID: 0000-0002-3141-4199, Researcher ID: B-9814-2018.

**Svetlana V. Berestneva** – PhD, associate Professor, Department of faculty therapy with a course of endocrinology, clinical pharmacology, internal diseases, Ryazan State Medical University, Ryazan, Russian Federation. e-mail: berst.ru@mail.ru

SPIN: 6722-3203, ORCID ID: 0000-0002-3141-4199, Researcher ID: B-9814-2018.

**Шаханов Антон Валерьевич** – ассистент кафедры факультетской терапии с курсами эндокринологии, клинической фармакологии, профессиональных болезней, Рязанский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова, г. Рязань, Российская Федерация. e-mail: shakhanovav@gmail.com

SPIN: 6378-4031, ORCID ID: 0000-0002-5706-9418.

**Anton V. Shakhanov** – assistant of the Department of faculty therapy with courses of endocrinology, clinical pharmacology, internal diseases, Ryazan State Medical University, Ryazan, Russian Federation. e-mail: shakhanovav@gmail.com

SPIN: 6378-4031, ORCID ID: 0000-0002-5706-9418.

**Янкина Светлана Витальевна** – к.м.н., ассистент кафедры медицины катастроф и безопасности жизнедеятельности, Рязанский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова, г. Рязань, Российская Федерация. e-mail: ysvetlana0903@mail.ru

SPIN: 1541-1096, ORCID ID: 0000-0003-4400-8517, Researcher ID: B-8967-2018.

**Svetlana V. Yankina** – PhD, assistant of the Department of disaster medicine and life safety, Ryazan State Medical University, Ryazan, Russian Federation. e-mail: ysvetlana0903@mail.ru

SPIN: 1541-1096, ORCID ID: 0000-0003-4400-8517, Researcher ID: B-8967-2018.



---

**Цитировать:** Берстнева С.В., Шаханов А.В., Янкина С.В. Гены, кодирующие компоненты ренин-ангиотензиновой системы и факторы эндотелия, в развитии диабетической нефропатии при сахарном диабете 2 типа // Наука молодых (Eruditio Juvenium). 2018. Т. 6, №3. С. 420-428. doi:10.23888/HMJ201863420-428

**To cite this article:** Berstneva SV, Shakhanov AV, Yankina SV. Genes coding for components of renin-angiotensin system and factors of endothelium and their role in development of diabetic nephropathy in type 2 diabetes mellitus. *Science of the young (Eruditio Juvenium)*. 2018;6(3):420-8. doi:10.23888/HMJ201863420-428

**Поступила / Received:** 21.11.2017

**Принята в печать / Accepted:** 30.08.2018