

РОЛЬ ГЕНЕТИЧЕСКИХ МАРКЕРОВ В ПАТОГЕНЕЗЕ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ

Чазова Д.А., Сивакова Л.В.

*ФГБОУ ВО «Пермский государственный медицинский университет имени академика
Е.А. Вагнера» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Пермь,
e-mail: aldarchik888@yandex.ru*

В настоящее время главной причиной смерти во всем мире являются сердечно-сосудистые заболевания, так как именно сердце и сосуды первыми принимают на себя удар от действия различных факторов: стресс, нездоровый образ жизни, недостаточный сон, вредные привычки. Однако у части пациентов их основной формирования является наследственный компонент. Данный обзор посвящен рассмотрению вопросов участия генетических факторов в развитии артериальной гипертензии. Диагноз артериальной гипертензии присутствует практически при всех сердечно-сосудистых заболеваниях у лиц старше 65 лет. Генетическая предрасположенность к данному заболеванию встречается более чем у 30% пациентов. Важная роль генов заключается в том, что они участвуют в регуляции сосудистого тонуса, кровотока и артериального давления, а при мутации, изменении генотипа, их функциональные особенности значительно изменяются. Так большинство мутаций, приводящих к гипертензии, модифицируют многие системы организма, тем самым увеличивая объем циркулирующей крови, следовательно, увеличивается минутный объем сердца и повышается артериальное давление. Однако, кроме генетических факторов, существуют и средовые факторы, которые в совокупности оказывают значительное влияние на развитие артериальной гипертензии. Еще с давних времен и до сих пор широко обсуждаются генетические аспекты в развитии мультифакториальных заболеваний. Для выявления наследственной предрасположенности возможно проведение генетического анализа на основе генетических маркеров с целью оценки риска возникновения артериальной гипертензии и диагностики на ранней стадии данного заболевания.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, наследственность, полиморфизм, генотип, мутация

THE ROLE OF GENETIC MARKERS IN THE PATHOGENESIS OF ARTERIAL HYPERTENSION

Chazova D.A., Sivakova L.V.

*Federal state budgetary educational institution of higher education «Perm state medical University
named after academician E. A. Wagner» of the Ministry of health of the Russian Federation,
Perm, e-mail: aldarchik888@yandex.ru*

Currently, the main cause of death worldwide is cardiovascular diseases, as it is the heart and blood vessels that first take the hit from the action of various factors: stress, unhealthy lifestyle, insufficient sleep, bad habits. However, in some patients, their formation is based on the hereditary component. This review is devoted to the consideration of the participation of genetic factors in the development of arterial hypertension. The diagnosis of arterial hypertension is present in almost all cardiovascular diseases in people over 65 years of age. Genetic predisposition to this disease occurs in more than 30% of patients. An important role of genes is that they are involved in the regulation of vascular tone, blood flow and blood pressure, and when mutated, changing the genotype, their functional features change significantly. So most of the mutations that can lead to hypertension, a modified system of the body, thereby increasing blood volume, therefore, increases cardiac output and increased blood pressure. However, in addition to genetic factors, there are also environmental factors that together have a significant impact on the development of arterial hypertension. Genetic aspects in the development of multifactorial diseases have been widely discussed since ancient times and still are. To identify a hereditary predisposition, it is possible to conduct a genetic analysis based on genetic markers in order to assess the risk of hypertension and diagnose it at an early stage of this disease.

Keywords: arterial hypertension, heredity, polymorphism, genotype, mutation

Болезни сердца и сосудов широко распространены и являются одними из главных причин инвалидизации, заболеваемости населения, преждевременной смертности во всем мире. Распространенность артериальной гипертензии не имеет тенденции к снижению. По данным ВОЗ, уровень распространенности повышенного кровяного давления в мире среди лиц в возрасте 18 лет и старше в 2014 году составлял около 22%. Ежегодно от сердечно – сосудистых заболеваний умирает 17,9 миллионов человек [1]. Артериальная гипертензия относится к мультифакториальным сердечно – сосуди-

стым заболеваниям. Причина может быть не известна (в этом случае говорят об эссенциальной артериальной гипертензии), либо артериальная гипертензия развивается вторично (то есть является симптомом другого заболевания). Под артериальной гипертензией понимают стойкое повышение артериального давления более 140/90 мм. рт. ст. Повышение артериального давления может длительное время являться единственным симптомом [2, с. 717].

В последнее время большая роль отводится изучению в патогенезе генетических аспектов. Многочисленное количество ис-

следований с каждым днем доказывают значимость генетики в развитии артериальной гипертензии. Сведения о роли наследственного фактора в развитии артериальной гипертензии накапливаются достаточно давно. Так, средовые факторы именно на фоне генетической предрасположенности оказывают более выраженное влияние на развитие данного заболевания.

В участии пациентов с артериальной гипертензией подтверждается наличие наследственного компонента в патогенезе. Для оценки риска развития данного заболевания возможно проведение генетического анализа. При эссенциальной артериальной гипертензии в ряде случаев выявляются дефекты в различных генах.

Одним из них является наличие полиморфизма гена α -аддуцина. Аддуцин – это гетеродимерный белок цитоскелета клеточных мембран, обеспечивающий формирование комплексов спектрин – актин. Является субстратом для протеинкиназ C и A.

Маркер связан с процессами транспорта ионов натрия в клетках, участвуя в регуляции активности Na^+/K^+ -АТФазы. В результате мутации гена α – аддуцина усиливается реабсорбция натрия через мембрану канальцев почек. Основная задача молекулярно-генетического типирования локуса гена α -аддуцина I – это определение единичной нуклеотидной замены в гене, которая вызывает замену аминокислоты глицина на триптофан в 460-м кодоне молекулы полипептида.

Полиморфизм G460W гена ADD1 может рассматриваться в качестве гена предрасположенности к гипертонической болезни [3, с. 38]. Исследование данного генетического маркера может быть необходимым для выявления, в частности, предрасположенности к солечувствительной гипертензии. Однако генетическая предрасположенность чаще реализуется в комплексе с воздействием различных средовых факторов. Кроме этого, выявление носительства генотипа 460WW гена α -аддуцина I ADD1 G460W может иметь значение в патогенезе артериальной гипертензии при беременности.

Известно, что в регуляции артериального давления участвует ренин-ангиотензин-альдостероновая система. Поэтому обнаружение генетических дефектов в ренин-ангиотензин-альдостероновой системе играет большую роль в развитии артериальной гипертензии. Так, например, большое значение имеет выявление мутации гена ангиотензиногена.

Ген ангиотензиногена расположен в локусе 1q42-q43. В настоящее время большая часть выявленных мутаций этого гена при-

водит к замене аминокислот. Например, выявлены варианты мутаций, связанные с заменами метионина на треонин в 235 кодоне (Met235RThr или M235T) и треонина на метионин в 174 кодоне (Thr174Met или T174M). В результате мутаций возможно выраженное повышение содержания ангиотензина II, что может проявляться клинически выраженной артериальной гипертензией. Ангиотензин II действует через ангиотензиновые рецепторы клеток и оказывает сосудосуживающее влияние. Ангиотензин II – это мощный вазоконстриктор. Благодаря связыванию с ангиотензиновыми рецепторами (AT1 – продукт гена aGtR1; AT2 – продукт гена aGtR2), ангиотензин II вызывает сужение сосудов, что способствует повышению артериального давления [4].

Следовательно, данная генетическая предрасположенность играет большое значение в развитии артериальной гипертензии. Важно отметить, что исследование мутаций гена ангиотензиногена может иметь значение при заболеваниях почек, сопровождающихся артериальной гипертензией, с целью прогнозирования хронической почечной недостаточности.

Следующим маркером является ген ангиотензинпревращающего фермента (АПФ), который локализован в локусе 17q23. Ангиотензинпревращающий фермент кодирует два изоэнзима: соматический ACE, который экспрессируется в эндотелии, эпителии почек и других органов, и тестикулярный – только в семенниках [5, с. 85]. Ангиотензинпревращающий фермент участвует в расщеплении ангиотензин-I до ангиотензина-II, является катализатором этого процесса. А ангиотензин II является вазоконстриктором, тем самым способствует повышению уровня артериального давления. Кроме этого, участвует в поддержании электролитного баланса, влияет на фибринолиз, активацию и агрегацию тромбоцитов, то есть участвует в регуляции системы гемостаза. Функционально наиболее значимым полиморфным вариантом данного гена является инсерционно-делеционный полиморфизм в 16-м интроне (I/D), который обусловлен наличием или отсутствием *alu*-повтора; инсерция *alu*-повтора приводит к пониженной экспрессии гена АПФ [5, с. 85]. Выявление полиморфизма гена АПФ может быть связано с высоким риском развития эссенциальной артериальной гипертензии, инфарктом миокарда, гипертрофическими изменениями левых отделов сердца, а также заболеваниями почек, сопровождающимися артериальной гипертензией.

Также относится к маркерам оценки риска развития артериальной гипертензии ген рецептора 1 типа к ангиотензину II (AGTR1), который локализован на длинном плече 3-й хромосомы. Здесь опять следует заметить, что ангиотензин II является одним из самых мощных вазоконстрикторов. Среди мутаций гена рецептора 1 типа к ангиотензину II наиболее изучена A1166C мутация AGTR1. Замена А на С в локусе 1166 (A1166C) скажется на функциональной активности рецептора и осуществлении эффектов ангиотензина II [6]. Полиморфизм гена рецептора 1 типа к ангиотензину II может приводить не только к изменению регуляции сосудистого тонуса, но и к пролиферации элементов сосудистой стенки.

Еще одним маркером является ген рецептора 2-го типа к ангиотензину II (AGTR2), который локализован в локусе Xq22-q23. Известно, что ген AGTR2 экспрессируется под контролем эстрогенов, контролирует вазодилатирующие функции. Таким образом, эффекты ангиотензина II на сердечно-сосудистую систему, опосредованные рецепторами 2 типа к ангиотензину II, будут противоположны эффектам, опосредованным рецепторами 1 типа. Описано 5 полиморфных вариантов гена AGTR2, но наиболее изученной является мутация G1675A, в результате которой гуанин (G) заменяется на аденин (A) в позиции 1675. Это в свою очередь изменяет характер регуляции экспрессии гена.

Данные маркеры (гены рецептора к ангиотензину II 1 и 2 типа) могут быть использованы при обследовании пациентов не только с эссенциальной, но и с ренальной артериальной гипертензией.

Еще одним важным фактором является эндотелиальная синтаза оксида азота (NOS3). Это фермент клеток эндотелиоцитов и кардиомиоцитов, синтезирующий оксид азота. Фермент кодируется геном NOS3. Синтезируемый эндотелием оксид азота (NO) вызывает расслабление гладкомышечных клеток и вазодилатацию, что обеспечивает регуляцию артериального давления, общего периферического сопротивления сосудов [7, с. 9]. Оксид азота снижает уровень вазоконстрикторов, таких как эндотелины, ангиотензин II, тромбосан A2. Важно заметить, что оксид азота выступает в роли не только вазодилатора, но и антиагреганта. Однако в случае мутации функциональные свойства могут изменяться. Наиболее часто встречаются и более полно изучены мутации T(-786)C и G894T (Glu298Asp). Это маркеры, связанные с изменением продукции оксида азота (NO). Они расположены на хромосоме

7q36. Мутация G894T (Glu298Asp) связана с заменой азотистого основания гуанина (G) на тимин (T) в позиции 894 последовательности ДНК гена NOS3. В результате такого замещения в аминокислотной последовательности белка глутаминовая аминокислота в позиции 298 заменяется на аспарагиновую (Glu298Asp). Мутация T(-786)C связана с заменой азотистого основания тимина (T) на цитозин (C) в регуляторной области последовательности ДНК гена NOS3. Таким образом, обе мутации эндотелиальной синтазы оксида азота приводят к снижению экспрессии генов, спазму кровеносных сосудов, увеличению артериального давления, тем самым повышая риск возникновения артериальной гипертензии. Таким образом, выявление мутаций T(-786)C и G894T (Glu298Asp) как генетических маркеров может быть информативным в определении риска развития инфаркта миокарда, ишемического инсульта.

Следующим маркером является ген альдостеронсинтетазы (CYP11B2), который расположен в области g21 8-й хромосомы. Альдостеронсинтаза катализирует реакции, обеспечивающие синтез альдостерона. Под влиянием альдостерона увеличивается канальцевая реабсорбция натрия и воды, увеличивается объем циркулирующей крови, а следовательно, и уровень артериального давления. Кроме этого, альдостерон усиливает чувствительность к вазоконстрикторам гладких мышц сосудов. Изучены несколько мутаций гена альдостеронсинтетазы. Наиболее важное значение имеет мутация C(-344)T. Проявляется заменой цитозина на тимин в 344-м положении нуклеотидной последовательности [5, с. 86]. Вследствие этого возможно повышение уровня альдостерона. Избыток альдостерона влияет на увеличение продукции коллагена 1 и 3 типов, повышение выработки провоспалительных цитокинов, что ведет к повреждению сосудов, нарушению коронарного кровоснабжения, снижению диастолической функции миокарда, развитию гипертрофии левого желудочка, дилатации полостей сердца и возникновению аритмий [8, с. 73].

При наличии дефектов в генах, отвечающих за процесс обмена гомоцистеина, возможна гипергомоцистеинемия. Гипергомоцистеинемия также ассоциирована с высоким риском артериальной гипертензии и других сердечно-сосудистых заболеваний. Гомоцистеин оказывает атерогенное и тромбоваскулярное действие. Гипергомоцистеинемия приводит к повреждению и активации эндотелиальных клеток, что значительно повышает риск развития

тромбозов [9, с. 90]. Кроме этого, это оказывает влияние и на чувствительность тканей к оксиду азота, который является вазодилататором. Изучено большое количество генетических нарушений, но наиболее известным является мутация С677Т, в котором происходит замена основания цитозина на тимидин в позиции 677. Таким образом, увеличение концентрации гомоцистеина в крови является также фактором риска развития сердечно-сосудистых заболеваний.

Кроме того, к маркерам оценки риска развития артериальной гипертензии относится гуанин нуклеотидсвязывающий белок бета-3 (GNB3). Известно, что в клетках организма присутствуют гуанин связывающие G-белки. G-белки выступают в роли ферментов, которые связывают и гидролизуют гуанозинтрифосфат. G-белок, кодируемый геном GNB3, опосредует передачу сигналов внутрь клеток, контролируя тонус сосудов и клеточную пролиферацию [10, с. 67]. Известно несколько мутаций данного гена, но наиболее известна мутация С825Т. Нарушение передачи сигналов внутрь клеток приводит в результате к сужению сосудов, что существенно повышает риск артериальной гипертензии. Носительство аллели Т полиморфного маркера С825Т гена GNB3 ассоциировано с повышенной массой тела [10, с. 69]. Избыточная масса тела также является фактором риска сердечно-сосудистых заболеваний и фактором риска развития сахарного диабета.

Многие показатели, определяющие уровень артериального давления, находятся под влиянием различных факторов. В ходе комплексного изучения патогенеза заболеваний появились направления по идентификации генов, ответственных за регуляцию артериального давления, обуславливающих наследственную предрасположенность. На фоне наследственной предрасположенности внешние, средовые факторы проявляют себя в большей степени на риск возникновения артериальной гипертензии. Таким образом, артериальная гипертензия имеет мультифакториальную природу, обусловленную полиморфизмом генов различных систем организма: гомоцистеиновой, ренин-ангиотензин-альдостероновой и других. Так с помощью исследования генетических маркеров можно более достоверно оценить риск воз-

никновения артериальной гипертензии, чем при оценке только средовых факторов. С целью своевременной диагностики и для предупреждения осложнений необходимо регулярно контролировать артериальное давление.

Список литературы

1. Сердечно-сосудистые заболевания. [Электронный ресурс]. URL: [https://www.who.int/ru/news-room/factsheets/detail/cardiovascular-diseases-\(cvds\)](https://www.who.int/ru/news-room/factsheets/detail/cardiovascular-diseases-(cvds)) (дата обращения: 18.01.2021).
2. Болезни сердца и сосудов. Руководство Европейского общества кардиологов / под ред. А. Джона Кэмма, Томаса Ф. Люшера, Патрика В. Серруиса; пер. с англ. под ред. Е.В. Шляхто. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2011. 1480 с.
3. Полоников А.В., Ушачев Д.В., Шестаков А.М., Иванов В.П., Солодилова М.А., Вялых Е.К., Кожухов М.А., Колесникова О.Е., Ивакин В.Е., Катаргина Л.Н., Кабанина В.А., Куприянова Я.С., Тевс Д.С. Полиморфизм Gly460Trp гена альфа-аддуцина и предрасположенность к гипертонической болезни. Значение генно-средовых взаимодействий для возникновения заболевания в русской популяции // Кардиология. 2011. № 10. С. 33-39.
4. Rupert J.L., Kidd K.K., Norman L.E. Genetic polymorphisms in the Renin-Angiotensin system in high-altitude and low-altitude Native American population // Ann. Hum. Genet. 2003. Vol. 67, № 1. P. 17-25.
5. Шевченко О.В., Свистунов А.А., Бородулин В.Б., Рута А.В., Бычков Е.Н. Генетические основы патогенеза эссенциальной артериальной гипертензии (обзор) // Саратовский научно-медицинский журнал. 2011. Т. 7. № 1. С. 83-87.
6. Муженя Д.В., Ашканова Т.М., Калакуток К.Б., Бжецов К.З., Тугуз А.Р., Иваненко Т.А., Тлиш Э.Х., Алдонина Л.Д. Ассоциация MET235TNR полиморфизма гена ангиотензиногена (AGT) и A1166C аллели гена рецептора I типа ангиотензиногена-2 (AGT2R1) с сердечно-сосудистыми заболеваниями (ССЗ) у жителей Республики Адыгея // Вестник Адыгейского государственного университета. Серия 4: Естественно-математические и технические науки. 2010. № 3. С. 85-94.
7. Курданова М.Х., Бесланев И.А., Батырбекова Л.М., Прокопец Е.Н., Эльбаева Р.Н., Курданов Х.А. Оксид азота и ремоделирование миокарда у больных артериальной гипертензией в условиях высокогорья // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2015. Т. 14. № 5. С. 8-12.
8. Михина М.С., Платонова Н.М., Молашенко Н.В., Трошина Е.А. Диагностика и лечение первичного гиперальдостеронизма // Лечение и профилактика. 2015. № 2(14). С. 72-78.
9. Полушин А.Ю., Одинак М.М., Янишевский С.Н., Голохвастов С.Ю., Цыган Н.В. Гипергомоцистеинемия – предиктор тяжести инсульта на фоне обширности повреждения мозгового вещества // Вестник Российской военно-медицинской академии. 2013. № 4 (44). С. 89-94.
10. Арутюнян Л.В., Дроботя Н.В., Пироженко А.А., Торосян С.С., Калтыкова В.В. Особенности течения артериальной гипертензии, связанные с распределением аллелей и генотипов полиморфного маркера С825Т гена GNB3 среди больных, проживающих в Ростовской области // Вестник Национального медико-хирургического центра им. Н.И. Пирогова. 2017. Т. 12. № 1. С. 66-69.