

Полиморфизм генов ренин-ангиотензивной системы у детей с пороками развития мочевыводящей системы

Р.З. Ахметшин¹, А.Х. Нурғалиева², П.И. Миронов¹

¹ ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет» МЗ РФ, г. Уфа, Российская Федерация

² ФГБОУ ВО «Башкирский государственный университет» МО РФ, г. Уфа, Российская Федерация

Сведения об авторах:

Ахметшин Р.З. – к.м.н., зав. кафедрой педиатрии ИДПО БГМУ, rz47@rambler.ru, AuthorID 900617

Akhmetshin R.Z. – PhD, chief of the Department of Pediatrics IDPO of the Bashkir state medical University, rz47@rambler.ru

Нурғалиева А.Х. – к.б.н., доцент кафедры генетики и фундаментальной медицины Башкирского государственного университета, alfiyakh83@gmail.com

Nurgaliyeva A.Kh. – PhD, associate Professor of genetics and fundamental medicine Bashkir state University, alfiyakh83@gmail.com,

Миронов П.И. – д.м.н., профессор кафедры анестезиологии и реаниматологии с курсом ИДПО ФГБОУ ВО БГМУ, mironovpi@mail.ru, AuthorID 530636

Mironov P.I. – Dr. Sc., Professor of the Department of Anesthesiology and Intensive Care Bashkir state medical University, mironovpi@mail.ru

Прогнозирование траектории течения хронической болезни почек (ХБП) и соответственно идентификация наиболее оптимальной тактики лечения у каждого конкретного пациента до настоящего времени остается сложной проблемой. При этом знание врачом соответствующих предикторов риска адверсивного течения заболевания имеет решающее значение для принятия адекватного клинического решения [1,2].

По современным представлениям, перспективность изучения генетических факторов для выявления пациентов высокого риска очевидна. Однако их относительная значимость неясна. Известно, что гены, предрасполагающие к любому мультифакториальному заболеванию, обычно являются вариантами нормальных аллелей генов (полиморфизм) или результатом взаимодействия определенной совокупности генов, способных изменить уровень «порога риска» развития патологического состояния [3,4]. Данный подход к выделению пациентов группы риска по развитию врожденных аномалий мочевыводящих путей (ВАМП) может послужить одним из факторов, способных улучшить исходы лечения [1,3]. Важность генетических фак-

торов в возникновении ВАМП хорошо известна, так как очень часто эти аномалии являются лишь первым проявлением сложного системного заболевания. Определение молекулярно-генетических маркеров повышенного риска развития данной патологии может помочь врачу определить другие тонкие клинические особенности и дать пациенту и его семье соответствующие рекомендации. Более того, лучшее понимание биологических путей участия в развитии почек дисрегуляции может привести к развитию инновационных целевых терапевтических подходов [1,4].

Увеличенный риск развития рецидивирования ВАМП среди родственников – факт, подтвержденный в нескольких исследованиях и выявляемый в 4-20% случаев [5-7]. Ряд исследователей описывают многофакторную природу развития заболевания, однако в большинстве наблюдений описываются случаи доминантного наследования с пониженной воспроизводимостью [1,6,8], а также выявлены семьи с рецессивным типом наследования [1]. Кроме того, ВАМП относительно часто наблюдаются и спорадически, что свидетельствует о том, что *de novo* варианты в генах, которые потенциально способствуют этому, могут объяснить фенотип в большинстве случаев ВАМП [8]. Ги-

потеза о том, что ВАМП может быть вызвана мутацией по одному гену происходит из результатов некоторых моногенных экспериментальных моделей [1,5].

В настоящее время знание о генетике ВАМП главным образом получено из моделей популяционно-генетических исследований, что привело к идентификации многочисленных генов кандидатов ВАМП у человека [1,4,8].

Известно, что полиморфные варианты в генах, кодирующих несколько компонентов системы ренин-ангиотензин, таких как AGT (ангиотензиногена), почеч (ренин), АПФ (ангиотензин-превращающего фермента) и AGTR1 и 2 (ангиотензина II рецепторы типа 1 и 2) в значительной мере связаны с почечным трубчатым дисгенезом [3,9,10]. В значительной мере данные исследования были осуществлены на выборке пациентов с хронической болезнью почек, обусловленной гломерулонефритом [9,10].

Целью нашего исследования явилась сравнительная оценка генетической предрасположенности к злокачественному течению ХБП у детей с врожденными аномалиями мочевыводящих путей и нефритом на основе изучения полиморфизма генов системы ренин-ангиотензин.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Дизайн работы – проспективное, обсервационное, контролируемое, одноцентровое исследование. Критерии включения – дети в возрасте от 2 месяцев до 14 лет с диагнозом ХПБ II стадия, поступившие в клинику за период с февраля 2017 года по июль 2018 года. Критерий исключения – множественные врожденные пороки развития, поликистоз почек.

В исследование было включено 95 детей: 58 мальчиков, 37 девочек. Средний возраст пациентов составил $50,3 \pm 8,9$ месяцев. Пациенты в зависимости от причины развития ХБП разделены на две группы – группа сравнения ($n=52$), дети с гломеруло-нефритом. Основная группа ($n=43$) пациенты, у которых развитие ХПБ было ассоциировано с ВАМП (гидронефроз 21 больной, мегауретер – 14, пиелоектазия – 6, пузырно-мочеточниковый рефлюкс – два ребенка). У всех исследуемых детей диагностирована ХБП II стадии (колебания скорости клубочковой фильтрации от $67,2$ мл/мин/ $1,73$ м² поверхности тела и до $79,6$ мл/мин/ $1,73$ м²). Скорость клубочковой фильтрации оценивалась по формуле G.J. Schwarz [11].

На первом этапе исследования проводили выделение геномной ДНК

лимфоцитов периферической крови стандартным методом фенольно-хлороформной экстракции. На следующем этапе проводилась пробоподготовка образцов ДНК, которая включала определение концентрации и степени очистки исследуемых образцов ДНК с помощью спектрофотометра Nanodrop 2000 Thermo Scientific (США). Далее у обследуемых проводилось определение частот аллелей и генотипов полиморфных локусов ренин-ангиотензиновой системы (рецептора ангиотензина I (AGTR1, rs5186 (1166A/C)), ангиотензинпревращающего фермента (ACE, (Ins-Del)), рецептора ангиотензина II второго типа (AGTR2, -1332A/G, rs1403543 (G1675A)), ангиотензиногена (AGT, rs4762 (Thr174Met), rs699 (M235T)). Способы генотипирования приведены в таблице 1.

Генетические локусы AGT rs4762 (Thr174Met) и AGTR1 rs5186 (1166A/C) были определены с помощью готовых наборов фирмы производителя ООО «Синтол» методом ПЦР в реальном времени в присутствии флуоресцентных зондов в соответствии с рекомендациями фирмы-производителя. Генетические локусы AGT Met235Thr и AGTR2 rs1403543 (G1675A) были определены с помощью готовых наборов фирмы-производителя ООО «Литех»

методом ПЦР в реальном времени с аллель-специфичными праймерами в присутствии флуоресцентного красителя SYBR Green в соответствии с рекомендациями фирмы-производителя. Использовали ДНК-амплификтор реального времени BioRad CFX-96 Real Time Touch System (США). Амплификацию локусов генов ACE (Ins-Del) и AGTR2 (-1332A/G) проводили проводили с помощью ДНК-амплификатора Gene Amp 2700 (Applied Biosystems, США). Дизайн набора праймеров и подбор рестриктазы проводили с помощью пакетов программ Vector NTI, Primer3Plus и PrimerSelect. Молекулярно-генетический анализ осуществлялся на базе лаборатории ПЦР-анализа кафедры генетики и фундаментальной медицины Башкирского государственного университета.

Статистическая обработка результатов проводилась в операционной среде Windows 7 с использованием статистической программы «STATISTICA 6.0». Выборочные параметры представлены в виде M – среднее, s – стандартное отклонение, n – объем анализируемой подгруппы, p – достигнутый уровень значимости, ДИ – 95% доверительный интервал. Критическое значение уровня значимости принимали равным 5%. Нормальность распределения признаков проверяли критерием Колмогорова-Смирнова. Непрерывные переменные были оценены с помощью U-теста Манна-Уитни, категоризованные переменные с помощью χ^2 -теста.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Нами проведен анализ ассоциаций полиморфных вариантов генов ренин-ангиотензиновой системы (рецептора ангиотензина I (AGTR1, rs5186 (1166A/C)), ангиотензинпревращающего фермента (ACE, (Ins-Del)), рецептора ангиотензина II второго типа (AGTR2, -

Таблица 1. Перечень локусов и способы генотипирования

Ген	Полиморфный локус	Способ генотипирования	Производитель
AGT	Thr174Met, rs4762	ПЦР в режиме реального времени в присутствии флуоресцентных зондов	ООО «Синтол»
AGT	M235T	Аллель-специфичная ПЦР в режиме реального времени с флуоресцентным красителем	ООО «Литех»
AGTR1	A1166C rs5186	ПЦР в реальном времени в присутствии флуоресцентных зондов	ООО «Синтол»
AGTR2	G1675A, rs1403543	Аллель-специфичная ПЦР в режиме реального времени с флуоресцентным красителем	ООО «Литех»
ACE	определение инсерции и делеции	ПЦР классического типа с последующим разделением продуктов амплификации в полиакриламидном геле	–
AGTR2	A-1332G	ПЦР классического типа с последующим расщеплением продуктов амплификации ферментом рестрикции и разделением полученных фрагментов в полиакриламидном геле	–

1332A/G, rs1403543 (G1675A)), ангиотензиногена (AGT, rs4762 (Thr174Met), rs699 (M235T)). В таблице 2 представлены данные по анализу полиморфизма гена ангиотензинпревращающего фермента у исследуемых детей с ХПБ.

Наиболее часто во всех исследуемых группах встречался гетерозиготный генотип ID (группа сравнения – 55,8%, основная группа – 48,8%). Гомозиготный по делеции генотип DD

чаще встречался в основной группе (30,2%), чем в группе сравнения (17,3%). Аллели I и D встречались примерно с одинаковой частотой. Частота аллели D (ответственной за развитие нефропатии) была ниже в группе сравнения (45,2% хромосом) по сравнению с основной группой (54,7%), однако различия не достигли уровня статистической значимости.

Таблица 3 отражает данные по полиморфизму по гену ангиотензи-

ногена (вариант rs4762 (Thr174Met) у исследуемых детей.

Редкая аллель T полиморфного варианта rs4762 в гене AGT обнаружен примерно с частотой 7,7 % в группе сравнения и с частотой 19,8% в основной группе, при этом гомозиготный генотип TT встречается только в основной группе с частотой 0,47%. При попарном сравнении частот генотипов исследуемых групп согласно доминантной ассоциативной модели различий между группами не обнаружено. При сравнении частот аллелей согласно мультипликативной модели обнаружены статистически значимые различия между исследуемыми группами детей. Аллель C (ответственная за развитие нефропатии) чаще встречалась в группе сравнения (92,3% хромосом), чем в основной группе (80,2% хромосом) – $\chi^2=6,01$, $p=0,01$, 95% CI 1,21-7,24, OR=2,96. Это свидетельствует о достоверно более высокой наследственной предрасположенности к развитию IgA-нефропатии у детей с ХБП ассоциированной с нефритом.

Таблица 4 отражает данные по полиморфизму по гену ангиотензиногена (вариант rs699 (Met235Thr) у исследуемых детей.

Наиболее часто во всех исследуемых группах встречался гетерозиготный генотип TC (группа сравнения – 48,1%, основная группа – 39,5%), при этом наблюдается повышение частоты данного варианта в группе сравнения по сравнению с основной группой, но различия не достигли уровня статистической значимости. Также выявлено, что генотип TT чаще встречается в основной группе (32,6%), чем в группе сравнения (23,1%), различия также не достигли уровня статистической значимости. Частоты аллелей T и C встречались примерно с одинаковой частотой, подобная закономерность наблюдалась в обеих исследуемых группах.

Известно, что важным фактором риска прогрессирования хронической болезни почек является

Таблица 2. Анализ полиморфного варианта Ins-Del в гене ACE

Генотипы, аллели	Группа сравнения, n=52		Основная группа n=43		OR(95% доверительный интервал)	p
	n	%	n	%		
Генотипы	II	14	26,9	9	21,0	II + ID vs DD: 0,62 (0,25-1,54)
	ID	29	55,8	21	48,8	
	DD	9	17,3	13	30,2	
Аллели	I	57	58,4	39	45,3	I vs D: 1,46 (0,82-2,59)
	D	47	45,2	47	54,7	

Таблица 3. Анализ полиморфного варианта rs4762 (Thr174Met) в гене AGT

Генотипы, аллели	Группа сравнения, n=52		Основная группа n=43		OR(95% доверительный интервал)	p
	n	%	n	%		
Генотипы	CC	44	84,6	28	65,1	CC + CT vs TT: 6,33 (0,30-135,39)
	CT	8	15,4	13	30,2	
	TT	0	0	2	0,47	
Аллели	C	96	92,3	69	80,2	C vs T: 2,96 (1,21-7,24)
	T	8	7,7	17	19,8	

Таблица 4. Анализ полиморфного варианта rs699 (Met235Thr) в гене AGT

Генотипы, аллели	Группа сравнения, n=52		Основная группа n=43		OR(95% доверительный интервал)	p
	n	%	n	%		
Генотипы	TT	12	23,1	14	32,6	TT + TC vs CC: 0,62 (0,25-1,54)
	TC	25	48,1	17	39,5	
	CC	15	28,8	12	27,9	
Аллели	T	49	47,1	55	52,3	T vs C: 0,81 (0,46-1,44)
	C	55	52,9	41	47,7	

Таблица 5. Анализ полиморфного варианта rs5186 (A1166C) в гене AGTR1

Генотипы, аллели	Группа сравнения, n=52		Основная группа n=43		OR(95% доверительный интервал)	p
	n	%	n	%		
Генотипы	AA	32	61,5	24	56	AC + CC vs AA: 0,8 (0,4-1,8)
	AC	18	34,6	18	42	
	CC	2	3,9	1	2	
Аллели	A	82	79	66	77	C vs A: 0,9 (0,5-1,8)
	C	22	21	20	23	

сохраняющаяся артериальная гипертония. Генотипы, ассоциированные с гипертонией – это аллели A/C и C/C гена рецептора ангиотензина 1 и аллели G/A и A/A гена рецептора ангиотензина второго типа [9,11].

В таблице 5 представлены результаты анализа полиморфизма гена рецептора ангиотензина 1 (варианта rs5186 (A1166C) у исследуемых детей.

Редкая аллель С полиморфного варианта rs5186 в гене *AGTR1* обнаружена примерно с равной частотой среди больных из группы сравнения и пациентов основной группы, 21% и 23%, соответственно. Генотипы АС и СС, содержащие редкую аллель С рассматриваемого полиморфного локуса, встречались с частотой 34,6% и 3,9%, соответственно, у детей группы сравнения. Среди пациентов основной группы генотип АС встречается у 42% пациентов, генотип СС – у 2% исследованных лиц. Генотип АА, не содержащий редкую аллель С изучаемого полиморфного варианта, чаще встречался среди пациентов из группы сравнения (61,5%) по сравнению с больными из основной группы (56%). В целом, исследуемые вы-

борки несколько разнятся по частотам встречаемости аллелей и генотипов полиморфного варианта rs5186 гена *AGTR1*, однако статистически достоверных различий не обнаружено ($p>0,05$).

В таблице 6 представлены результаты анализа полиморфизма гена рецептора ангиотензина 2 варианта rs1403543 у исследуемых детей.

У больных группы сравнения мутантная аллель А полиморфного варианта rs1403543 в гене *AGTR2* встречалась несколько чаще (56%), чем аллель дикого типа G (48%). Среди пациентов из группы 2, также чаще встречалась аллель А (48%), чем аллель G (38%). Генотипы АА и GА встречались с частотой 46,1% и 15,4%, соответственно, у детей группы сравнения. Среди пациентов основной группы генотип GА встречался у 32,6% пациентов, генотип АА – у 39,5% исследованных индивидов. Генотип GG, не содержащий мутантной аллели А изучаемого полиморфного варианта, чаще встречался среди пациентов из группы сравнения (38,5%) по сравнению с больными из основной группы (27,9%). В результате сравнения распределения частот алле-

лей и генотипов полиморфного варианта rs1403543 в гене *AGTR2* между сравниваемыми группами пациентов не выявлено достоверных различий ($p>0,05$). Таким образом, ни у одной из групп детей не было выявлено наследственной предрасположенности к злокачественному течению артериальной гипертонии, ассоциированной с аллелью А.

Таблица 7 отражает результаты полиморфизма гена рецептора ангиотензина 2 варианта А-1332G у исследуемых детей.

Среди пациентов группы сравнения мутантная аллель G изучаемого полиморфного локуса в гене *AGTR2* встречалась с такой же частотой (52%), что и аллель дикого типа G (52%). Среди больных основной группы, чаще встречался аллель А (48%), чем аллель G (38%). Генотипы GG и AG встречались с частотой 42,3% и 15,4%, соответственно, у пациентов группы сравнения. Среди детей основной группы генотип AG встречался у 32,6% пациентов, генотип GG – у 27,9% исследованных лиц. Генотип, не содержащий мутантной аллели АА, чаще встречался среди пациентов из группы сравнения (42,3%) по сравнению с больными основной группы (39,5%). Сравнительный анализ частот аллелей и генотипов полиморфного варианта А-1332G в гене *AGTR2* не выявил достоверных различий между исследованными выборками ($p>0,05$).

Известно, что выявление полиморфного варианта Alu Ins/Del ангиотензинпревращающего фермента, как и выявление мутации T704C (Met235Thr) по гену ангиотензиногена, используется для прогнозирования хронической почечной недостаточности при гломерулонефрите (IgA-нефропатия) [9,10]. Проведенное нами исследование показало, что у детей с ХБП, обусловленной врожденной аномалией мочевыводящих путей, не выявляется ассоциированности с вариантами генов ответственных за прогрессирование хронической болезни [11].

Таблица 6. Анализ полиморфного варианта rs1403543 (G1675A) в гене *AGTR2*

Генотипы, аллели	Группа сравнения, n=52		Основная группа n=43		OR(95% доверительный интервал)	p	
	n	%	n	%			
Генотипы	GG	20	38,5	12	27,9	GA + AA vs GG: 0,6 (0,3-1,5)	0,3
	GA	8	15,4	14	32,6		
	AA	24	46,1	17	39,5		
Аллели	G	48	46,2	38	44,2	A vs G: 0,9 (0,5-1,6)	0,8
	A	56	53,8	48	55,8		

Таблица 7. Анализ полиморфного варианта А-1332G в гене *AGTR2*

Генотипы, аллели	Группа сравнения, n=52		Основная группа n=43		OR(95% доверительный интервал)	p	
	n	%	n	%			
Генотипы	AA	22	42,3	17	39,5	GG + AG vs AA: 0,9 (0,4-2,1)	0,5
	AG	8	15,4	14	32,6		
	GG	22	42,3	12	27,9		
Аллели	A	52	50	48	56	G vs A: 1,3 (0,7-2,2)	0,3
	G	52	50	38	44		

почек. В то время, как у детей с ХБП, ассоциированной с гломерулонефритом, отмечаются достоверно значимые различия в частоте встречаемости аллеля С гена AGT между исследуемыми выборками.

Кроме того, рядом авторов было показано, что определяющим фактором риска прогрессирования ХБП при ВАМП является некорригируемая артериальная гипертензия [2,11,12]. В этой связи наши пациенты были обследованы на наследственную предрасположенность к злокачественному течению к артериальной гипертензии, путем исследования мутаций в генах рецептора ангиотензина 1 (A1166C) и рецептора ангиотензина второго типа (G1675A и A-1332G) Наличие какой-либо генетической предрасположенности к артериальной гиперто-

нии у исследуемых нами детей выявлено не было.

Наша работа имела некоторые ограничения, такие как небольшой объем выборки и отсутствие рандомизации, что требует дальнейшего подтверждения на более значимой популяции больных. В целом, она позволяет предполагать, что для детей с ХБП, ассоциированной с врожденными пороками развития мочевыводящих путей значение генетических факторов в развитии и прогрессировании хронической болезни, почек играет менее значимую роль, чем у детей с гломерулонефритом. Все это свидетельствует о том, что выполнение ранней и адекватной хирургической коррекции врожденного порока развития мочевыводящих путей способствует более эффективной реабилитации данного контингента больных.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

1. У детей с наличием ХБП, ассоциированной с нефритом, отмечается достоверно значимая генетическая предрасположенность к нефропатии по гену AGT (аллель С) по сравнению с детьми с ХБП, ассоциированной с врожденными аномалиями мочевыводящих путей.

2. Исследуемые группы детей не различаются по генетической предрасположенности к гипертонии, как к фактору риска прогрессирования хронической болезни почек по генам ACE, AGT, AGTR1 и AGTR2.

3. У детей с врожденными аномалиями мочевыводящих путей риск развития прогрессирования ХБП не связан с факторами наследственной предрасположенности по генам системы ренин-ангиотензин. ■

Ключевые слова: врожденные аномалии мочевыводящих путей, дети, генетическая предрасположенность.

Key words: malformations of urinary system, children, genetic predisposition.

DOI: 10.29188/2222-8543-2019-11-2-140-145

Резюме:

Введение: Перспективность изучения генетических факторов идентификации пациентов высокого риска злокачественного течения хронической болезни почек (ХБП) у детей является очевидной.

Целью нашего исследования явилась сравнительная оценка генетической предрасположенности к злокачественному течению ХБП у детей с врожденными аномалиями мочевыводящих путей (ВАМП) и нефритом на основе изучения полиморфизма генов системы ренин-ангиотензин.

Методы. В исследование было включено 95 детей. В зависимости от причины развития ХБП пациенты разделены на две группы – группа сравнения (n=52), дети с гломерулонефритом. Основная группа (n=43) пациенты, у которых развитие ХБП было ассоциировано с ВАМП. Проведено определение частот аллелей и генотипов полиморфных локусов ренин-ангитензиновой системы (рецептора ангиотензина 1 (AGTR1, rs5186 (1166A/C)), ангиотензинпревращающего фермента (ACE, (Ins-Del)), рецептора ангиотензина II второго типа (AGTR2, -1332A/G, rs1403543 (G1675A)), ангиотензиногена (AGT, rs4762 (Thr174Met), rs699 (M235T)).

Результаты. У детей с ХБП обусловленной ВАМП не выявлено ассоциированности с вариантами генов ответствен-

Summary:

Gene polymorphisms of the renin-angiotensin system in children with malformations of urinary system

R.Z. Akhmetshin, A.Kh. Nurgaliyeva, P.I. Mironov

Purpose. The prospects of studying the genetic factors of identification of patients at high risk of malignant course of chronic kidney disease (CKD) in children is obvious. The aim of our study was a comparative assessment of the genetic predisposition to malignant CKD in children with congenital urinary tract abnormalities (VAMP) and nephritis based on the study of gene polymorphism of the renin-angiotensin system.

Methods. The study included 95 children. Depending on the cause of CKD, patients were divided into two groups – comparison group (n=52), children with glomerulonephritis. Main group (n=43) patients whose development of CKD was associated with VAMP. A definition of the frequencies of alleles and genotypes of polymorphic loci of renin-angiotensin system (angiotensin receptor 1 (AGTR1, rs5186 (1166A/C)), angiotensin-converting enzyme (ACE, (Ins-Del)), angiotensin II receptor of the second type (AGTR2, -1332A/G, rs1403543 (G1675A)), angiotensinogen (AGT, rs4762 (Thr174Met), rs699 (M235T)).

Results. In children with CKD due to the VAMP not identified associated with gene variants responsible

ных за прогрессирование ХБП. У детей с ХБП, ассоциированной с гломерулонефритом, отмечается достоверно высокая частота встречаемости аллеля С гена AGT. Какой-либо генетической предрасположенности к артериальной гипертензии у исследуемых нами детей выявлено не было.

Вывод. У детей с ВАМП риск прогрессирования ХБП не связан с факторами наследственной предрасположенности по генам системы ренин-ангиотензин.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

for the progression of CKD. Children with CKD associated with glomerulonephritis have a significantly high incidence of allele With the AGT gene. Any genetic predisposition to arterial hypertension in the children studied by us was not revealed.

Conclusion. In children with VAMP, the risk of CKD progression is unrelated to genetic predisposition factors in the renin-angiotensin gene system

Authors declare lack of the possible conflicts of interests.

ЛИТЕРАТУРА

1. Capone VP, Morello W, Taroni F, Montini G. Genetics of Congenital Anomalies of the Kidney and Urinary Tract: The Current State of Play. *Int J Mol Sci* 2017, 18, 796 DOI: 10.3390/ijms18040796.
2. Даминова М.А. Хроническая болезнь почек у детей: этиология, классификация и факторы прогрессирования. *Вестник современной клинической медицины* 2016. 9,(2): 36-41.
3. Седашкина О.А., Маковецкая Т.А., Печкуров Д.В. Роль некоторых генетических факторов в прогрессировании хронической болезни почек у детей. *Практическая медицина* 2015, (7):72-77.
4. Uetani N, Bouchard M. Plumbing in the embryo: Developmental defects of the urinary tracts. *Clin Genet* 2009, 75, 307–317 DOI: 10.1111/j.1399-0004.2009.01175.x.
5. Bulum B, Ozçakar Z, Ustüner E, Dü, sünceli E, Kavaz A, Duman D. et al. High frequency of kidney and urinary tract anomalies in asymptomatic first-degree relatives of patients with CAKUT. *Pediatr Nephrol* 2013, 28: 2143–2147 DOI: 10.1007/s00467-013-2530-8.
6. Renkema K, Winyard P, Skovorodkin I, Levchenko E, Hindryckx A, Jeanpierre C et al. Novel perspectives for investigating congenital anomalies of the kidney and urinary tract (CAKUT). *Nephrol Dial Transplant* 2011, 26, 3843–3851 DOI: 10.1093/ndt/gfr655.
7. Weber S. Novel genetic aspects of congenital anomalies of kidney and urinary tract. *Curr Opin Pediatr* 2012, 24, 212–218 DOI: 10.1097/MOP.0b013e32834fdbd4
8. Nicolaou N, Renkema K, Bongers E, Giles R, Knoers N. Genetic, environmental, and epigenetic factors involved in CAKUT. *Nat Rev Nephrol* 2015, 11: 720–731 DOI: 10.1038/nrneph.2015.140
9. Шарнова Ж.П., Тихомиров Е.Е., Цыгин А.Н. Полиморфизм генов ренин-ангиотензиновой системы при нефротическом синдроме у детей *Педиатрическая фармакология* 2006, 3, (4): 10-17
10. Gribouval O, Gonzales M, Neuhaus T, Aziza J, Bieth E, Laurent N et al. Mutations in genes in the renin-angiotensin system are associated with autosomal recessive tubular dysgenesis.. *Nat Genet* 2005, 37: 964–968 <https://doi.org/10.1051/jbio/2009035>
11. KDIGO 2012 clinical practice guideline for the evaluation and management of chronic kidney disease. *Kidney International suppl* 2013; (1): 163p
12. Ахметшин Р.З. Предикторы прогрессирования хронической болезни почек у детей с пороками развития мочевыводящей системы. *Экспериментальная и клиническая урология* 2017, (1): 126-130

REFERENCES (2, 3, 9, 12)

2. Daminova M.A. Hronicheskaja bolezn' pochek u detej: jetiologija, klassifikacija i faktory progressirovanija [Chronic kidney disease in children: etiology, classification and progression factors] *Vestnik sovremennoj klinicheskoy mediciny* 2016. (2). 36—41 (In Russian)
3. Sedashkina O.A., Makoveckaja T.A., Pechkurov D.V. Rol' nekotoryh geneticheskikh faktorov v progressirovanii hronicheskoy boleznii pochek u detej. [The role of some genetic factors in the progression of chronic kidney disease in children]. *Prakticheskaja medicina* 2015 (7): 72-77 (In Russian)
9. Sharnova Zh.P., Tihomirov E.E., Cygin A.N. Polimorfizm genov renin-angitenzinovoj sistemy pri nefroticheskom sindrome u detej [Gene polymorphism of the renin-angiotensin system in nephrotic syndrome in children]
12. Ahmetshin R.Z. Prediktory progressirovanija hronicheskoy boleznii pochek u detej s porokami razvitiya mochevyvodjashhej sistemy [Predictors of chronic kidney disease progression in children with urinary tract malformations] *Jeksperimental'naja i klinicheskaja urologija* 2017, (1): 126-130 (In Russian)