

**МОЛЕКУЛЯРНО-
ГЕНЕТИЧЕСКИЕ
АСПЕКТЫ
ЭССЕНЦИАЛЬНОЙ
ГИПЕРТЕНЗИИ**

616.12
M 450

Елисеева М.Р., Хамидуллаева Г.А.,
Срождинова Н.З., Абдуллаева Г.Ж.,
Курбанова Д.Р., Каримова Б.Ш.,
Кеворков А.Г., Нагай А.В., Абдуллаев А.А.

Молекулярно-генетические аспекты эссенциальной гипертензии

Sam DTI
axborot-resurs markazi
10684.

ТАШКЕНТ
ГЛАВНАЯ РЕДАКЦИЯ
ИЗДАТЕЛЬСКО-ПОЛИГРАФИЧЕСКОЙ
АКЦИОНЕРНОЙ КОМПАНИИ «ШАРК»
2009

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ:

Елисеева Мариэтта Рафаэлевна, д.м.н., профессор, заведующая лабораторией артериальной гипертензии Республиканского специализированного центра кардиологии (РСЦК) МЗ РУз
E-mail: mari.5858@mail.ru

Хамидуллаева Гульноз Абдусаттаровна,
к.м.н., с.н.с. лаборатории АГ РСЦК. E-mail: gulnoz.966@mail.ru

Срождинова Нигора Зайнутдиновна,
к.м.н., н.с. лаборатории АГ РСЦК. E-mail: nigora_s@bcc.com.uz

Абдуллаева Гузаль Жалалиддиновна,
к.м.н., н.с. лаборатории АГ РСЦК. E-mail: guzal@pochta.ru

Курбанова Дилором Равшанбековна,
к.м.н., н.с. лаборатории АГ РСЦК

Каримова Барно Шавкатовна,
к.м.н., н.с. лаборатории АГ РСЦК. E-mail: k_barno@mail.ru

Кеворков Амаяк Георгиевич,
м.н.с. лаборатории АГ РСЦК. E-mail: amayak_kevorgov@mail.ru

Нагай Александр Виссарионович,
м.н.с. лаборатории АГ РСЦК. E-mail: alexan1984@mail.ru

Абдуллаев Алишер Абдумавлонович,
к.б.н., н.с. лаборатории биотехнологий растений ИГиЭБР АН РУз
E-mail: Abdullaev_alisher@yahoo.com

Рецензенты:

- Аляви А.Л.** — д.м.н., профессор, директор НИИ Терапии и Медицинской реабилитации МЗ РУз
- Абдукаримов А.А.** — академик АН РУз, директор ИГиЭБР АН РУз
- Кобалава Ж.Д.** — д.м.н., профессор, заведующая кафедрой пропедевтики внутренних болезней Российского Университета Дружбы Народов

Монография издается при содействии фармацевтических компаний «Solvay Pharma» и «Berlin-Chemie», а также «International Medical Research and Development Corporation».

ISBN 978-9943-00-380-4

© Главная редакция ИПАК «Шарк», 2009.

Содержание

Краткий справочник генетических терминов.....	5
Введение.....	8
Глава 1. Мультифакториальная природа патогенеза эссенциальной гипертензии.....	11
Глава 2. Геном человека и генетическая кардиология: современное состояние проблемы.....	24
Глава 3. Генетический полиморфизм, гены предрасположенности и продукты их экспрессии в патогенезе эссенциальной гипертензии	39
3.1. Гены РААС и β_2 -рецептора брадикинина.....	43
3.2. Гены β -адренорецепторов симпатoadреналовой системы...	59
3.3. Ген эндотелиальной NO-синтазы.....	65
3.4. Гены G-белка и α -аддуцина	68
Глава 4. Генетический полиморфизм митохондриальной ДНК и эссенциальная гипертензия.....	95
Глава 5. Молекулярно-генетические методы исследования.....	105
Глава 6. Генетические механизмы сердечно-сосудистого ремоделирования при эссенциальной гипертензии.....	131
6.1. Генетические детерминанты гипертрофии левого желудочка.....	131
6.2. Генетические детерминанты дисфункции эндотелия.....	139
Глава 7. Особенности распределения полиморфных маркеров генов-кандидатов эссенциальной гипертензии у лиц узбекской национальности.....	157
Глава 8. Генетические маркеры ремоделирования левого желудочка и сосудов у больных эссенциальной гипертензией узбекской национальности.....	176
Глава 9. Фармакогенетические аспекты эссенциальной гипертензии.....	217
9.1. Фармакогенетика диуретиков.....	218
9.2. Фармакогенетика ингибиторов АПФ	221
9.3. Фармакогенетика блокаторов АТ1-рецепторов.....	229
9.4. Фармакогенетика бета-адреноблокаторов.....	239
9.5. Фармакогенетика антагонистов кальция.....	251
9.6. Фармакогеномика — ключ к персонализированной медицине.....	253
Заключение.....	269

От авторов

Выражаем искреннюю благодарность директору Республиканского специализированного центра кардиологии МЗ РУз, профессору Курбанову Равшанбеку Давлятовичу за неоценимый вклад в создание лаборатории артериальной гипертензии и молекулярно-генетических исследований, за постоянную поддержку при выполнении наших исследований.

Мы искренне благодарим за постоянные научные дискуссии, критические оценки и всестороннюю практическую помощь директора Института Генетики и Экспериментальной Биологии Растений АН РУз, академика Абдукаримова Абдусаттара Абдукаримовича, заведующего лабораторией функциональной геномики человека, профессора Мухамедова Рустама Султановича, а также сотрудников лабораторий биотехнологии растений и функциональной геномики человека Института Генетики и ЭБР АН РУз.

Мы искренне признательны сотрудникам биохимической лаборатории, лаборатории функциональных исследований Республиканского специализированного центра кардиологии МЗ РУз за внесенный вклад в процессе выполнения научных проектов (П-14.3.15; А-9-138; Ф5СС-056), в рамках которых проводились исследования.

Особую благодарность выражаем фармацевтическим компаниям «Solvay Pharma» (Германия) и «Berlin-Chemie» (Германия) за оказанную информационную поддержку и материальную помощь в проведении наших исследований.

Краткий справочник генетических терминов

Аллель — одна из двух (или нескольких) альтернативных структурных форм состояний гена, каждая из которых характеризуется уникальной последовательностью нуклеотидов.

Гамета — половая клетка.

Гаплоидный набор хромосом — набор хромосом в гаметах, который равен половине диплоидного набора соматических клеток.

Гаплотип — сочетание аллелей одного локуса, расположенных на одной хромосоме.

Ген (от *греч.* *genos* — происхождение) — элементарная единица наследственности, наименьший неделимый элемент наследственного материала, который может быть передан от родителей потомству как целое, который определяет признаки, свойства или физиологическую функцию организма. На молекулярном уровне — это участок молекулы ДНК, кодирующий первичную структуру белков и РНК.

Генотип — сочетание аллелей нескольких локусов, расположенных на разных хромосомах; совокупность всех наследственных свойств организма.

Ген-кандидат — структурный ген в геноме человека, мутация которого предположительно является причиной конкретного наследственного заболевания.

Генетика — наука, изучающая механизмы и закономерности наследственности и изменчивости организма. Основы генетики заложены Г. Менделем, открывшим законы наследственности.

Генетический код — свойственная живым организмам единая система записи наследственной информации в молекулах нуклеиновых кислот в виде последовательности нуклеотидов. Каждый нуклеотид обозначается заглавной буквой, с которой начинается название азотистого основания, входящего в его состав: А (A) — аденин, Г (G) — гуанин, Ц (C) — цитозин, Т (T) — тимин (в ДНК) или У (U) — урацил (в мРНК). Реализация генетического кода в клетке происходит в два этапа: транскрипция (синтез мРНК) и трансляция (синтез белка).

Геном — ДНК, содержащаяся в гаплоидном наборе хромосом клетки определенного вида организма. В расширенном виде под геномом понимается вся наследственная система клетки.

Дезоксирибонуклеиновая кислота (ДНК) — высокополимерное природное соединение, содержащееся в ядрах клеток всех живых организмов, носитель генетической информации. Отдельные участки ДНК соответствуют определенным генам. ДНК точно воспроизводится при делении клеток, что обеспечивает в ряду поколений клеток и организмов передачу наследственных признаков и специфических форм обмена веществ.

Интрон — некодирующая область, расположенная внутри гена. Интрон вырезается (удаляется) в процессе превращения первичной РНК в зрелую мРНК.

Кодон — дискретная единица генетического кода, состоящая из трех последовательно расположенных нуклеотидов в молекуле ДНК или РНК. Из 64 кодонов 61 кодирует определенные аминокислоты, а 3 стоп-кодона определяют окончание синтеза полипептидной цепи. Последовательность кодонов в гене определяет последовательность аминокислот в полипептидной цепи белка, кодируемого этим геном.

Локус — участок хромосомы, в котором содержится определенная нуклеотидная последовательность.

Мутация — наследственное изменение генома; основа наследственной изменчивости в живой природе.

Рестриктаза — бактериальный фермент, расщепляющий ДНК в строго определенных по последовательности нуклеотидов участках.

Рибонуклеиновые кислоты — тип нуклеиновых кислот; высокомолекулярные органические соединения, состоящие из 4-х нуклеотидов (аденин, гуанин, цитозин, урацил) и сахара рибозы. В клетках всех организмов РНК участвует в реализации генетической информации.

Различают 3 основных вида РНК:

— мРНК — матричные или информационные;

— тРНК — транспортные;

— рРНК — рибосомные РНК.

Секвенирование — определение нуклеотидной последовательности молекулы нуклеиновой кислоты.

Структурный ген — ген, кодирующий синтез полипептидной цепи (белка).

Транскрипция — биосинтез РНК на матрице ДНК, осуществляющийся в клетках организма ферментами, называемыми РНК-полимеразами. Транскрипция — первый этап реализации генетического кода, в ходе которого последова-

тельность нуклеотидов ДНК переписывается в нуклеотидную последовательность РНК.

Трансляция — биосинтез полипептидных цепей белков, идущий в клетках путем считывания генетической информации, записанной в виде последовательности нуклеотидов в молекулах матричных РНК. Трансляция — второй этап реализации генетического кода.

Фенотип — совокупность всех внутренних и внешних свойств особи, сформировавшихся на базе генотипа в процессе ее индивидуального развития (онтогенеза).

Хромосома — структура, расположенная в клеточном ядре, состоящая из ДНК, гистонов и негистоновых белков и способная к самовоспроизведению с сохранением структурно-функциональной индивидуальности.

Экзоны — фрагменты генов, кодирующие белки.

Экспрессия — работа, функционирование гена.

Введение

В последние годы в области медицины сформировалось новое направление — генетическая кардиология, интегрирующая концепции и технологии молекулярной генетики для познания этиологии и патогенеза клинического полиморфизма сердечно-сосудистых заболеваний человека.

Артериальная гипертензия (АГ) на протяжении многих лет остается основной причиной высокой сердечно-сосудистой заболеваемости (ССЗ) и смертности во всем мире. У пациентов с АГ общая смертность в 2–5 раз, а смертность от ССЗ в 2–3 раза выше, чем у людей, не страдающих АГ (Yusuf S., Reddy S., 2001).

Метаанализ многочисленных исследований в области АГ показал, что повышение АД на каждые 6 мм рт.ст. увеличивает риск развития инсульта на 40%, инфаркта миокарда (ИМ) на 20% (Mac Mahon S., Peto R., 1990). По последним данным, 972 млн человек, т.е. 26,4% взрослого населения мира, страдает АГ, из них 26,6% составляют мужчины и 26,1% — женщины. При этом 333 млн человек приходится на долю экономически развитых стран и 639 млн — развивающихся стран. Самая высокая распространенность АГ отмечена в Восточной Европе и Латинской Америке. К 2025 году ожидается увеличение числа лиц, страдающих АГ, до 1,56 млн — т.е. 29% взрослого населения мира (Kearney A.M., Whelton M., 2005).

В настоящее время не оспаривается роль генетических факторов в развитии эссенциальной гипертензии (ЭГ). Регуляция АД осуществляется сложной комбинацией процессов, влияющих на сердечный выброс и периферическое сосудистое сопротивление. Многие физиологические системы вносят свой вклад в формирование уровня АД. В этой связи уместно заключить, что многочисленные гены потенциально влияют на индивидуальные различия в АД. Сложность регуляции АД с вовлечением различных прессорных и депрессорных систем предполагает существенную генетическую гетерогенность АГ. Исследования последнего десятилетия сформировали новые представления о развитии и прогрессировании ЭГ. Потребовалось проведение кропотливых и масштабных работ, чтобы доказать, что ЭГ, в отличие от вторичной АГ, представляет собой мультифакториальное генетически детерминированное заболевание, при котором по наследству передается не болезнь в полном ее проявлении, а

предрасположенность к болезни. Особенность патогенеза ЭГ заключается в том, что несомненная роль неблагоприятных факторов среды, включая известные факторы риска, реализуется в связи с генотипическими особенностями индивида.

Согласно современным знаниям, ЭГ представляет собой неменделевски наследуемое, возрастзависимое заболевание, представляющее собой сложный комплекс нейрогуморальных, гемодинамических и метаболических факторов, взаимоотношения которых тесно переплетены и при этом трансформируются во времени при участии большого числа генов предрасположенности, иначе называемых генами-кандидатами ЭГ.

ЭГ носит полигенный характер, с включением множества генов-кандидатов ЭГ. Полигены или гены-кандидаты относятся к полиморфным генам, аллели их широко распространены в популяции, встречаются и у здоровых лиц, но чаще у больных, что позволяет отнести их к генам подверженности мультифакториальным заболеваниям, к которым относится ЭГ (Пузырев К.В., 1999). Гены-кандидаты экспрессируют ферменты, гормоны, рецепторы, структурные и транспортные белки, которые прямо или косвенно участвуют в развитии ЭГ, поражении органов-мишеней при ЭГ. В патогенезе ЭГ обсуждается, прежде всего, роль генов, кодирующих компоненты основных нейрогуморальных систем, ответственных за развитие и прогрессирование заболевания.

Сегодня известно более 150 генов-кандидатов ЭГ, наиболее изученными из них являются гены компонентов ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, симпато-адреналовой системы, системы эндотелия, а также α -аддуцина, G-протеина, ионных каналов.

Гены предрасположенности к заболеванию — объект исследования многих научных лабораторий, они явились объектом и наших исследований. Именно генетическому полиморфизму генов предрасположенности к ЭГ посвящена эта книга.

Строго говоря, геном человека высококонсервативен, значительная часть генома мономорфна. Это жизненно необходимо, так как определяет сохранность вида, поэтому любая мутация в этой части генома отмечается естественным отбором. Однако весьма интересна переменная часть генома, определяющая индивидуальность. Эта изменчивость, называемая генетическим полиморфизмом, связана с процессами

адаптации, приспособления к определенным условиям среды. Оказалось, что число альтернативных состояний полиморфных генов огромно. По мнению академика Ю.П. Алтухова (2003), число произвольных комбинаций генотипов полиморфных генов человека превышает число атомов в Солнечной системе! Ситуация с ЭГ несколько скромнее, но, принимая во внимание полигению, генетическую гетерогенность, наличие межгенных взаимодействий с внешней средой, лежащих в основе развития заболевания, нельзя не согласиться с тезисом К. Lindpaintner (1995): «Даже самый большой оптимист вынужден будет признать, что исследование генетической детерминации первичной артериальной гипертензии в клинике — это устрашающая по своей сложности задача». Авторы настоящей книги, очевидно, являясь носителями гена «novelty seeking» (гена поиска новизны), рискнули встать на путь бесконечного познания с надеждой быть полезными в своих научных изысканиях в борьбе с величайшей пандемией современности — эссенциальной гипертензией.

Глава 1. Мультифакториальная природа патогенеза эссенциальной гипертензии

Эссенциальная гипертензия (ЭГ) или гипертоническая болезнь (термин, используемый в отечественной литературе) — хроническое заболевание, основным проявлением которого является не связанная с первично-органной патологией АГ, характеризующаяся высоким риском сердечно-сосудистых осложнений.

История изучения АГ в классическом понимании начинается с 1827 года, когда английский врач Ричард Брайт в своем знаменитом докладе о медицинской казуистике обратил внимание на развитие гипертрофии левого желудочка (ГЛЖ) сердца при нефрите. Через год французский врач и физик Жан Луи Мари Пуазейль впервые измерил кровяное давление с помощью ртутного манометра, и понятие «артериальное давление» (АД) стало входить в клиническую практику. Однако широкое клиническое внедрение измерения АД началось 100 лет назад, когда Н.С. Коротков в 1905 году открыл аускультативный метод измерения АД. Безусловно, огромный, основополагающий вклад в развитие знаний об АГ принадлежит российской школе терапевтов-кардиологов. Георгий Федорович Ланг более 40 лет посвятил изучению гипертонии, ему принадлежит честь создания учения о гипертонической болезни (ГБ). Именно Г.Ф. Ланг предложил в 1948 году термин «Гипертоническая болезнь», определив ГБ как самостоятельную нозологическую форму, как хроническое заболевание, основным проявлением которого является АГ, не связанная с первично-органной патологией [1].

Несмотря на столь богатую историю исследования, этиология ЭГ остается неизвестной, однако в настоящее время хорошо изучены некоторые неблагоприятные факторы («факторы риска»), предрасполагающие к развитию заболевания. В этой связи ЭГ представляет собой мультифакторное, наследственно обусловленное заболевание. Наряду с внешними (средовыми) факторами, к которым относятся особенности диеты с повышенным содержанием соли и животных жиров, избыточный вес, малоподвижный образ жизни, алкоголь, курение, психоэмоциональный стресс, велико значение

генетической детерминанты. Согласно результатам многочисленных исследований стало очевидным, что включение факторов среды реализуется в связи с генотипическими особенностями индивида. В настоящее время определено несколько десятков генов-кандидатов ЭГ, среди которых первостепенное значение принадлежит генам, кодирующим компоненты ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС), симпатоадреналовой системы (САС), ионных каналов и насосов клетки, эндотелия.

В основе развития АГ лежит дисбаланс вазопрессорных и вазодилатирующих систем (повышение активности первых и/или снижение активности последних). Как известно, в соответствии с законами гидравлики, уровень АД определяется двумя физиологическими параметрами: сердечным выбросом (СВ) и общим периферическим сосудистым сопротивлением (ОПСС), при этом уровень АД прямо пропорционален СВ и ОПСС.

СВ — количество крови (ударный объем — УО), выбрасываемое левым желудочком (ЛЖ) в системное русло за одну минуту:

$$СВ = УО \cdot ЧСС \text{ (л/мин)}$$

При этом ЧСС регулируется активностью симпатического и парасимпатического отделов вегетативной нервной системы. Увеличение ЧСС происходит при стимуляции симпатического отдела через бета-адренорецепторы, уменьшение — при стимуляции парасимпатического отдела через М2 (мускариновые)-холинорецепторы.

ОПСС — сопротивление сосудистого русла, преодолеваемое сердцем при выполнении насосной функции.

Регуляция АД, его относительная стабильность обеспечиваются непрерывным балансированием показателей СВ и ОПСС: при повышении СВ включение компенсаторных механизмов способствует снижению ОПСС и наоборот. Дисбаланс указанных параметров и нарушение их адекватного контроля способствует развитию АГ.

В целом развитие ЭГ определяется дисрегуляторными изменениями в функционировании нервной системы, ряда гуморальных систем, включая сосудистый эндотелий, функционирование которых генетически детерминировано.

Роль нервной системы

Впервые нейрогенная теория ГБ была выдвинута Г.Ф. Лангом в 1948 году [1] и в последующем развита в трудах А.Л. Мясникова и его школы. Основное ее положение сводится к признанию ведущей роли нарушений («невроз») высших корковых и гипоталамических центров регуляции вегетативных функций и АД. В качестве этиологических факторов в этой связи выдвигается роль психоэмоциональных воздействий. Нейрогенная теория ГБ внесла основной вклад в выделение ГБ в самостоятельную форму заболевания.

Система нервной регуляции сердечно-сосудистой системы (ССС) имеет три звена: пути афферентации, центры вазомоторных реакций и представительства ССС в коре больших полушарий, эфферентные пути управления (важнейшим из которых является симпатическая нервная система).

Афферентное звено представлено баро- или прессорецепцией, которая регистрирует степень растяжения сосудистой стенки каротидного синуса и дуги аорты. Барорецепция обеспечивает немедленную регуляцию АД, амортизируя его перепады. Повышение АД приводит к стимуляции барорецепторов с последующим торможением центральных симпатических импульсов из сосудодвигательного центра. Следует отметить, что наряду с барорецепторами кратковременное «адаптивное» управление АД обеспечивают и хеморецепторы, реагирующие на изменение парциального давления O_2 и CO_2 .

«Высшая» регуляция кровообращения с учетом поведенческих и психоэмоциональных реакций осуществляется на уровне лимбических структур коры и коркового представительства ССС в передней половине полушария головного мозга. Сердечно-сосудистые центры продолговатого мозга формируют оборонительные и предстартовые реакции, быстрый подъем АД.

Основным повседневным регулятором АД является бульбарный центр, обеспечивающий прессорные и депрессорные реакции. Стимуляция заднего ядра гипоталамуса приводит к систолической гипертензии за счет увеличения СВ; раздражение центрального ядра вызывает диастолическую гипертензию сопротивления; раздражение вентро-медиального ядра сопровождается одновременным ростом СВ и ОПСС (Шхвацабая И.К., 1974, 1976).

Гипоталамус является высшим центром вегетативной

(автономной) нервной системы. В целом следует отметить, что при ГБ отмечается увеличение симпатического тонуса и снижение парасимпатического тонуса, характеризующие состояние вегетативного дисбаланса, что рассматривается в качестве одного из ключевых механизмов формирования и становления стабильной гипертензии. Эффекты гипертонуса симпатического отдела НС реализуются с помощью нейротрансмиттеров через специальные рецепторы. К нейротрансмиттерам вегетативной НС относятся адреналин, норадреналин, ацетилхолин, дофамин, выделяемые из нервных окончаний в симпатическую щель.

Специализированные α - и β -рецепторы для катехоламинов были обнаружены R.P. Ahlquist в 1948 году [2]. В настоящее время выделяют α_1 -, α_2 -, β_1 -, β_2 -адренорецепторы. Адреналин является наиболее мощным агонистом β_1 -адренорецепторов сердца и в меньшей степени β_2 -адренорецепторов сосудов, а также α_1 - и α_2 -адренорецепторов сосудов. Эффекты адреналина способствуют увеличению ЧСС без существенного влияния на уровень АД. Норадреналин в основном стимулирует α_1 - и α_2 -адренорецепторы сосудов, в меньшей степени, β_1 -адренорецепторы сердца, способствуя повышению АД без существенного изменения ЧСС.

Важным свойством нейротрансмиттеров симпатической НС является стимуляция секреции ренина и, следовательно, повышение образования ангиотензина II (АII) — основного эффектора ренин-ангиотензин-альдостероновой системы.

Последствия вегетативного дисбаланса связаны с развитием ряда метаболических (дислипидемия, инсулинорезистентность), трофических (ремоделирование сердца и сосудов), гемодинамических (тахикардия, ишемия), тромботических (активация тромбоцитов, высокое гематокритное число, повышение вязкости крови с риском тромбообразования) эффектов.

Роль нейрогуморальных систем и сосудистого эндотелия

В развитии и прогрессировании АГ ведущее значение принадлежит изменению активности РААС и калликреин-кининовой системы (ККС). Как известно, повышенная активность РААС в кровяном русле и тканях играет важную роль в патогенезе АГ [3].

В процессе эволюции определилась основная роль РААС,

заключающаяся в регуляции АД и водно-электролитного баланса. РААС представляет собой сложную ферментативно-гормональную систему, основными компонентами которой являются ренин, ангиотензиноген, ангиотензин I (AI), ангиотензин-превращающий фермент (АПФ), ангиотензин II (AII), специфические рецепторы для ангиотензинов (ATR). К настоящему времени идентифицированы четыре различных типа ATR: AT1R, AT2R, AT3R, AT4R. Все основные сердечно-сосудистые эффекты AII опосредуются AT1R.

Доказано существование циркулирующей и тканевых (локальных) РААС, компоненты которых могут синтезироваться в сердце, головном мозге, надпочечниках, почках, слюнных и половых железах, тонком кишечнике и других органах и тканях. Получены физиологические и биохимические доказательства принципиальных различий в функционировании циркулирующей и тканевых РААС. Очевидно, тканевые РААС выполняют пара-, ауто-, интракринные функции. Примером тканевой системы РААС является ауторегуляция почечного кровообращения, наличие локальной РААС в правом предсердии можно трактовать как монитор центрального венозного давления.

Безусловно, главным эффекторным пептидом РААС является AII, наделенный широким спектром биологической активности: наряду с прямой вазоконстрикцией артериол, это и митогенные эффекты (стимуляция клеточной пролиферации и гиперплазии, сопровождающаяся утолщением гладкомышечного слоя сосудов и уменьшением их просвета, гипертрофией миокарда), присущие в большей степени тканевым AII, инициирующим процессы ремоделирования сосудов и миокарда, индукция окислительного стресса в сосудистой стенке с усилением процессов пероксидации липидов, индукция повышенной адгезивности эндотелия и активации тромбоцитарного гемостаза, стимуляция секреции альдостерона, норадреналина, антидиуретического гормона, эндотелина-1, почечные эффекты и многое другое.

Ключевая роль в образовании AII принадлежит АПФ (цинксодержащая металлопротеиназа), впрочем, в настоящее время достаточно хорошо изучены и альтернативные, АПФ-независимые пути образования AII (под действием сериновых протеиназ, тканевого активатора плазминогена, эластазы, катепсина G и др.). Уникальность АПФ заключается в том, что этот фермент, как с биохимической, так и с физиологической

точки зрения, является связующим звеном, регулятором двух гуморальных систем — РААС и ККС (рис. 1.1). То, что функционирование РААС и ККС, систем противоположно направленного действия, регулируется одним ферментом, было показано исследователями лаборатории академика В. Ореховича [4], открывшими в 1963 году этот протеолитический фермент — карбоксикатепсин, именуемый сегодня АПФ. Основная масса АПФ находится в мембранно-связанном состоянии, он является интегральным белком плазматической мембраны разных клеток: эндотелиальных, специализированных эпителиальных, нервных, клеток мононуклеарного ряда. Растворимые формы АПФ присутствуют практически во всех биологических жидкостях.

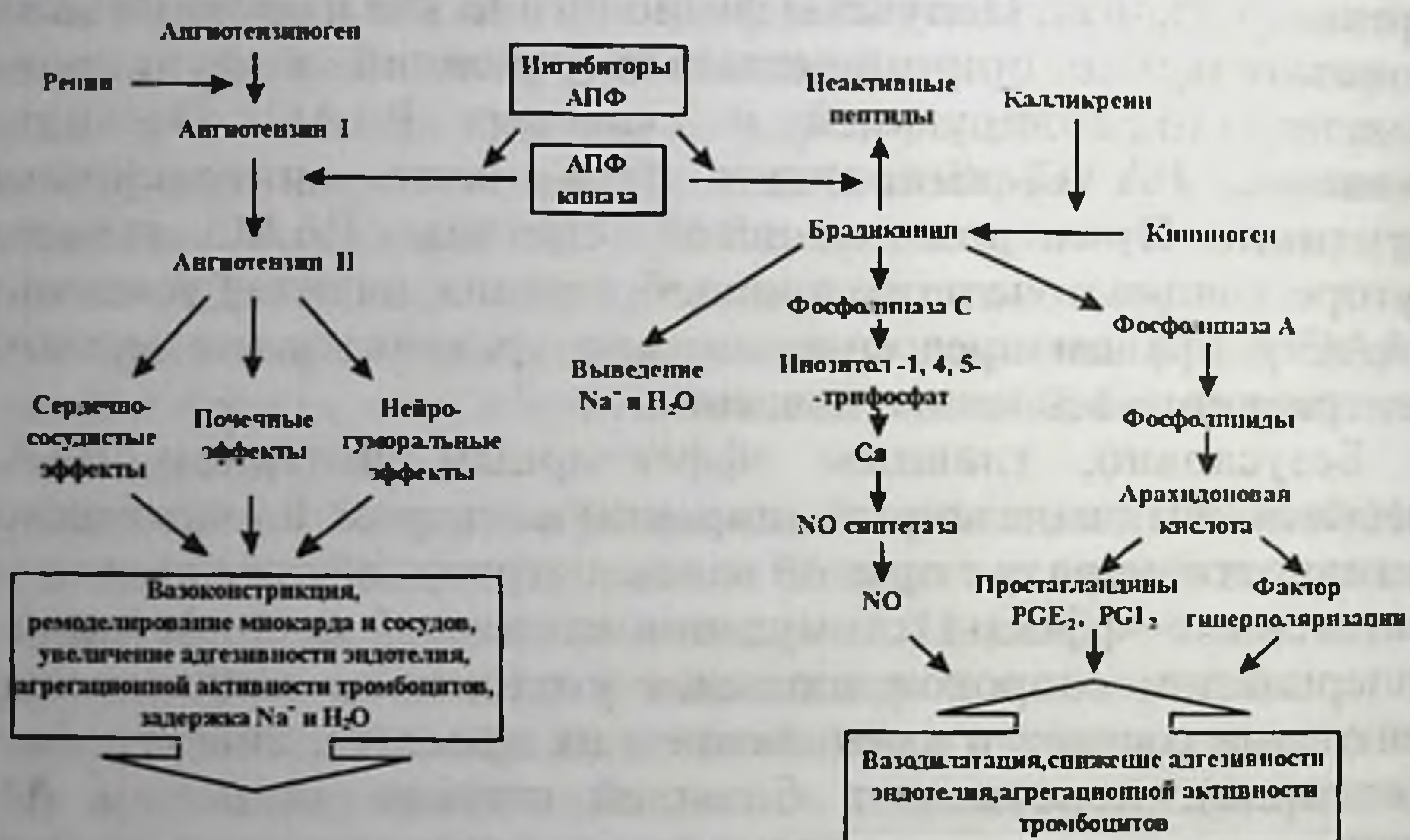


Рис. 1.1. Регуляция РААС и ККС

В этой связи необходимо отметить, что вазодилатирующие пептиды ККС, прежде всего брадикинин, играют не менее важную роль в процессах регуляции сосудистого тонуса и АД. Локализуясь на поверхности эндотелиоцитов, АПФ способствует не только образованию АII, но и катализирует деградацию брадикинина до неактивных пептидов, в этой ситуации фермент именуется кининазой II (киназой II). Регуляторные эффекты ККС в первую очередь обеспечивают эндотелийзависимые вазомоторные реакции. Со способностью АПФ ускорять деградацию брадикинина непосредственно сопряжен механизм развития эндотелиальной дисфункции.

Отсутствие адекватной стимуляции брадикининовых В2-рецепторов эндотелиоцитов в условиях дефицита брадикинина приводит к снижению синтеза NO и других эндотелийзависимых вазодилатирующих факторов. Развитие дисбаланса NO/AII с уменьшением уровня NO и повышением уровня AII лежит в основе развития целого ряда патоморфологических последствий: ремоделирование сердечно-сосудистой системы, воспаление, атеросклероз, тромбоз.

Локализация основной части АПФ на сосудистом эндотелии объясняет развитие его дисфункции в условиях гиперактивации РААС, при этом активация тканевой РААС является неременным атрибутом эндотелиальной дисфункции.

В ряду важнейших составляющих нейрогуморальной регуляции кровообращения в настоящее время рассматривается система натрийуретических пептидов (НП). По своей физиологической роли эта система во многом противоположна РААС. Семейство НП, имеющих сходную химическую структуру и физиологические эффекты, представлено тремя гормонами: предсердным (ПНП), мозговым (МНП) и Ц-концевым (ЦНП). ПНП синтезируется преимущественно в миокарде предсердий, МНП — в кардиомиоцитах желудочков, ЦНП — в основном в эндотелии сосудов.

Физиологические эффекты НП противоположны эффектам активации РААС:

- Усиление образования NO и PGI₂, вазодилатация и блокада пролиферации ГМК сосудов, антиремоделирующее действие
- Экскреция натрия, усиление диуреза
- Подавление активности РААС (блокада синтеза альдостерона)
- Снижение активности симпатoadреналовой системы (блокада синтеза норадреналина).

В начале 90-х годов был определен фермент, ответственный за деградацию НП, получивший название нейроэндопептидаза (НЭП), а во второй половине 90-х годов было установлено, что НЭП (так же, как и ангиотензин-превращающий фермент — АПФ) относится к классу цинксодержащих металлопротеаз.

Активность рассматриваемых нейрогуморальных систем тесно связана с функционированием сосудистого эндотелия, представляющего собой уникальную биохимическую лабораторию, высокоорганизованную регуляторную систему, контролирующую и обеспечивающую гомеостаз и, прежде всего,

работу системы кровообращения. В последние 10–15 лет была сформулирована концепция существования локальных механизмов регуляции периферического кровообращения, связанная с функцией эндотелия [5, 6].

Реализация этих сложных функций возможна благодаря огромному биохимическому потенциалу эндотелия. Прежде всего, эндотелиальные клетки высвобождают целый ряд вазоактивных веществ. Первым был открыт вазоактивный тканевый гормон эндотелия — простагландин (простагландин I₂ – PGI₂), являющийся одним из конечных продуктов метаболизма арахидоновой кислоты. Простагландин активирует аденилатциклазу, в результате чего увеличивается содержание циклического АМФ, что вызывает релаксацию сосудов и тормозит агрегацию тромбоцитов.

Эндотелийзависимый фактор гиперполяризации (endothelium-derived hyperpolarising factor — EDHF) вызывает вазодилатацию при блокировании других известных вазодилатирующих субстанций (простагландин, NO).

Безусловно, среди всех факторов эндотелия центральное место отводится продукции оксида азота — NO. Изучение феномена образования NO в эндотелиоцитах человека стало логическим завершением поиска так называемого фактора EDRF (endothelium-derived relaxing factor), описанного в 1980 г. R. Furchgott и J. Zawadzki, который выделялся эндотелием и оказывал релаксирующее действие на гладкомышечные клетки. Оказалось, что данный фактор идентичен NO, образуемому эндотелиоцитами [7, 8].

В этой связи следует отметить, что Нобелевская премия по физиологии и медицине за 1998 г. была присуждена трем американским исследователям: Фереду Мьюред, Роберту Фёрчготт, Луису Игнарро — за установление роли NO в функционировании сердечно-сосудистой системы.

Несколько ранее в работах Moncada S. и Higgs A. [9] был идентифицирован предшественник синтеза NO — L-аргинин и окончательно выяснен путь окисления L-аргинина: *L-аргинин* → *гидроксил-L-аргинин* → *цитруллин* + NO. Ключевым этапом в синтезе L-аргинина является окисление его гуанидиновой аминогруппы. Развитие этого процесса катализируется ферментом NO-синтетаза (синтаза), рис. 1.2.

Регуляция продукции NO



Рис. 1.2

В семейство NO-синтетаз входят три изоформы NO-синтетаз: «конституциональные» — NO-синтетаза I типа (NOSI) (нейрональная) и NO-синтетаза III типа (NOSIII) (эндотелиальная), в отличие от них «индуцибельная» NO-синтетаза II типа (NOSII) (макрофагальная), экспрессируется в основном в МФ и клетках сосудистой стенки только при патологических процессах (например, при воспалении). Деление на «индуцибельный» и «конституциональный» типы NOS условно, т.к. экспрессия всех типов подвергается регуляции. NOS III, как выяснилось, наряду с эндотелием экспрессируется и в других клетках: кардиомиоцитах, клетках-пейсмейкерах сердца, тромбоцитах, эпителии легких и почек.

Мощным стимулятором высвобождения NO в эндотелиоцитах, а также других эндотелийзависимых вазодилатирующих факторов (простациклина, эндотелиального фактора гиперполяризации) является брадикинин. Брадикинин, стимулируя B2-кининовые рецепторы (рис. 1) с G-белком, способствует активации фосфолипазы C и A2, протеинкиназы C, тем самым увеличивая содержания кальция в цитозоле и кальмодулина. Следует отметить, что именно от концентрации внутриклеточного Ca^{2+} и кальмодулина зависит выраженность активации NOSIII, катализирующего образование NO из L-аргинина.

Образующийся таким образом в эндотелиоцитах NO, проникая в гладкомышечные клетки (ГМК), стимулирует растворимую гуанилатциклазу, способствуя образованию циклического гуанозин-3,5-монофосфата (цГМФ), вызывающего дилатацию. Кроме вазодилатирующего эффекта, NO тормозит адгезию тромбоцитов, моноцитов и лейкоцитов к эндотелию (проявляя синергизм с простаглицлином) и пролиферацию ГМК.

Описаны еще два фактора, выделяемые эндотелием, вызывающие расслабление гладкой мускулатуры сосудов. В частности, С-натрий-уретический пептид участвует в локальной регуляции сосудистого тонуса — вызывает релаксацию сосудов, а также угнетает пролиферацию ГМК. Менее изучен вазоактивный пептид — адреномедулин, секретлируемый эндотелием, наряду с надпочечниками и ядрами гипоталамуса. Адреномедулин оказывает непосредственно вазодилатирующий эффект на ГМК за счет увеличения продукции цАМФ в результате активации аденилатциклазы.

Снижение эндотелийзависимой вазодилатации (ЭЗВД) в результате, прежде всего, снижения биологической доступности NO (в силу редукции образования, повышенного разрушения и т.д.) — один из ведущих факторов становления АГ.

С позиций регуляции противоположных начал следует заметить, что эндотелий синтезирует мощный вазоконстриктор — эндотелин.

Дисбаланс факторов вазодилатации и вазоконстрикции, а также других противоположных эффекторов эндотелия составляет сущность дисфункции эндотелия.

В настоящее время сформировалось представление о дисфункции эндотелия (ДЭ), расцениваемое как «состояние нарушенной эндотелийзависимой вазодилатации и повышенной адгезивности эндотелиальной выстилки» [10]. Как было отмечено ранее, важным атрибутом ДЭ является гиперактивность РААС. Локализация основной части АПФ на сосудистом эндотелии объясняет развитие его дисфункции в условиях гиперактивации РААС. Именно со способностью АПФ ускорять деградацию брадикинина сопряжено развитие ДЭ. Отсутствие адекватной стимуляции брадикининовых В2-рецепторов эндотелиоцитов в условиях дефицита брадикинина приводит к снижению синтеза NO и других эндотелийзависимых вазодилатирующих факторов. Развитие дисбаланса NO/АП с уменьшением уровня NO и повышением уровня АП лежит в основе развития целого ряда патоморфологических

последствий: ремоделирование сердечно-сосудистой системы, воспаление, атеросклероз, тромбоз.

В результате всего происходящего — прогрессирующей ДЭ и гиперактивности РААС — дефицит основных эндотелийзависимых вазодилататоров приводит к резкому возрастанию тонуса мышечного слоя сосудов, запускаются процессы сосудистого ремоделирования, одним из проявлений которого является утолщение меди (мышечного слоя) сосудов и соответственно уменьшение диаметра просвета. Как известно, артериолы, чьей основной функцией является поддержание периферического сосудистого сопротивления, имеют достаточно мощную медию и относительно небольшой просвет, за счет чего даже незначительное дополнительное сужение просвета (в результате сосудистого ремоделирования) будет способствовать росту периферического сопротивления: к примеру, уменьшение радиуса артериолы на 5% приведет к повышению сопротивления более чем на 20%. Повышение же сосудистого сопротивления — один из ключевых факторов становления и прогрессирования АГ.

Таким образом, ДЭ приводит к тому, что на начальных этапах АГ ведущим механизмом поддержания высокого давления является повышение сосудистого тонуса резистивных сосудов, а на более поздних стадиях болезни — изменение структуры сосудистой стенки за счет стимуляции пролиферативных процессов.

Роль почек в регуляции АД

Концепция почечного механизма развития АГ — одна из ранних теорий патогенеза АГ. Почки обеспечивают долгосрочный контроль АД путем участия в регуляции водно-электролитного гомеостаза, выработки биологически активных веществ, влияющих на уровень АД (ренин, простагландин, брадикинин, каллидин), а также в качестве основного органа, в котором реализуются прессорные и депрессорные влияния «внепочечного» происхождения (Алмазов В.А., Шляхто Е.В., 1993).

Прессорные влияния почек реализуются путем активации ренинового механизма. Ренин представляет собой протеолитический фермент, продуцируемый клетками юкстагломерулярного аппарата (ЮГА), расположенного в стенке афферентной артериолы клубочка почки. Высвобождение ренина из гранул

клеток ЮГА происходит при снижении давления в афферентных артериолах (<85 мм рт.ст.), стимуляции бета-адренорецепторов и уменьшении содержания ионов Na^+ или Cl^- в клубочковом фильтрате, достигающем дистальных извитых канальцев в области macula densa. Включение ренина в ранее описанную гуморальную цепь обеспечивает продукцию АII, к которому сами почки наиболее чувствительны.

Особо велика роль депрессорной системы почек, присущей мозговому слою органа. Интерстициальные звездчатые клетки мозгового слоя вырабатывают простагландины ПГЕ₂ и ПГА₂ — важнейшие вазодилататоры. ККС почек, обеспечивающая кровоток мощными вазодилататорами — брадикинином и каллидином — представляет собой одну из главных депрессорных систем организма. При этом следует отметить, что регуляторные механизмы, мобилизующие систему кровообращения (прессорные), в отличие от депрессорных систем, имеют относительное преобладание, которое становится абсолютным в условиях АГ.

Генетические аспекты

В настоящее время ЭГ рассматривается как многофакторное, генетически детерминированное заболевание, представляющее сложнейший комплекс нейрогуморальных, гемодинамических и метаболических факторов, взаимоотношения которых трансформируются во времени, когда по наследству передается не болезнь в полном ее проявлении, а предрасположенность к болезни [11].

В отличие от моногенных менделевски наследуемых редких форм гипертензий (первичный глюкокортикоидзависимый альдостеронизм — мутация гена 11β -гидроксилазы и синдром Лиддла — мутация в-субъединицы эпителиального натриевого канальца), ЭГ носит полигенный характер с включением множества генов-кандидатов ЭГ. Гены-кандидаты экспрессируют ферменты, гормоны, рецепторы, структурные и транспортные белки, которые прямо или косвенно участвуют в развитии ЭГ, поражении органов-мишеней при ЭГ. Сегодня известно более 150 генов-кандидатов ЭГ, наиболее изученными из них являются гены компонентов ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (ангиотензин-превращающего фермента — АПФ, рецепторов 1-го типа ангиотензина II — AT₁R, ангиотензиногена, альдостерон-синтазы — CYP11B2), симпато-

адреналовой системы ($\beta 2$ -рецепторов, $\beta 1$ -рецепторов), системы эндотелия, а также α -аддуцина, G-протеина, ионных каналов, при этом показано, что ген-генные взаимоотношения имеют определяющее значение в развитии и прогрессировании заболевания. Вопросы генетической детерминации ЭГ более подробно будут рассмотрены в последующих разделах настоящего издания.

Литература:

1. Ланг Г.Ф. Гипертоническая болезнь. — М.: Медгиз, 1950.
2. Ahlquist R.P. A study of adrenotropic receptors. *Am J Physiol*, 1948; 153: 586–600.
3. Dzau V.J. Tissue renin-angiotensin system: physiologic and pharmacologic implications. *Circulation*. 1988; 77 (Suppl I): I1–I13.
4. Елисеева Ю.Е., Орехович В.Н., Павлихина Л.П., Алексеенко Л.П. Карбоксикапепсин — ключевой фермент двух систем, регулирующих кровяное давление // Вопросы медицинской химии, 1970; XVI (5): 646–649.
5. Lüscher T.F., Barton M. Biology of the endothelium. *Clin. Cardiol* 1997; 10 (Suppl II): II–3 — II–10.
6. Хаютин В.М., Лукошкова Е.В., Рогоза А.Н., Никольский В. Отрицательные обратные связи в патогенезе первичной артериальной гипертонии: механочувствительность эндотелия // Физиол. журнал им. И.М. Сеченова, 1993; 79 (1): 21.
7. Ignarro L.J., Byrns R.E., Buga G.M., Wood K.S. Endothelium-derived relaxing factor from pulmonary artery and vein possesses pharmacologic and chemical properties identical to those of nitric oxide radical. *Circ Res* 1987; 61: 866–879.
8. Moncada S., Palmer R.M.J., Higgs E.A. Nitric oxide: physiology, pathophysiology, and pharmacology. *Pharmacol Rev* 1991; 43: 109–142.
9. Moncada S., Higgs A. The L-arginine-nitric oxide pathway. *N Engl J Med* 1993; 329: 2002–2012.
10. Luscher T.F. Endothelial dysfunction as therapeutic target. *Eur Heart J* 2000; Suppl D: D20–D25.
11. Бебихов Д.В., Никоненко Г.А., Постнов А.Ю. Неменделевское наследование АГ: повторяющиеся последовательности ДНК как кандидаты на роль геномных детерминант // Кардиология, 1998; 9: 68–80.

Глава 2. Геном человека и генетическая кардиология: современное состояние проблемы

На рубеже третьего тысячелетия человечество раскрыло одну из важнейших тайн природы — структуру генома *Homo sapiens*. Что же человечество узнало и приобрело в результате этого? Какие тайны хранит человеческий геном? Человек, наконец, получил химическую, молекулярную основу для того, чтобы познать самого себя.

Начало всему было положено Грегором Иоганном Менделем — чешским монахом августинского монастыря, в 1865 году опубликовавшим результаты своих экспериментов по гибридизации с горохом, открыв тем самым фундаментальные законы наследственности, постулировав существование единицы наследственности, названной позднее геном, и законы их распределения в потомстве. Однако труд Г. Менделя остался незамеченным вплоть до 1900 года, лишь спустя 35 лет его законы были переоткрыты независимо и одновременно Гуго де Фридом из Голландии, Карлом Корренсом из Германии и Эрихом Ирмаком из Австрии, признавшими приоритет Г. Менделя в открытии законов передачи наследственности. Затем в 1910 году работы Томаса Хант Моргана с плодовой мушкой дрозофилой привели к созданию хромосомной теории наследственности. Однако лишь в 40–50-х годах прошлого века была установлена материальная основа генома — ею оказалась дезоксирибонуклеиновая кислота (ДНК), существование которой было обнаружено Ф. Мишером еще в 1868 году, буквально через 3 года после открытия Г. Менделя. Примечательно, что два таких важных открытия, как обнаружение единицы наследственности и ее физического носителя, были сделаны почти одновременно и оказались незамеченными. Лишь спустя почти 90 лет после знаменитых работ Г. Менделя и открытия Ф. Мишера в 1953 году Джеймс Уотсон и Фрэнсис Крик предположили, что молекула ДНК имеет двуспиральную структуру. Они изложили свою гипотезу на страницах журнала «Nature» (см. статью в конце главы). Эта публикация подвела

итоги научной гонки за самым выдающимся открытием в истории биологии. В своей книге «Двойная спираль» Д. Уотсон отметил, что эта «гонка» продемонстрировала взаимодействие, гениальный творческий порыв, напряженные усилия ученых, работающих в этой зыбкой неопределенности новой области знаний, результаты исследований которых абсолютно случайно увенчались открытием структуры ДНК. Случайность на фундаменте долгих скрупулезных исследований, гениальный полет научной мысли! Опираясь на уже известные результаты работ Эдвина Чаргаффа (1949–1953 гг.), с помощью хроматографии обнаружившего, что ДНК разных организмов состоит из 4 различных оснований (пурин, гуанин, тимин, цитозин), а также на данные рентгеноструктурного анализа Розалинд Франклин, указывающие на спиральность молекулы, Уотсон и Крик предложили свою модель молекулы ДНК. Они предположили, что ДНК имеет форму двойной спирали со следующими свойствами:

1. Две длинные полинуклеотидные цепочки закручены вокруг центральной оси, формируя правостороннюю двойную спираль.
2. Эти две цепочки ориентированы в противоположных направлениях, т. е. их С-5' и С-3' концы не совпадают.
3. Основания в составе каждой полинуклеотидной цепи лежат в плоскости, перпендикулярной оси молекулы, и располагаются внутри двойной спирали плоскопараллельно один над другим, с интервалом 3,4 (0,34 нм).
4. Азотистые основания противоположных цепей ДНК спарены с помощью водородных связей в строго определенном виде: только А-Т или Г-С.
5. Полный оборот спирали занимает 34 (3,4 нм), включая по 10 оснований в каждой цепи.
6. По длине молекулы чередуются большие и малые бороздки.
7. Диаметр двойной спирали ДНК составляет 20 (2,0 нм).

Специфичность спаривания оснований — ключевое свойство модели Уотсона-Крика. Согласно правилам Чаргаффа, молярное содержание А равно молярному содержанию Т, а молярное содержание Г — содержанию С. Это соотношение соблюдается в том случае, если А спарен при помощи водо-

родных связей с Т, а G — с С (рис. 2.1, взят из книги Клаг У., Каммингс М. «Основы генетики», 2007 г. [3]). Таким способом достигается стабильность химических связей, и две цепи удерживаются вместе, формируя вдоль оси молекулы малые и большие бороздки. В соответствии с дифракционным анализом ДНК пурины (А или G) располагаются напротив пиримидинов (Т или С) так, что диаметр спирали составляет 20 (2 нм).

Специфичность спаривания между основаниями обусловлена комплементарностью — химическим сродством, обусловленным водородными связями между основаниями. Принцип комплементарности крайне важен для репликации ДНК и экспрессии генов.

Модель Уотсона-Крика оказала огромное влияние на развитие молекулярной биологии. Уже в 1953 г. авторы заметили, что из принципа комплементарности следует возможный механизм копирования генетического материала.

Спустя 2 месяца после первой публикации в журнале «Nature» там же появилась вторая статья, в которой Уотсон и Крик предложили полуконсервативную модель репликации. В этой статье были рассмотрены 2 новые концепции: хранение генетической информации в последовательности оснований; мутации или другие генетические изменения могут быть следствием нарушения последовательности оснований, что было полностью экспериментально подтверждено.

Работы Уотсона и Крика оказали огромное влияние на дальнейшее развитие генетики и биологии в целом. Признанием этой уникальной работы стало вручение им, совместно с Морисом Уилкинсом, Нобелевской премии по физиологии и медицине в 1962 г.

Предложенная Уотсоном и Криком двуспиральная структура ДНК. Лентовидные цепи ДНК содержат дезоксирибозу и фосфатные остатки, а горизонтальные тяжи — спаренные в определенном порядке азотистые основания (10 оснований на один виток спирали). Вертикальная линия — ось молекулы (а). Более детальное изображение этой структуры (b). Противоположная ориентация полинуклеотидных цепей с горизонтальным расположением оснований (с).

Итак, ДНК — знаменитая «нить жизни», именно в ней природа закодировала инструкции о том, как клеткам выживать, как реагировать на внешние воздействия, как

должно происходить развитие и старение организма, и множество других сведений.

В чередовании 4-х пар оснований в молекуле ДНК и заключен генетический код для каждой из 20 природных аминокислот, из которых построены все белки организма. Этот генетический код — трехбуквенный, т. е. каждой аминокислоте соответствуют свои три нуклеотида, свой триплет в ДНК. Общая длина молекул ДНК в каждой клетке составляет около 2 м, а число нуклеотидов, составляющих эту уникальную «нить жизни» — около 3,3 млрд пар оснований. Гены — фрагменты этой нити, кодирующие участки генома, определяющие структуру всех белков и рибонуклеиновых кислот (РНК) организма.

Получение точных данных о правильной структуре генома давно привлекало пристальное внимание биологов, а в последние десятилетия также физиков, химиков и математиков. В этой связи в 1988 г. стартовал уникальный международный проект «Геном человека», ставший эпохальным событием, всколыхнувшим весь мир.

В 1988 г. Объединенный комитет в составе Министерства энергетики США и Национального института здоровья представили обширный проект по изучению генома человека. У истоков этих исследований стоял известный биофизик и биохимик Чарльз Кантор, позже активным инициатором программы «Геном человека» стал знаменитый Нобелевский лауреат Джеймс Уотсон. В 1985 г. в составе Национального института здоровья был организован Национальный институт исследования генома человека, возглавляемый Френсисом Коллинзом, ставшим руководителем международной программы «Геном человека», к которой присоединились ведущие молекулярные лаборатории Великобритании, Франции, Германии, Японии, России.

Исходной целью программы «Геном человека» было выяснение последовательности оснований во всех молекулах ДНК, установление локализации всех генов, что помогло бы выяснить причины наследственных заболеваний и этим открыть пути к их лечению. Для расшифровки точной последовательности четырех нуклеотидов всех гигантских молекул ДНК, образующих геном, были разработаны специальные методы секвенирования ДНК. Это был один из самых

дорогостоящих научных проектов в истории цивилизации. Первоначально программа была запланирована на 15 лет, и ее стоимость оценивалась в 3 млрд долларов США: цена одного шага, т. е. установление одного нуклеотида в цепи ДНК, составляла тогда около одного доллара. Однако благодаря техническим усовершенствованиям удалось автоматизировать процесс секвенирования, сделать его более быстрым и экономичным.

Крупный вклад в решение этой проблемы (как финансовый, так и научный) был сделан частной американской компанией «Celera Genomics», организовавшей в 1988 г. институт геномных исследований (TIGR) под руководством известного ученого Крэйга Вентера. Скорость секвенирования ДНК с каждым годом возрастала, и если в первые годы она составляла несколько миллионов пар нуклеотидов в год по всему миру, то на исходе 1999 г. «Celera» расшифровывала не менее 10 млн нуклеотидных пар в сутки.

В апреле 2000 г. состоялось заседание Комитета по науке Конгресса США, на котором К. Вентер заявил, что его компания «Celera» завершила расшифровку нуклеотидной последовательности всех существующих фрагментов генома человека и предварительная работа по составлению нуклеотидной последовательности всех генов завершена.

Доклад был сделан в присутствии представителя HUGO, крупнейшего специалиста по секвенированию Р. Уотсона. Основные итоги расшифровки «чернового варианта» генома человека были опубликованы в февральских номерах ведущих научных журналов «Nature» (Feb. 15, 2001) и «Science» (Feb. 16, 2001). Приведенные в них результаты находятся в открытом доступе: www.ornl.gov/hgmis/project/journals.html. Они во многом совпадают, но имеются некоторые различия. Полностью секвенирование генома человека в основном было завершено к апрелю 2003 г. — 50-летию юбилею открытия двойной спирали ДНК Дж. Уотсоном и Ф. Криком.

Основные адреса Интернета по программе «Геном человека» представлены в табл. 1. Основные характеристики чернового варианта генома человека сформулированы в табл. 2.

Следует отметить, что секвенировано 90% нуклеотидной последовательности ДНК эухроматических районов хромосом, размер этой части генома составляет 2,9 млрд пар оснований.

Интересно заметить, что только 1,2% всей ДНК кодируют структуру белков, тогда как более 80% ДНК представлено повторяющимися нуклеотидными последовательностями различной протяженности, более половины которых составляет так называемая «паразитическая» («эгоистическая») ДНК, функции которой остаются неизвестными. В конце 2002 г. при сравнительном компьютерном анализе геномов человека и лабораторной мыши сделано поразительное наблюдение, позволяющее предположить, что именно в повторяющихся участках геномной ДНК закодирована информация, обеспечивающая всю программу индивидуального развития.

Структура генома людей разных национальностей, разных расовых и этнических групп на 99,9% идентична, межиндивидуальная вариабельность при секвенировании не превышает 0,1% и обусловлена, главным образом, однонуклеотидными элементами — SNP (Single nucleotide polymorphisms). «Снипсы» встречаются через каждые 1–2 тысячи пар нуклеотидов, и их общее число составляет около 3,2 млн. Предполагается, что примерно 1,5 млн SNPs приходится на основную (экспрессирующуюся) часть генома. Именно SNPs особенно важны для молекулярной диагностики наследственных болезней и играют основную роль в генетическом полиморфизме.

Основные адреса Интернета по программе
«Геном человека» (ПГЧ)

1. Доступ к общей информации <http://www.ornl.gov/hgmis>
2. Национальный институт по исследованию генома человека [www/nhgri.nih.gov](http://www.nhgri.nih.gov)
3. Нац. центр биотехн. информ. (NCBI) (OMIM) <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/omim>
4. Геномика — наука о жизни deogenomestolife.org
5. ПГЧ и экология www.niehs.nih.gov/envgenom/home.htm
6. Анатомия генома человека и рак www.ncbi.nlm.gov/ncicgap/
7. SNP-консорциум snp.cshi.org
8. Медицина и новая генетика www.ornl.gov/medicine/medicine.html
9. Геном и предиктивная медицина <http://www2.cdc.gov/nceh/genetics>
10. Геном, медицина и общество (справочное издание) www.ornl.gov/hgmis/launchpad/
11. Этические, юридические и социальные аспекты ПГЧ www.ornl.gov/hgmis/elsi/elsi.html
12. «Черновой вариант» генома www.ornl.gov/hgmis/project/journals.html
13. ПГЧ для преподавателей www.ornl.gov/hgmis/education/education.html
14. ПГЧ для студентов www.ornl.gov/hgmis/education/students.html

Основные характеристики первого («чернового») варианта генома человека
[Nature, 15 February 2001, Vol. 409, No. 6822]

Предварительные оценки

Общая длина молекулы ДНК	1,5-1,7 м
Число нуклеотидов	$3,3 \times 10^9$

Общая характеристика

Просеквенировано (установлена первичная последовательность нуклеотидов)	90%
Допустимая частота ошибок	1×10^4
Частота ошибок секвенирования хромосом 21 и 22	1×10^6
Несеквенировано	10%

Общая структура ДНК генома

Повторяющиеся последовательности	45–50%
Транскрибируемая часть составляет: всего	28–30%
Транскрибируется в РНК	23–25%
Транслируется до белков (экзонная часть генома)	5%
Кодирует синтез всех белков организма	1,2%
«Паразитическая» ДНК (LTR, SINE, LINE, Transposones)	45%
Короткие повторы (микросателлитная ДНК)	3%
Длинные геномные повторы	5%

Генетический полиморфизм

Идентичность геномов разных индивидуумов	99,9%
Межиндивидуальная вариабельность	0,1%
Общее число однонуклеотидных замен (SNP)	$3,2 \times 10^6$
Число «значимых» (внутригенных) SNP	$1,5 \times 10^6$

Число генов

Хромосома 21	225
Хромосома 22	525
Всего определено	
Human Genome Project	31780
Celera Genomics	38114
Всего идентифицировано	
Human Genome Project	22000
Celera Genomics	26000
Картировано на хромосомах [OMIM, 2002 December]	14065

При расшифровке первичной структуры генома человека установлены следующие его особенности (цитируется по монографии «Геномика — медицине» под ред. В. И. Иванова и Л. Л. Киселева, 2005 г. [2]):

- размер генома человека оценен в 3164,7 м.п.н.;
- средний размер одного гена около 3 т.п.н., а самого большого из известных на сегодняшний день — гена дистрофина — 2,7 м.п.н.;
- до сих пор почти ничего не известно о функциях почти половины всех генов человека;
- повторяющиеся последовательности генома не кодируют белки, но они важны для поддержания структуры и функции хромосом и содержащихся в них генов. Кроме того, некоторые из них могут кодировать так называемые малые или интерферирующие РНК (RNAi);
- за последние 50 млн лет в геноме человека, в отличие от генома мыши, отмечается резкое снижение включения новых повторяющихся последовательностей;
- районы хромосом, обогащенные ГЦ-парами (светлые участки), содержат много генов;
- районы хромосом, обогащенные АТ-блоками (темно окрашенные участки), содержат мало генов;
- гены сосредоточены в областях генома, которые отделены друг от друга протяженными районами некодирующей ДНК;
- смысловые (структурные) гены отделены от бессмысленной «эгоистической» ДНК протяженными монотонными последовательностями из ГЦ-пар, длиной до 30 т.п.н. (так называемыми CpG-островками), которые регулируют функциональную активность генов;
- в отличие от человека, гены у других организмов более равномерно распределены вдоль хромосом;
- благодаря особенностям считывания генетической информации (транскрипции) и химическим модификациям продуктов трансляции РНК (белков), у человека во много раз больше белков, чем у дрозофилы или нематоды, т. е. с одного гена может считываться информация для синтеза нескольких белков с различными функциями;
- большинство белков человека тождественны или очень похожи на белки дрозофилы, нематоды и даже растений, но семейства белков, отвечающих за процессы раннего

онтогенеза и иммунитет, у человека более многочисленны и разнообразны;

- только 94 из 1278 семейств белков, закодированных в геноме человека, свойственны лишь позвоночным;
- пока идентифицировано только около 300 генов, отличающих геном человека от генома лабораторной мыши;
- число повторов в геноме человека (50%) много больше, чем у пшеницы (11%), нематоды (7%) и мухи (3%);
- в геноме человека уже идентифицированы 1,4 млн SNP, что очень важно для быстрого картирования новых генов и для изучения генетической предрасположенности к частым (мультифакториальным) заболеваниям, а также для разработки основ индивидуальной (персонализированной) медицины;
- число спонтанных мутаций в сперматозоидах человека превышает таковое в яйцеклетках, что, по-видимому, отчасти связано с большим числом клеточных делений при сперматогенезе.

Одним из главных итогов изучения генома человека стало появление и стремительное развитие нового раздела медицины – молекулярной медицины [5, 7].

Общепризнанные достижения и главные направления молекулярной медицины:

- разработаны высокоинформативные методы диагностики наследственных болезней на любой стадии онтогенеза, включая пренатальную диагностику [1];
- разработаны молекулярные подходы идентификации личности (геномная дактилоскопия) [9];
- заложены экспериментальные и клинические основы генной терапии наследственных и ненаследственных болезней;
- начаты исследования по фармакогенетике — анализу причин особенностей характерной чувствительности индивидов или отдельных популяций (этносов) к действию различных лекарственных препаратов и по фармакогеномике — разработке основ индивидуальной терапии и направленному созданию новых лекарств, специфически влияющих на отдельные звенья патологического процесса;
- активно разрабатываются молекулярные основы профилактической медицины.

Безусловно, главной особенностью молекулярной медицины является ее индивидуальный характер с учетом уникальных особенностей конкретного генома.

Среди генетиков существует мнение о том, что кардиология позднее всех других клинических дисциплин ассимилировала идеи молекулярной биологии. Однако в последние годы сформировалось новое направление в медицине — клиническая кардиология, интегрирующая концепции и технологии молекулярной генетики для познания этиологии и патогенеза клинического полиморфизма сердечно-сосудистых заболеваний человека [4]. Начало положили исследования молекулярных основ семейных случаев ЭКГ — синдрома удлиненного интервала QT (LQTS) и кардиомиопатий. В последние годы быстрыми темпами развиваются исследования по генетическим аспектам развития артериальной гипертензии. Накоплен большой материал по причастности генов-кандидатов к развитию эссенциальной гипертензии, поражению органов-мишеней, сердечно-сосудистых осложнений. Сегодня доказано, что популяционные и этнические особенности генетического полиморфизма, очевидно, объясняют различие выраженности процессов сердечно-сосудистого ремоделирования, осложнений ЭГ и характера ответа на проводимую терапию. По мнению Ferrarì P., 1989 [6], использование подходов «кандидатных» генов позволит прогнозировать индивидуальные реакции АД, контроль ремоделирующих процессов в ответ на прием препаратов, что дает возможность глубже понять молекулярную природу самой ЭГ. В этой связи фармакогенетика призвана оптимизировать выбор наилучшего препарата: «the right drug to the right patient» [8].

Литература:

1. Бочков Н. П. Вклад генетики в медицину // Рос. мед. вестн., 2001; 4: 4–13.
2. Геномика — медицине / Под ред. акад. РАМН В.И. Иванова и акад. РАН Л.Л. Киселева. — М.: ИКЦ «Академкнига», 2005; 392 с.
3. Клаг У., Каммингс М. Основы генетики / Пер. с англ. — М.: Техносфера, 2007; 896 с.
4. Пузырев В. П. Генетика артериальной гипертензии (современные исследовательские парадигмы) // Клиническая медицина. — 2003. — №1. — С. 12–18.
5. Collins F.S., McKusick V.A. Implication of Human Genome Project for Medical Science. JAMA, 2001; 285(5): 1–11.

6. Ferrari P. Pharmacogenomics: a new approach to individual therapy of hypertension. *Curr. Opin Nephrol. Hypertens.* 1998; 217-222.

7. Peltonen L., McKusick V.A. Dissecting Human Disease in the Postgenomic Era. *Genomics and Medicine.* 2002; 2: 3-12.

8. Turner S.T., Schwartz G.L., Chapman A.B. et al. Antihypertensive pharmacogenetics: getting the right drug to the right patient. *J. Hypertens.* 2001; 19: 1-11.

9. Zhivotovsky L.A., 1999. Recognition of the remains of Tsar Nicholas II and his Family: a case of premature identification? *Annals of Human Biology.* 26: 569: 577.

Молекулярная структура нуклеиновых кислот: структура дезоксирибонуклеиновой кислоты

Мы хотели бы предложить структуру соли дезоксирибонуклеиновой кислоты (ДНК). Эта новая структура обладает замечательными биологическими свойствами. Еще не опубликованные результаты своих исследований любезно предоставили нам Полинг и Корей¹.

Их модель ДНК представляет собой три закрученных полинуклеотидных цепи с фосфатными группами вдоль оси азотистыми основаниями с наружной стороны нити ДНК. На наш взгляд, эта структура не вполне корректна по двум причинам: (1) Были исследованы рентгенограммы не нативной ДНК, а ее соли. Непонятно, какие силы удерживают эти цепи вместе в отсутствие атомов водорода в кислотных остатках, если отрицательно заряженные фосфатные группы вдоль оси ДНК взаимно отталкиваются. (2) Расстояния, на которых действуют силы Ван-дер-Ваальса, слишком малы.

Фрейзер предложил другую трехцепочечную модель (статья готова к публикации). По его мнению, фосфатные группы должны находиться снаружи, а сцепленные водородными связями основания — внутри нити ДНК. Такая структура довольно сомнительна и не нуждается в комментариях.

Мы предлагаем принципиально иную структуру соли дезоксирибонуклеиновой кислоты. Она представляет собой две спиральные цепи, закрученные вместе вдоль одной и той же оси. Каждая цепь имеет фосфодиэфирные связи, соединяющие остатки β -D-дезоксирибофуранозы в 3', 5'-положениях. Эти две сахаро-фосфатные цепи, но не основания, попарно связаны между собой в плоскости, перпендикулярной оси. Обе цепи образуют закрученную вправо спираль, располагаясь в противоположных направлениях по отношению друг к другу. Каждая из цепей напоминает первую модель Фарберга² в том, что основания находятся внутри, а фосфатные группы — снаружи. Конфигурация остатков дезоксирибозы похожа на

«стандартную конфигурацию» Фарберга: остаток сахара расположен по отношению к прилегающему основанию перпендикулярно. Эти остатки располагаются на каждой цепи по спирали с интервалом 3,4. Мы полагаем, что соседние остатки в цепи находятся под углом 36° , так что через каждые 10 нуклеотидных остатков (34) структура повторяется. Такое возможно, поскольку фосфатные группы находятся снаружи нити ДНК.

Новизна нашей модели в том, как две цепи удерживаются вместе пуриновыми и пиримидиновыми основаниями, которые находятся в плоскости, перпендикулярной оси молекулы. Посредством водородных связей основание одной цепи связано с основанием другой, так что они располагаются послойно, виток за витком. Одно из оснований пары — пурин, а другое — обязательно пиримидин, они связаны в положениях 1-1 или 6-6.

Если предположить, что в структуре молекулы имеются только основания в наиболее пластичной форме таутомеров, характерной скорее для кетоновых, чем для эфирных связей, то основания могут связываться только в строго определенном порядке: аденин (пурин) с тимином (пиримидин) и гуанин (пурин) с цитозином (пиримидин)^{3,4}.

Другими словами, если в одной цепи имеется аденин, то в другой цепи должен находиться тимин, а напротив гуанина — цитозин. Последовательность оснований в одной цепи может быть произвольной, а в противоположной — автоматически детерминированной этой самой последовательностью. Было экспериментально показано, что в молекуле дезоксирибонуклеиновой кислоты молярные соотношения аденина и тимина и гуанина и цитозина всегда близки к единице.

Такую структуру невозможно построить, заменив дезоксирибозу рибозой, поскольку дополнительный атом кислорода рибозы нарушит Ван-дер-Ваальсовы силы. Опубликованные ранее рентгенограммы дезоксирибонуклеиновой кислоты^{5,6} недостаточно информативны для проверки предложенной нами структуры. Можно сказать, что эта структура лишь приближенно соответствует экспериментальным данным и нуждается в более строгих доказательствах. Некоторые из уточненных результатов появятся в наших последующих сообщениях. Создавая свою

модель, мы не придавали значения детальным расхождениям с уже опубликованными результатами экспериментов и стереохимического анализа.

Мы обратили внимание на специфическое спаривание оснований, а из этого непременно следует вероятный механизм копирования генетического материала. Детальная структура, условия сборки молекулы и координаты составляющих ее атомов, будут опубликованы позже.

Мы глубоко признательны д-ру Джерри Донохью (Jerry Donohue) за постоянные советы и критику, особенно в отношении межатомных расстояний. Наша работа вдохновлялась идеями и неопубликованными экспериментальными данными д-ра М. Х. Ф. Уилкинса и д-ра Р. Е. Франклин, а также их коллег из Лондонского Королевского колледжа. Один из авторов (Джеймс Уотсон) принят стажером Национального Фонда по исследованию детского паралича.

Дж. Д. Уотсон

Х. Крик

*Медико-консультативная группа
по изучению молекулярной структуры
биологических систем, Кавендишская лаборатория,
Кембридж, Англия.*

Цитируемая литература:

¹ Pauling L., Corey R. B., *Nature*, 171,346 (1953); *Proc. U. S. Nat. Acad. Sci.*, 39., 84 (1953).

² Furberg S., *Acta Chem. Scand.*, 6, 634 (1952).

³ Chargaff E., цитируется в работе: Zamenhof S., Brawerman G., Chargaff E., *Biochem. et Biophys. Acta*, 9, 402 (1952).

⁴ Wyatt G. R., *J. Gen. Physiol.*, 36, 201 (1952).

⁵ Astbury W. T., *Symp. Soc. Exp. Biol. 1, Nucleic Acid*, 66 (Camb. Univ. Press, 1947).

⁶ Wilkins M. H. F., Randall J. T., *Biochem. et Biophys. Acta*, 10, 192 (1953).

Глава 3. Генетический полиморфизм, гены предрасположенности и продукты их экспрессии в патогенезе эссенциальной гипертензии

Каждый человек генетически уникален. При этом исследования показывают, что генетические различия между всеми людьми затрагивают лишь тысячную часть, т.е. всего 0,1% всей ДНК. Много это или мало? Известно, что ДНК человека содержит около 3 млрд пар нуклеотидов (п.н.), так что различия обусловлены 3 млн нуклеотидных позиций. К примеру, если какие-то люди имеют в одной из позиций ДНК Т-нуклеотид, то другие имеют ДНК с другим нуклеотидом в этой же позиции — А, или С, или G. Таким образом, число теоретически возможных типов ДНК — не менее $2^{3000000}$, что неизмеримо больше, чем все население земного шара. Итак, 0,1% различий вполне достаточно, чтобы утверждать, что не существует людей, генетически тождественных друг другу.

Генетическая вариабельность, ограниченная одним видом (*Homo sapiens* в нашем случае), получила название генетического полиморфизма. Отличия между мутациями и полиморфизмом достаточно условны. Когда один из вариантов нуклеотидных последовательностей определенного участка ДНК выявляется более чем у 1% людей в популяции, то такую вариабельность чаще всего называют полиморфизмом, если же менее 1% — просто мутацией. При этом отклонения в нуклеотидной последовательности на уровне полиморфизма совместимы с нормальной функцией генома в онтогенезе и приводят к определенным вариациям в структуре белков, формируя биохимическую индивидуальность каждого индивидуума. Вариабельность нуклеотидных последовательностей может затрагивать как кодирующие участки ДНК, т.е. экзоны структурных генов, однако значительно чаще генетический полиморфизм затрагивают интроны, межгенные участки ДНК и другие некодирующие последовательности. Генетический полиморфизм может быть качественным, когда происходит замена нуклеотидов, либо количественным, когда в ДНК варьируется число нуклеотидных повторов различной протяженности.

Качественный генетический полиморфизм в виде однонуклеотидных вариаций — самый частый. Подсчитано, что в геноме человека приблизительно 3 млн п.н. должны быть переменными. Такие переменные (полиморфные) участки были названы **снипсами** (от *англ.* SNPs — Single Nucleotide Polymorphisms) — единичные (сингулярные) нуклеотидные полиморфизмы. В настоящее время установлено 2,2 млн снипсов, причем около 33,5 тыс. снипсов расположено в экзонах, что примерно соответствует общему числу генов у человека. Нетрудно заметить, что большая часть снипсов расположена в некодирующих участках ДНК.

Генные качественные вариации нуклеотидных последовательностей в геноме человека (инсерции, делеции, дубликации, транслокации, хроматидные перестройки) встречаются значительно реже.

Количественный генетический полиморфизм представлен, главным образом, вариациями числа тандемных повторов 1–2-х нуклеотидов (микросателлитная ДНК), либо 3–4-х и более тандемных повторов (минисателлитная ДНК).

Наконец, повторы ДНК могут иметь и значительно большую протяженность и переменную по нуклеотидному составу внутреннюю структуру — Variable Number Tandem Repeats (VNTR). Как правило, такие генетические полиморфизмы значительно чаще лежат вне снипсовых (кодовых) участков генома.

Секвенирование ДНК показало, что повторяющиеся последовательности в сумме занимают около 50% ДНКового текста.

Особенности спектров генетических полиморфизмов в зависимости от географических зон, диеты, расовой (этнической) принадлежности указывают на действие естественного отбора, т.е. в определенных условиях некоторые генетические полиморфизмы могут предрасполагать либо, наоборот, препятствовать проявлению различных заболеваний. Гены, аллельные варианты которых при наличии определенных условий предрасполагают к определенным заболеваниям, и получили название генов предрасположенности (Nebert, 1987) или, как их еще называют, генов-кандидатов. Таким образом, гены предрасположенности — это мутантные гены (аллели), которые совместимы с рождением и жизнью в постнатальном периоде, но при определенных неблагоприятных условиях способствуют развитию того или иного заболевания [1].

Попытки выявления генов-кандидатов, вовлеченных в патогенез ЭГ, основываются на подходе, называемом «всегеномное сканирование» (genomic-wide scan — GWC). Данный подход включает в себя методы статистического анализа ассоциаций с использованием семей или sibсов. Существуют два основных статистических метода выявления генов-кандидатов — анализ сцепления и анализ ассоциаций.

Принцип неравновесного сцепления (linkage disequilibrium — LD) основан на конкретных комбинациях аллелей, по которым наблюдается неслучайное распределение в исследуемой группе лиц по сравнению с общей популяцией. При этом выявляется генетический маркерный локус (измеримые генетические варианты с известной локализацией в геноме), который сегрегирует, то есть наследуется вместе с заболеванием в семьях на протяжении многих поколений и поэтому является полезным маркером для локуса, определяющего заболевание. Данный подход при выявлении наследуемости ЭГ сложен. Однако имеются подобного рода исследования, основанные на том принципе, что родственные пары (в основном исследуют sibсы), которые схожи фенотипически, также будут похожи генотипически. По существу, они должны иметь большее количество аллелей, обуславливающих заболевание, чем пары фенотипически различные. Использование маркеров, распределенных по всему геному (всегеномное сканирование), позволяет определять множественные регионы, несущие генетические детерминанты, влияющие на гипертонию [5]. Такой анализ позволил идентифицировать 9-ю хромосому как регион, ответственный за диастолическое давление, а регионы на хромосомах 5, 10 и 17 — за систолическое кровяное давление [6]. Дальнейшие исследования на крысах и людях позволили сузить локализацию региона на 17-й хромосоме до 17q12–21. Анализ сцепления также можно применять к известным генам, как это было сделано, например, с геном АПФ и геном ангиотензинового рецептора первого типа [7]. Исследования, основанные на большой выборке семей, могут определять регионы, где находятся гены-кандидаты гипертонии. В большинстве случаев анализ сцепления не может точно определить ген, но способен точно указать на хромосомный регион, который в дальнейшем позволит другими подходами выявить интересующий ген. Однако у всегеномного сканирования существуют ограничения. Так, негативные результаты по регионам генов-кандидатов могут быть ложно отрицатель-

ными, если пациенты имели гетерогенные причины ЭГ, а локусы с минорным влиянием на кровяное давление вообще не будут идентифицированы.

Следующий подход — анализ ассоциаций — требует отбора соответствующих индивидуумов и контролей для проверки кандидатного гена на проявление интересующего признака, например, кровяного давления. В этом случае идентифицируются аллели (варианты интересующего гена), которые проверяют для подтверждения гипотезы, что один или несколько их вариантов увеличивают предрасположенность к гипертонии. Выявление значительной ассоциации аллеля с гипертонией является сильным индикатором того, что сам локус влияет на признак либо он расположен очень близко к гену, обуславливающему гипертонию, а поскольку анализ ассоциаций часто используется для проверки генов-кандидатов с известной функцией, то положительная ассоциация может иметь прямые патофизиологические применения [5]. Количество возможных генов-кандидатов регуляции кровяного давления велико и продолжает увеличиваться. Многие из них уже проанализированы на различных популяциях, и некоторые из их аллельных вариантов действительно играют роль в проявлении ЭГ [8, 9]. В действительности же подтверждение ассоциации генов-кандидатов с ЭГ в одних исследованиях не находит подтверждения в аналогичных исследованиях на других популяциях. Например, китайские ученые проводили исследование 474 субъектов представителей 106 семей шанхайской популяции на пять генов-кандидатов ЭГ, включавших гены липопротеина липазы, лептина, лептинового рецептора, α -аддуцина и β 3-адренорецептора с применением статистических (параметрического и непараметрического) анализов и неравновесного сцепления (LD), однако не смогли выявить существенной связи этих локусов с эссенциальной гипертонией у шанхайцев [10]. Поэтому для подтверждения ассоциации необходимо проводить комплексный анализ с большой выборкой исследуемых индивидуумов.

В патогенезе ЭГ обсуждается, прежде всего, роль генов, кодирующих компоненты основных нейрогуморальных систем, ответственных за развитие и прогрессирование заболевания (табл. 1). К настоящему времени составлен план возможных ассоциаций генетического полиморфизма по SNPs с учетом LD при ЭГ (рис. 3.1).

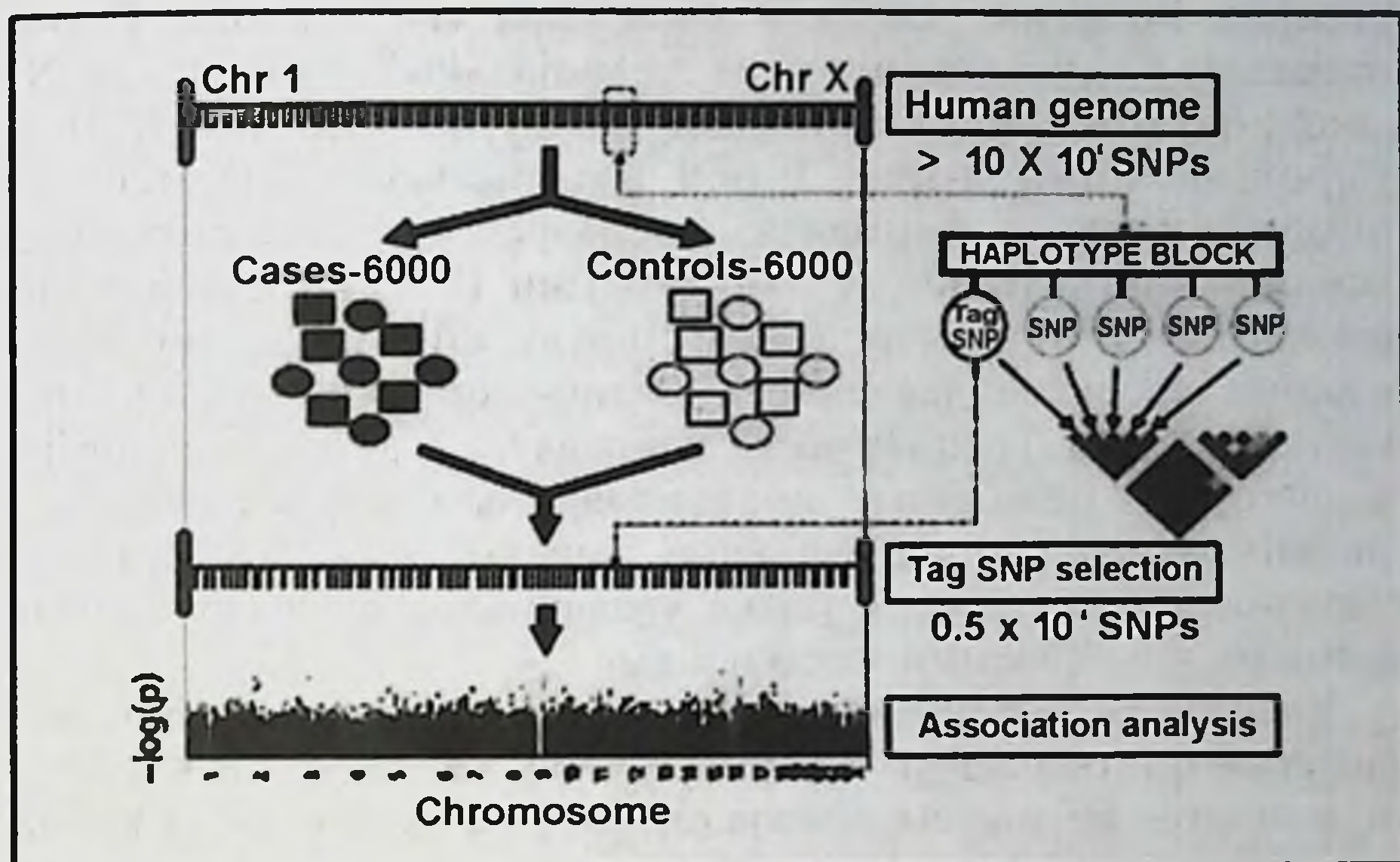


Рис. 3.1

3.1. Гены РААС и β_2 -рецептора брадикинина

Ген ангиотензиногена

Ренин-ангиотензин-альдостероновая система представляет собой систему ферментов и гормонов, регулирующих артериальное давление, электролитный и водный баланс у млекопитающих [47]. Изменение активности этой системы является важным звеном в патогенезе эссенциальной гипертензии, поэтому гены, кодирующие основные белки РААС (ген ангиотензиногена, ген ангиотензин-превращающего фермента, ген рецепторов ангиотензина II, ген альдостерон-синтазы), могут рассматриваться в качестве генов-кандидатов данного заболевания [71]. В последующем изложении материала название генов будет представлено в английской транскрипции.

Ангиотензиноген — первый белок каскада реакций, которые происходят в несколько этапов. Ангиотензиноген образуется из предшественника — пре-ангиотензиногена, который синтезируется в печени и циркулирует в альфа-глобиновой фракции белка плазмы крови. Зрелый ангиотензиноген состоит из 452 аминокислотных остатков. Понижение кровяного давления является стимулирующим фактором для

секреции почками ренина и выделения его в кровь. Ренин отщепляет от ангиотензиногена терминальный декапептид с N-конца, который и представляет собой ангиотензин I. При гидролизе ангиотензина I под воздействием ангиотензин-превращающего фермента образуется октапептидный гормон — ангиотензин II. Ангиотензин II — потенциальный вазопрессор и альдостерон-стимулирующий пептид, контролирующий кровяное давление и водно-электролитный баланс. Ангиотензин II, специфически связываясь с ангиотензиновым рецептором I-го типа, локализованным на васкулярных гладких мышцах и адренальных железах, вызывает сужение кровеносных сосудов, а также увеличивает задержку натрия прямыми и непрямыми механизмами [34].

Участие ангиотензиногена в формировании артериального давления подтверждено на трансгенных животных. В частности, в опытах на мышах показано, что увеличение числа копий гена ангиотензиногена приводит к повышению концентрации ангиотензиногена в тканях и плазме крови и, соответственно, к повышению АД. У животных с нокаутом гена ангиотензиногена отмечено минимальное АД [75]. Сравнительный анализ нормотензивных лиц и лиц с повышенным АД позволил установить статистически значимую положительную корреляцию между концентрацией ангиотензиногена в плазме крови и уровнем АД [89].

Ген ангиотензиногена (AGT) человека локализуется в 1-й хромосоме человека в области 1q42–43 [64]. При изучении гена ангиотензиногена было выявлено более 15 однонуклеотидных полиморфизмов, большая часть которых приводит к аминокислотным заменам. Наиболее широко исследовались варианты, связанные с заменой метионина на треонин в 235 кодоне (M235T) и треонина на метионин в 174 кодоне (T174M). Частота этих двух полиморфизмов сравнивалась между сопоставимыми по возрасту, массе тела, наличию сахарного диабета, употреблению алкоголя группами лиц с гипертензией и нормотензивным контролем (n=215). Более редкий по частоте аллель для обоих видов полиморфизма достоверно чаще встречался в группе гипертоников по сравнению с контролем (p<0.05 для T174M и p<0.001 для M235T). Выявлена ассоциация между уровнем ангиотензиногена в плазме крови и этими аллелями [Fernandez Llama P. et al., 1998]. При проведении семейного case-control исследования в Великобритании была выявлена сильная корреляция между 235T-аллелем и уровнем

АД, но в очень ограниченном количестве семей. Такая же корреляция была обнаружена и в японской популяции, хотя у японцев аллель 235Т является наиболее распространенным [56]. При исследовании М235Т-полиморфизма было обнаружено, что наличие одного или двух Т-аллелей приводило к существенному повышению уровня ангиотензиногена в плазме. Это ведет к увеличению содержания ангиотензина II, чем многие авторы объясняют ассоциацию этого полиморфизма с артериальной гипертензией [Jeunemaitre et al., 1998; Jeunemaitre et al., 1992; Sethi et al., 2001; Sethi et al., 2003; Sethi et al., 2003; Winkelmann et al., 1999].

При анализе М235Т-полиморфизма гена ангиотензиногена была обнаружена корреляция между Т-аллелем и разнообразными формами гипертонии, преимущественно в европейских популяциях и у японцев [Iwai et al., 1995; Jeng et al., 1999; Kamitani et al., 1994; Kobashi et al., 1995; Martinez et al., 2002; Nishiuma et al., 1995; Schmidt et al., 1995]. При исследовании популяции европейского происхождения из Новой Зеландии было обнаружено, что вариант 235Т является независимым фактором риска развития инфаркта, фактором риска ишемической болезни сердца [Katsuya et al., 1995]. В то же время у японцев не было найдено ассоциации данного полиморфизма с ИБС [Yamakawa-Kobayashi et al., 1995]. Также не была найдена корреляция между М235Т-полиморфизмом и артериальной гипертензией у американских негров [Rotimi et al., 1994; Rotimi et al., 1996]. Sethi А. с группой исследователей в 2003 году был проведен метаанализ, цель которого заключалась в изучении связи М235Т-полиморфизма гена АГТ с концентрацией ангиотензиногена в плазме крови, уровнем систолического и диастолического давления, АГ и риском развития ИМ и ИБС. В исследование были включены три крупные этнические группы: представители европеоидной, монголоидной и негроидной рас. У представителей европеидной расы отмечалось повышение концентрации ангиотензиногена в плазме крови на 5% у МТ-гетерозигот и на 11% у гомозигот по 235Т-аллелю по сравнению с носителями ММ-генотипа. М235Т-полиморфизм гена АГТ ассоциирован с риском развития АГ у европеоидов и коренных жителей Азии. Однако во всех трех этнических группах данный полиморфизм не был ассоциирован с риском развития ИМ и ИБС.

Недавно был выявлен полиморфизм промоторной области гена — замена гуанина на аденин в положении -6 (-6G/A).

Данный полиморфизм сцеплен с M235T-полиморфизмом, что объясняет возможное значение последнего в изменении уровня экспрессии ангиотензиногена и его концентрации в плазме крови [67]. В Copenhagen City Heart Study проводился поиск ассоциаций между полиморфизмом промотора ангиотензиногена -6G/A, а также его сочетанием с T174M и M235T и повышенным уровнем ангиотензиногена в плазме крови, гипертонией, ИБС и ишемической цереброваскулярной болезнью. Было обнаружено, что лица с сочетанием аллелей -6AA, 174TT и 235TT имеют значительно повышенный уровень ангиотензиногена в плазме [133]. У женщин с данным генотипом повышен риск развития. Но ни одна из этих замен (самостоятельно или в комбинации с другими) не является независимым фактором риска ИБС или ИМ [133].

В 3' нетранслируемой области гена ангиотензиногена был обнаружен динуклеотидный поатор (CA)_n, который может быть использован в качестве генетического маркера при изучении роли гена AGT в патогенезе ИБС и других сердечно-сосудистых заболеваний. Известно 13 аллельных вариантов этого микросателлита. При анализе (CA)_n полиморфизма гена AGT у больных ИБС из московской популяции обнаружена тенденция к сдвигу спектра аллельных вариантов в сторону уменьшения числа повторов (менее 16) [Шадрина и др., 1998]. Во французской популяции был обнаружен высокий показатель неравновесия по сцеплению между аллельным вариантом с 16 повторами и аллелем M235 [Jeunemaitre et al., 1992]. Таким образом, микросателлит (CA)_n можно рассматривать как дополнительный генетический маркер, анализ которого позволит лучше понять роль полиморфизма M235T в патогенезе сердечно-сосудистых нарушений.

Результаты представленных выше исследований зарубежных и отечественных авторов пока не позволяют ответить на вопрос, являются ли изученные полиморфизмы гена ангиотензиногена функционально значимыми или они служат маркерами для других функциональных вариантов, которые предстоит выявить. Тем не менее можно утверждать, что ген AGT и M235T-полиморфизм этого гена оказывают влияние на развитие сердечно-сосудистых заболеваний в некоторых популяциях.

Ген ангиотензин-превращающего фермента

Ангиотензин-превращающий фермент — АПФ (angiotensin-converting enzyme — ACE) — дипептидиловая карбоксигидраза, цинкосодержащая протеаза. Являясь ведущим ферментом РААС, ответственным за образование АП, АПФ также катализирует расщепление брадикинина, энкефалинов, субстанции Р до неактивных пептидов, катализирует гидролиз β -цепи инсулина. При описании калликреин-кининовой системы данный фермент именуется кининазой II (или киназой II). Таким образом, АПФ и кининаза II — это разные названия одного и того же фермента в зависимости от его функции. Физиологическая роль АПФ:

- поддержание тонуса резистивных сосудов;
- регуляция сократительной функции миокарда, рост кардиомиоцитов и развитие гипертрофии сердца;
- генерализованное образование ангиотензина II, участие в регуляции роста сосудов, процессов пролиферации;
- регуляция транспортных и адсорбционных процессов;
- высокая активность, возможное участие в регуляции репродуктивной функции.

Синтез АПФ (осуществляется во многих тканях, в том числе в сердечной ткани — как в предсердиях, так и в желудочках [107].

Ген АПФ (ACE) картирован в хромосоме 17q23. Полиморфизм гена АПФ определяется присутствием или отсутствием (делеция/вставка — D/I) alu-повтора (фрагмента 287 п.н.) в 16-м интроне гена.

Исследуемый полиморфизм влияет на степень экспрессии гена. У здоровых лиц с DD-генотипом уровень АПФ в крови вдвое выше, чем у людей с II-генотипом, а у гетерозигот уровень фермента в крови является промежуточным. Взаимосвязь между D-аллелем и уровнем АПФ впервые была представлена В. Rigat (1990), а затем нашла подтверждение в многочисленных исследованиях как для циркулирующего в крови, так и для тканевого АПФ [36, 118, 119, 147].

На сегодняшний день накоплено много данных об ассоциации полиморфизма гена ACE с гипертонией, ГЛЖ, гипертрофической кардиомиопатией, инфарктом миокарда, заболеваниями почек и сосудистыми осложнениями сахарного диабета.

Так, у 290 человек (149 мужчин и 141 женщина) с установленной по данным ЭКГ ГЛЖ была выявлена кор-

реляция между DD-генотипом и развитием ГЛЖ у мужчин. Наиболее сильная связь найдена у пациентов с нормальным АД, не найдено никакой ассоциации у женщин [130]. Положительная связь D-аллеля гена ACE с увеличенной ММЛЖ была подтверждена в исследовании N. Iwai и соавт. [65]. M. Pontermoni и соавт. [113], A. Gharavi и соавт. [49] установили, что ИММЛЖ у больных АГ с DD- и ID-генотипом выше, чем у носителей II-генотипа. При этом в исследовании A. Gharavi и соавт. показана достаточно высокая частота DD-генотипа (45%) по сравнению с другими работами, кроме того, средние величины ИММЛЖ и распространенность ГЛЖ среди трех генотипов достоверно не различались. При обследовании 1919 человек, в том числе 762 больных АГ и 1157 здоровых лиц, жителей Японии, не выявлено связи гена АПФ с большей ММЛЖ у женщин-гипертоников [76]. Гомозиготные по D-аллелю гена АПФ гипертоники имели большую ММЛЖ, чем пациенты с II-генотипом [108]. Найдена ассоциация полиморфизма гена ACE с концентрической ГЛЖ у пациентов с АГ в японской и российской популяциях [3, 150]. Следует отметить, что в большинстве случаев в эти исследования включались только пациенты с ЭГ, не получавшие ранее гипотензивной терапии.

Наличие D-аллеля гена ACE связано с большим увеличением размеров и ММЛЖ, индуцированными физическими тренировками у молодых здоровых мужчин [95]. У двух групп новобранцев (параллельный прием 25 мг лозартана или плацебо), гомозиготных по D- и I-аллелю гена ACE, найдено влияние генотипа ACE на рост миокарда ЛЖ, но не обнаружено влияния лозартана на изменение ММЛЖ [98].

Имеются достоверные различия в структурно-функциональных показателях ЛЖ у больных с ХСН III–IV функционального класса, перенесших инфаркт миокарда, в зависимости от генотипа гена ACE [9]. У носителей D-аллеля конечный систолический, конечный диастолический размеры и ММЛЖ достоверно увеличены [7, 99]. DD-генотип гена ACE был связан с более высокой степенью ГЛЖ [3] и большим риском внезапной смерти [88] у лиц с идиопатической гипертрофической кардиомиопатией.

Во фремингемском исследовании (3145 человек) было выявлено, что наличие D-аллеля гена ACE связано с более высоким уровнем АД у мужчин, особенно выражена связь D-аллеля с уровнем диастолического давления. У женщин таких

закономерностей не обнаружено [103]. У гипертоников с D-аллелем гена ACE и без других факторов риска ИБС является более высоким уровень АД, по данным мониторинга, и большим пульсовое давление, чем у пациентов с протективным I-аллелем. Однако у больных, имеющих и другие факторы риска, такой закономерности не прослеживалось [32]. Найдена ассоциация полиморфизма гена ACE с гипертонией и в китайской популяции [117], хотя в значительном числе работ предположение о возможной связи полиморфизма гена ACE с гипертонией не подтверждается [77, 122, 142].

У крыс с наследственной гипертонией увеличение активности местного (локального) эндотелиального АПФ ассоциируется с нарушением эндотелийзависимой вазодилатации (ЭЗВД) на ацетилхолин [50]. Можно предположить, что местная гиперактивность РААС ведет к дисфункции эндотелия. При изучении внутренней грудной артерии человека, полученной во время операции аортокоронарного шунтирования у 34 пациентов, показано, что больные с DD-генотипом имели более высокий базальный уровень NO и меньшую емкость выделения стимулированного NO, чем больные с II-генотипом [27]. У больных с DD-генотипом локальная скорость превращения ангиотензина I в ангиотензин II была большей. Среди больных АГ ЭЗВД ПА (на ацетилхолин) была достоверно меньше у больных с DD-генотипом по сравнению с больными, имеющими (II+ID)-генотип. Независимая от эндотелия вазодилатация (на нитропруссид) у этих групп больных достоверно не отличалась [109]. Таким образом, при одинаковых уровне АД, возрасте, параметрах суточного мониторинга АД (СМАД) DD-генотип соответствовал большей ДЭ в сравнении с II- и ID-генотипами. В контрольной группе здоровых лиц подобных закономерностей не обнаружено [4].

ДЭ проявляется не только расстройством его сосудодвигательной функции, но и нарушениями в системе эндотелиального гемостаза — повышением уровня фактора Виллебранда и тромбомодулина. Их уровень при АГ у больных с DD-генотипом оказался достоверно выше, чем у больных с II-генотипом. У лиц с нормальным АД таких различий не отмечено [70].

С. Vonithon-Кор и соавт. [20] (80 больных с гиперлипидемиями и 80 здоровых лиц), М. Castellano и соавт. [31] (199 здоровых лиц) не нашли различий в толщине сонных артерий в зависимости от генотипа ACE. Однако в исследовании ELSA, проведенном у 320 больных АГ, были выявлены достоверно

большая толщина интимы-медии сонных артерий и большая распространенность атеросклероза сонных артерий у пациентов с DD-генотипом по сравнению с имеющими II- и ID-генотипы [4]. При этом различия в уровне АД и выраженности ГЛЖ отсутствовали. Во фремингемской популяции (2439 человек) не обнаружено взаимосвязи генотипа ACE с ММЛЖ и распространенностью ГЛЖ [82]. Не найдено существенных различий в ММЛЖ среди трех генотипов АПФ у гипертоников и нормотензивных пациентов [6, 51, 160]. E. Gomez-Angelats и соавт. [51] не обнаружили связи между I/D-полиморфизмом гена ACE и массой ЛЖ в группе белых пациентов, жителей Испании с ЭГ.

Таким образом, данные литературы о взаимосвязи процессов ремоделирования сердца и сосудов у больных ЭГ с I/D-полиморфизмом гена ACE весьма неоднозначны. Противоречивость данных свидетельствует о необходимости углубленного изучения этой проблемы. Представляет интерес тот факт, что по частоте генотипов ACE имеются выраженные различия в популяции европеоидных и монголоидных народов с определенной обособленностью тюркской группы [5, 80, 125], при этом особенности полиморфизма гена ACE у лиц узбекской национальности ранее не изучались.

Исследования по взаимосвязи полиморфизма гена ACE и процессов сердечно-сосудистого ремоделирования

	Автор, год	Обследованная популяция	Число обследованных	Оцениваемые параметры	Наличие ассоциации
1	2	3	4	5	6
1	Schunkert, 1994	Германия, вся популяция	711 женщин, 717 мужчин от 45 до 59 лет	ГЛЖ (ЭКГ)	+
2	Kuragi, 1994	Финляндия, здоровые лица	86	ГЛЖ (ЭхоКГ)	-
3	Iwai, 1994	Япония, больные ГБ	142	ГЛЖ (ЭхоКГ)	+ независимо от индекса массы тела и АД

1	2	3	4	5	6
4	Prasad, 1994	Великобритания, больные ГБ	55	ГЛЖ (ЭхоКГ)	При D-аллеле сильнее связь между ГЛЖ и АД
5	Castellano M, 1995 (Vorbano Study)	Италия, больные ГБ	199	Толщина стенки сонных артерий	+
6	Pontremoli R., 1996	Италия (Генуя), больные ГБ	106	ГЛЖ Микроальбуминурия Ретинопатия	+ + +
7	Hosoi M., 1996	Япония, сахарный диабет типа 2	-	Толщина стенки сонных артерий	+
8	Lindpainter, 1996	США, Фремингемское исследование	2439	ГЛЖ (ЭхоКГ)	- Нет связи ни с частотой ГЛЖ, ни с величиной ИМЛЖ
9	Gharavi, 1996	США, больные ГБ	67	ГЛЖ (ЭхоКГ)	+
10	Hamon, 1997	Франция, пациенты с отсутствием патологии коронарных артерий при ангиографии	141	ГЛЖ (ЭхоКГ)	-
11	Perticone, 1997	Италия, больные ГБ	140	ГЛЖ (ЭхоКГ)	+ для DD-генотипа
12	Perticone, 1998	Италия, больные ГБ	200	ГЛЖ и вид ремоделирования левого желудочка	+ для DD + для эксцентрической ГЛЖ

1	2	3	4	5	6
13	Kimura, 1997	Япония, больные ГБ	762 больных (425 мужчин и 337 женщин), 1157 контроль	ГЛЖ (ЭхоКГ)	+ у женщин +/ — у мужчин
14	Моисеев В.С., 1997	Россия, больные ГБ и с инфарктом миокарда	38 — ГБ 13 — ГКМП 19 — ИМ	ГЛЖ	+
15	Kauma, 1988	Финляндия, больные ГБ	430 — больных 426 — контроль	ГЛЖ (ЭхоКГ)	—
16	Celentano, 1999	Италия, (Неаполь), больные ГБ	225	ГЛЖ	+ для ГОМОЗИГОТ
17	Hitoshi, 1999	Япония, больные ГБ	167	ГЛЖ и типы ремодели- рования	+
18	Pontremoli, 2000	Италия, Генуя, больные ГБ	215	ГЛЖ (ЭхоКГ) КИМ сонных артерий (УЗИ)	+ —
19	Gomez Angelatus, 2000	Испания, (Барселона), больные ГБ	71	ГЛЖ (ЭхоКГ)	—
20	Lechin, 1995	США, больные с ГКМП	183	ГЛЖ	+
21	Wong, 1996	Австралия, больные с аортальным стенозом в сравнении с контролем	56	ГЛЖ (ЭхоКГ)	+ (для ОТС)

1	2	3	4	5	6
22	Dellgren G, 1999	Швеция, пациенты, прооперирован- ные по поводу аортального стеноза	82	ГЛЖ	+
23	Osono, 1998	Япония (Саитама), пациенты с хронической почечной недостаточ- ностью (ХПН) на гемодиализе	76	ГЛЖ (ЭхоКГ)	+
24	Yildiz, 2000	Турция (Стамбул), пациенты с ХПН на гемодиализе	79	ГЛЖ (ЭхоКГ)	-
25	Montgo- merу, 1997	Лица, подвергшиеся 10-недельной физической нагрузке	140	ГЛЖ (ЭхоКГ)	+

Ген рецепторов 1-го типа ангиотензина II

Ангиотензин II является гуморальным стимулятором миокардиальной гипертрофии, роста и пролиферации гладкомышечных клеток, синтеза коллагена, а также участвует в реализации гипертрофического ответа на механическую стимуляцию [86]. Так, в исследовании J. Jacobі и соавт., проведенном на добровольцах, показано, что инфузия ангиотензина II (АТ II) привела к повышению ср. АД у нормотоников на 13 ± 7 мм рт.ст. и на 17 ± 8 мм рт.ст. у гипертоников ($p < 0,022$), а повышение скорости клубочковой фильтрации коррелировало с ММЛЖ у гипертоников [66]. Кроме этого, АТ II индуцирует окислительный стресс в сосудистой стенке с усилением процессов пероксидации

липидов, способствует повышенной адгезивности эндотелия и активации тромбоцитарного гемостаза, стимулирует секрецию альдостерона, норадреналина, антидиуретического гормона, эндотелина-1 и др. Также показано, что АТ II регулирует синтез сосудистого эндотелиального фактора роста и активирует сосудистое воспаление [159]. Функциональная значимость РААС в процессах ремоделирования с позиций молекулярной генетики может определяться уровнем продукции АТ II, который может зависеть от генов ренина, ангиотензиногена и ангиотензин-превращающего фермента, а также плотностью и функциональной активностью рецепторов, которые представлены в миокарде и сосудах двумя типами. Основные эффекты АТ II реализуются через 1-й тип рецепторов, но и 2-й тип рецепторов может иметь значение в регуляции сердечно-сосудистого ремоделирования, так как их активация обладает антипролиферативным действием и индуцирует апоптоз [151].

Описаны четыре вида рецепторов АТ II. Рецепторы АТ II 1-го типа (АТ1R), расположенные на эндотелии сосудов, опосредуют все основные сердечно-сосудистые эффекты ангиотензина. Активация АТ1R приводит к росту клеток: увеличивается экспрессия тромбоцитарного фактора роста и основного фактора роста фибробластов, а также антипролиферативного фактора — трансформирующего фактора роста β_1 — вызывает индукцию эндотелина-1 и инсулиноподобного фактора роста [4]. Введение экзогенных нитратов [63] и применение эстрогенов [12] снижают уровень экспрессии гена рецепторов АТ1R, а его увеличение наблюдается при гиперинсулинемии [101], избыточной солевой нагрузке [102]. Можно предположить, что изменения экспрессии или структуры АТ1R за счет полиморфизма его гена приведут к изменениям регуляции сосудистого тонуса или пролиферации элементов сосудистой стенки, поэтому ген АТ1R рассматривается как один из наиболее перспективных генов-кандидатов, связанных с сердечно-сосудистыми заболеваниями.

Ген АТ1R картирован в хромосоме 3q22–q25 и состоит из пяти экзонов, ранжированных по размеру от 59 до 2014 п.н. [21]. Найдено несколько диаллельных полиморфизмов в кодируемом и 3'-нетранслируемом регионе этого гена. Один из них — замена аденина (А) цитозином (С) в 1166-м положении (А1166С) нуклеотидной последовательности в 3'-нетранслируемой области [21], который является наиболее изученным полиморфизмом гена АТ1R. Впервые он был описан в работе

А. Bonnardeaux и соавт. [21], где частоты аллелей А1166С были определены в контрольной группе из французской популяции у больных АГ, а также у здоровых людей, имеющих родственников, больных гипертонией. Достоверно большая частота С-аллеля была установлена во 2-й и 3-й группах. Подобная ассоциация генотипа СС с АГ найдена и в китайской популяции [45]. Исследования в польской популяции показали, что С-аллель и СС-генотип А1166С-полиморфизма гена АТ1R встречался больше у больных, чем у здоровых, и ассоциировался с АГ, тогда как А-аллель имел протективный эффект [43]. В исследовании GENIPER Project, проведенном в итальянской популяции, показано большее скопление А-аллеля у больных АГ ($p = 0,037$) и А1166С-полиморфизм гена АТ1R также являлся предиктором АГ ($p = 0,075$) [30]. Ассоциация между другими полиморфизмами гена АТ1R (Т-810А в 5'-регионе, Т55С в 4-м экзоне, С573Т в 5-м экзоне) и уровнем АД не была отмечена [114].

Ген альдостерон-синтазы

Как известно, альдостерон контролирует баланс натрия в организме и объем циркулирующей крови и таким образом принимает участие в регуляции АД. Он стимулирует синтез коллагена и пролиферацию фибробластов в сердце и сосудах через активацию локальных рецепторов минералокортикоидов [161]. Наличие рецепторов альдостерона на крупных артериях, особенно в аорте, и эндогенного синтеза альдостерона в сосудах [54, 146] предполагает, что альдостерон играет роль в регуляции структуры и функции не только сердца, но и крупных артерий [158], приводя к гипертрофии и гиперплазии гладкомышечных клеток сосудов, нарушению сосудистого матрикса и дисфункции эндотелия [42]. Экспериментально показано, что эндогенный альдостерон участвует в развитии фиброза артерий [157], тем самым приводит к снижению податливости артерий, повышению резистентности периферических сосудов и нарушению регуляции тонуса сосудов из-за дисфункции барорецепторов [13, 145].

Найдена корреляция уровня альдостерона в крови с толщиной МЖП и ЗСЛЖ у лиц обоего пола. У женщин выявлена положительная зависимость между уровнем альдостерона и ИММЛЖ ($p = 0,0001$), эта связь была наиболее сильной у женщин с АГ [131]. У пациентов с альдостерон-

секретирующими аденомами наблюдалась ГЛЖ, подвергавшаяся обратному развитию после резекции опухоли [40]. Последние исследования показывают, что альдостерон приводит к нарушению эндотелийзависимой вазодилатации сосудов путем подавления продукции оксида азота [39]. Так, результаты Framingham Heart Study демонстрируют тесную ассоциацию между уровнем альдостерона и нарушением функции эндотелия у людей с резистентной гипертонией. Потокзависимая вазодилатация плечевой артерии отрицательно коррелировала с уровнем альдостерона ($r = -0,38$, $p = 0,0006$) [154].

Альдостерон синтезируется в коре надпочечников из дезоксикортикостерона при участии фермента митохондриального цитохрома P450 альдостерон-синтазы (CYP11B2). Ген альдостерон-синтазы картирован в хромосоме 8q22, состоит из 9 экзонов и 8 интронов [162]. Ген CYP11B2 располагается рядом с геном 11 β -гидроксилазы (CYP11B1), и они на 90% гомологичны. Регулируются эти два гена по-разному: ген 11 β -гидроксилазы — CYP11B1 экспрессируется под действием АКТГ, тогда как главными стимуляторами экспрессии альдостерон-синтазы — CYP11B2 являются ангиотензин II и ионы калия. В норме ген, кодирующий альдостерон-синтазу, эспрессируется только в клубочковой зоне коры надпочечников, и только в этой зоне синтезируется альдостерон [163]. Мутации гена CYP11B1 приводят к гипертензионной форме врожденной гиперплазии надпочечников благодаря накоплению 11-дезоксикортикостерона и его метаболитов, которые имеют минералокортикоидную активность. Наоборот, мутации гена CYP11B2 приводят к различным формам дефицита альдостерон-синтазы, характеризующимся потерей соли и гипотензией. Более того, неадекватная рекомбинация между этими двумя генами, приводящая к удвоенному гибриду гена CYP11B, является причиной наследственной формы гипертензии — глюкокортикоид-подавляемого гиперальдостеронизма. В результате этой мутации пучковая зона, главным регулятором которой является АКТГ, приобретает способность синтезировать альдостерон [106, 163].

Описано несколько полиморфизмов гена альдостерон-синтазы: C-344T, Lys-173Arg, интрон-1, K173R, интрон-2, T4986C и A6547G [78, 112]. Наиболее изучен полиморфизм в 5'-конце этого гена — замена цитозина тимидином в -344-й позиции, который участвует в связывании фактора транс-

крипции SF-1 и, таким образом, может влиять на экспрессию гена.

Недавние исследования показали ассоциацию C-344T-полиморфизма гена CYP11B2 с АГ и позитивную корреляцию с уровнем альдостерона плазмы. Так, по данным исследования E. Brand и соавт., распространенность -344T-аллеля у гипертоников французской популяции была выше, чем у здоровых лиц, и -344T-аллель ассоциировался с АГ [23]. Это подтверждается в работе E. Davies и соавт., где показано большое накопление -344T-аллеля у гипертоников и что носители этого аллеля имели большую экскрецию альдостерона по сравнению с СС-гомозиготами [37]. Но другое исследование, проведенное у 420 европейских студентов, показало, что -344C-аллель был независимым фактором повышения САД у мужчин (ТТ-125,6, ТС-128,4, СС-130,5 мм рт.ст., $p = 0,03$) и ТМЖП у женщин (СС-0,12, ТТ-0,09, ТС-0,07 см, $p < 0,01$) [120]. Также в исследовании L. Rogoжа показано, что наличие -344C-аллеля ассоциировалось с высоким уровнем альдостерона плазмы (90 ± 8 пг/мл — ТТ, 110 ± 6 пг/мл — ТС, 129 ± 10 пг/мл — СС) и высокой скоростью пульсовой волны аорты, которая указывает на повышенную жесткость аорты [112]. Но в исследовании H. Schunkert и соавт. не найдена ассоциация между C-344T-полиморфизмом гена CYP11B2 и уровнем АД, альдостерона и размерами сердца. Была отмечена тенденция к снижению КДР ЛЖ, объема ЛП и пика А у больных с СС-генотипом, но различия носили недостоверный характер [129]. Таким образом, в целом данные по C-344T-полиморфизму гена CYP11B2 весьма неоднозначны.

Ген β_2 -рецепторов брадикинина

Калликреин-кининовая система (ККС) играет большую роль в патогенезе ЭГ, воздействуя на регуляцию артериального давления, клеточную пролиферацию, матричный синтез фибробластов. В этой связи необходимо отметить, что не менее важную роль в процессах регуляции сосудистого тонуса и АД играют вазодилатирующие пептиды ККС, функционально и биохимически связанной с РААС через АПФ. Регуляторные эффекты ККС в первую очередь обеспечивают эндотелий-зависимые вазомоторные реакции.

Брадикинин — дериват семейства олигопептидов с ферментативной активностью калликреина, участвующий в инициации основных симптомов воспаления, включающих

гиперемии, отек и боль. Активность кининов главным образом опосредуется через активацию специфичных рецепторов.

Опираясь на фармакологические и генетические доказательства, можно прийти к выводу, что рецепторы к брадикинину делятся на V_1 -рецепторы (V_1R) и V_2R -рецепторы (V_2R), через которые связываются пептиды (кинины) [58, 93, 87]. V_1R стимулируются кининовыми фрагментами без С-терминального аргининового остатка. V_2R -рецепторы стимулируются обладающими сродством кининами – брадикинином и каллидином.

Недавно описаны несколько генетических полиморфизмов человеческих кининовых рецепторов. Один из полиморфизмов человеческого V_2R -гена был найден при секвенировании трех экзонов: 2-й и 3-й экзоны — кодирующие последовательности [69, 85]; 1-й экзон — некодирующий. Именно в 1 экзоне были найдены различия по отсутствию 9 п.н.: при этом аллель с отсутствием 9 п.н. в 1-м экзоне в литературе описан как (-), а с присутствием 9 п.н. как (+). Этот полиморфизм имеет клиническое значение [85].

Ген β_2 -рецепторов брадикинина картируется в регионе 14q 32.1-q 32.2 человеческой хромосомы. В экзоне 1 определяется наличие (+9), отсутствие (-9) секвенированных 9 пар оснований, что ассоциируется с низкой транскрипционной активностью гена и низкой экспрессией mRNA.

В исследованиях показано, что механизмы развития атеросклероза генетически детерминированы, а именно увеличение кардиоваскулярного риска у больных ЭГ обусловлено высокой экспрессией гена V_2VKR [83]. Протективное влияние ККС заключается в потенциальных механизмах, контролирующих сосудистое ремоделирование, ангиогенез, ингибирование в сосудах роста гладкомышечных клеток, а также вазодилатацию, локальную выработку оксида азота, которые, в свою очередь, опосредуются через рецепторы V_2R -брадикинина [85]. Активация ККС также влияет на потенцирование антитромботических эффектов брадикинина.

Гистологический и морфологический анализ обнаружил гипертрофию и расширение кардиомиоцитов у экспериментальных мышей, генотипированных на ген β_2 -рецептора брадикинина (V_2R). Если повышенная кининовая активность обладает вазопротективной эффективностью, то следует предположить, что низкая активность кининовых рецепторов, связанная в исследованиях с +9 аллелем +9/-9 полиморфного маркера гена V_2VKR , увеличивает кардиоваскулярный риск и

ассоциируется с ГЛЖ [26]. При этом в исследованиях показано увеличение кардиоваскулярного риска в группе +9, которое ассоциировалось с повышением АД, чего не наблюдалось в группе -9 [48].

3.2. Гены β -адренорецепторов симпатoadреналовой системы

На ранних стадиях формирования артериальной гипертензии гиперактивность симпатoadреналовой системы (САС) занимает лидирующее место в патогенезе заболевания. Именно гиперсимпатикотония инициирует целый каскад регуляторных нарушений, так или иначе влияющих на уровень АД:

- Увеличение сократимости левого желудочка (и частоты сердечных сокращений);
- Повышение сосудистого тонуса и величины общего периферического сосудистого сопротивления;
- Стимуляция юкстагломерулярного аппарата почек, что приводит к активации ренин-ангиотензин-альдостероновой системы;
- Веноконстрикция, возникающая под действием норадреналина, ведет к увеличению венозного возврата крови к сердцу и возрастанию преднагрузки.

Таким образом, на фоне гиперактивации САС повышается активность целого ряда прессорных механизмов, регулирующих АД. Данные эффекты САС осуществляются через стимуляцию катехоламинами адренорецепторов.

Адренорецепторы — это белки наружной клеточной мембраны, которые распознают и связывают адреналин, норадреналин и синтетические аналоги катехоламинов и опосредуют их физиологическое и фармакологическое действие. Адренорецепторы присутствуют во всех органах, тканях и клетках, они участвуют в регуляции обмена веществ, секреции, мышечного сокращения, артериального давления. В основе физиологических реакций, опосредуемых адренорецепторами, лежит их взаимодействие с эндогенными лигандами — катехоламинами. В адренергических синапсах передача возбуждения осуществляется посредством медиатора норадреналина [25].

Существующие в организме адренорецепторы обладают неодинаковой чувствительностью к химическим соединениям. С одними веществами образование комплекса «лекарство — рецептор» вызывает повышение (возбуждение), с другими —

снижение (ингибирование) активности иннервируемой ткани или органа. Промежуточным звеном между адренорецептором и исполнительными системами клетки (кальциевыми и калиевыми каналами наружной клеточной мембраны, аденилат- и гуанилатциклазами, фосфолипазами А и С, другими ферментами) являются белки, связывающие гуаниловые нуклеотиды (G-белки). Различают два типа G-белков — стимулирующие и ингибирующие. Взаимодействие адренорецепторов с G-белками — важнейшее звено механизма передачи сигналов через клеточную мембрану [90].

Физиологические эффекты норадреналина и адреналина модулируются посредством 9 разновидностей адренорецепторов. Некоторые из них участвуют в регуляции сердечно-сосудистой системы. В 1948г. Ahlquist предложил теорию существования двух типов адренорецепторов (AR): альфа (α_1 и α_2) и бета (β_1 и β_2). Активация α_{1A} -AR, доминирующего из α_1 -AR в сердце и в сосудах, модулирует инотропную функцию сердца, гипертрофию кардиомиоцитов, ишемическое прекондиционирование в миокарде и констрикцию артерий и вен. Активация α_2 -AR у экспериментальных животных приводило к повышению АД через повышение величины общего периферического сосудистого сопротивления. Показано, что бета-адренорецепторы (β -AR) сопряжены с аденилатциклазой, катализирующей превращение АТФ во второй посредник — цАМФ. Обычно стимуляция альфа-рецепторов вызывает эффекты возбуждения, а стимуляция бета-рецепторов сопровождается эффектами ингибирования торможения [140].

β -адренорецепторы модулируют широкий спектр физиологических процессов в сердечно-сосудистой системе. Так, в миокарде превалируют β_1 -AR, возбуждение которых повышает скорость и силу сокращений миокарда, сопровождаются повышением автоматизма и проводимости в AV-узле. В мышцах бронхов, мозговых, коронарных, легочных сосудах в основном находятся β_2 -AR, которые играют важную роль в регуляции сосудистого тонуса через релаксацию гладкомышечных клеток и приводят к бронхо- и вазодилатации [81]. Такое расположение выработано эволюционно, так как при возникновении опасности, чтобы взять быстрый разгон, необходимо расширить бронхи, увеличить просвет сосудов головного мозга, повысить работу сердца. Возбуждение β -адренорецепторов сердца повышает скорость и силу сокращений миокарда, сопровождается повышением автоматизма и

проводимости в AV-узле. В ЖКТ и альфа-, и бета-рецепторы являются ингибирующими. Их возбуждение вызывает релаксацию гладкой мускулатуры кишечника [121].

В гиперактивации САС и в регуляции сосудистого тонуса имеет значение не только повышенное высвобождение катехоламинов, но и увеличенная чувствительность постсинаптических β -АР, являющихся медиаторами физиологических эффектов адреналина и норадреналина. С другой стороны, антигипертензивный эффект бета-адреноблокаторов, широко используемых в лечении гипертонии, осуществляется через блокаду бета-адренорецепторов. В связи с этим интерес вызывают изучение генов β -АР, экспрессирующих их физиологическое действие, и их ассоциация с ЭГ.

β_1 -адренорецептор, связанный с G-белком, экспрессируется в кардиомиоцитах. Стимуляция агонистами β_1 -адренорецептора (β_1 -АР) приводит к возбуждающим реакциям в сердце, увеличивает сердечный выброс через повышение сердечной инотропии и хронотропии. В 1987 г. был клонирован ген, локализованный в 10-й хромосоме, экспрессирующий β_1 -АР. Позже были идентифицированы два его полиморфизма: Arg389Gly, Ser49Gly. Arg389Gly — полиморфный маркер гена β_1 -АР — локализуется внутриклеточно в цитоплазматическом хвосте, рядом с седьмым трансмембранным регионом, который связывается с G-белком, представляя собой замену в 389-й позиции аргинина на глицин. В исследованиях *in vitro* отмечено 2-кратное повышение базальной и 3-кратное повышение агонист-промотируемой аденилатциклазной активности, связанной с Arg389-позицией, которая является более функционально активной, чем Gly389-вариант [16].

В исследованиях *in vivo* Arg/Arg-генотип ассоциировался с повышением диастолического АД и ЧСС-покоя, но ассоциация с повышением ЧСС-покоя не подтвердилась в других исследованиях [165, 28]. Исследования показали ассоциацию между данным полиморфизмом и гемодинамическим ответом на инъекцию адреналина у здоровых людей [140]. Однако в японской и китайской популяциях не выявлено связи Arg389Gly-полиморфизма с ЧСС [116], с ответом на лечение β_1 -селективными бета-адреноблокаторами [104] и с нарастанием ЧСС при физической нагрузке [165].

Исследования *in vitro* показали, что Arg389-вариант гена β_1 -АР продемонстрировал повышенный ответ на стимуляцию β_1 -АР агонистами по сравнению с Gly389-аллелем, а это, в свою

очередь, указывает на функциональную важность Arg389Gly-полиморфизма гена β_1 -AR [147].

Частота встречаемости Arg389Gly-генотипа у пациентов с ЭГ в шведской и финской популяциях была на 15,2% выше, чем в контроле ($p=0,0003$). Это говорит о том, что у пациентов, гомозиготных по Arg389-аллелю, может быть повышен риск развития артериальной гипертензии [16].

Ser49Gly-полиморфизм гена β_1 -AR локализуется в межклеточном аминокислотном терминальном регионе рецептора, но в литературе нет сведений о функциональной активности данного полиморфизма [96].

Активность САС играет важную роль в патогенезе сердечной недостаточности. Доказано, что гиперактивация САС способствует достоверному увеличению как риска внезапной смерти, так и смерти от прогрессирования декомпенсации сердечной недостаточности. Негативные последствия гиперактивации САС максимально проявляются в результате чрезмерной стимуляции β_1 -AR. В исследовании Kersten M. Small выявлен синергизм Del322-325-гомозигот гена α_2 -AR и Arg389-гомозигот гена β_1 -AR с увеличением риска сердечной недостаточности у афроамериканцев [138].

β_2 -адренорецепторы (β_2 -AR), связываясь с G-белком, играют важную роль в патогенезе сердечно-сосудистой патологии и метаболических нарушений [167]. Известны вазодилатирующие эффекты β_2 -AR в отношении артерий и вен. Полагают, что β_2 -AR играют роль в регуляции сосудистых эффектов ангиотензина II. В настоящее время известны три полиморфных маркера полиморфизма гена β_2 -AR, локализованных на хромосоме 5q31-32 и имеющих ассоциацию с сердечно-сосудистой патологией и метаболическими нарушениями: Arg16Gly-, Gln27Glu-, Trp164Ile-полиморфизмы. В исследованиях показана ассоциация данных полиморфизмов с рядом заболеваний, таких, как ЭГ, бронхиальная астма, ожирение, сахарный диабет 2-го типа. Эти полиморфизмы показали дифференцированные эффекты функциональных ответов на адренергическую стимуляцию β_2 -адренорецепторов, они функционально связаны между собой, и результаты их клинических исследований могут быть представлены как усредненный эффект различных полиморфизмов. Широко изученный Gln27Glu— полиморфизм гена β_2 -AR расположен в 32 локусе 5q32-хромосомы и представляет собой замену глутамина в 27-й позиции на глутаминовую кислоту [15].

β_2 -AR, в связанном виде с нейропептидом Y, экспрессируется в жировой ткани, в печени и поджелудочной железе, участвует в регуляции некоторых основных метаболических процессов. Локализуясь внутри печеночной паренхимы, β_2 -AR и нейропептид Y воздействуют на метаболическую деятельность печени, в частности на липидный обмен. Наконец, оба белка могут влиять на метаболический профиль через регуляцию секреции инсулина панкреатическими островками. Arg16Gly- и Gln27Glu-полиморфизмы гена β_2 -AR находятся в неравновесном сцеплении. При однолокусном анализе семейно-ассоциированного теста выявлена ассоциация Arg16-аллеля Arg16Gly-полиморфного маркера гена β_2 -AR с ОХ и ХС ЛПНП у больных ЭГ, так же, как и ассоциация Gln27-аллеля Gln27Glu-полиморфизма с гиперхолестеринемией. При многолокусном анализе выявлена ассоциация гаплотипа Arg16-Gln27 с ХС ЛПНП ($p=0,002$) и ОХ ($p=0,026$) в группе обследуемых больных с ЭГ по сравнению с контролем. Гаплотип Arg16-Gln27 совместно с Leu7-аллелем нейропептида Y в 2 раза повышал риск гиперхолестеринемии у больных ЭГ [148]. Таким образом, данное исследование показало совместное детерминирование уровня ХС ЛПНП несколькими функционально активными полиморфизмами среди кандидатных генов, и именно гаплотипные комбинации различных полиморфизмов гена β_2 -AR являются генетическими маркерами метаболического синдрома у гипертензивных пациентов.

Для выявления ассоциаций различных гаплотипов гена β_2 -AR с риском развития сердечно-сосудистых заболеваний проведено проспективное генетико-эпидемиологическое исследование, включающее 523 пациента, перенесших инфаркт миокарда, и 2092 добровольца без сердечно-сосудистых заболеваний в анамнезе к моменту исследования [167]. Выявлено, что частота гаплотипов различных полиморфизмов гена β_2 -AR достоверно различалась между исследуемыми группами ($p=0,0039$). При этом Arg16-Glu27-гаплотип с Ile164-аллелем, Arg16-Gln27, Gly16-Gln27, Gly16-Glu27-гаплотипы Arg16Gly- и Gln27Glu-полиморфных маркеров гена β_2 -AR с Trp164-аллелем достоверно ассоциируются с риском развития инфаркта миокарда ($p=0,017$ и $p=0,022$ соответственно).

β_2 -AR экспрессируются в жировой ткани, регулируя жировой и углеводный метаболизм, контролируют АД через регуляцию периферических сосудов. В популяционном исследовании с включением 666 человек показана ассоциация

Glu27Glu-гомозиготного состояния с высоким ИМТ, с нарушенной толерантностью к глюкозе и систолическим АД у мужчин, имеющих повышенную массу тела, тогда как в женской популяции с повышенной массой тела эта взаимосвязь не обнаружена [57]. Ассоциация генов β_2 -AR с ЭГ, по литературным данным, проявляется при комбинации двух полиморфизмов: Arg16Gly- и Gln27Glu-полиморфных маркеров гена β_2 -AR; при комбинации 2-х гаплотипов Arg16-аллеля и Gln27-аллеля увеличивается риск развития ЭГ [167].

В исследовании [140] показана ассоциация Gln27Gln-генотипа с повышением ДАД в ответ на введение адреналина. В японском исследовании [97] изучалась связь генетических полиморфизмов β_1 - и β_2 -AR с сердечно-сосудистым ремоделированием. Так, показана ассоциация Gln27Glu-полиморфизма гена β_2 -AR с ЭКГ- и ЭХОКГ-критериями гипертрофии ЛЖ. При этом в американском исследовании не обнаружена ассоциация генетических полиморфизмов β_2 -AR с ЭГ и сердечно-сосудистым ремоделированием как среди белой, так и среди черной расы [148].

По данным исследования, в кыргызской популяции выявлена ассоциация между Gln27Glu-полиморфизмом гена β_2 -AR и ЭГ, при этом Gln27Gln-генотипу отводится роль фактора, предрасполагающего к развитию ЭГ. У Gln27Gln-гомозигот, в отличие от больных, имеющих другие генотипы, отмечались более выраженные нарушения суточной ритмики АД, сочетающиеся с более выраженными проявлениями миокардиального сосудистого ремоделирования [10].

В настоящее время нет четких данных, какой из генотипов или аллелей Gln27Glu-полиморфного маркера β_2 -AR более патогмоничен в отношении развития ЭГ. Мнения исследователей об ассоциации Gln27Glu-полиморфного маркера с ЭГ противоречивы. Некоторые литературные ссылки не находят ассоциации между полиморфными маркерами гена β_2 -AR и ЭГ [148].

Ожирение и увеличение массы тела стало социальной проблемой в ряде развитых стран. Ожирение, в частности абдоминального характера, являясь основным компонентом метаболического синдрома, приводит к развитию АГ, сахарного диабета 2-го типа, сердечно-сосудистых заболеваний и смертности. Наряду с факторами внешней среды генетическая детерминированность играет основную роль в патогенезе ожирения. Активация некоторых нейрогуморальных систем, в

том числе и САС, опосредуемая β_2 - и β_3 -адренорецепторами, участвующими в энергетическом метаболизме, ассоциируется как с артериальной гипертонией, так и с ожирением и играет важную роль в патогенезе этих состояний. β_3 -адренорецепторы экспрессируются в жировой ткани и считаются ответственными за увеличение липолиза и доставку свободных жирных кислот в портальную вену. Увеличение массы висцерального жира прямо коррелирует с резистентностью к инсулину в скелетных мышцах [53]. Генетическая детерминированность β_3 -АР является связующим звеном между абдоминальным ожирением и инсулинорезистентностью. Ген β_3 -АР локализуется в человеческой хромосоме 8p12p11,2. Миссенс-мутация данного гена, выражающаяся в замещении триптофана на аргинин в 64-м кодоне (W64R), ассоциировалась с инсулинорезистентностью, ожирением, гиперинсулинемией и гипертонией [143]. В частности, R64-аллель ассоциировался с ожирением и повышенной массой тела у больных ЭГ мужчин китайской и японской популяции, и у индейцев Чили, мексиканцев и финнов [57, 97]. При этом у больных ЭГ мужчин с нормальной массой тела и женщин превалировал W64-аллель W64R-полиморфного маркера гена β_3 -АР. В итальянском исследовании Olivetti Study показана ассоциация W64R-полиморфизма с повышением соотношения объемов талии и бедра, повышением уровня мочевой кислоты и систолического АД в старшей возрастной группе ≥ 54 лет по сравнению с более молодой группой обследованных ≤ 36 лет [74]. Вероятно, с увеличением возраста на фоне внешних факторов риска повышается генетическая детерминированность мутаций W64R-полиморфного маркера гена β_3 -АР с абдоминальным ожирением и значениями АД.

3.3. Ген эндотелиальной NO-синтазы

Ген эндотелиальной NO-синтазы картирован в хромосоме 7q35-36.

В настоящее время описано несколько полиморфных маркеров гена эндотелиальной NO-синтазы:

- полиморфизм переменного числа tandemных повторов в 4-м интроне (eNOS4b/4a);
- Glu 298 Asp-полиморфизм в 7-м экзоне;
- полиморфизм A27C в 18-м интроне;
- полиморфизм G10T в 23-м интроне;
- полиморфизм CA-повторов в 13-м интроне.

Наиболее изучена и показана роль в генезе ЭГ полиморфизма переменного числа tandemных повторов гена eNOS в 4-м интроне (eNOS 4b/4a) и Glu298Asp-полиморфизма гена eNOS в 7-м экзоне. Результаты целого ряда исследований свидетельствуют о потенциальной значимости полиморфного VNTR-локуса гена eNOS в развитии сердечно-сосудистой патологии [4].

Попытки связать развитие ЭГ с другими полиморфными маркерами гена эндотелиальной NO-синтетазы — полиморфизма A27C в 18-м интроне, полиморфизма G10T в 23-м интроне — оказались безуспешными [94, 79].

Интрон 13 гена eNOS, возможно, связан с гипертензией беременных. Исследование проводилось в 50 ядерных семьях с помощью микросателлитного маркера. Мутация интрона 13 достоверно чаще встречалась у женщин, имевших гипертензию во время беременности, чем у здоровых обследованных [44].

Полиморфизм в 4-м интроне представлен двумя аллелями, различающимися числом повторяющихся 27 пар оснований (п.о.) фрагментов: b-аллелем, имеющим 5 таких повторов, и a-аллелем, состоящим из 4-х фрагментов [4]. Уровень базального NO у гомозигот по 4a/4a-аллелю был в 2 раза выше, чем у носителей 4b/4b-генотипа [156].

В белой европеоидной популяции более распространен аллель 4b. Распространение частот генотипов в популяции составляет: 4b/4b — 0,41; 4b/4a — 0,46; 4a/4a — 0,13 [156], тогда как в японской и корейской популяциях более распространен a-аллель [153].

В исследовании 108 ядерных семей (428 обследованных здоровых людей) было показано, что 4a/4a-генотипу соответствует максимальный уровень базального NO, у людей с 4b/4b-генотипом уровень NO приблизительно в 2 раза ниже, гетерозиготы занимают промежуточное положение [156]. В японской популяции, напротив, уровень NO у гомозигот eNOS 4a/4a примерно на 20% ниже, чем у носителей аллеля b [149].

В исследовании белой популяции Австралии X. Wang и соавт. [155] показали связь данного полиморфизма с ИБС у курильщиков. Аналогичные данные представлены в работе N. Samani и соавт. [139], где при обследовании 1081 пациента выявлена достоверно большая частота 4a-аллеля среди курильщиков, страдающих ИБС. Y. Miyamoto и соавторы [94] в японской популяции не нашли зависимости 4a/4b-полиморфизма гена eNOS с артериальной гипертензией. Однако

достоверно большая частота 4a-аллеля отмечена в японской [62, 152, 144] и корейской популяциях [100, 11, 105] среди больных ЭГ по сравнению со здоровыми людьми. У здоровых лиц эта мутация практически не встречается, у больных инфарктом миокарда ее частота составляет от 2% в японской популяции 59 до 16% [84]. В Европе также прослеживается ассоциация данной мутации с риском развития инфаркта миокарда, хотя общая частота этой мутации выше: до 10% у здоровых лиц и до 36% у больных инфарктом миокарда [60]. Большую ее частоту у больных гипертонией (до 10%) нашли в японской [94], корейской [105] и европейской [22] популяциях, что, однако, подтверждено не всеми авторами [60]. В российском исследовании 4a-аллель был связан с большими значениями массы миокарда левого желудочка как при ЭГ, так и при идиопатической гипертрофической кардиомиопатии [3]. Носители 4a-аллеля имели достоверно большую скорость позднего наполнения левого желудочка по сравнению с гомозиготными носителями 4b-аллеля [152].

При обследовании русского населения Сибири было показано, что у больных ЭГ с 4a/4a-генотипом гена eNOS наблюдается почти двукратное увеличение ММЛЖ и развитие гипертрофии ЛЖ; у русских Сибири также были обнаружены ассоциации 4a/4a-генотипа гена eNOS с гипертриглицеридемией и низким уровнем холестерина липопротеидов высокой плотности [8].

В последнее время появились исследования, посвященные полиморфизму гена индуцибельной NO-синтазы.

По мнению некоторых авторов, полиморфный маркер гена eNOS может быть сцеплен с мутацией сайта, регулирующего транскрипционную активность гена, или с мутацией, приводящей к изменению структуры и функции молекулы фермента, что, в свою очередь, может повлиять на продукцию NO эндотелиальными клетками [141].

Установлена ассоциация 4a-аллеля гена eNOS с признаками эндотелиальной сосудодвигательной дисфункции — спазмом коронарных артерий в ответ на введение ацетилхолина, а также достоверно более низкой реакцией на введение нитратов [24]. В российском исследовании выявлена ассоциация 4a-аллеля гена eNOS с потреблением протеина С при венозной окклюзии [127].

Таким образом, эндотелиальная выстилка сосудов играет важную роль в регуляции сосудистого тонуса, выполняет барьерную функцию, поддерживает эндоваскулярный гомеостаз.

Участвуя в развитии ЭГ, сосудистый эндотелий, в свою очередь, превращается в орган-мишень при ЭГ.

В связи с этим, на наш взгляд, особенно интересно исследование возможного участия полиморфного маркера 4a/4b гена eNOS в формировании ДЭ, взаимосвязи с гуморальными факторами, играющими важную роль в функционировании эндотелия и определяющими ДЭ при ЭГ.

3.4. Гены G-белка и α -аддуцина

Ген G-белка

В недавно проведенных исследованиях [135] показано, что 30–50% пациентов с артериальной гипертонией имеют повышенную активность Na^+ - H^+ -обмена в клетках. Протонно-натриевый транспорт участвует в поддержании нормального рН, клеточного объема, а также может влиять на клеточный рост и пролиферацию. Увеличенная скорость Na^+ - H^+ -обмена и сниженная максимальная скорость Na^+ - K^+ - Cl^- -котранспортной системы в эритроцитах ассоциирована с ГЛЖ у больных артериальной гипертонией [38]. Патологическая кинетика Na^+ - H^+ -обмена у больных гипертонической болезнью генетически обусловлена, связана с высокой пролиферативной активностью и повышенной активацией G-протеина [137]. G-протеины являются ключевыми компонентами внутриклеточной передачи сигнала, распространены во всех клетках организма и состоят из α -, β - и γ -подгрупп, для каждой из которых известны 17, 5 и 6 изоформ соответственно. G-протеины, связывающие гуаниловые нуклеотиды, являются промежуточным звеном между рецепторами и исполнительными системами клетки. G-белки контролируют обмен натрия и водорода, являются важными компонентами механизма передачи сигналов через клеточную мембрану. Обмен ионов натрия и водорода участвует в контроле уровня рН-среды и объема клетки, инициирует клеточный рост и пролиферацию. Все основные стимуляторы клеточной гипертрофии (А II, эндотелин и др.) передают сигнал внутрь клетки через G-белок-связанные рецепторы. Это явилось теоретическим обоснованием гипотезы о роли структурной организации G-белка в особенностях гипертрофического ответа.

Ген β_3 -подгруппы G-протеина (GNB3) картирован в хромосоме 12p13, состоит из 10 интронов и 11 экзонов. Описаны пять полиморфных маркеров этого гена: С825Т в 10-м

экзоне, А(-350)G в регионе промотора, А657Т в регионе кодирования, структурный полиморфизм G814А, приводящий к замене глицина серином в 272-й позиции и С1429Т-полиморфизм в 3'-нетранслируемом регионе GNB3 [123]. Не найдено мутаций генов, кодирующих другие подгруппы G-протеинов: G α_2 , G α_3 , G β_1 , G β_2 [110].

Замена оснований (С>Т) в 825-й позиции гена β_3 -подгруппы G-протеина связана с альтернативным сплайсингом 9-го экзона, приводящим к потере 41 аминокислоты. Т-аллель по 825-й позиции в клеточных линиях больных ГБ ассоциирован с увеличением активности G-белка и повышением пролиферативной активности [137]. Данные о взаимосвязи полиморфизма GNB-гена и АД сегодня остаются противоречивыми [19, 56, 71, 128] и имеются лишь единичные опубликованные исследования, оценивающие поражения органов-мишеней, в частности ГЛЖ, ДДЛЖ [111, 134]. Теоретическим обоснованием возможной связи мутации гена G-белка и ГЛЖ является связанное с ней увеличение активности Na-H-обменника, которое ассоциировано с ГЛЖ [135, 38]. В работе Roch у 86 пациентов ГБ Т-аллель GNB-гена был ассоциирован с ГЛЖ, носители ТТ- и СТ-генотипов имели большую массу миокарда, чем имеющие генотип СС, а частота встречаемости Т-аллеля в группе с ГЛЖ была в 2 раза больше, чем в группе с нормальной массой миокарда [111]. Связь ГЛЖ с генотипом данного гена была независима от уровня АД, индекса массы тела и возраста. Найдена связь полиморфизма С825Т с артериальной гипертонией в популяции белых и чернокожих лиц [136, 17, 19, 41]. Частота Т-аллеля была достоверно выше в группах гипертоников по сравнению со здоровыми людьми. В Японии таких закономерностей не обнаружено [71]. В популяции американских индейцев полиморфизм С825Т был ассоциирован только с изменением систолического давления. Гомозиготы по Т-аллелю имели существенно более низкое систолическое АД, чем лица с 825С/Т— и 825С/С-генотипами [56]. Распределение частоты 825Т-аллеля гена β_3 -подгруппы G-протеина варьирует в разных этнических группах: частота Т-аллеля значительно выше у африканцев — 0,8, в японской популяции — 0,49 и является наименьшей среди белых лиц — 0,3.

У пациентов с артериальной гипертонией 825Т-аллель строго коррелировал с развитием ГЛЖ [134]. Гомозиготы по Т-аллелю и гетерозиготы имели достоверно большие значения конечного диастолического диаметра, толщины задней стенки

и ИММЛЖ, чем лица с СС-генотипом. Частота Т-аллеля существенно различалась среди больных с ГЛЖ (0,40) и без нее (0,20; $p < 0,01$). При этом ассоциация Т-аллеля и ГЛЖ не зависела от возраста, среднего АД, индекса массы тела и потребления алкоголя [111]. Однако в исследовании К. Sedlacek и соавт. [132] (1720 больных артериальной гипертензией и здоровых лиц) не было найдено связи полиморфизма С825Т-гена β_3 -подгруппы G-протеина с размерами и параметрами диастолической функции левого желудочка.

Результаты российских исследований свидетельствуют, что нарушение диастолической функции достоверно чаще отмечалось у носителей Т-аллеля молодых пациентов с нормальным и повышенным артериальным давлением, у их же родителей с диагностированной артериальной гипертензией наблюдалась сходная тенденция, которая была недостоверна. Сведений о связи GNB3 С825N-полиморфизма с гипертрофией левого желудочка не получено. На основании полученных данных сделано заключение, что носительство Т-аллеля способствует нарушению диастолической функции левого желудочка независимо от уровня артериального давления [2].

Ген α -аддуцина

Гены, участвующие в регуляции водно-солевого обмена в почках, представляют особый интерес, так как нарушение функции почек и реабсорбции натрия ассоциируется с повышением уровня АД. В частности, гены, кодирующие α -, β -, γ -субъединицы аддуцина, могут служить таким примером [124]. Аддуцин является гетеродимерическим белком и входит в состав премембранного актин-спектринового цитоскелета. Аддуцин экспрессируется во всех тканях и вовлечен во множественные функции, включая движения клеток и синаптическую трансмиссию [91]. Роль аддуцина включает стимуляцию активности Na^+ - K^+ -АТФ-азы, ключевого фермента транспорта Na^+ через каналцы почек [46].

Ген α -аддуцина локализован в хромосоме 4p16.3. Экспериментальные и клинические исследования показали, что ген α -аддуцина причастен к сольчувствительным формам гипертензии. Замена одного нуклеотида в 460-й позиции гена α -аддуцина — глицина (Gly) на триптофан (Trp) — ассоциируется с изменением реабсорбции ионов в почечных каналцах [18, 35]. Первые позитивные исследования, показавшие ассоциацию

полиморфизма гена α -аддуцина с гипертонией, были проведены в итальянской популяции [29]. Но в последующих исследованиях — в китайской [55], японской [116], шведской [33], скандинавской [92] и американской [126] популяциях — не найдена связь между G460T-полиморфизмом гена α -аддуцина и артериальной гипертонией. Kamitani A. и соавт. провели анализ этой мутации у 151 пары родители-дети из Шотландии с разным уровнем артериального давления. У каждого исследуемого было определено также общее содержание Na, объем плазмы крови, общий объем жидкости в организме, уровень белков ренин-ангиотензиновой системы и натрий-уретического пептида предсердий. При этом не выявлено ассоциации ни одного из изученных параметров с изученным полиморфизмом гена ADD1, т. е. ген ADD1 в изученной популяции не играл существенной роли в патогенезе АГ [68]. Однако ряд исследований показал, что G460T-полиморфизм гена α -аддуцина ассоциируется с соль-чувствительной и низкорениновой гипертонией у японцев [144, 73]. По данным F. Grant и соавт., носительство 460T-аллеля гена α -аддуцина является важной детерминантой у 10% лиц с низкорениновой гипертонией [52].

Гены-кандидаты гомеостаза артериального давления и эссенциальной гипертензии [Halushka et al., 1999; базы данных GDB (<http://godbwww.gdb.org/>), GeneCard (<http://biolinfo.welzmann.ac/1/>)]

Ген	Локализация	Название	Функции белка
ADD1	4p16.3	Аддуцин (альфа)	Белок, связанный с цитоскелетом мембраны, запускает сборку спектрин-актиновой сети. Связывается с кальмодулином.
ADD2	2p14-p13	Аддуцин (бета)	Белок, связанный с цитоскелетом мембраны, запускает сборку спектрин-актиновой сети. Связывается с кальмодулином. Кальмодулин связывается предпочтительно с бета-субъединицей.
ADM	11pter-11qter	Адреномедулин	Потенциальный вазодилатирующий и гипотензивный агент. Имеет множественные эффекты, часть из которых связана с физиологическим контролем гомеостаза жидкостей и электролитов в почках. Диуретик и натрийуретик. Ингибирует секрецию альдостерона.
ADORA2A	22q11.2	Рецептор аденозина A2a	Рецептор аденозина. Активность рецептора опосредована G-белком, который активирован аденилат-циклазу.
ADRB3	8p12-8p11.2	Адренергический бета-3-рецептор	Опосредует катехоламин-индуцированную активацию аденилат-циклазы через действие G-белка. Бета-3 - рецептор вовлечен в регуляцию липолиза и термогенез.
AGT	1q42-1q43	Ангиотензиноген	Предшественник ангиотензина.
AGTR1	3q21-q25	Рецептор	Связанный с G-белком рецептор, включающий два

Ген	Локализация	Название	Функции белка
		ангиотензина I	подтипа (АТ1А и АТ1В). Основной регулятор давления крови (активатор роста сосудистых клеток), ингибитор аденилат-циклазы, активатор фосфолипазы С и А2.
AGTR1	Xq22-q23	Рецептор ангиотензина 2	Рецептор ангиотензина. Может играть роль в морфогенезе, росте и развитии.
ALDR1	7q35	Семейство альдо-кеторедуктаз, член I (редуктаза альдозы)	Катализирует НАДФН-зависимую реакцию широкого спектра углеводород-содержащих веществ в соответствующие им спирты с широким спектром каталитических эффектов.
AROА1	11q23	Аполиipoproteин АI	Участствует в обратном транспорте холестерина из тканей в печень. Кофактор лецитин-холестерин-ацил-трансферазы.
AROА2	1q21-q23	Аполиipoproteин АII	Может стабилизировать структуру ЛПВП, связываясь с липидами, и нарушать метаболизм ЛПВП.
AROА4	11q23	Аполиipoproteин АIV	Может играть роль в секреции и катаболизме хиломикронов и ЛПОНП. Необходим для эффективной активации липазы липопро테인ов с помощью АРОСII. Главный компонент ЛПВП и хиломикронов.
АРОСI	19q13.2	Аполиipoproteин CI	Модулирует взаимодействие АРОЕ с бета-мигрирующими ЛПОНП и ингибирует связывание бета-ЛПОНП с белками, родственными рецептору ЛПНП.
АРОС2	19q13.2	Аполиipoproteин CII	Компонент ЛПОНП, активатор некоторых триглицеридлипаз.

Ген	Локализация	Название	Функции белка
АРОС3	11q23.1-q23.2	Аполипопротеин СIII	Ингибитор липазы липопротеинов и липазы печени, снижает поглощение хиломикронов из лимфы клетками печени. Задерживает катаболизм триглицерид-обогащенных частиц.
АРОС4	19q13.2	Аполипопротеин СIV	Может участвовать в метаболизме липопротеинов.
AVP	20p13	Аргининовый вазопрессин	Нейрофизин 2 специфически связывает вазопрессин, который оказывает прямое антидиуретическое действие в почках и вызывает вазоконстрикцию периферических сосудов.
AVPR2	Xq28	Рецептор аргининового вазопрессина (нефрогенный diabetes insipidus)	Рецептор аргининового вазопрессина. Активность рецептора опосредуется G-белком, который активирует аденилатциклазу.
BDKRB2	14q32.1-q32.2	Рецептор брадикинина B2	Ассоциирован с G-белками, которые активируют фосфатидилинозитол-кальциевую систему передачи сигнала.
BRS3	Xq26-q28	Бомбезин-подобный рецептор 3	Играет роль в делении половых клеток, их созревании и функционировании. Активность рецептора опосредуется G-белком, который активирует аденилат-циклазу.
CALCA	11p15.2-p15.1	Кальцитонин/кальцитонин-подобный полипептид, альфа	Вызывает быстрое, но кратковременное падение уровня кальция и фосфата в крови, запуская инкорпорацию их ионов клетками мозга.

Ген	Локализация	Название	Функции белка
CA1CNKB	1p36	Хлоридный канал Kb	Функции включают регуляцию объема клетки, стабилизацию мембранного потенциала, передачу сигнала и трансцитоплазмальный транспорт.
CUN	14q11.2	Химаза I, тучных клеток	Главный секретируемый белок тучных клеток с предполагаемой ролью генерации вазоактивного белка и деградациии внеклеточного матрикса.
CYP11B1	8q21	Цитохром P450, подсемейство XIV (стероидная бета-гидролаза), полипептид I	Локализован в митохондриях.
CYP11B2	8q21-q22	Цитохром P450, подсемейство XIV (стероидная бета-гидролаза), полипептид 2	Предпочтительно катализирует превращение 11-деоксикортикостерона в альдостерон через кортикостерон и 18-гидроксикортикостерон.
DBH	9q34	Дофамин-бета-гидролаза (дофамин-бета-монооксигеназа)	Превращает дофамин в норадреналин.
DCP1	17q23	Дипептидил карбоксипептидаза I (ангиотензин-превращающий фермент I, ACE)	Катализирует превращение ангиотензиногена в ангиотензин.
DRD1	5q35.1	Рецептор дофамина	Один из пяти (D1-D5) типов рецептора дофамина.

Ген	Локализация	Название	Функции белка
		D1	Активность опосредована G-белками, активирующими аденилатциклазу.
EDN1	6p24.1	Эндотелин 1	Эндотелиальный вазоконстрикторный белок.
EDNRA	Chr. 4	Рецептор эндотелина тип А	Рецептор эндотелина 1. Опосредует его действие через взаимодействие с G-белком, активирующим фосфатидилинозитол-кальциевую систему передачи сигнала.
EDNRB	13q22	Рецептор эндотелина тип В	Неспецифический рецептор эндотелина 1, 2 и 3. Опосредует их действие через взаимодействие с G-белком, активирующим фосфатидилинозитол-кальциевую систему передачи сигнала.
GALNR	18q23	Рецептор галанина 1	
GCG	2q36-q37	Глюкагон	Запускает гидролиз гликогена и липидов и повышает уровень сахара в крови.
GCCR	17q25	Рецептор глюкагона	Играет центральную роль в регуляции уровня глюкозы, контролируя скорость продукции глюкозы клетками печени и секрецию инсулина.
GH1	17q22-q24	Гормон роста 1	Контроль роста.
GH2	17q22-q24	Гормон роста 2	
GIPR	19q13.3	Кишечный ингибиторный рецептор пептидов	

Ген	Локализация	Название	Функции белка
GNB3	12p13	Гуанин нуклеотид-связывающий белок (G-белок), бета-полипептид 3	Вовлечен в различные трансмембранные сигнальные системы в качестве модулятора или трансдьюсера. Бета- и гамма-цепи необходимы для GTP-азной активности, замещения GDP на GTP и для G-белок-эффекторных взаимодействий.
GYS1	19q13.3	Синтаза гликогена 1 (мышечная)	Перемещает остаток гликозила с UDP-glс на нередуцированный конец альфа-1,4-глюкагона.
HP	16q22.1	Гаптоглобин	Связывает свободный гемоглобин плазмы, предотвращая потерю железа через почки и защищая почки от повреждения гемоглобином.
HSD11B1	Chr. 1	Гидроксистероидная (11-бета) дегидрогеназа 1	Катализирует обратимое превращение кортизола в неактивный метаболит кортизон.
HSD11B2	16q22	Гидроксистероидная (11-бета) дегидрогеназа 2	Модулирует глюкокортикоидную активность на уровне рецептора минералокортикоидов и рецептора глюкокортикоидов.
IAPP	12p12.3-p12.1	Амилоидный полипептид	Селективно ингибирует инсулин-стимулируемую утилизацию глюкозы и отложения гликогена в мышцах.
ICAM1	19p13.3-p13.2	Внутриклеточная молекула адгезии 1 (CD54), рецептор риновирусов человека	Белок является лигандом для белка адгезии лейкоцитов Ifa-1.

Ген	Локализация	Название	Функции белка
ICAM2	17q23-q25	Внутриклеточная молекула адгезии 1	Белок является лигандом для белка адгезии лейкоцитов Ifa-1. Белок ICAM2 может играть роль в рециркуляции лимфоцитов, блокируя Ifa-1-зависимую адгезию клеток. Он опосредует адгезивные взаимодействия, важные для антиген-специфичного иммунного ответа, рециркуляции лимфоцитов и других клеточных взаимодействий.
INS	11p15.5	Инсулин	
KCNJ11	11p15.1	Калиевый канал, подсемейство J, член 11	Этот рецептор контролируется G-белком. K-канал характеризуется большей тенденцией к потоку калия внутрь клетки, чем наружу.
KLK5	19q13.4	Калликреин 5	Может быть вовлечен в отторжение эпителиальных клеток.
LRP8	1p34	Рецептор ЛПНП — родственный белок 8, рецептор АПОЕ	Рецептор ЛПНП — родственный белок 8, рецептор АПОЕ.
MLR	4q31.1	Семейство ядерных рецепторов 3, группа С, член 2	
NRPA	1p36.2	Предшественник натрийуретического белка А	Натрийуретический фактор является потенциально vasoактивным веществом, синтезирующимся в предсердии и играет роль в сердечно-сосудистом гомеостазе.
NRPB	1p36.2	Предшественник натрийуретического белка В	Действует как сердечный гормон с широким кругом биологических воздействий, включая натрийурез, диурез, вазорелаксацию, и участвует в ингибировании секреции

Ген	Локализация	Название	Функции белка
			ренина и альдостерона. Играет ключевую роль в сердечно-сосудистом гомеостазе, помогает восстановить водно-солевой баланс и улучшает сердечную функцию.
NRPS	2q-24-qter	Предшественник натрийуретического белка С	Обладает сосудорелаксирующей активностью. Имеет сGMP-стимулирующую активность.
NPY	7p15.1	Нейропептид Y	Вовлечен в метаболизм и секрецию гонадотропин-освобождающего гормона.
NPY1R	4q31.3-q32	Рецептор Y1 нейропептида Y	Рецептор нейропептида Y.
PI4	14q31-q32.1	Ингибитор серин-(или цистеин-) протеиназы, клада А (альфа-1 антипротеиназа, антитрипсин), член 4	
PLA2G1B	12q23-q24.1	Фосфолипаза A2, группа IV (поджелудочная железа)	Катализирует кальцийзависимый гидролиз 2-ацильных групп в 3-sn-фосфолипиде.
PNMT	17q21-q22	Фенилметалламин N-метилтрансфераза	Превращает норадреналин в адреналин.
PTGER3	1p31.2	Рецептор простагландина E (подтип EP3)	Может быть вовлечен в ингибирование секреции желудочной кислоты, модуляцию нейротрансмиттерных

Ген	Локализация	Название	Функции белка
PTGIS	20q13.11-q13.13	Простагландин I2 (простациклин) синтаза	Функций центральных и периферических нейронов, ингибирование реабсорбции натрия и воды в почках и сокращение гладких мышц матки.
PTGIS2	1q25.2-q25.3	Простагландин-эндопероксид синтаза 2 (простагландин G/H синтаза и циклоксигеназа)	Катализирует изомеризацию простагландина h2 в простациклин.
REN	1q32	Ренин	Может играть роль главного медиатора воспаления и/или роль простаноидного сигнала.
SAH	16p13.11	SA (гомолог -ассоциированного с гипертензией гена у крыс)	Высокоспецифичная эндопептидаза, единственная известная функция которой — превращение ангиотензиногена в ангиотензин в плазме, инициирующее каскад реакций, продуцирующих увеличение давления крови и задержку натрия в почках.
SCNN1G	16p13-p12	Натриевый канал, nonvoltage-gated 1, гамма	Натриевый канал, ингибируемый диуретическим амилоридом.

Ген	Локализация	Название	Функции белка
SELE	1q23-q25	Селектин Е (эндотелиальная молекула адгезии 1)	Экспрессируется на цитокин-индуцированных клетках и опосредует их связывание с лейкоцитами.
SLC2A2	3q26.1q26.3	Семейство растворенных носителей 2, член 2	Транспортер глюкозы. Вероятно, участвует в двуправленном переносе глюкозы через клеточную мембрану гепатоцитов и отвечает за поглощение глюкозы бета-клетками.
SLC2A4	17q13	Семейство растворенных носителей 2, член 4	Инсулин-регулируемый транспортер глюкозы.
SLC2A5	1p36.2	Семейство растворенных носителей 2, член 5	Вероятно, является транспортером фруктозы.
SLC4A1	17q21-q22	Семейство растворенных носителей 4, анионный обменник, член 1	Осуществляет обмен неорганических анионов через мембрану.
SLC6A2	16q12.2	Семейство растворенных носителей 6, (транспортеры нейротрансмиттеров, нор-адреналина), член 2	Терминирует действие норадреналина его высокоаффинным натрий-зависимым поглощением перисинаптическими терминалами.

Ген	Локализация	Название	Функции белка
SLC8A1	2p23-p22	Семейство растворенных носителей δ , (натрий/кальциевый обменник), член 1	Переносит Ca^{2+} .
TBXA2R	19p13.3	Рецептор тромбоксана A2	Потенциальный стимулятор агрегации тромбоцитов.
TBXAS1	7q34	Тромбоксан А синтаза 1 (тромбоцитарная, цитохром P450, подсемейство V)	
TRH	3q13.3-q21	Тиротропин-освобождающий гормон	Действует как регулятор биосинтеза тиротропина и как нейротрансмиттер/нейромодулятор в центральной и периферической нервной системе.
TRHR	8q23	Рецептор тиротропин-освобождающего гормона	

Литература:

1. Баранов В.С., Баранова Е.В., Иващенко Т.Э. и др. Геном человека и гены предрасположенности. Санкт-Петербург: «Интермедика», 2000.
2. Велитченко Е.В., Автандилов А.Г., Рябов Г.С., Бобков А.Ф. Роль полиморфизма гена бета 3-субъединицы G-протеина в формировании диастолической дисфункции левого желудочка у пациентов с артериальной гипертензией // Российские медицинские вести: Науч.-практ. журн. для клиницистов. 2005; 10(1): 47–52.
3. Карпов Р.С., Пузырев К.В., Павлюкова Е.Н. Молекулярно-генетический анализ гипертрофии миокарда левого желудочка // Кардиология. 2001; 6: 25–30.
4. Минушкина Л.О., Затейщиков Д.А., Сидоренко Б.А. Генетические аспекты регуляции эндотелиальной функции при артериальной гипертензии // Кардиология. 2000; 3: 68–75.
5. Мустафина О.Е., Туктарова И.А., Бикмеева Т.Р. Исследование инсерционно-делеционного полиморфизма гена ангиотензин-превращающего фермента в популяциях Волго-Уральского региона // Генетика. 2001; 37(2): 1–5.
6. Никитин Ю.П., Малютин С.Н., Долгих М.М. и соавт. Гипертрофия левого желудочка: популяционное и молекулярно-генетическое исследование // Кардиология. 1999; 6: 27–32.
7. Сергеева Т., Кобалава Ж., Моисеев В. и соавт. Генетические аспекты гипертензии // Врач. 2000; 2: 3–4.
8. Степанов В.А., Пузырёв К.В., Спиридонова М.Г. и др. Полиморфизм генов ангиотензин-превращающего фермента и эндотелиальной синтазы окиси азота у лиц с артериальной гипертензией, гипертрофией левого желудочка и гипертрофической кардиомиопатией // Генетика. 1998; 11: 1578–1581.
9. Терещенко С.Н., Демидова И.В., Кобалава Ж.Д. и соавт. Структурно-функциональное состояние левого желудочка и эффективность ингибитора ангиотензин-превращающего фермента периндоприла у больных с постинфарктной сердечной недостаточностью в зависимости от полиморфизма гена ангиотензин-превращающего фермента // Кардиология. 2000; 1: 34–37.
10. Ческидова Н.Б., Полупанов А.Г., Иманов Б.Ж., Джумагулова А.С. Взаимосвязь Gln27Glu-полиморфизма гена β_2 -адренорецепторов с клинико-функциональными особенностями эссенциальной гипертензии // Кардиология СНГ; 2004, том 2: 182–187.
11. Akar N., Akar E., Cin S. et al. Endothelial nitric oxide synthase intron 4, 27-bp repeat polymorphism in Turkish patients with deep vein thrombosis and cerebrovascular accidents. Trombosis Res. 1999; 94: 63–64.
12. Baumer A.T., Nickening G., Grohe C. et al. Oestrogen modulates AT1 receptor gene expression in vivo and in vitro. XX Congress of the European Society of Cardiology. 1998; Abstract 2129.

13. Benetos A., Gautier S., Ricard S. et al. Influence of angiotensin-converting enzyme and angiotensin II type 1 receptor gene polymorphisms on aortic stiffness in normotensive and hypertensive patients. *Circulation* 1996; 4: 698–703.
14. Benetos A., Lacolly P., Safar M. Prevention of aortic fibrosis by spironolactone in spontaneously hypertensive rats. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Res.* 1997; 17: 1152–1156.
15. Bengtsson K., Melander M.O., Melander O. β_2 -Adrenergic Receptor Gene Variation and Hypertension in Subjects with the 2 Diabetes. *Hypertension*.
16. Bengtsson K., Melander O., Melander M.O. Polymorphism in the β_1 — Adrenergic Receptor Gene Variation and Hypertension. *Circulation* 2001; 104:187–190.
17. Benjafeld A.V., Jeyasingam C.L., Nyholt D.R. et al. G-protein β_3 subunit gene (GNB3) variant in causation of essential hypertension. *Hypertension* 1998; 32: 1094–1097.
18. Bianchi G., Tripodi G. Genetics of hypertension: the adducing paradigm. *Ann NY Acad Sci.* 2003; 986: 660–668.
19. Biege J., Hohenbleicher H., Distler A. G-protein subunit β_3 C825T variant and ambulatory blood pressure in essential hypertension. *Hypertension* 1999; 33: 1049–51.
20. Bonithon-kopp C., Ducimetiere P., Touboul P.J. et al. Plasma angiotensin-converting enzyme activity and carotid wall thickness. *Circulation.* 1994; 89: 952–954.
21. Bonnardeaux A., Davies E., Jeunemaitre X. et al. Angiotensin II type 1 receptor gene polymorphisms in human essential hypertension. *Hypertension.* 1994; 24: 63–69.
22. Bonnardeaux A., Nadaud S., Charru A. et al. Lack of evidence for linkage of endothelial cell nitric oxide synthesis gene to essential hypertension. *Circulation.* 1995; 91: 96–102.
23. Brand E., Chatelain N., Mulatero P., Fery I., Curnow K. et al. Structural analysis and evaluation of the aldosterone synthase gene in hypertension. *Hypertension.* 1998; 32: 198–204.
24. Britten M.B., Schachinger V., Dimmeler S. et al. eNOS-polymorphism is associated with coronary endothelial dysfunction. *Eur. Heart J.* 1999; 20: Abstract 907: Suppl. P.144.
25. Brodde O., Michael MC. Adrenergic and muscarinic receptors in the human heart. *Pharmacol Rev* 1999; 51: 651–89.
26. Brull D., Dhamrait S., Myerson S. Bradykinin B2BKR receptor and left-ventricular growth response. *Lancet* 2001; 358:1155–1156.
27. Buikema H., Pinto Y.M., Rooks G. et al. The insertion/deletion polymorphism of the angiotensin-converting enzyme gene is related to phenotypic differences in human arteries. *Eur Heart J.* 1996; 17: 787–794.
28. Buscher R., Belger H., Eimes K. et al. In vivo studies do not support a major functional role for the Gly389Arg β_1 — Adrenergic Receptor Polymorphism in humans. *Pharmacogenetics* 2001; 11: 199–205.

29. Casari G., Barlassina C., Cusi D., Zagato L. et al. Association of the β -adducin locus with essential hypertension. *Hypertension* 1995; 25: 320-326.
30. Castellano M, Glorioso N, Cusi D, Sarzani R, Fabris B, Opocher G. et al. Molecular Genetic Study Group of the Italian Society of Hypertension. Genetic polymorphism of the renin-angiotensin-aldosterone system and arterial hypertension in the Italian population: the GENIPER Project. *J. Hypertens.* 2003; 21(10): 1853-60.
31. Castellano M., Muiesan M.L., Rizzoni D. et al. Angiotensin-converting enzyme gene I/D polymorphism and arterial wall thickness in a general population. *Circulation.* 1995; 91: 2721-4.
32. Celentano A., Palmieri V., Mancini F.P. et al. Ambulatory Blood Pressure Is Associated to ACE Polymorphism in Sustained Hypertension, in Absence of Cardiovascular Risk Factors. *College Cardiology*, 46-th Am. Scintific Session, 1997; Abstr. P.724-734.
33. Clark CS., Davies E., Anderson NH. et al. Alpha-adducin and angiotensin converting enzyme polymorphisms in essential hypertension. *Hypertension* 2000; 36: 990-994.
34. Corvol P., Jeunemaitre X. Molecular genetics of human hypertension: role of angiotensinogen. *Endocrine Reviews.* 1997; 18: 662-627.
35. Cusi D., Barlassina G., Azzani T., Casari G. et al. Polymorphisms of alpha-adducin and salt sensitivity in patients with essential hypertension. *Lancet.* 1997; 349: 1353-1357.
36. Danser A.H., Schalekamp M.A., Bax W.A. et al. Effect of deletion/insertion polymorphism. *Circulation.* 1995; 92: 1387-1388.
37. Davies E., Holloway C.D., Ingram M.C., Inglis G.C., Friel E.C. et al. Aldosterone excretion rate and blood pressure in essential hypertension are related to polymorphic differences in the aldosterone synthase gene CYP11B2. *Hypertension.* 1999; 33: 703-707.
38. De la Sierra A, Coca A, Pare JC. Erythrocyte ion fluxes in essential hypertensive patients with left ventricular hypertrophy. *Circulation* 1993;88: 1628-33.
39. Deanfield J., Donald A., Ferri C., Giannatasio C., Halcox J. et al. Endothelial function and dysfunction. Part I: Methodological issues for assessment in the different vascular beds: A statement by the Working Group on Endothelins and Endothelial Factors of the European Society of Hypertension. *J. Hypertens.* 2005; 23: 7-17.
40. Denolle T., Chatellier G., Julien J. et al. Left ventricular mass and geometry before and after etiologic treatment in renovascular hypertension, aldosterone producing adenoma, and pheochromocytoma. *Am. J. Hypertens.* 1993; 6: 907-913.
41. Dong Y., Zhu H., Sagnella G.A. et al. Association between the C825T polymorphism of the G protein β 3- subunit gene and hypertension in blacks. *Hypertension* 1999; 34: 1193-1196.
42. Duprez D., De Buyzere M., Rietzschel E.R., Clement D.L. Aldosterone and vascular damage. *Curr. Hypertens. Rep.* 2000; 2(3): 327-334.

43. Dzida G., Sobstyl J., Puzniak A., Golon P. et al. Polymorphisms of angiotensin-converting enzyme and angiotensin II receptor type I genes in essential hypertension in a Polish population. *Med. Sci. Monit.* 2001; 7(6): 1236–1241.

44. Ergul S., Parish D.C., Puett D., Ergul A. Racial differences in plasma endothelin-1 concentrations in individuals with essential hypertension. *Hypertension.* 1996; 28: 652–655.

45. Fan H., Li S., Gu W. et al. Association between angiotensin II type I receptor gene and human essential hypertension. *Chung Hua I Hsueh I Chuan Hsueh Tsa Chin.* 1998; 15(2): 101–103.

46. Ferrandi M., Salardi S., Tripodi G. et al. Evidence for an interaction and arterial blood pressure: the role of adducin. *Acta Physiol Scand.* 2000; 168: 187–193.

47. Ferrario C.M. Importance of the renin-angiotensin-aldosterone system in the physiology and pathology of hypertension. *Drugs.* 1990; 39: 1–8.

48. Gainer J.V., Brown N.J., Bachvarova M. Altered frequency of a promoter of the kinin B2receptor gene in hypertensive African-Americans. *Am J Hypertens.* 2000; 13: 1268–1273.

49. Gharavi A.G., Lipkowitz M.S., Diamond J.A. et al. Deletion polymorphism of the ACE gene is independently associated with left ventricular mass and geometric remodeling in systemic hypertension. *Am J Cardiol.* 1996; 7: 1315–1319.

50. Goetz R.M., Studer R., Holtz G. Hypertension induced enhancement of angiotensin-converting enzyme gene. Expression in distensible rat arteries: Indirect relation to attenuated endothelium-mediated dilatation. *Eur Heart J.* 1994; 15: 42.

51. Gomez-Angelats E., de la Sierra A., Enjuto M. et al. Lack of association between ACE gene polymorphism and left ventricular hypertrophy in essential hypertension. *J Hum Hypertens.* 2000; 14: 47–49.

52. Grant F.D., Romero J.R., Jeunmaite X., Hunt S.C. et al. Low-renin hypertension, altered sodium homeostasis, and β -adducin polymorphism. *Hypertens.* 2002; 39: 191–196.

53. Hao K, Peng S., Yu H. et al. B3-adrenergic receptor polymorphism and obesity-related phenotypes in hypertensive patients. *Obesity Research.* 2004; 1: 125–130.

54. Hatakeyama H., Miyamori I., Fujita T., Takeda R., Yamamoto H. Vascular aldosterone. Biosynthesis and a link to angiotensin II induced hypertrophy of vascular smooth muscle cells. *J. Biol. Chem.* 1994; 269: 24316–24320.

55. He X., Zdu D.L., Chu S.L., Jin L. et al. Alpha-adducin gene and essential hypertension in China. *Clin Exp Hypertens* 2001; 23: 579–589.

56. Hegele R.A., Harris S.B., Hanley A.J.G. et al. G-protein subunit β_1 variant and blood pressure variation in Canadian Oji-Cree. *Hypertension.* 1998; 32: 688–92.

57. Hellstrom L., Large V., Reynisdottir S. Et all. The different effects of a Gln27Glu-adrenoreceptor gene polymorphism on obesity in males and females. *J Intern Med.* 1999; 245: 253–259.

58. Hess J.F., Borkowski J.A., Young G.S., Strader C.D. and Ransom RW. Cloning and pharmacologic characterization of a human bradykinin (BK-2) receptor. *Biochem Biophys Res Commun.* 1992; 184: 260-268.
59. Hibi K., Ishigami T., Tamura K. et al. Endothelial nitric oxide synthase gene polymorphism and acute myocardial infarction. *Hypertension.* 1998; 32: 521-526.
60. Hingorani A., Liang C. F., Fatibene J. et al. An acidic amino acid substitution in the putative arginine binding domain of endothelial nitric oxide synthase is a major risk factor for ischemic heart disease. XIX congress of the Europ. Society of cardiology. 1997; Abstr., P.32-79.
61. Hixson J.E., Powers P.K. Detection and characterization of new mutations in the human angiotensinogen gene (AGT). *Hum Genet.* 1995; 96(1): 110-2.
62. Ichihara S., Yamada Y., Fujimura T., Yokota M. Association of a polymorphism of the endothelial constitutive nitric oxide synthesis gene with myocardial infarction in Japanese population. *Am. College Cardiology*, 47-th: an. scientific session. N.Y., 1998; 902-911.
63. Ichiki T., Usui M., Kato M. et al. Down regulation of angiotensin II type I receptor gene transcription by nitric oxide.
64. Isa M.N., Boyd E., Morrison N., et al. Regional chromosomal localization of the human angiotensinogen gene to 1q4.42-4.43 band. *Am.J.Hum.Genet.*; 1989: 45 (suppl.), A144.
65. Iwai N., Ohmichi N., Nakamura Y. Et al. DD genotype of the angiotensin-converting enzyme gene is a risk factor for left ventricular hypertrophy. *Circulation.* 1994; 90: 2622-2628.
66. Jacobi J., Schlaich M.P., Delles C., Schobel H.P., Schmieder R.E. Angiotensin II stimulates left ventricular hypertrophy in hypertensive patients independently of blood pressure. *Am. J. Hypertens.* 1999; 12(4): 418-422.
67. Jeunemaitre X. Genetic polymorphisms in the renin-angiotensin system. *Therapie.* 1998; 53(3): 271-277.
68. Kamitani A.; Wong Z.Y.H.; Fraser R.; Davies D. L.; et al. Human β -adducin gene, blood pressure, and sodium metabolism *Hypertension.* 1998; 32(1): 138-143.
69. Kammerer S, Braun A, Arnold N and Roscher AA (1995). The human bradykinin B2 receptor gene: Full Length cDNA, genomic organization and identification of the regulatory region. *Biochem Biophys Res Commun.* 211: 226-233.
70. Kario K., Matsuo T., Kobayashi H. Et al. Endothelial Cell Damage and Angiotensin-Converting Enzyme insertion/deletion Genotype in Elderly Hypertensive Patients. *J Am Coll Cardiol.* 1998; 32: 444-450.
71. Kato N, Sugiyama T, Morita H. G-protein subunit β_1 variant and essential hypertension in Japanese. *Hypertension* 1998; 32: 935-8.
72. Kato N. Genetic analysis in human hypertension. *Hypertens Res.* 2002; 25: 319-327.

73. Katsuya T., Ishikana K., Sugimoto K., Rakugi H. et al. Salt sensitivity of Japanese from the viewpoint of the gene polymorphism. *Hypertens Res.* 2003; 26: 521–525.
74. Kawamura T., Egusa G., Fugikawa R., et al. β_3 -Adrenergic Receptor Gene variant is associated with upper body obese Japanese-American men but not in women. *Diabetes Res Clin Pract.* 2001; 54: 49–55.
75. Kim H.S., Krege S., Kluckman K. et al. Genetic control of blood pressure and the angiotensinogen. *Proc Natl Acad Sci USA.* 1995; 92: 2735–2739.
76. Kimura M., Yokota M., Fujimura T. et al. Association of a deletion polymorphism of the angiotensin-converting enzyme gene with left ventricular hypertrophy in Japanese women with essential hypertension; multicenter study of 1,919 subjects. *Cardiology.* 1997; 88: 309–314.
77. Kruger D., Gunther R., Parachrysanthou P. Et al. Is there a linkage of the polymorphism in the angiotensin-converting enzyme gene to essential arterial hypertension? XIX Congress of the European society of Cardiology. 1997; Abstr.: P.1515.
78. Kumar N.N., Benjafield A.V., Lin R.C., Wang W.Y. Haplotype analysis of aldosterone synthase gene (CYP11B2) polymorphisms shows association with essential hypertension. *J. Hypertens.* 2003; 21(7): 1331–1337.
79. Lacolley P., Gautier S., Poirier O. et al. Nitric oxide synthase gene polymorphisms, blood pressure and aortic stiffness in normotensive and hypertensive subjects. *J. Hypertens.* 1998; 16: 31–35.
80. Lee E.J. Population genetics of the angiotensin-converting enzyme in Chinese // *Brit J Clin Pharmacol.* –1994.–Vol.37.– P. 212–214.
81. Liggett S. Molecular and genetic basis of B_2 -Adrenergic Receptor function. *O Allergy Cl Immunol.* 1999; 104: S42–S46.
82. Lindpaintner K., Lee M.A., Larson M.G. et al. Absence of association or genetic linkage between the angiotensin-converting enzyme gene and left ventricular mass. *N. Engl. S Med.* 1996; 334: 1023–1028.
83. Linz W., Wiemer G., Gohlke P. Contribution of kinins to the cardiovascular actions of angiotensin converting enzyme inhibitors. *Pharmacol Rew* 1995; 47: 25–49.
84. Liu K., Bai H., Saku K. A missense mutation of the eNOS gene in patients with coronary heart disease and its possible interaction with ACE I/D gene polymorphism for coronary risk. ACC, 46-th An. Scientific session. Abstr., 1997; P. 941–947.
85. Lung C.C., Chan E.K., Zuraw D.L. Analysis of an exon 1 polymorphism of the B_2 bradykinin receptor gene and its transcript in normal subjects and patients with C1 inhibitor deficiency. *L Allergy Clin Immunol* 1997; 99: 134–146.
86. Malik F.S., Lavie C.J., Mehra M.R. Renin-angiotensin system: Genes to bedside. *Am. Heart J.* 1997; 134: 514–526.
87. Marceau F., Hess J.F., Bachvarov D.R. The B_1 receptors for kinins. *Pharmacol Rev* 1998; 50: 357–386.

88. Marian A.J., Yu Q.T., Workman R. et al. Angiotensin-converting enzyme gene polymorphism in hypertrophic cardiomyopathy and sudden cardiac death. *Lancet*.1993; 342: 1085-1086.
89. Martinez E., Puras A., Escribano J., et al. Threonines at position 174 and 235 of the angiotensinogen polypeptide chain are related to familial history of hypertension in a Spanish-Mediterranean population. *Br J Biomed Sci*. 2002; 59(2): 95-100.
90. Mason D.A. Moore J.D. Green S.A. A gain of function polymorphism in a G-protein coupling domain of the human beta-adrenergic receptor. *O Biol Chem*. 1999; 274: 12670-4.
91. Matsuoka Y., Li X., Bennett V. Adducin: structure, function and regulation. *Cell Mol Life Sci*. 2000; 57: 884-895.
92. Melander O., Bengtsson K., Orho-Melander M., Lindblad U. et al. role of the Gly460Trp polymorphism of the alpha-adducin gene in primary hypertension in Scandinavians. *J Hum Hypertens*. 2000; 14: 43-46.
93. Menke J.G., Borkowski J.A., Bierilo K.K., MacNeil T., Derrick A.W., Schneck K.A., Ransom R.W., Strader C.D., Linemeyer D.L and Hess F.J. (1994). Expression cloning of a human B1 bradykinin receptor. *J Biol Chem* 269: 21583-21586.
94. Miyamoto Y., Saito Y., Kajiyama N. et al. Endothelial nitric oxide synthase gene is positively associated with essential hypertension. *Hypertension*.1998; 32: 3-8.
95. Montgomery H.E., Clarkson P., Dollery C.M. et al. Association of angiotensin-converting enzyme gene I/D polymorphism with change in left ventricular mass in response to physical training. *Circulation*.1997; 96: 741-747.
96. Moore J.D., Mason D.A., Green S.A. et al. Racial differences in the frequencies of cardiac β_1 -Adrenergic Receptor Polymorphism: analysis of c 145A>G and c1165G>C. *Hum. Mut*. 1999; 14: 271.
97. Mori Y., Kim-Motoyama H., Ito Y. et al. The Gln27Glu β_2 -adrenergic receptor variant is associated with obesity due to subcutaneous fat accumulation in Japanese men. *Biochem Biophys Res Commun* 1999; 258: 138-140.
98. Muerson S.G., Montgomery H.E., Whittingham M. et al. Left ventricular hypertrophy with exercise and ACE gene Insertion/Deletion polymorphism: a randomized controlled trial with losartan. *Circulation*. 2001; 103: 226-230.
99. Nagashima J., Musha H., So T. et al. Effect of angiotensin-converting enzyme gene polymorphism on left ventricular remodeling after anteroseptal infarction. *Clin Cardiol*. 1999; 22: 587-590.
100. Nakayama M., Soma M., Takahashi Y. et al. Association analysis of CA repeat polymorphism of endothelial nitric oxide synthase gene with essential hypertension. *Clin. Genet*.1997; 51: 26-30.
101. Nickenig G., Roring J., Strehlow K., Bohm M.

Insulin induced upregulation of AT1 receptor gene expression by posttranscriptional mechanisms. XX Congress of the European Society of Cardiology. 1998; Abstract 2110.

102. Nickenig G., Roling J., Strehlow K., Bohm M. Salt induced vascular AT1 receptor over expression in vivo and in vitro. XX Congress of the European Society of Cardiology. 1998; Abstract 3411.

103. O'Donnell C.J., Lindpaintner K., Larson M.G. et al. The ACE Deletion Insertion Polymorphism and Hypertension: an Association Analysis in the Framingham Heart Study. ACC, 46-th An. Scientific Session. 1997; Abstr: P.724-732.

104. O'Shaughnessy K.M., Fu B., Dickerson C. The gain-of-function G389R variant of the β_1 -Adrenoreceptor does not influence blood pressure or heart rate response to β -blockade in hypertensive subjects. Clin. Science. 2000; 99: 233-238.

105. Park J.E., Hwang T.H., Chu J.A. The association between a polymorphism of the endothelial nitric oxide synthesis gene and the young population. Am. College Cardiology, 47-th: an. Scientific session. N.Y., 1998; P.1211-1233.

106. Pascoe L., Curnow K.M., Slutsker L. et al. Mutations in the human CYP11B2 gene causing corticosterone methyloxidase deficiency. Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 1992; 89: 4996-5000.

107. Paul M., Wagner J., Dzau V.J. Gene expression of the renin-angiotensin system in human tissues. Quantitative analysis by the polymerase chain reaction. J Clin Invest. 1993; 91: 2058-2064.

108. Perticone F., Ceravolo R., Cosco C. et al. Deletion polymorphism of angiotensin-converting enzyme gene and left ventricular hypertrophy in southern Italian patients. J. Am. Coll. Cardiol. 1999; 29: 365-369.

109. Perticone F., Ceravolo R., Maio R. et al. The angiotensin-converting enzyme gene polymorphism is associated with Endothelium-dependent Vasodilatation in Never Treated Hypertensive Patients. Hypertension. 1998; 31: 900-905.

110. Pietruck F., Moritz A., Montemurro M. et al. Selectively enhanced cellular signaling by G_1 proteins in essential hypertension: $G_{\beta 2}$, $G_{\beta 3}$, $G_{\beta 1}$ and $G_{\beta 2}$ are not mutated. Circulat Res 1996; 79: 974-983.

111. Poch E, Gonzales D, Gomez-Angelats E. et al. G-protein subunit β_3 variant and left ventricular hypertrophy in essential hypertension. Hypertension 2000; 35: 214-8.

112. Pojoga L., Gautier S., Lanc H., Guyene T. et al. Genetic determination of plasma aldosterone levels in essential hypertension. Am. J. Hypertens. 1998; 11: 856-860.

113. Pontermoli M., Sofia A., Tirotta A. et al. The deletion polymorphism of the angiotensin-converting enzyme gene is associated with target organ damage in essential hypertension. J Am. Soc Nephrol. 1996; 7: 2550-2558.

114. Porier O., Georges J.L., Ricard S., Arvelier D.,

Ruidavts J.B. et al. New polymorphisms of the angiotensin II type I receptor gene and their associations with myocardial infarction and BP: The ECTIM study. *J. Hypertens.* 1998; 16: 1443-1447.

115. Ranade K., Hsuing A.C., Wu K.D., Chang M.S. et al. Lack of evidence for an association between β -adducin and blood pressure regulation in Asian populations. *Am J Hypertens.* 2000; 13: 704-709.

116. Ranade K., Jorgenson E., Sheu W. et al. A polymorphism in the β_1 -Adrenergic Receptor is associated with resting heart rate. *Am. J. Hum Genet.* 2002; 70: 935-942.

117. Ren X., Hu A., Liu L. et al. ACE Gene I/D Polymorphism Relation to Hypertension on Chinese Man People. XIII World Congress Of Cardiology. 1998; Abstr.: P.1653.

118. Ribichini F., Steffening G., Dellavalle A. et al. Plasma activity and insertion/deletion polymorphism of angiotensin I-converting enzyme gene. A major risk factor and a marker of risk for coronary stent restenosis. *Circulation.* 1998; 97: 147-154.

119. Rigat B., Hubert C., Alhenc-Gelas F. et al. An insertion/deletion polymorphism in the angiotensin I-converting enzyme gene accounting for half the variance of serum enzyme levels. *J Clin Invest.* 1990; 86: 1343-1346.

120. Rizzoni D, Porteri E, Castellano M. et al. Vascular hypertrophy and remodeling in secondary hypertension. *Hypertension.* 1996; 28: 785-90.

121. Rona G. Catecholamine cardiotoxicity. *J. Mol Cell Cardiol.* 1985; 17: 291-306.

122. Rosei E.A. Hypertension, atherosclerosis and LVH in ELSA. *Blood Pressure.* 1996; 5(Suppl. 4): 44-47.

123. Roskopf D., Busch S., Manthey I., Siffert W. G protein β_3 gene: structure, promoter, and additional polymorphisms. *Hypertension* 2000; 36: 33-41.

124. Saavedra J.M. Studies on genes and hypertension: daunting task. *J. Hypertension.* 2005; 23: 929-932.

125. Samani N.J. *Brit Med Bull.* 1994; 50(2): 260-271.

126. Schark N.J., Chakravarti A., Thiel B., Fomage M. et al. Lack association between a beallelic polymorphism in whites and Africans Americans. *Am J Hypertens.* 2000; 13: 693-698.

127. Schiffrin E.L., Deng L.Y., Sventek P., Day R. Enhanced expression of endothelin-1 gene in resistance arteries in severe human essential hypertension. *J. Hypertens.* 1997; 15: 57-63.

128. Schunkert H. Hense HW, Doring A. Association between a polymorphism of the G protein subunit β_3 variant gene and lower renin and elevated diastolic blood pressure levels. *Hypertension* 1998; 32: 510-13.

129. Schunkert H., Hengstenberg C., Holmer S.R., Broeckel U., Luchner A., Muscholl M.W. et al. Lack of association between a polymorphism of the aldosterone synthase gene and left ventricular structure. *Circulation.* 1999; 99: 2255-2260.

130. Schunkert H., Hense H.-V., Holmer S.R. et al. Association between a deletion polymorphism of angiotensin-converting enzyme gene and left ventricular hypertrophy. *N Engl J Med.* 1994; 330: 1634–1638.

131. Schunkert H., Hense H.W., Muscholl M. et al. Associations between circulating components of the renin-angiotensin-aldosterone system and left ventricular mass. *Heart.* 1997; 77: 24–31.

132. Sedlacek K., Fischer M., Erdmann J. et al. Relation of the G protein β_3 subunit polymorphism with left ventricular structure and function. *Hypertension.* 2002.

133. Sethi A.A., Nordestgaard B.G., Agerholm-Larsen B., et al. Angiotensinogen polymorphisms and elevated blood pressure in the general population: the Copenhagen City Heart Study. *Hypertension.* 2001; 37(3): 875–81.

134. Siffert W. G protein β_3 subunit 825T allele, hypertension, obesity, and diabetic nephropathy. *Nephrol Dial Transplant* 2000; 15: 1298–1306.

135. Siffert W., Dusing R. Sodium-proton exchange and primary hypertension an update. *Hypertension* 1995; 26: 649–655.

136. Siffert W., Roskopf D., Moritz A. et al. Enhanced G protein activation in immortalized lymphoblasts from patients with essential hypertension. *J Clin Invest* 1995; 96: 759–766.

137. Siffert W., Roskopf D., Siffert G. et al. Association of the human G-protein β_3 subunit variant with hypertension. *Nat Genetics* 1998; 18: 45–8.

138. Small K.M., Wagoner L.E., Levin A.M. Synergistic polymorphisms of α_1 — and β_{1A} — Adrenergic Receptors and the risk of congestive heart failure. *The New England J of Med.* 2002; 15: 1135–1141.

139. Smith P.D., Studs R., Channer K., Samani N.J. Constitutive endothelial nitric oxide synthesis polymorphism and risk of myocardial infarction. XX Congress of the European society of cardiology. N.Y., 1998; P.2063.

140. Snapir A., Koskenvuo J., Toikka J. et al. Effects of common polymorphisms in the α_{1A} -, α_{2B} -, β_1 — and β_1 -adrenoreceptors on haemodynamic responses to adrenaline. *Clinical Science* 2003; 104: 509–520.

141. Soma M., Nakayama T., Kanmatsuse K. Nitric oxide synthase gene polymorphism and its influence on cardiovascular disease. *Curr. Opin. Nephrol. Hypertens.* 1999; 8: 83–87.

142. Soubrier F., Lathrop G.M. The genetic basis of hypertension. *Curr Opin Nephrol Hypertens.* 1995; 4: 177–181.

143. Strazzullo P., Iacone R., Siani A. et al. Relationship of the Trp64Arg polymorphism of the β_3 -Adrenergic Receptor Gene to central adiposity and high blood pressure: interaction with age. *J. of Hypertension.* 2001; 19: 399–406.

144. Sugimoto K, Fujimura A. Role of bradikinin in the reduction of left ventricular hypertrophy induced by angiotensin-converting enzyme inhibitors in spontaneously hypertensive rats. *Jpn J Pharmacol* 1998; 76: 431–4.

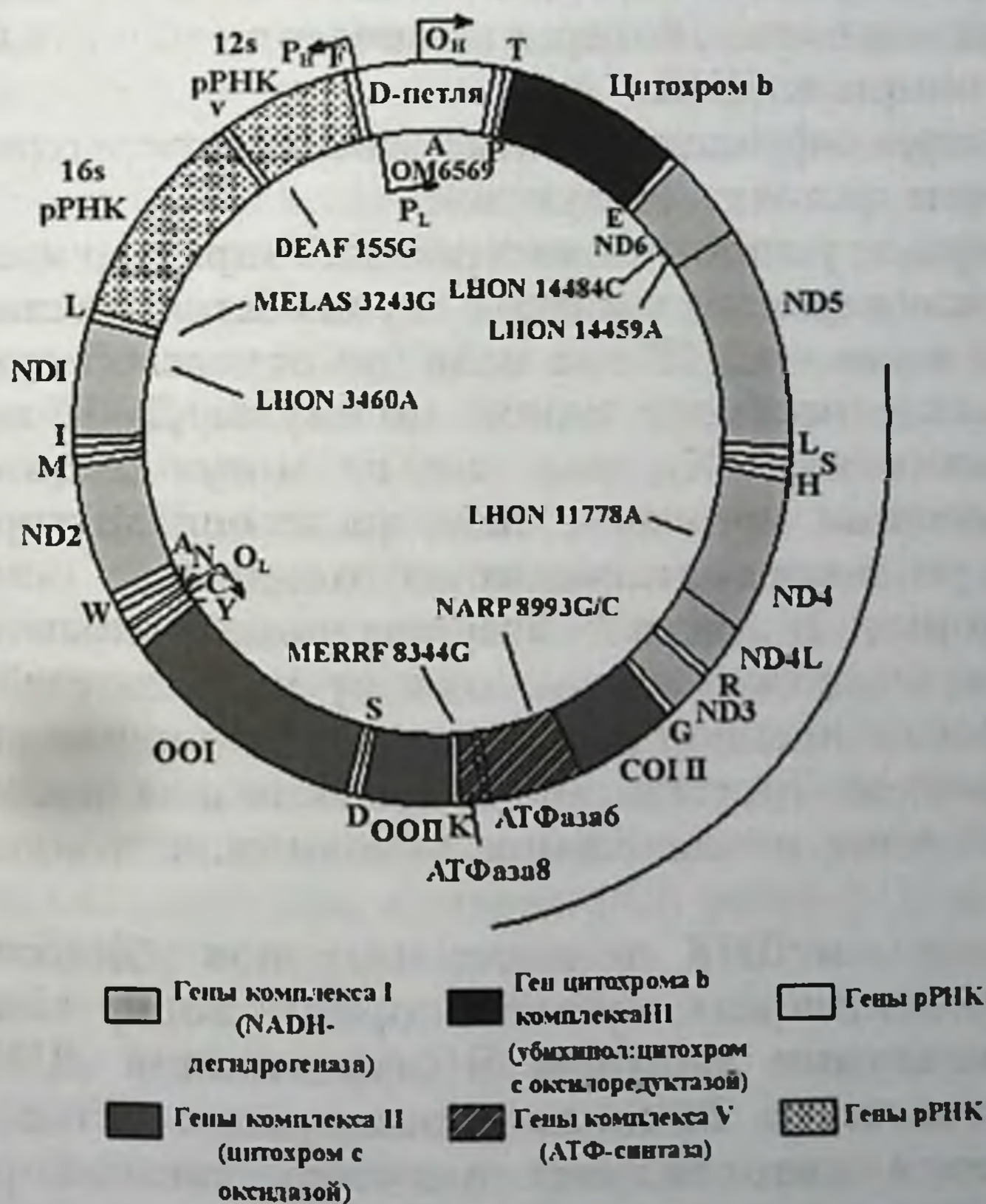
145. Takeda Y., Miyamori I., Yoneda T. et al. Production of aldosterone in isolated rat blood vessels. *Hypertension*. 1995; 25: 170-173.
146. Takeda Y., Miyamori I., Yoneda T., Hatakeyama H., Inaba S. et al. Regulation of aldosterone in human vascular endothelial cells by angiotensin II and adrenocorticotropin. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1996; 81: 2797-2800.
147. Tiret L., Rigat B., Visvikis S. et al. Evidence from combined segregation and linkage analysis that a variant of the angiotensin I-converting enzyme (ACE) gene controls plasma ACE levels. *Am J Hum Genet.* 1992; 51: 197-205.
148. Tomaszewski M., Chachar F.J., Lacka B., Pesonen U. Epistatic Interaction Between B₂-Adrenergic Receptor and Neuropeptide Y Genes Influences LDL-Cholesterol in Hypertension. *Hypertension*. 2004; 44: 689-694.
149. Tsukada T., Yokoyama K., Arai T. et al. Evidence of association of the bc NOS gene polymorphism with plasma NO metabolite level in humans. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 1998; 245: 190-193.
150. Ueno H., Takata M., Yasumoto K. et al. Angiotensin-converting enzyme gene polymorphism and geometric patterns of hypertensive left ventricular hypertrophy. *Jpn Heart J.* 1999; 40: 589-598.
151. Unger T. The angiotensin type 2 receptor: variations on an enigmatic theme. *J. Hypertens.* 1999; 17: 1775-1786.
152. Uwabo J., Soma M., Nakayama T., Kanmatsuse K. Association of a variable number of tandem repeats in the endothelial constitutive nitric oxide synthase gene with essential hypertension in Japanese. *Am. J. Hypertens.* 1998; 11: 125-128.
153. Vallance P., Collier J., Moncada S. Effects of endothelium-derived nitric oxide on peripheral arteriolar tone in man. *Lancet.* 1989; 346: 997-1000.
154. Vasan RS, Evans JC, Benjamin EJ, Levy D, Larson MG, Sundstrom J, Murabito JM, Sam F, Colucci WS, Wilson PW. Relations of serum aldosterone to cardiac structure: gender-related differences in the Framingham Heart Study. *Hypertension*. 2004; 43(5): 957-962.
155. Wang H.L., Sim A.S., Badenhop R.F. A smoking-dependent risk of coronary artery disease associated with a polymorphism of the endothelial nitric oxide synthase gene. *Nat. Med.* 1996; 2: 41-45.
156. Wang X.L., Mahaney M.C., Sim A.S. et al. Genetic contribution of the endothelial constitutive nitric oxide synthase gene to plasma nitric oxide levels. *Atheroscler. Thromb. Vasc. Biol.* 1997; 17: 3147-3153.
157. Weber K.T., Brilla C.G. Pathological hypertrophy and cardiac interstitium: fibrosis and renin-angiotensin-aldosterone system. *Circulation.* 1991; 83: 1849-1865.
158. Weber K.T., Brilla C.G., Campbell S.E., Guarda E., Zhou G., Sriram K. Myocardial fibrosis: role of angiotensin II and aldosterone. *Basic. Res. Cardiol.* 1993; 88(suppl 1): 107-124.

159. Werner N., Bohm M. Inhibition of the Renin Angiotensin System and Vascular Protection. *Cardiovasc. Rev. Rep.* 2003; 24(4): 207-213.
160. West M.J., et al. Renin and angiotensin-converting enzyme genotypes in patients with essential hypertension and left ventricular hypertrophy. *Clin Exp Pharmacol Physiol.* 1994; 21: 207-210.
161. White P.C. Disorders of aldosterone biosynthesis and action. *N. Engl. Med.* 1994; 331: 250-258.
162. White P.C. Molecular biology of adrenocortical hypertension, in Laragh J.H., Brenner B.M.(eds): *Hypertension: pathophysiology, diagnosis and management*, 2nd Edition. New York: Raven. 1995. pp2177-2184.
163. White P.C., Curnow K.M., Pascoe L. Disorders of steroid 11 β -hydroxylase isoenzymes. *Endocr. Rev.* 1994; 15: 421-438.
164. Winkelmann B.R., Russ A.P., Nauck M., et al. Angiotensinogen M235T polymorphism is associated with plasma angiotensinogen and cardiovascular disease. *Am Heart J.* 1999; 137(4 Pt 1): 698-705.
165. Xie H.G., Dishy V., Sofowora G. et al. Arg389Gly β_1 -Adrenergic Receptor Polymorphism varies in frequency among different ethnic groups but does not alter response in vivo. *Pharmacogenetics* 2001; 11: 191-197.
166. Yahaschi Y., Kario K., Shimada K., Matsuo M. The 27-bp repeat polymorphism in intron 4 of the endothelial nitric oxide synthase gene and ischemic stroke in a Japanese population. *Blood Coagul.Fibrinolysis.* 1998; 9: 405-409.
167. Zee R.Y.L., Cook N.R., Reynolds R. Haplotype analysis of the B₂-Adrenergic Receptor Gene and risk of Myocardial Infarction in Humans. *Genetics.* 2005; 169: 1583-1587.

Глава 4. Генетический полиморфизм митохондриальной ДНК и эссенциальная гипертензия

В 1981 г. в лаборатории молекулярной биологии Медицинского центра в Кембридже научной группой Ф. Сэнгера была расшифрована нуклеотидная структура ДНК митохондрией (мтДНК) клеток человека, названной позднее В. Маккью-сиком 25-й хромосомой или М-хромосомой. В настоящее время выделился специальный раздел генетики — митохондриальная генетика [1, 2], идентифицированы все гены мт-генома, охарактеризованы многие их мутации, лежащие в основе ряда болезней человека, обнаружены уникальные свойства организации мт-генома, отличающие его от ядерного.

Митохондриальный геном человека представлен кольцевой молекулой ДНК размером 16569 п.н., которая содержит всего 37 генов.



Карта мтДНК человека с указанием положения генов и относительно часто встречающихся патогенных мутаций.

Каждая митохондриальная ДНК кодирует синтез 13 полипептидов, которые являются компонентами энзиматических систем окислительного фосфорилирования митохондрий, а также гены 2-х рибосомных и 22 транспортных РНК.

Кодирующие области мтДНК не имеют интронов и разделены короткими (длиной от одного до нескольких нуклеотидов) межгенными некодирующими участками, преимущественно однонуклеотидными заменами.

Две цепи мтДНК имеют значительные биохимические различия — с пиримидин-богатой «легкой цепью» и пурин-богатой «тяжелой цепью». Помимо кодируемого региона мтДНК имеет только один существенный некодируемый участок, называемый контрольным регионом (control region — CR). Также иногда CR называют D-loop. Это название связано с изображением формы мтДНК, которую наблюдали в процессе репликации мтДНК через электронный микроскоп. Длина CR примерно состоит из 1122 п.н, и она содержит промотор для генов РНК-транскрипции. Для обработки результатов секвенирования мтДНК используется «кембриджская последовательность», которая включает позиции 16,024–16,569 и 1–576 генома мтДНК.

Структурно-функциональные особенности митохондриального генома состоят в следующем.

Во-первых, установлен материнский характер наследования мтДНК, что, вероятно, связано с двумя обстоятельствами: либо доля отцовских мтДНК так мала (по отцовской линии может передаваться не более одной молекулы ДНК на 25 тыс. материнских мтДНК), что они не могут быть выявлены существующими методами, либо после оплодотворения блокируется репликация отцовских митохондрий.

Во-вторых, отсутствие комбинативной изменчивости — мтДНК принадлежит только одному из родителей, следовательно, рекомбинационные события, характерные для ядерной ДНК в мейозе, отсутствуют, а нуклеотидная последовательность меняется из поколения в поколение только за счет мутаций.

В-третьих, мтДНК не имеет интронов (большая вероятность, что случайная мутация поразит кодирующий район ДНК), защитных гистонов и эффективной ДНК-репарационной системы. Высокая концентрация активных форм кислорода в митохондриях и слабая система репарации увеличивают частоту мутаций мтДНК по сравнению с ядерной

в 10 раз. Радикалы кислорода служат причиной специфических замен Ц→Т (дезаминирование цитозина) и Г→Т (окислительное повреждение гуанина), вследствие чего, возможно, мтДНК богата АТ-парами. Высокая скорость накопления мутаций мтДНК увеличивает вероятность фиксации мутаций мтДНК и позволяет реконструировать филогенетические модели. Вследствие этого анализ изменчивости мтДНК позволяет получать информацию о сходстве и различиях между этно-территориальными группами человека, что важно не только для анализа демографической истории, но и понимания этнических особенностей развития и накопления ЭГ в популяции.

В-четвертых, внутри одной клетки могут сосуществовать одновременно нормальные и мутантные мтДНК — явление гетероплазмии, присутствие только нормальных или только мутантных мтДНК называется гомоплазмией. Гетероплазмия является ключевым феноменом митохондриальной генетики и имеет большое значение для возникновения и развития ряда болезней, ассоциированных с наличием биохимических дефектов в системе продукции энергии. Мутировавшая мтДНК (точковая мутация или делеция) следующему поколению обычно передается в состоянии гетероплазмии, уровень которой во многом определяет энергетический порог экспрессии мутационных событий [3]. Естественно, тяжесть расстройства энергетического метаболизма в клетке прямо пропорциональна доле мутантных копий мтДНК в ее митохондриях и варьирует от 100%-ной активности до нулевого уровня окислительного фосфорилирования. Снижая выход энергии, патогенная мутация мтДНК, как правило, приводит к избыточному накоплению свободных радикалов кислорода. Следствием окислительного стресса оказываются нарушения проницаемости внутренней мембраны митохондрий и активация процессов, инициирующих апоптоз клетки.

Как было отмечено выше, наиболее варибельным участком мтДНК человека является главная некодирующая область (D-loop, петля смещения, контрольный регион). Контрольный регион мтДНК имеет протяженность 1122 п.н. между позициями 16024 п.н. и 00576 п.н. Наиболее варибельной частью контрольного региона мтДНК является гиперварибельный сегмент (HV1) между позициями 16024 п.н. и 16324 п.н. В качестве идентифицирующего участка также используется сегмент HV2 между позициями 63 п.н. и 322 п.н. Конкретная

последовательность нуклеотидов по одному или обоим сегментам выступает как идентифицирующий признак, ее называют митотипом. В силу гетероплазмии индивид может иметь более чем один митотип [4].

Наиболее частые мутации обычно возникают в позициях 16184 п.н. — 16193 п.н. в HV1 и в позициях 303-315 HV2 [5]. Вариабельность контрольного региона мтДНК человека обусловлена, главным образом, точковыми нуклеотидными заменами, короткими делециями и инсерциями. Показано, что главная некодирующая область мтДНК эволюционирует примерно в 10 раз быстрее по сравнению с ядерной ДНК.

Одним из наиболее изученных генетических маркеров является также V-область мтДНК — короткий некодирующий участок, расположенный между генами субъединицы II цитохром-с-оксидазы и тРНК (Lys) (Wrischnik et al., 1987). У представителей большинства популяций мира в этой области митохондриального генома находятся две тандемно расположенные копии 9 п.н. — участка СССССТСТА. Однако в популяциях азиатского происхождения наблюдается полиморфизм, связанный с отсутствием одной копии повтора или наличием инсерций, состоящих из 4 цитозинов или целой копии 9 п.н. — участка (Wrischnik et al., 1987; Hertzberg et al., 1989). Петрищевым с соавторами (1993) был показан географический градиент частоты азиатской делеции, которая, достигнув своего максимума в некоторых основных популяциях Океании, понижается в направлении из Юго-Восточной Азии до Субарктики. В арктических популяциях мира делеционно-инсерционный полиморфизм V-области не обнаружен (Shields et al., 1993; Иванова с соавт., 1994).

Анализ литературы также свидетельствует об отсутствии такого рода полиморфизма в популяциях западной части Евразии, у лиц русской национальности из южных и центральных областей России, а также у коренного и пришлого населения Северо-Восточной Азии (Петрищев, Кутуева, 1993; Малярчук с соавт., 1994; 1995; Бунак, 1965). Однако совсем недавно были обнаружены типы мтДНК с делецией среди негроидов (Merriwether et al., 1994) и среди европеоидов — в испанской и итальянской популяциях (Barrientos et al., 1995; Torgoni et al., 1995). Эти данные заставляют пересмотреть представление об однократном возникновении 9 п.н. — делеции в процессе эволюции человека и позволяют говорить о том, что митохондриальный генофонд человечества включает делети-

рованные мтДНК негроидного, европеоидного, полинезийского и азиатского континентального типов [6].

Наконец, в мтДНК транскрибируются и транслируются обе цепи, а по ряду характеристик генетический код мтДНК отличается от универсального (UGA кодирует триптофан, AUA кодирует метионин, AGA и AGG являются стоп-кодонами). Эти свойства мт-генома сделали исследование изменчивости нуклеотидной последовательности мтДНК неоценимым инструментом для врачей, судебных медиков, биологов-эволюционистов, представителей исторической науки в решении своих специфических задач.

Потенциальными маркерами для популяционно-генетического анализа мтДНК служат типы мтДНК, образованные сочетаниями рестрикционных вариантов [7]. В 1981 г. были описаны основные расовые и популяционно-специфические типы мтДНК. Так, для европеоидов рестрикционные типы мтДНК можно подразделить на 4 гаплогруппы с маркерными сайтами для Dde I в позиции 10394 п.н. и 1715 п.н., для Hinf I / Bst NI — в сайтах 16065 / 13704 п.н., для Hae II — в сайте 9052 п.н. Для монголоидных типов мтДНК оказалась характерна ассоциация замен в сайтах 10394 п.н. (Dde I), 10397 п.н. (Alu I), 12406 п.н. (Hpa I-1, G-A). Описан маркер для мтДНК негроидов Hpa I-3 (замена С-Т в сайте 3592 п.н.).

Изучение изменчивости мтДНК в популяциях девяти коренных народов Сибири и Средней Азии (тувинцы, буряты, алтайцы, эвенки, якуты, киргизы, узбеки, таджики) позволило выявить [8] наибольшее разнообразие в среднеазиатских популяциях. По спектру и частотам гаплогрупп мтДНК исследованные популяции разделялись на 2 основные группы. В генофонде узбеков и киргизов, а также алтайцев присутствуют со значительной частотой как «европеоидные», так и «монголоидные» гаплогруппы мтДНК. Популяции Сибири характеризуются преобладанием линий мтДНК монголоидного происхождения.

В процессе проведенного анализа нуклеотидной последовательности контрольного региона мтДНК продемонстрирован высокий уровень разнообразия митохондриального генома представителей узбекской популяции, рассчитаны частоты основных гаплогрупп [9].

В последние годы использование метода прямого секвенирования контрольного региона мтДНК с определением первичной нуклеотидной последовательности позволяет прово-

дить комплексный анализ полиморфизма мтДНК в популяциях человека наряду с использованием метода анализа полиморфизма длинных рестрикционных фрагментов. Такой подход выявил важную особенность молекул мтДНК, имеющую значение для изучения молекулярной эволюции. Обнаружено, что определенным группам рестрикционных типов мтДНК, ключевые мутации которых расположены в различных участках молекулы, соответствуют вполне определенные типы нуклеотидных последовательностей контрольного региона мтДНК.

Начиная с 1988 г., когда было открыто, что мутации генов мтДНК лежат в основе митохондриальных миопатий и наследственной оптической нейропатии Лебера [10], дальнейшее систематическое выявление мутаций митохондриального генома человека привело к формированию концепции митохондриальных болезней.

В основе всех митохондриальных болезней лежит один базовый дефект — недостаточность системы синтеза АТФ. Неблагоприятные последствия мутаций для тканей и органов зависят от энергетической потребности тканей и от уровня гетероплазмии — доли мутантных мтДНК от общего числа молекул мтДНК в клетке. Сильнее всего страдают мышечная и нервная ткани. Среди характерных проявлений — миопатия, кардиомиопатия, атаксия, пигментный ретинит, глухота, офтальмоплегия, нарушения сердечной проводимости, сахарный диабет [11].

Следует отметить, что нарушения энергетического обмена в митохондриях служат причиной не только определенных наследственных болезней, но и длинного перечня заболеваний, симптомы которых вызваны энергетической недостаточностью в органах и тканях, «критически» зависящих от наполнения запасов АТФ. Это, прежде всего, головной мозг, миокард и скелетная мускулатура, островки Лангерганса, сетчатка глаза и др. Поэтому общая концепция митохондриальной патологии базируется на следующих постулатах [12]:

— окислительное фосфорилирование (ОХРНОС) генерирует митохондриальную энергию, запасаемую в виде АТФ;

— ОХРНОС — основной источник АТФ для различных тканей и органов, в том числе для мозга, поперечно-полосатой мускулатуры, почек, сетчатки, панкреатических островков;

— генетика ОХРНОС обусловлена наличием мутаций как в ядерной, так и мтДНК;

— с возрастом уровень ОХРНOS в тканях снижается.

Следует отметить, что в последние годы в качестве одной из основных причин первичного повышения АД рассматривается дефицит энергии на клеточном уровне, обусловленный снижением энергообразовательной функции митохондрий вследствие нарушения структуры митохондриального аппарата клеток [13]. Вероятно, патогенез ЭГ в связи с митохондриальной дисфункцией в отличие от наследственных митохондриальных болезней, вызванных первичным нарушением окислительного фосфорилирования, в определенной степени связан с реализацией окислительного стресса в тесном взаимодействии с факторами риска ССЗ.

Изучение полиморфизма мтДНК в современных генетических исследованиях находит все более широкое применение благодаря особенностям структурной организации мтДНК и характеру ее наследования.

Во многом остается открытым вопрос о роли «нормального» популяционного полиморфизма мтДНК в патогенезе мультифакториальных состояний. Известен феномен накопления соматических мутаций мтДНК с возрастом. Логично предположить, что такие болезни, как диабет, нейродегенеративные расстройства пожилых (болезнь Альцгеймера, болезнь Паркинсона), сердечно-сосудистые заболевания содержат в своей генетической основе и митохондриальный компонент.

Как было отмечено выше, митохондриальный геном человека характеризуется очень высокой вариабельностью в популяциях, и этот полиморфизм активно изучается в эволюционно-генетическом аспекте. Вместе с тем, многие «маркерные» полиморфизмы представляют собой миссенс-замены или же замены в генах рибосомальных и транспортных РНК. Например, полиморфизм A10398G (+Dde I) ведет к замене треонина на аланин в третьей субъединице NADH-дегидрогеназы. Эта замена характеризует митохондриальные гаплогруппы J, K (европеоидные), M, Y, B5 (монголоидные). Трансверсия C5178A (-Alu I), ведущая к замене лейцина на метионин во второй субъединице NADH-дегидрогеназы, является определяющей для азиатско-специфичной гаплогруппы D. Миссенс-полиморфизмы — это вероятные кандидаты с точки зрения их функциональной значимости.

Исследования, посвященные роли полиморфизмов мтДНК в формировании подверженности распространенным заболеваниям, относительно немногочисленны. Однако и для

гаплогруппы J, и для гаплогруппы D была показана ассоциация с долгожительством в некоторых популяциях [14]. Для гаплогрупп J и K был выявлен протективный эффект в случае болезни Паркинсона [15]. Интересны ассоциации, полученные для популяционных вариантов в следующих участках мтДНК: ассоциация варианта T16189C с сахарным диабетом 2-го типа [16] и метаболическим синдромом в китайской популяции [17]; ассоциация полиморфизма T16519C (+Hae III 16517) с уровнем триглицеридов [18], с артериальным давлением [19], нарушениями сердечной проводимости [20]; ассоциация 9-нуклеотидной делеции V межгенного района с интервальными оценками ЭКГ [21]. Известны данные о взаимосвязи некодирующих областей митохондриального генома, в частности, полиморфизма D-loop по сайту Hae III 16517 и инсерционно-делеционного полиморфизма V межгенного района с некоторыми клиническими проявлениями сердечно-сосудистых заболеваний у человека [2]. Интересна взаимосвязь 15497 G/A-полиморфизма с ожирением и нарушением обмена липидов в японской популяции [21]. Весьма интересны данные китайских авторов [22] о наличии возможных ассоциаций ряда полиморфизмов (152 T → C, 182 C → T, 189 A → G, 247 G → A, 16187 C → T, 16189 T → C, 16264 C → T, 16270 C → T, 16311 T → C) мтДНК с развитием ЭГ в китайской популяции, при этом выделены аллели 152C, 182T, 247A, 16187T, 16189C, 16264T, 16270T, 16311C.

Учитывая то, что для перечисленных позиций характерны повторные мутации, и они, таким образом, не маркируют определенные гаплогруппы или линии мтДНК, можно предположить, что некоторые регуляторные полиморфизмы мтДНК могут иметь функциональное значение и вносить вклад в предрасположенность к распространенным заболеваниям. Спектр этих фенотипов, относящихся к сфере компетенции митохондриальной генетики [2,23], может включать и сердечно-сосудистые заболевания, в том числе ЭГ.

По данным собственных исследований, у больных ЭГ узбекской национальности при секвенировании реамплифицированных нуклеотидных последовательностей выявлены наиболее часто встречающиеся мутации в виде точечных нуклеотидных замен:

в позиции 16069 C → T

в позиции 16126 T → C

в позиции 16189 T → C

в позиции 16192 С → Т

в позиции 16223 С → Т.

Возможно, указанные полиморфизмы в районе D-loop мтДНК могут быть ассоциированы с ЭГ, однако, учитывая высокую частоту мутаций в данном регионе, для столь серьезного заключения требуется проведение крупных продолжительных исследований на уровне популяции.

Таким образом, исследование митохондриального полиморфизма в ассоциации с ядерным представляется весьма эффективным подходом к пониманию интегральной картины формирования фенотипической изменчивости клинических признаков ряда соматических болезней, включая ЭГ.

Литература:

1. Wallace D.C. Mitochondrial DNA variation in human evolution, degenerative disease, and aging. — 1995. — Aug; 57(2): 201–223.
2. Пузырев В.П., Голубенко М.В., Фрейдин М.Б. Сфера компетенции митохондриальной генетики // Вестн. РАМН. — 2001. — № 10. — С. 31–37.
3. Chinnery P.F., Thorburn D.R., Samuels D.C. et al. The inheritance of mtDNA heteroplasmy: random drift, selection or both? // Trends. Genet. — 2000. — V. 16. — P. 500–505.
4. Животовский Л. А. Митохондриальная ДНК в судебно-медицинских исследованиях: основные положения теории ДНК-идентификации и критический анализ «Методических указаний» П.Л.Иванова // Мед.генетика. — 2003. — Т.2, №3. — С.106–114.
5. Torroni A., Huoponen K. et al. Classification of European mtDNAs from an analysis of three European populations // Genetics. — 1996. — Vol.144. — P.1835–1850.
6. Torroni A., Petrozzi M., Santolamazza P., Sellitto D., Cruciani F., Scozzari R. About the Asian-specific 9-bp deletion of mtDNA // Am J Hum Genet. — 1995. — Aug; 57(2).—P.507–8.
7. Wallace D.C., Brown M.D., Loft M.T. Mitochondrial DNA variation in human evolution and disease // Genet. — 1999. — Vol.238.— P.211–230.
8. Рычков Ю.Г., Наумова О.Ю., Фалунин Д.А. Генофонд населения Северо-Восточной Евразии в свете данных о полиморфизме митохондриальной ДНК // Генетика. — 1995. — т.31, №1.— С.118–127.
9. Ikramov A.A., Nuritdinov A.I., Mukhamedov R.S., Parsons T.J. Entire mtDNA control region databases from Central Asia: Afghanistan, Kazakhstan, Kyrgyzstan, Tajikistan, Turkmenistan, and Uzbekistan. The fourth European — American school in forensic genetics and mayo clinic course in advanced molecular and cellular medicine, September 5–9, 2005, Dubrovnik Croatia Final program and abstracts p.88.

10. Wallace D.C., Singh G., Lott M.T., Hodge J.A., Schurr T.G., Lezza A.M., Elsas L.J., Nikoskelainen E.K. Mitochondrial DNA mutation associated with Leber's hereditary optic neuropathy // *Science*. — 1988. — Dec 9; 242(4884). — P.1427–30.

11. Краснопольская К.Д., Захарова Е.Ю. Современные достижения в диагностике и профилактике митохондриальных болезней // *Журн. неврологии и психиатрии*. — 1998. № 8. — С. 49–56.

12. Wallace D.C. Mitochondrial genetics: a paradigm for aging and degenerative diseases // — 1992. — May 1; 256(5057). — P.628–32.

13. Luft K. The development of mitochondrial medicine // *Proc.Natl.Acad. Sci.USA* — 1994. — Vol.91. — P.8731–8738.

14. Niemi A.K., Hervonen A., Hurme M. Mitochondrial DNA polymorphisms associated with longevity in a Finnish population. // *Hum. Genet.* — 2003. — V. 112. — P. 29–33.

15. van der Walt J., Nicodemus K.K., Martin E.R. Mitochondrial polymorphisms significantly reduce the risk of Parkinson disease // *Am. J. Hum. Genet.* — 2003. — V. 72. — P. 804–811.

16. Poulton J., Luan J., Macaulay V. Type 2 diabetes is associated with a common mitochondrial variant: evidence from a population-based case-control study // *Human. Mol. Genet.* — 2002. — V. 11, № 13. — P. 1581–1583.

17. Shao W., Zhou B., Zheng Z, Wang G. UWB Microwave Imaging for Breast Tumor Detection in Inhomogeneous Tissue. / *Conf Proc IEEE Eng Med Biol Soc.* 2005. — P.1496–9.

18. Hegele R.A., Zinman B., Hanley A.J.G. A common mtDNA polymorphism associated with variation in plasma triglyceride concentration // *Am. J. Hum. Genet.* — 1997. — V. 60. — P. 1552–1555.

19. Фрейдин М.Б., Пузырев В.П., Салюков В.Б., Голубенко М.В. Связь полиморфизма некодирующих областей митохондриального генома человека с изменчивостью уровня артериального давления и величин интервальных оценок ЭКГ // *Бюл. эксперим. биологии и медицины*. — 1999. — Т. 127. Прил. 1. — С. 82–84.

20. Никулина С. Ю. Анализ ассоциаций полиморфизма некодирующих областей митохондриального генома человека с идиопатическими нарушениями сердечной проводимости. Сибирский медицинский университет (Томск), НИИ медицинской генетики ТНЦ СО РАМН (Томск) // *Сибирское медицинское обозрение: Ежеквартальный медицинский журнал*. — Красноярск, 2003. — № 1. 3–5.

21. Okura T., Nakata Y., Yamabuki K., Tanaka K. Regional body composition changes exhibit opposing effects on coronary heart disease risk factors // *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* — 2004. — May; 24(5). — P.923–9.

22. Lee H.C., Pang C.Y., Hsu H.S., Wei Y.N. Differential accumulations of 4,977 bp deletion in mitochondrial DNA of various tissues in human ageing // *Biochim Biophys Acta.* — 1994. — Vol. 1226. — P. 37–43.

23. Пузырев В.П., Макеева О.А., Голубенко М.В. Гены синтропий и сердечно-сосудистый континуум // *Вестник ВОГиС*, 2006. — Т.10, № 3.

Глава 5. Молекулярно-генетические методы исследования

Последнее десятилетие стало временем бурного внедрения молекулярно-генетических методов исследования в медицину, и в кардиологию в частности. В силу того, что особенность патогенеза ЭГ заключается в синергизме неблагоприятных факторов среды, включая известные факторы риска с генетическими особенностями индивида, именно она стала главным предметом изучения на молекулярном уровне.

В настоящей работе для изучения генетических маркеров наследования ЭГ впервые в Узбекистане применен один из современных высокотехнологичных молекулярно-генетических методов — метод полимеразной цепной реакции (ПЦР). Метод ПЦР обладает высочайшей специфичностью, которая достигает 99–100%. Диагностическая чувствительность и специфичность ПЦР сопоставимы. Проведенная недавно в нескольких зарубежных исследовательских центрах суммированная оценка чувствительности различных методов диагностики показала, что «быстрые» или экспресс-тесты имеют чувствительность 40–60%, ИФА — 50–70%, а ПЦР — от 90 до 100%.

Несомненно, внедрение настолько высокоспецифичного, высокочувствительного метода исследования в кардиологическую практику весьма актуально, так как инвалидизация и смертность от сердечно-сосудистых заболеваний постоянно растут.

Поскольку молекулярно-генетический анализ позволяет определить наличие повреждающего аллеля гена-кандидата в организме человека еще до развития заболевания, появилась возможность проводить превентивные меры по устранению влияния неблагоприятных факторов внешней среды.

Выделение ДНК

Наиболее изученным и применяемым методом является выделение ДНК из лимфоцитов периферической крови фенольно-хлороформной экстракцией [11]. Также широко применяется выделение геномной ДНК из лимфоцитов

периферической крови по стандартному протоколу с использованием набора реагентов Diatom™ DNA Prep 200.

При использовании классического метода фенольно-хлороформной экстракции процесс выделения ДНК состоит из следующих этапов: гомогенизация, разрушение клеточных стенок, очистка ДНК от клеточного дебриса, депротеинизация (удаление клеточных белков, связанных с ДНК), осаждение ДНК, дополнительная очистка от остаточных солей [7,17].

В случае с кровью гомогенизация не требуется. Разрушение клеточной стенки и первый этап депротеинизации осуществляется при помощи лизирующего буфера, в составе которого есть соли (например NaCl), ЭДТА и какой-либо детергент (например, SDS — додецил сульфат натрия, или СТАВ — Cetyl Trimethyl Ammonium Bromide). Следует отметить, что лизирующий буфер должен иметь ионную силу и рН, совместимую с биомолекулами. При выделении ДНК рН лизирующего буфера составляет 7,5–8,0.

Основной упор при выделении делается на очистку ДНК от белков, т.к. некоторые белки разрушают ДНК, а другие мешают при проведении дальнейших ферментативных реакций, например, ПЦР, рестрикции.

SDS — это ионный детергент, который лизирует большинство клеток и денатурирует некоторые белки. Повышение ионной силы при помощи 5M NaCl обеспечивает диссоциацию белков от ДНК (т.к. ионное взаимодействие ДНК — белок термодинамически нейтрализуется присутствием других ионов).

ЭДТА — это хелатный агент, который связывает двухвалентные ионы металлов (например, Ca²⁺ и Mg²⁺). Эти ионы являются ко-факторами активности ДНКаз — ферментов, которые присутствуют в клетке и после лизиса высвобождаются с последующим разрушением ДНК. Иногда добавляют еще протеиназу К, которая в присутствии детергента и повышенной температуры разрушает все белки. Далее добавляют фенол, разрушающий и связывающий белки. После центрифугирования дебрис и белки остаются в интерфазе (фенол в нижней), а ДНК — в верхней фазе. Далее используют смесь хлороформ—изоамиловый спирт (24:1). Хлороформ тоже разрушает белки (вызывает денатурацию поверхности белков), а также позволяет удалить остатки фенола, изоамиловый спирт уменьшает пенообразование и придает стабильность интерфазе при центрифугировании. Очищенную таким образом ДНК

далее осаждают. Для этого используют этанол (96% или абсолютный) или изопропанол. Так как спирт уменьшает эффективную концентрацию воды в растворе, молекула ДНК (она гидрофильная) сворачивается и становится видимой. Центрифугированием ее осаждают. Далее ДНК промывают этанолом (70%) для удаления остаточных солей (которые были в лизис-буфере), высушивают от этанола и растворяют в воде или TE буфере.

Электрофорез

Наличие и концентрацию ДНК проверяют постановкой электрофореза в 3%-ном агарозном геле.

Принцип электрофореза основан на наличии заряда, имеющегося у большинства молекул [12, 15]. ДНК, например, состоит из отрицательно заряженных фосфатных групп, т.е. ДНК имеет отрицательный заряд. Аппарат для электрофореза имеет два поля (+ и -), которые образуются при помощи электрического тока. ДНК загружается в лунки со стороны отрицательного поля и мигрирует под воздействием электрического тока к положительному полю. Концентрацию и наличие ДНК обычно проверяют в агарозном геле.

Структурная целостность, жесткость и пористость агарозного геля определяется его вторичной структурой, которая характеризуется наличием линейных полисахаридных цепей без ковалентной поперечной сшивки. Во время фореза молекулы ДНК проходят в геле сквозь эти поры. Естественно, молекулы меньшего размера проходят через поры быстрее, чем большие молекулы, в результате происходит разделение фрагментов ДНК в геле согласно их молекулярной массе (т.е. количеству нуклеотидов).

В таблице Маниатиса (табл. 5.1) представлено соотношение процентности геля для эффективного разделения ДНК различного размера. Затем для визуализации в геле ДНК гель помещают в раствор бромистого этидия (ЭБ). ЭБ связывается с нуклеотидными парами ДНК, и этот комплекс ЭБ-ДНК светится при прохождении через него ультрафиолетового света (рис. 5.1).

Процентность агарозного геля для эффективного
разделения ДНК

Агароза, %	Размер линейной молекулы ДНК в т.н.п.
0.3	5–60
0.6	1–20
0.7	0.8–10
0.9	0.5–7
1.2	0.4–6
1.5	0.2–4
2.0	0.1–3

Полимеразная цепная реакция



Рис. 5.1. Электрофореграмма

Убедившись в наличии ДНК, приступают к постановке самой полимеразной цепной реакции (ПЦР) [9, 18].

Принцип ПЦР заключается в избирательном синтезе *in vitro* большого числа копий матричной ДНК. Схема ПЦР представлена на рис. 5.2 (а, б). Вся реакция включает в себя несколько этапов:

1. Денатурация двойной спирали ДНК при температуре 98°C — таким образом происходит раскручивание двойной спирали ДНК.

2. Отжиг праймеров или гибридизация — этап, при котором на каждую одноцепочечную ДНК садится комплементарный праймер. Обычная температура этапа — 50–60°C.
3. Элонгация — происходит достройка цепи. Обычная температура — 72°C.

Температура отжига может варьировать, зависит она от температуры плавления праймеров: $T_{\text{отжига}} = T_{\text{плавления праймеров}} - 2^{\circ}\text{C}$. Вся реакция включает 30–35 циклов, в результате которых происходит увеличение массы изучаемого локуса ДНК в геометрической прогрессии.

Для того чтобы визуализировать результаты проведенной ПЦР, ставится электрофорез продуктов ПЦР в 7%-ном полиакриламидном геле. Принцип тот же, что и при проведении электрофореза в 3%-ном агарозном геле, так как продукт ПЦР — это также ДНК.

Принцип ПЦР

Принципиальная схема



Рис. 5.2а.

Принцип ПЦР

Принципиальная схема

Второй раунд

Денатурация
Ренатурация
Синтез

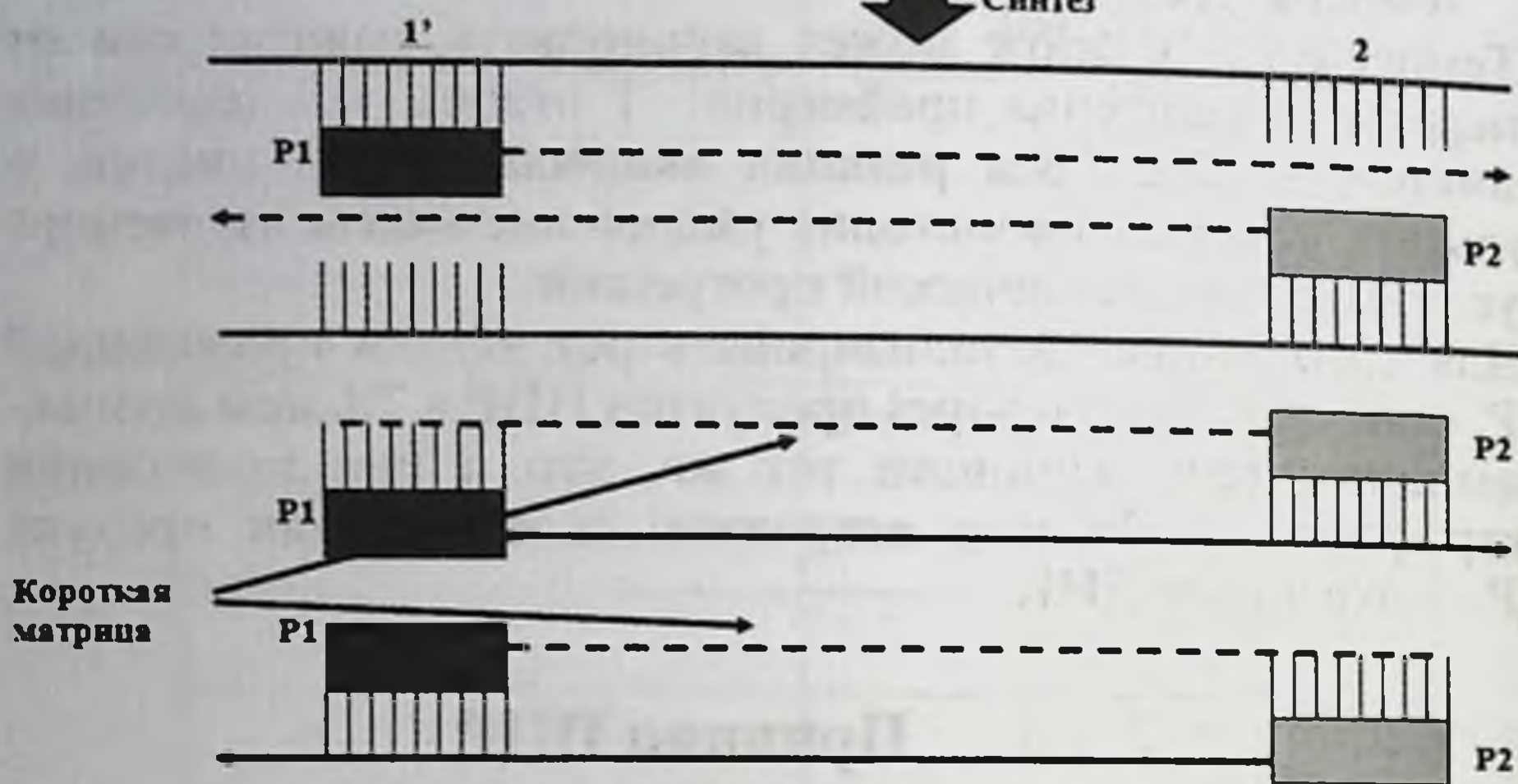


Рис. 5.26.

Оборудование, на котором выполнялись молекулярно-генетические исследования, представлено на цветной вклейке.

Молекулярно-генетический анализ большого количества генов-кандидатов, многие из которых имеют различные аллельные варианты, а также необходимость использования при исследовании существенной выборки, требует множества людских, временных и финансовых ресурсов. В этой связи в настоящее время продолжают совершенствоваться методы этого анализа. Если раньше постановка и проведение ПЦР занимали много часов и позволяли анализировать всего несколько образцов, то теперь на постановку и проведение реакции уходит 2–3 часа, а минимальное количество исследуемых образцов варьирует от 96 до 384. Однако для анализа ДНК большой популяции, где необходимо проанализировать десятки генов-кандидатов, стандартного ПЦР уже недостаточно. Поэтому к настоящему моменту большинство исследовательских лабораторий применяют мультиплексный ПЦР, где один образец за одну реакцию подвергается анализу сразу на десятки аллелей интересующих генов. Использование флуоресцентных красителей позволило автоматизировать процесс. К настоящему моменту созданы и запатентованы

красители различных цветов (красный, желтый, зеленый, синий, оранжевый). Интересующие фрагменты ДНК с прикрепленными к ним флуоресцентными метками детектируют в специальном инструменте — генетическом анализаторе, который является более современной альтернативой стандартному гель-электрофорезу и обладает высокой разрешающей способностью, что позволяет выявлять различие даже по одному нуклеотиду. Данный метод уже давно стал международным стандартом в судебно-криминалистических исследованиях при идентификации личности. Ученые также переходят к этому методу. Уже разработаны методы мультиплексирования многих наследственных заболеваний, например, X-сцепленных генетических нарушений, таких, как гемофилия А, адренолейкодистрофия, гидроцефалия, наследственный неполипозный рак прямой кишки, гемохроматоз; количественного мутационного анализа митохондриальной ДНК и его применения в диагностике болезни Альцгеймера [8, 21, 16]. Фрагментарный анализ стал незаменим в клинической практике при генетической преимплантационной диагностике миодистрофий, при диагностике синдрома Шарко-Мари-Тута, моторной и сенсорной нейропатии и т.д. [20, 22]. В связи с этим при проведении молекулярно-генетических исследований у больных ЭГ, ассоциированной более чем с сотней генов-кандидатов, разработка и внедрение мультиплексного ПЦР анализа — безусловная необходимость.

Протокол ПЦР для генотипирования на M235T- полиморфизм гена AGT

Путем ПЦР-амплификации изучали распределение M235T- полиморфного маркера гена AGT (10 ммоль/л Tris-HCl pH8,3; 50 ммоль/л хлорид калия, 1,5 ммоль/л хлорид магния, 200 мкмоль/л dNTP, по 1 мкмоль/л каждого праймера, 1 Ед. Taq ДНК-полимеразы, 50 нг геномной ДНК). Для генотипирования M235T- полиморфного маркера гена AGT использовалась следующая последовательность праймеров:

5' — CCG-TTT-GTG-CFG-GGC-CTG-GCT-CTCT-3'

5' — CAG-GGT-GCT-GTC-CAC-ACT-GGA-CCCC-3'

ПЦР анализ проводили с использованием набора реагентов для ПЦР амплификации ДНК GenePak™ PCR Core (производство ООО «Лаборатория ИзоГен»). Амплификацию

полиморфного участка гена проводили по следующей программе: первый цикл — 94°C/5 мин., 30 циклов — 94°C/20 сек., 59°C/20сек., 72°C/40 сек., последний цикл — 72°C/5 мин. Для проведения ПЦР амплификации использовали GeneAmp® ПЦР-система 9700 с золотым 96-ячеечным блоком (Applied Biosystems). Для идентификации аллелей применялась рестриктаза Tth 111I (1 ед/мкл). Пробы выдерживались в течение 2-х часов при температуре 37°C. Конечные продукты расщепления фракционировали с помощью электрофореза в 10%-ном полиакриламидном геле с последующей окраской в растворе бромистого этидия (0,01%) и визуализацией под ультрафиолетовым светом [19].

В результате амплификации фрагмент, состоявший из 303 п.н., соответствовал 235М-аллелю, а фрагмент из 279 п.н. — 235Т-аллелю, наличие обоих фрагментов оценивалось как гетерозиготное состояние (рис. 5.3).

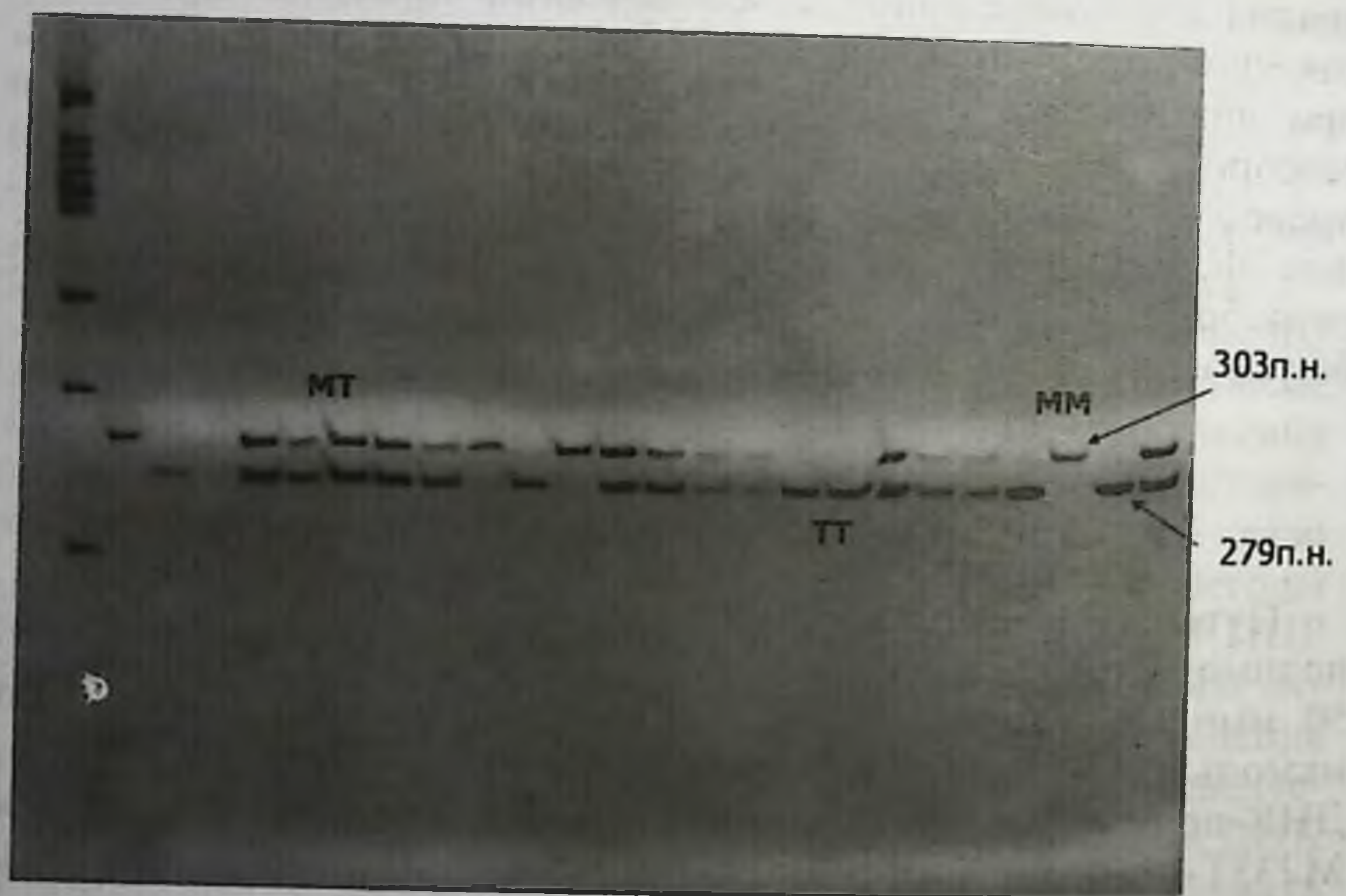


Рис. 5.3. Результаты электрофореза ПЦР продукта после рестрикции на M235T-полиморфизм гена AGT

Протокол ПЦР для генотипирования на
I/D-полиморфизм гена ACE

Амплификацию полиморфного участка гена ACE проводили в 25 мкл реакционной смеси следующего состава: буфер (16,6 мМ сульфата аммония, 67 мМ трис-НСl, рН 8,8; 0,01% твин-20; 5 мМ хлорида магния), 0,25 мМ каждого dNTP, 10 пМ каждого олигопраймера, 2,5 ед. Таq-полимеразы, 50 нг ДНК. Последовательность праймеров была взята из работы Cambian F. и соавт. [8]:

ACE1 5'– CTG GAG ACC ACT CCC ATC CTT TC –3'
ACE2 5'– GAT GTG GCC ATC ACA TTC GTC AGA T –3'

Полимеразную цепную реакцию (ПЦР) проводили по следующей программе: «горячий старт» (96°C) — 3 мин., 35 циклов (денатурация 96°C — 1 мин., отжиг при 65°C — 40 сек., синтез при 72°C — 2 мин., в конце 72°C — 7 мин.). Использовался термоциклер — PCR System 2700 («Applied Biosystems», США).

Номенклатура аллелей была следующей: аллель I (490 п.н.) — наличие (инсерция) Alu — повтора, аллель D (190 п.н.) — его отсутствие (делеция).

Анализ продуктов ПЦР проводили путем электрофоретического разделения в 7%-ном полиакриламидном геле с последующей окраской в растворе бромистого этидия (0,01%) и визуализацией фрагментов ДНК под ультрафиолетовым светом. Электродный буфер — 1xTBE: 0,04 М трисборат, 1мМ ЭДТА.

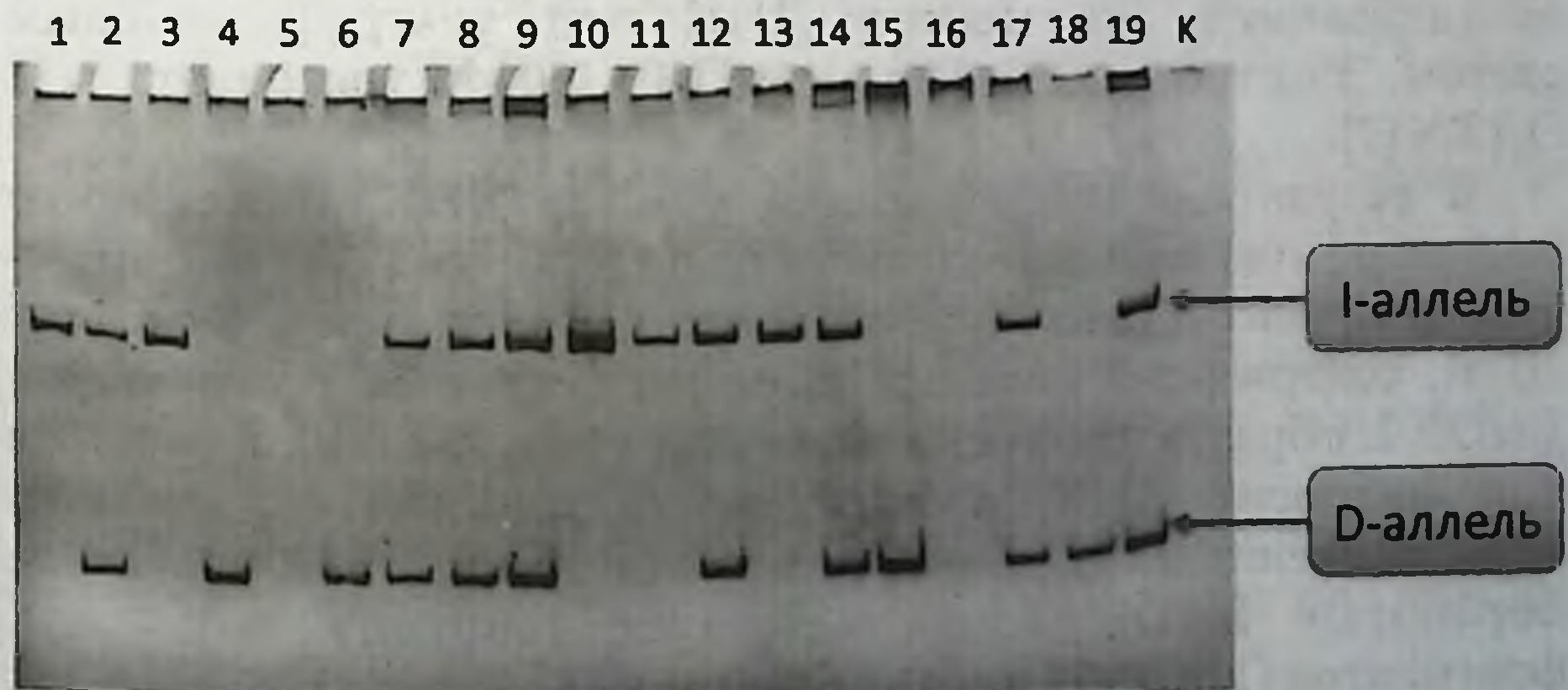


Рис 5.4. Результаты электрофореза продуктов ПЦР на I/D-полиморфизм гена ACE

Результаты электрофореза ПЦР-продуктов у обследуемых больных ЭГ показаны на рис. 5.4 (1–19 — обследуемые лица; К — отрицательный контроль).

Протокол ПЦР для генотипирования на A1166С-полиморфизм гена АТ1R

Полиморфный участок гена АТ1R амплифицировали с помощью полимеразной цепной реакции (ПЦР) в 50 мкл буфера (67 мМ трис-НСl рН8,8; 16,6 мМ сульфат аммония, 0,01% твин-20, 2 мМ хлорид магния), 0,2 мМ каждого dNTP, по 66 нг праймеров, 2,5 ед. ДНК-полимеразы Taq, 50–100 нг геномной ДНК.

Использовалась следующая последовательность праймеров:

АТ1R-F 5'– ССТGCАССАТ-GТТТТGАGGТТGАGТGАС — 3'
АТ1R-R 5' — ААААТААСАGGАСА-ААAGCАGGСТAGG-
GАG — 3'

Амплификацию полиморфного участка гена проводили по следующей программе: первый цикл — 94°C/3 мин., 35 циклов — 94°C/1 мин., 65°C/1 мин., 72°C/2 мин., последний цикл — 72°C/6 мин. Для идентификации аллелей к 15 мкл буфера G (10 мМ трис-НСl рН 7,5; 10 мМ хлорид магния, 2 мкл БСА) и 1 мкл рестриктазы BstDEI (2 ед/мкл). Пробы выдерживались в течение ночи при 60°C. Продукты расщепления разделяли с помощью электрофореза в 6%-ном полиакриламидном геле с последующей окраской в растворе бромистого этидия (0,01%) и визуализацией фрагментов ДНК под ультрафиолетовым светом. Электродный буфер — 1xTBE: 0,04 М трисборат, 1 мМ ЭДТА [2].

В результате амплификации участка ДНК, содержащего полиморфную последовательность А1166С гена АТ1R, образуется фрагмент длиной 352 пары нуклеотидов (п.н.). Фрагмент ДНК, содержащий аллель С1166, расщепляется рестриктазой BstDE I, образуя продукты размером 114 и 238 п.н., в то время как фрагмент ДНК, содержащий аллель А1166, остается нерасщепленным. Наличие фрагмента длиной 352 п.н. после обработки BstDE I соответствует генотипу АА, двух фрагментов (114 и 238 п.н.) — генотипу СС и трех (114, 238 и 352 п.н.) — гетерозиготе АС (рис. 5.5).

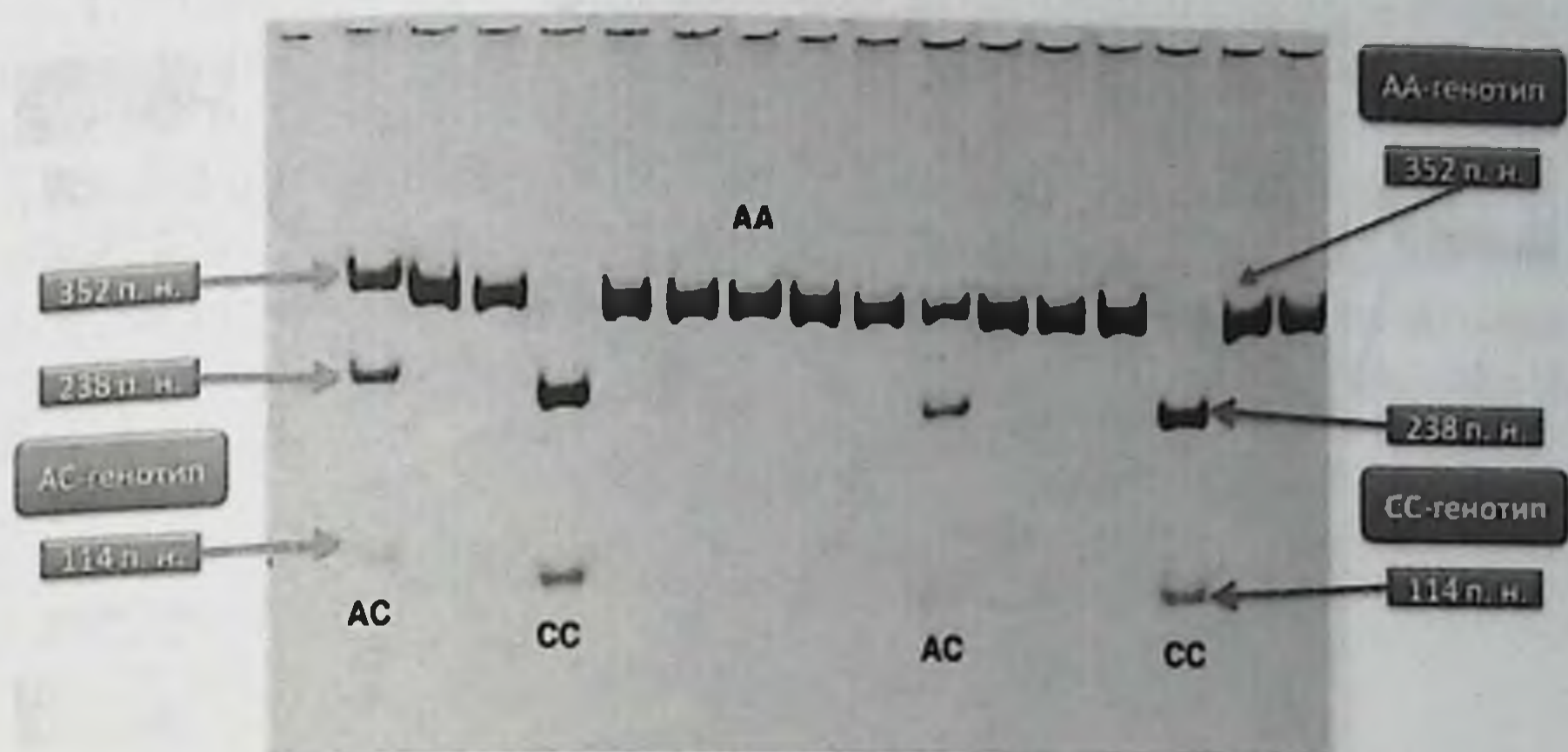


Рис. 5.5. Результаты электрофореза ПЦР продукта после рестрикции на А1166С-полиморфизм гена АТ1R

Протокол ПЦР для генотипирования на С344Т-полиморфизм гена СУР11В

Полиморфные сегменты гена СУР11В2 были амплифицированы из образцов ДНК с помощью ПЦР. Реакционная смесь состояла из: 0,03 ЕД Таq ДНК полимеразы, 1 х конц. буфера, 0,2 ммоль/л дезоксинуклеотид трифосфата, 10 пкмоль каждого из праймеров. Были использованы следующие праймеры:

Sense: CAG GAG GAG ACC CCA TGT GAC
 Antisense: CCT CCA CCC TGT TCA GCCC

Условия проведения ПЦР: начальная денатурация 94°C — 5 мин., затем 35 циклов 94°C — 1 мин., отжиг 67°C — 1 мин., вытягивание 72°C — 2 мин.

Рестрикция была проведена добавлением 10ЕД эндонуклеазной рестриктазы Hae III на 5 μl ПЦР продукта (537 п.н.) и инкубированием 2 ч. на 37°C. Образцы анализированы электрофоретическим разделением на 2,5%-ном агарозном геле, окрашены этидиум бромидом и визуализированы под ультрафиолетовым лучом. -344Т аллель состоит из 273 п.н., -344С аллель из 202 п.н. и маленьких фрагментов в обоих случаях [14]. Результаты электрофореза продуктов ПЦР после рестрикции представлены на рис. 5.6.

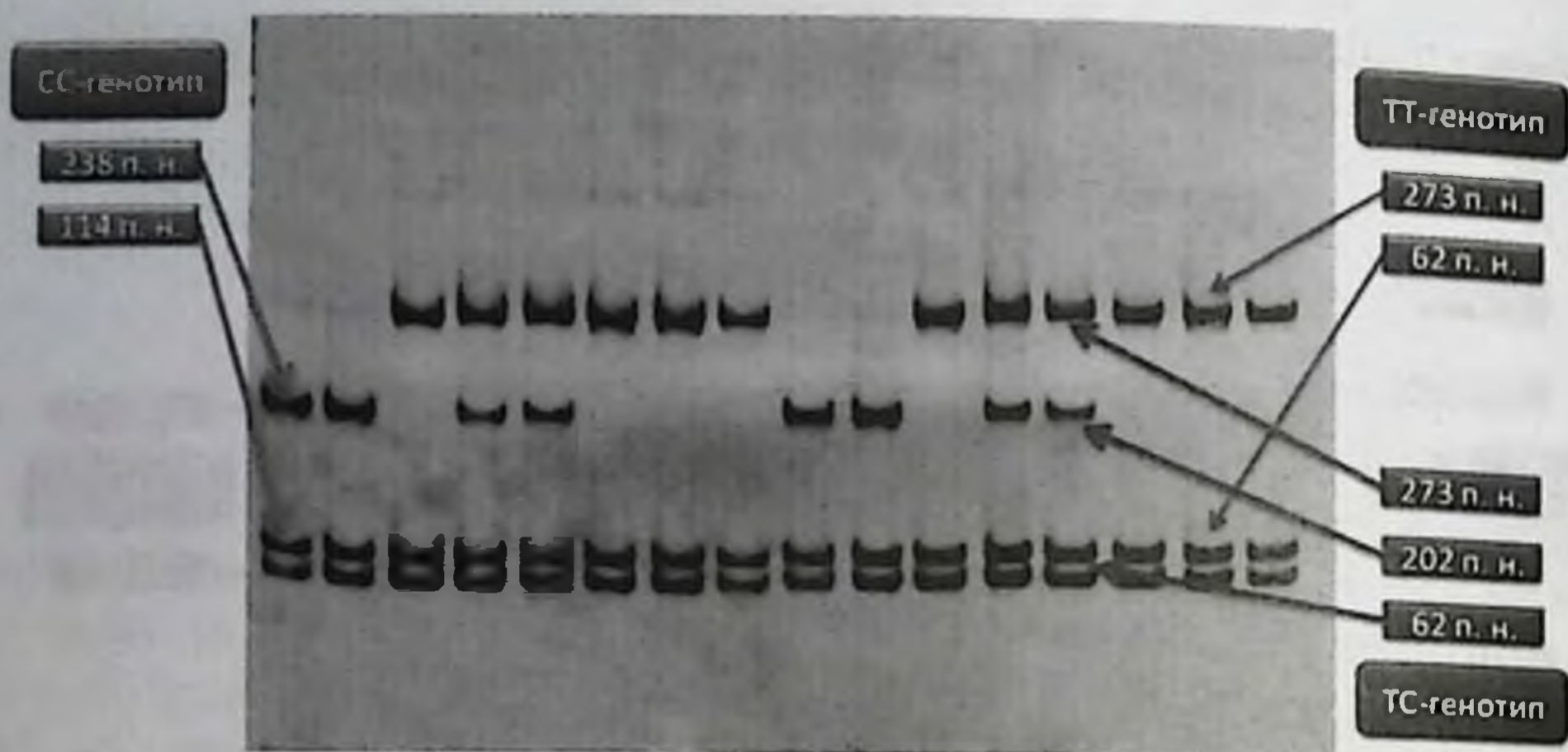


Рис. 5.6. Результаты электрофореза ПЦР продукта после рестрикции на С344Т-полиморфизм гена СYP11B2

Протокол ПЦР для генотипирования на Т460G-полиморфизм гена α -аддуцина

Путем ПЦР-амплификации изучали распределение G460T-полиморфного маркера гена α -аддуцина. Для генотипирования G460T-полиморфизма гена α -аддуцина использовались следующая последовательность праймеров:

FP-614G: 5'GGG-GCA-CGA-AGC-TTC-CGA-GGT-AG-3'

FP-614T: 5'GCT-GAA-CTC-TGG-CCC-AGG-CGA-CGA-AGC-TTC-CGA-GGA-TT-3'

RP-614, 5' CCT-CCG-AAG-CCC-CAG-CTA-CCC-A-3'

ПЦР анализ проводили с использованием набора реагентов для ПЦР-амплификации ДНК GenePak™ PCR Core (производство ООО «Лаборатория ИзоГен»). ПЦР-амплификация проводилась в 15 мкл реактивной смеси, содержащий 2.4 pmol/l FP-614G, 4.8 pmol/l FP-614T и 6 pmol/l RP-614, 10 mmol/l Tris-Hcl (pH8.3), 50 mmol/l KCl, 25 мкмль/л каждого dNTP, 0.4U Ampli-TaqDNA Polymerase и 3mmol/l MgCl [13]. Условия проведения ПЦР: начальная денатурация 95°C — 3 мин., затем 35 циклов 94°C — 20 сек., отжиг 60°C — 30 сек., вытягивание 72°C – 30 сек.

Для проведения ПЦР-амплификации использовали GeneAmp® ПЦР систему 9700 с золотым 96-ячеечным блоком (Applied Biosystems).

Продукты ПЦР-амплификации фракционировали в 6%-ном полиакриламидном геле, окрашивали бромистым этидием и визуализировали в УФ-свете, фотографировали в геле-документационной системе. В результате амплификации фрагмент, состоявший из 220 п.н., соответствовал 460G-аллелю, а фрагмент из 234 п.н. — 460T-аллелю. Результаты электрофореза продуктов ПЦР после рестрикции представлены на рис. 5.7.

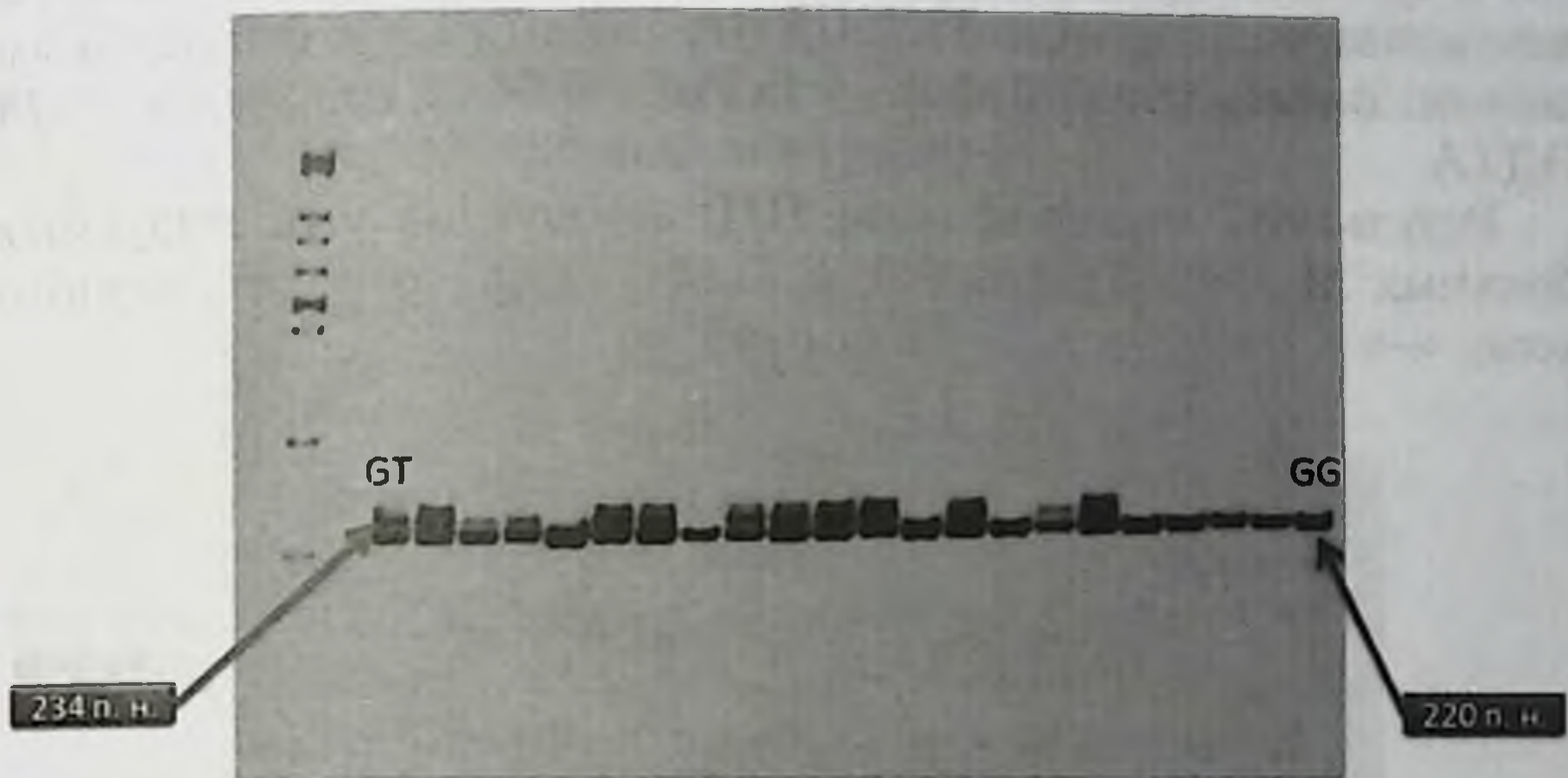


Рис. 5.7. Результаты электрофореза ПЦР продукта после рестрикции на G460T-полиморфизм гена α -аддуцина

Протокол ПЦР для генотипирования на (+9/-9)-полиморфизм гена B_2VKR

Амплификацию полиморфного участка гена $B_2VKR(+9/-9)$ проводили в 25 мкл реакционной смеси следующего состава: буфер (16,6 мМ сульфата аммония, 67 мМ трис-НСl, рН 8,8; 0,01% твин-20; 5 мМ хлорида магния), 0,25 мМ каждого dNTP, 10 пМ каждого олигопраймера, 2,5 ед. Taq-полимеразы, 50 нг ДНК.

Для генотипирования $B_2VKR(+9/-9)$ использовалась следующая последовательность праймеров [4]:

5'-TCTGGCTTCTGGGCTCCGAG-3' (Forward)

5'-AGCGGCATGGGGCACTTCAGT-3' (Reverse)

Полимеразную цепную реакцию (ПЦР) проводили по следующей программе: горячий старт» (94°C) — 5 мин., 35 циклов (денатурация 94°C — 30 сек., отжиг при 62°C — 40 сек.,

синтез при 72°C — 40 сек., в конце 72°C — 7 мин.). Использовался термоциклер — PCR System 2700 («Applied Biosystems», США).

Номенклатура аллелей была следующей: аллель (+9) (490 п.н.) — наличие (инсерция) в 1 экзоне гена повтора из 9 пар оснований, аллель (-9) (190 п.н.) — его отсутствие (делеция).

Анализ продуктов ПЦР проводили путем электрофоретического разделения в 7%-ном полиакриламидном геле с последующей окраской в растворе бромистого этидия (0,01%) и визуализацией фрагментов ДНК под ультрафиолетовым светом. Электродный буфер — 1xTBE: 0,04 М трисборат, 1мМ ЭДТА.

Результаты электрофореза ПЦР-продуктов у обследуемых больных ЭГ показаны на рис. 5.8 (М — маркер молекулярного веса; «-» — отрицательный контроль).

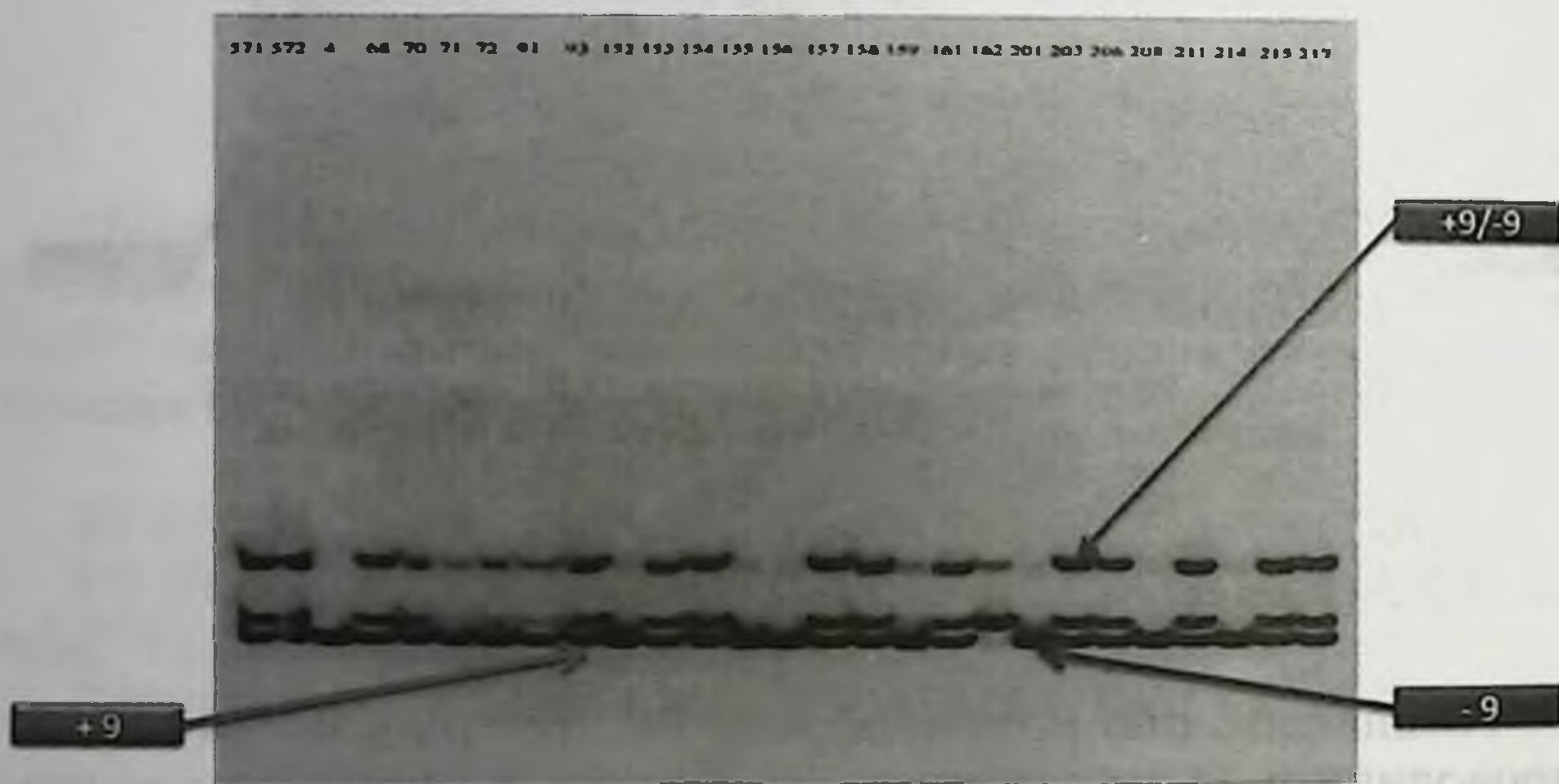


Рис. 5.8. Результаты электрофореза продуктов ПЦР на (+9/-9) полиморфизм гена B_2VKR

Протокол ПЦР для генотипирования на С825Т-полиморфизм гена GNB_3

Для генотипирования С285Т-полиморфизма гена β_3 -субъединицы G-белка (GNB_3), представляющего собой замену основания цитозина на тимин в позиции 825, использовалась следующая последовательность праймеров [6]:

5'-TGACCCACTTGCCACCCGTGC-3' (SENSE)

5'-GCAGCAGCCAGGGCTGGC-3' (ANTISENSE)

Амплификацию полиморфного участка гена проводили по следующей программе: первый цикл — 94°C/5 мин., 34 цикла — 94°C/30 сек., 62°C/30 сек., 72°C/30 сек., последний цикл — 72°C/5 мин. ПЦР-продукты расщеплялись в ферменте-рестрикции *BseDI* (Fermentas). В процессе расщепления образовались: ТТ-генотип, состоящий из 268 пар оснований; СС-генотип, состоящий из 116 и 152 пар оснований; гетерозиготный СТ-генотип, состоящий из всех трех фрагментов, которые визуализировались в 2,5%-ном агарозном геле.

Результаты электрофореза ПЦР-продуктов у обследуемых больных ЭГ показаны на рис. 5.9 (М — маркер молекулярного веса; «-» — отрицательный контроль).

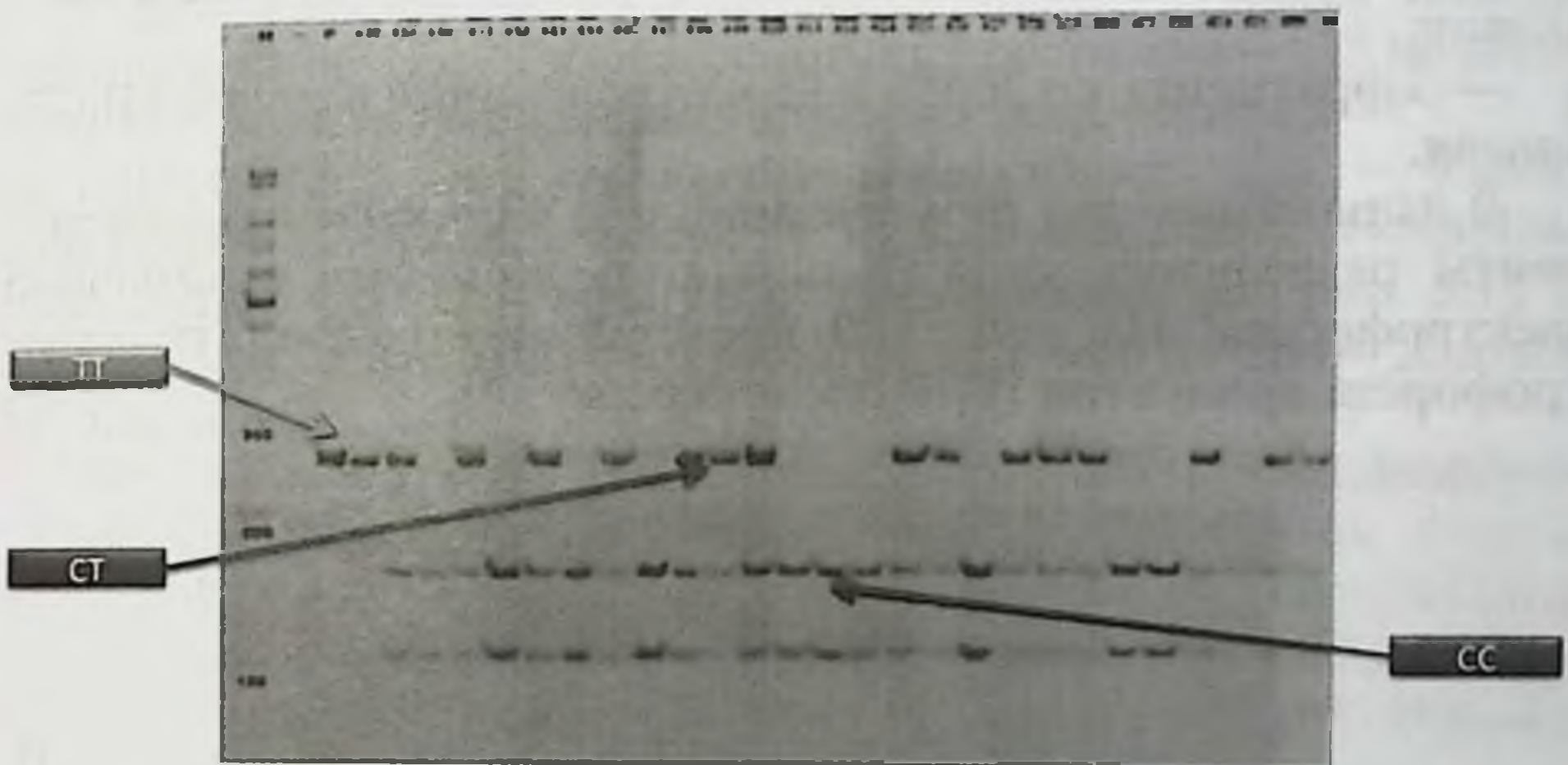


Рис 5.9. Результаты электрофореза продуктов ПЦР на С825Т-полиморфизм гена *GNB₃*

Протокол ПЦР для генотипирования на Gln27Glu-полиморфизм гена β_2 -AR

Gln27Glu-полиморфизм гена β_2 -AR амплифицировали в геномном фрагменте 169 пар оснований с использованием следующей последовательности праймеров:

Forward (5'-CCGGACCACGACGTCACCCAG-3')

Reverse (5'-CCAGTGAAGTGATGAAGTAGTT-3')

Последовательность проведения ПЦР: 50 ng геномной ДНК доводили до общего объема 20 μ L, добавляя по 10 pmol каждого праймера, 4 nmol dNTPs, 0,5 U Taq-полимеразы

(Pharmacia) в 1 x $(\text{NH}_4)_2\text{SO}_4$ буфере с 3%-ным формамидом и 1,5 mmol/L MgCl_2 [5].

Этапы проведения ПЦР следующие:

1) начальная денатурация при температуре 94°C по 5 минут, затем 30 циклов денатурации (94°C по 30 секунд).

2) стадия отжига (60°C по 30 секунд) и extension (72°C по 30 секунд) с финальной extension 72°C в течение 10 минут.

ПЦР продукты сохранялись при температуре 60° в буфере по рекомендациям производителя. ПЦР-продукты, содержащие Gln27Glu-полиморфизм, расщеплялись с 1 U рестриктазой BstNI (New England Biolabs).

В результате рестрикции выделяли:

— 2 фрагмента по 95 и 75 пар оснований в случае Gln27-аллеля;

— 3 фрагмента по 20, 58 и 95 пар оснований в случае Glu27-аллеля.

В дальнейшем для визуализации под ультрафиолетом фрагменты разделялись на 4,5%-ном агарозном геле с помощью электрофореза. На рис. 5.10 представлены результаты электрофореза продуктов ПЦР после рестрикции.

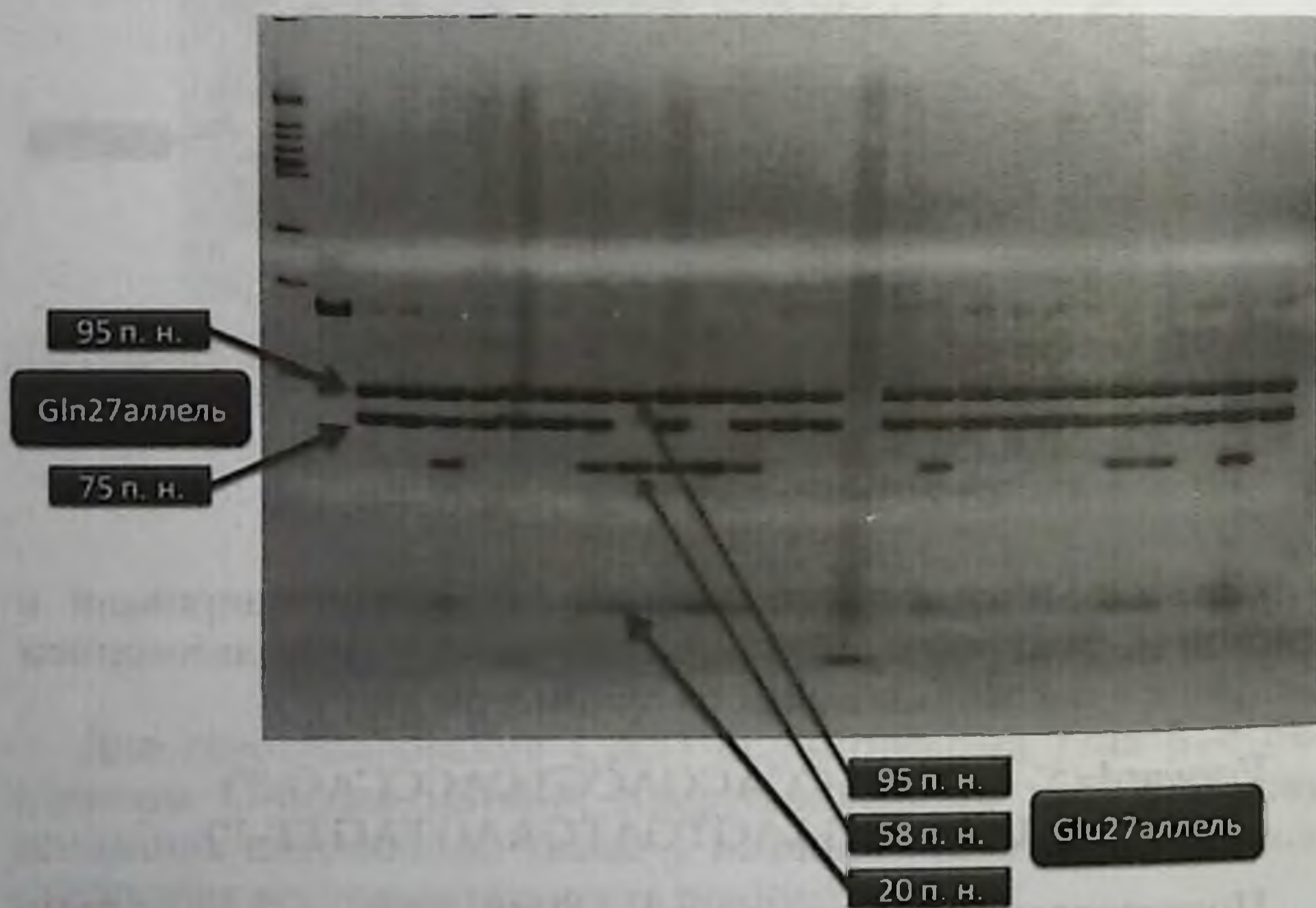


Рис 5.10. Результаты электрофореза ПЦР продукта после рестрикции на Gln27Glu-полиморфный маркер гена β_2 -AR

Протокол ПЦР для генотипирования на 4a/4b-полиморфизм гена eNOS

Полиморфизм гена NO-синтазы по интрону 4 определяли по следующей методике. Состав реакционной смеси (50 мкл): 67мМ трис-HCL, pH 8,8; 16,7мМ сульфат аммония; 1,5 мМ хлорид магния; по 0,2 мМ каждого dNTP; 0,1% твин-20; 10% диметилсульфоксид; по 5 пикомоль каждого из праймеров [1]:

NOS3-VNTR1 (5'-AGGCCSTATGGTAGTGCCTTT-3')
NOS3-VNTR2 (5'-TCTCTTAGTGCTGT-GGTCAT-3');

50–100 нг геномной ДНК человека; 2 ед. Taq-полимеразы.

Условия проведения полимеразной цепной реакции (ПЦР): преднагрев: 94°C — 3 мин.; основная программа — 35 циклов: 94°C — 1 мин. (денатурация); 55°C — 1 мин. (отжиг), 72°C — 1 мин. (синтез 2-й цепи); заключительная стадия: 72°C — 6 мин. Использовался термоциклер — PCR System 2700 («Applied Biosystems», США). Схема ПЦР представлена на рис. 5.11 и 5.12. В результате ПЦР получают фрагменты ДНК длиной 393 п.н. (аллель 4a) и 420 п.н. (аллель 4b).

Анализ продуктов ПЦР проводили путем электрофоретического разделения в 7%-ном полиакриламидном геле с последующей окраской в растворе бромистого этидия (0,01%) и визуализацией фрагментов ДНК под ультрафиолетовым светом. Электродный буфер — 1xTAE (трис-ацетатный): 0,04 М трис-ацетат, 1мМ ЭДТА.

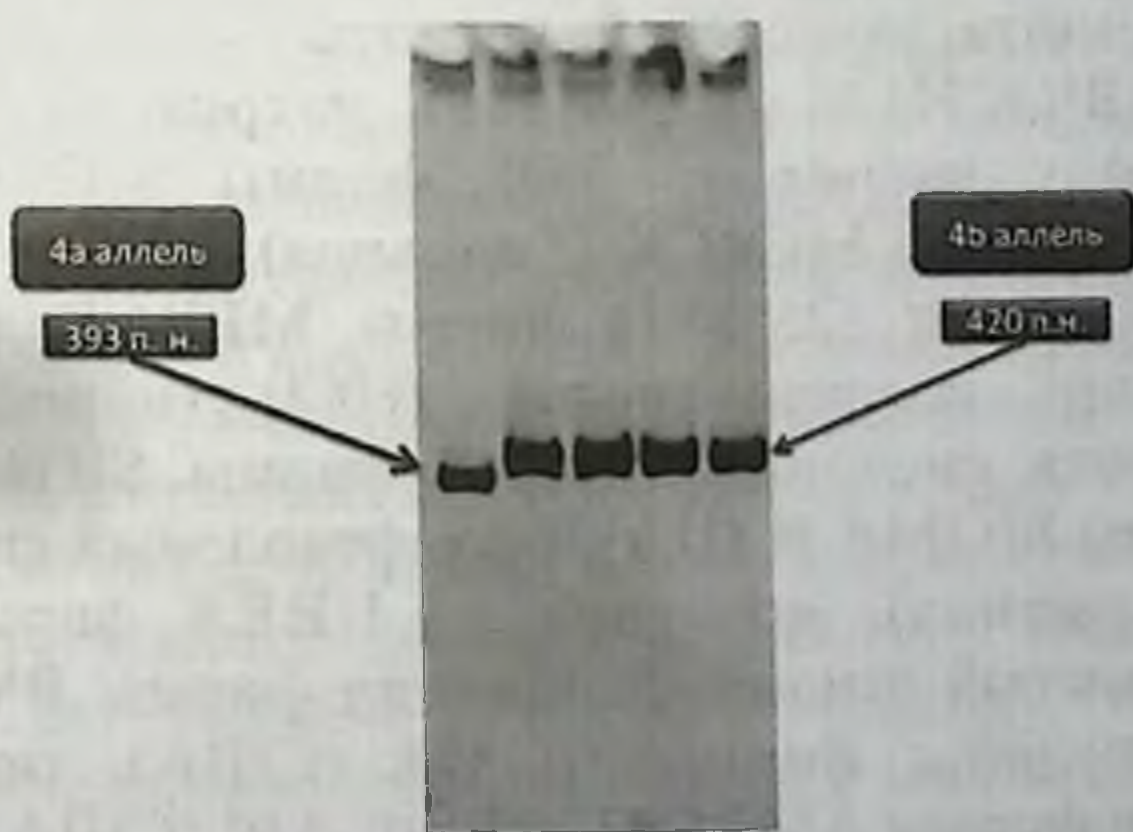


Рис. 5.11. Результаты электрофореза ПЦР продуктов после амплификации 4 интрона гена eNOS

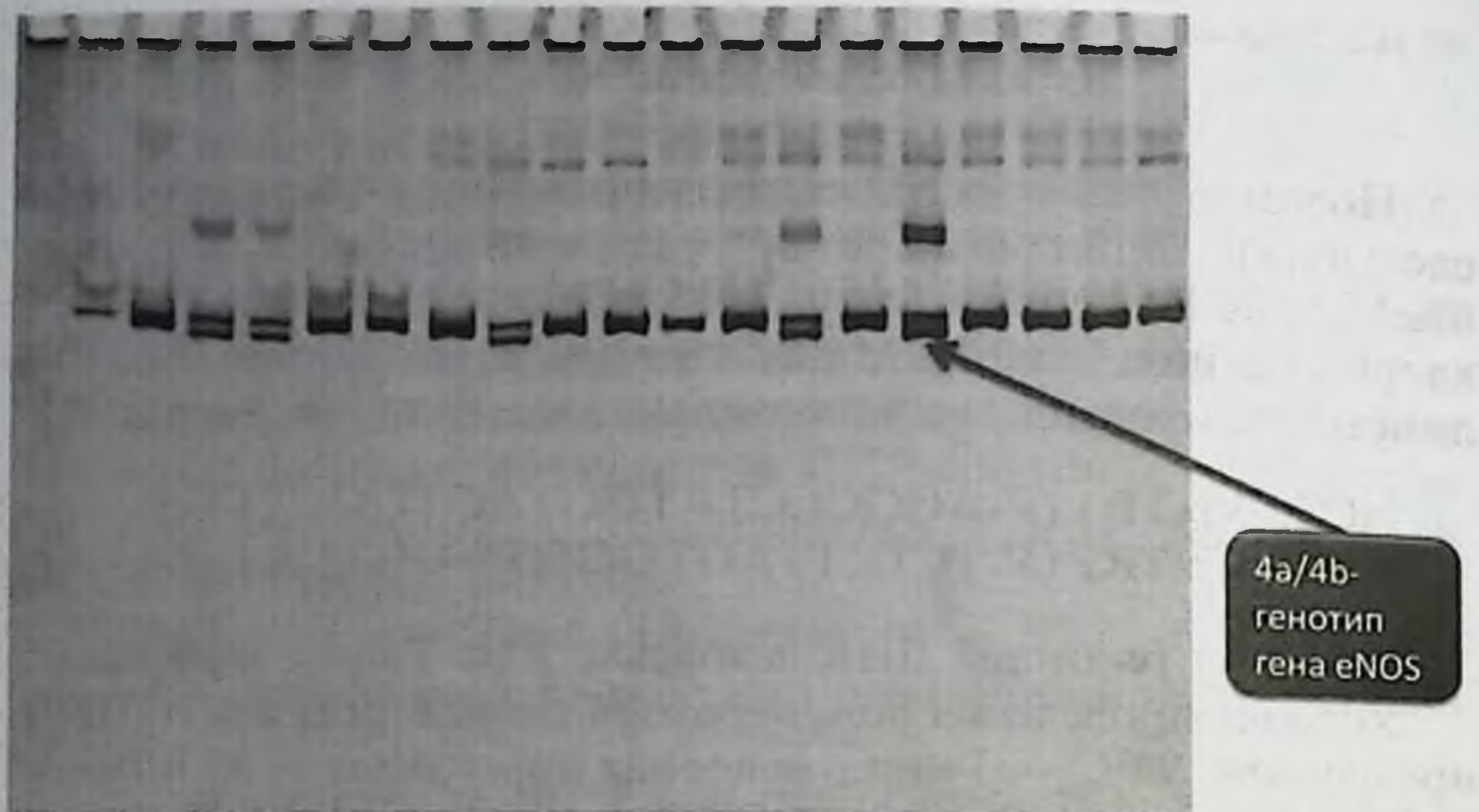


Рис. 5.12. Результаты электрофореза ПЦР продуктов после амплификации 4 интрона гена eNOS

Выделение мтДНК

Из объектов исследования мтДНК выделяли органическим методом. После центрифугирования отбирали надосадочную фазу для дальнейшей очистки от ингибиторов ПЦР-реакции и концентрирования ДНК полученных образцов с помощью устройства Centricon-100.

В работе использовали реагенты и растворы: триоксиметиламинометан — Tris фирмы SIGMA (США), динатриевая соль этилендиамина тетрауксусной кислоты — $\text{Na}_2\text{EDTA} \times 2\text{H}_2\text{O}$ фирмы CALBIOCHEM (Германия), натрия хлорид (NaCl), додецилсульфат натрия — SDS фирмы SIGMA (США), протеиназа К фирмы MERCK (Германия), фенол: хлороформ: изоамиловый спирт (25:24:1) фирмы MERCK (Германия), этиловый спирт, соляная кислота (HCl), гидроксид натрия (NaOH), борная кислота — H_3BO_3 фирмы SIGMA (США), агароза фирмы SIGMA (США), бромфеноловый синий фирмы MERCK (Германия), мочевины — UREA фирмы SIGMA (США), бромистый этидий, акриламид фирмы BMA (США), аммоний персульфат фирмы SIGMA (США), тимед фирмы SIGMA, резин фирмы AMBERLITE PE ABI (США).

Очистка, концентрирование на устройстве Centricon-100

Отбирали раствор ДНК в DV-буфере без примесей фенола, хлороформа и изоамилового спирта, способных повредить мембрану Centricon-30. Во избежание контаминации устройство Centricon-100 собирали в ламинаре, руководствуясь методическими указаниями фирмы-разработчика. Не касаясь наконечником автоматической пипетки мембраны, вносили в верхний резервуар концентратора по 500 мкл экстракта мтДНК и по 1,5 мл TE-буфера. Верхний резервуар закрывали пробиркой для сбора концентрированного раствора мтДНК. Центрифугировали при 5000 об/мин. в течение 30 минут при комнатной температуре. Затем в верхний резервуар колонки к концентрированному раствору добавляли по 2 мл TE-буфера. Последний этап повторяли еще один раз. Концентрированные растворы мтДНК по отдельности переносили в специальные пробирки, которые присоединяли к колонке верхнего резервуара и переворачивали полученную конструкцию. Центрифугировали при 1500 об/мин. в течение 5 минут при комнатной температуре на центрифуге Beckman Allegra. В пробирках были собраны концентрированные растворы мтДНК, пригодные для качественной и количественной оценки выделенной мтДНК с помощью электрофореза в агарозном геле.

Электрофорез ДНК в 1%-ном агарозном геле

Принцип: Для предварительной оценки степени деградации мтДНК проводят ее электрофорез в агарозном геле. Молекулы мтДНК представляют собой полианионы, которые в электрическом поле движутся к аноду. МтДНК движется в геле со скоростью, обратно пропорциональной десятичному логарифму их молекулярной массы. После разделения фракции мтДНК визуализируют по интенсивности флуоресценции в ультрафиолетовом свете в присутствии бромистого этидия.

Метод: Готовили 1000 мл 1%-ного агарозного геля, выливали в соответствующую форму и равномерно распределяли его по кювете. Вертикально вставляли гребенку, так, чтобы ее зубцы не доставали до дна примерно 1,5 мм. Оставляли кювету с агарозным гелем на 30 минут, затем осторожно удаляли гребенку. Кювету с гелем помещали в электрофорезную камеру, содержащую необходимое количество 0,5xTBE-буфера. К

буферу добавляли бромистого этидия до конечной концентрации 0,5 мкг/мл и осторожно перемешивали. Образцы исследуемой и контрольной ДНК подготавливали к электрофорезу, для чего смешивали их с 1х L-буфером для нанесения (5:1). Аккуратно вносили образцы, в соответствующие лунки геля, избегая перетекания образцов в соседние лунки. Электрофорез проводили при постоянном напряжении (5–7 В/см) в течение 30 минут. Просматривали гель с помощью геледокументирующей системы BioDoc Analyze (Biometra), имеющей CCD-камеру и программное обеспечение для качественной оценки и количественного анализа результатов электрофореза.

Для этого гель расположили в светоизолирующем кабинете с трансиллюминатором. С помощью программного обеспечения устанавливали контрастность и яркость полученного изображения.

Полимеразная цепная реакция мтДНК

Для амплификации (полимеразная цепная реакция — ПЦР) использовали набор GeneAmp™ PCR Reagent Kit с AmpliTaq ДНК-полимеразы. ПЦР мтДНК проводили в объеме 40 мкл реакционной смеси, содержащей 5 мкл 10XPCR buffer (100 mM Tris HCl, pH 8.3; 500 mM KCl; 15 mM MgCl₂), 4 мкл 2,5 mM из каждого dNTP (dATP, dCTP, dGTP, dTTP) (дезоксирибозонуклеотидтрифосфата), по 2 мкл каждого из праймеров, 0,5 мкл ДНК-полимеразы Taq Gold, 10 мкл ДНК, 17 мкл деионизированной воды. Для амплификации гипервариабельных участков HV1 и HV2 контрольного региона мтДНК выбраны пара праймеров:

F15971: 5'-ТТААСТССАССАТТАГСАСС-3'

R599: 5'-ТТГАГГАГГАААГСТАТА-3',

где нумерация — стартовые позиции нуклеотидов по кембриджской последовательности» мтДНК человека (последовательность Андерсона). Праймеры были синтезированы фирмой «Applied Biosystems» (США).

ПЦР проводили в амплификаторе в соответствии с протоколами фирмы-изготовителя. Проводили 36 циклов в режиме: 96°C/10 мин., денатурация — 94°C/30 сек., отжиг праймеров — 56°C/30 сек., синтез ДНК — 72°C/60 сек. и 72°C/7 сек.

Очистка мтДНК на устройстве Centricon-100

Продукты ПЦР очищали с помощью специальной колонки – концентратора мембранного типа Centricon™-100.

Секвенс контрольного региона мтДНК

Реамплификацию HV I и II контрольного региона мтДНК проводили в амплификаторе GeneAmp™ PCR System 9700, используя набор «Big Dye ABI Prism Sequencing kit» (Applied Biosystems), содержащий Taq ДНК-полимеразу в соответствии с протоколами фирмы-изготовителя [3].

Реамплификацию проводили в объеме 20 мкл реакционной смеси.

ОБЪЕМ	Компоненты
1 мкл	Sequencing primer (10 μM)
1-10 мкл (1-20 ng)	PCR-product
1,6 мкл	BIG DYE ABI PRISM Dye Terminator, Version 1.0
0,4 мкл	dGTP ABI PRISM Dye Terminator
6,0 мкл	BIG DYE Dilution buffer
Довести до 20 мкл	Dionized water

Проводили 25 циклов в режиме: 96°С/15 мин., 50°С/5 сек., 60°С/2 мин. с использованием следующих праймеров:

F15971 - 5' TTA ACT CCA CCA TTA GCA CC -3'

F15989 - 5' CCC AAA GCT AAG ATT CTA AT -3'

F403 - 5' TCT TTT GGC GGT ATG CAC TTT -3'

F29 - 5' CTC ACG GGA GCT CTC CAT GC -3'

R16410 - 5' GAG GAT GGT GGT CAA GGG AC -3'

R16258 - 5' TGG CTT TGG AGT TGC AGT TG -3'

R389 - 5' CTG GTT AGG CTG GTG TTA GG -3'

R16251 - 5' GGA GTT GCA GTT GAT GT -3'

R599 - 5' TTG AGG AGG TAA GCT ACA TA -3'

Очистка секвенированного продукта мтДНК

Во избежание контаминации устройство Centri-Sep собирали в ламинаре, руководствуясь методическими указаниями фирмы-разработчика. Осторожно постукивали по стенкам колонки, для того, чтобы сухой гель сошел со стенки и концентрировался на дне. Удаляли колпачок и добавляли 0,8 мл дионизированной воды. Закрывали колпачок и перемешивали содержимое колонки некоторое время, чтобы вода и гелевый материал перемешались. Гель гидратируется при комнатной температуре не менее 2 часов. Гидратированную колонку можно хранить в течение нескольких дней при температуре 2–6С°. Удаляли воздушные пузыри, переворачивая или постукивая по стенкам колонки, тем самым позволяя гелю стечь на дно. Удаляли верхний колпачок и потом удаляли нижний и с помощью гравитации колонку полностью осушали. Вносили колонку в промывающий туб, центрифугировали в микроцентрифуге при 730xg в течение 2 минут и удаляли промежуточную жидкость. Секвенированный продукт добавляли осторожно на поверхность геля. Проводили повторное центрифугирование при 730xg в течение 2 минут. Удаляли колонку с гелем и помещали секвенированный продукт в принимающую пробирку. Сушили образец в вакуумной центрифуге 10–15 минут.

Определение нуклеотидной последовательности контрольного региона мтДНК

Структура двойной спирали мтДНК, скрепленная с помощью только водородных связей, может быть легко разрушена. Разрыв водородных связей между полинуклеотидными цепями мтДНК можно осуществить в сильнощелочных растворах (при pH > 12,5) или при нагревании. Секвенирование нуклеотидных последовательностей определяли на автоматическом секвенаторе «ABI PRISM 3100DNA Sequencer». Фрагментный спектр и программный анализ представлены на цветной вклейке.

Анализ полученных последовательностей с помощью программного обеспечения «Sequencer».

Специальное программное обеспечение секвенатора позволяет анализировать с высокой точностью нуклеотидную последовательность исследованной мтДНК. Основным прин-

ципом работы данной компьютерной программы является выдача результата нуклеотидной последовательности мтДНК по совокупному анализу в массиве всех исследований. Данная программа используется всеми аналогичными лабораториями развитых стран мира. Задача программного обеспечения «Sequencer» — проведение сопоставительного анализа секвенированных участков (HV1 и HV2).

Паспорт мДНК объекта № 649

Difference between
AND-HV1 (16024–16390) and the consensus.

LEGEND:

Pos-Offset in AND-HV1 (16024–16390).

Seq-Base in AND-HV1 (16024–16390).

Required Edit — Change needed in AND-HV1 (16024–16390)

To match corresponding base in the consensus.

Pos	Seq	Con	Required Edit
16,069	C	T	Change base
16,114	C	T	Change base
16,126	T	C	Change base
16,193	C	T	Change base

Литература:

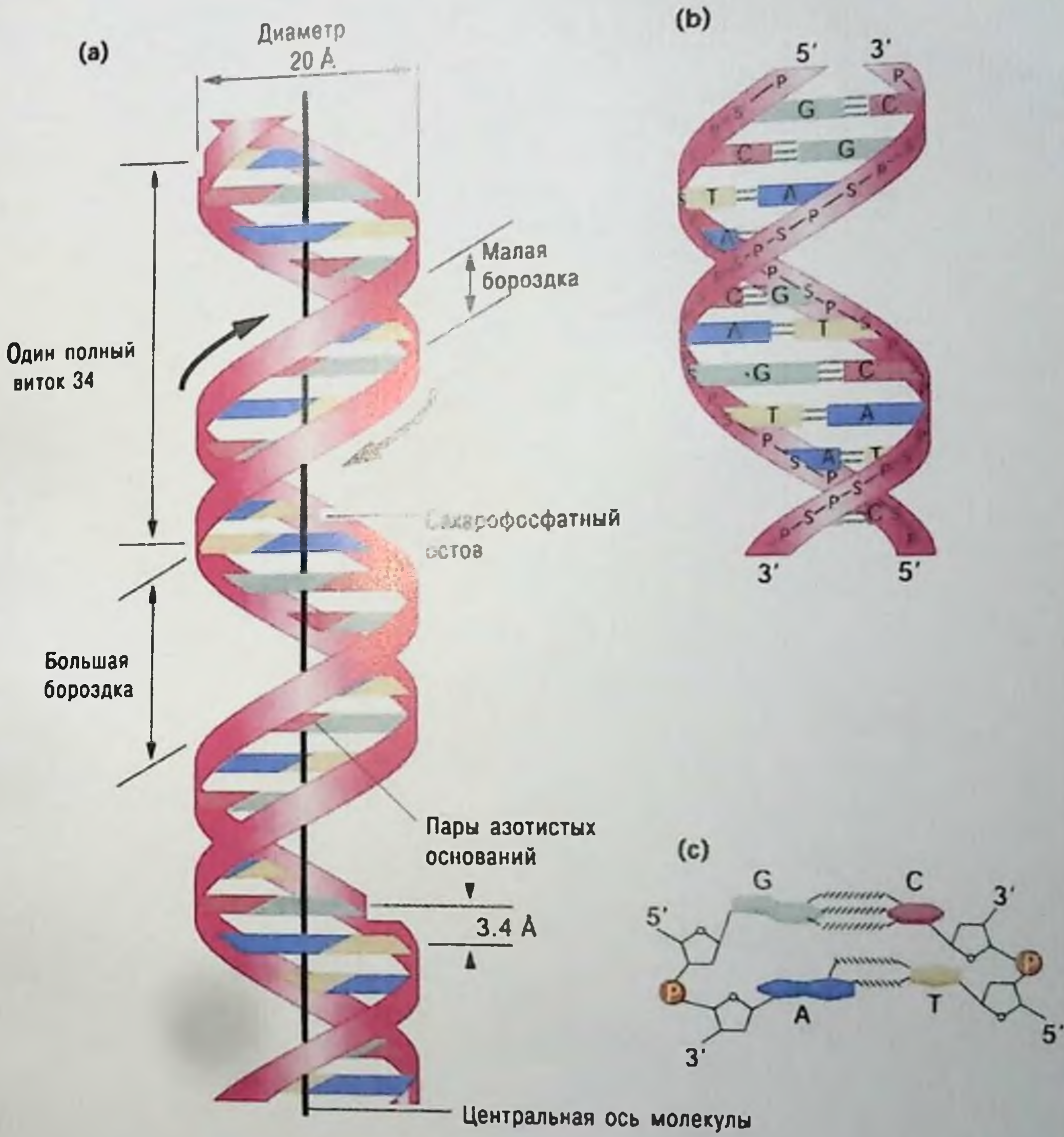
1. Затейщиков Д.А., Минушкина Л.О., Кудряшова О.Ю. и др. Полиморфизм генов NO-синтазы и рецептора ангиотензина II 1-го типа и эндотелиальный гемостаз у больных ишемической болезнью сердца // Кардиология, 2000: 11; 28–32.

2. Минушкина Л.О., Затейщиков Д.А., Кудряшова О.Ю. и др. Дисфункция эндотелия: связь с полиморфизмом гена рецептора (тип I) ангиотензина II у больных ишемической болезнью сердца.

3. Anderson S., Bankier AT, Barrell GB, di Bruijn MHL, Coulson AR, Drouin J, Eperon IC, Nierlich DP, Roe BA, Sanger F, Schreier PH, Smith AGH, Staden R, Young IG: Sequence and organization of the human mitochondrial genome. Nature 1981; 290: 457.

4. Bachvarov D.R., Landry M., Pelletier I. et al. Characterization of two polymorphic sites in the human kinin v1 receptor gene: altered frequency of an allele in patients with a history of end-stage renal failure. J Am Soc Nephrol 1998; 9: 598–604.

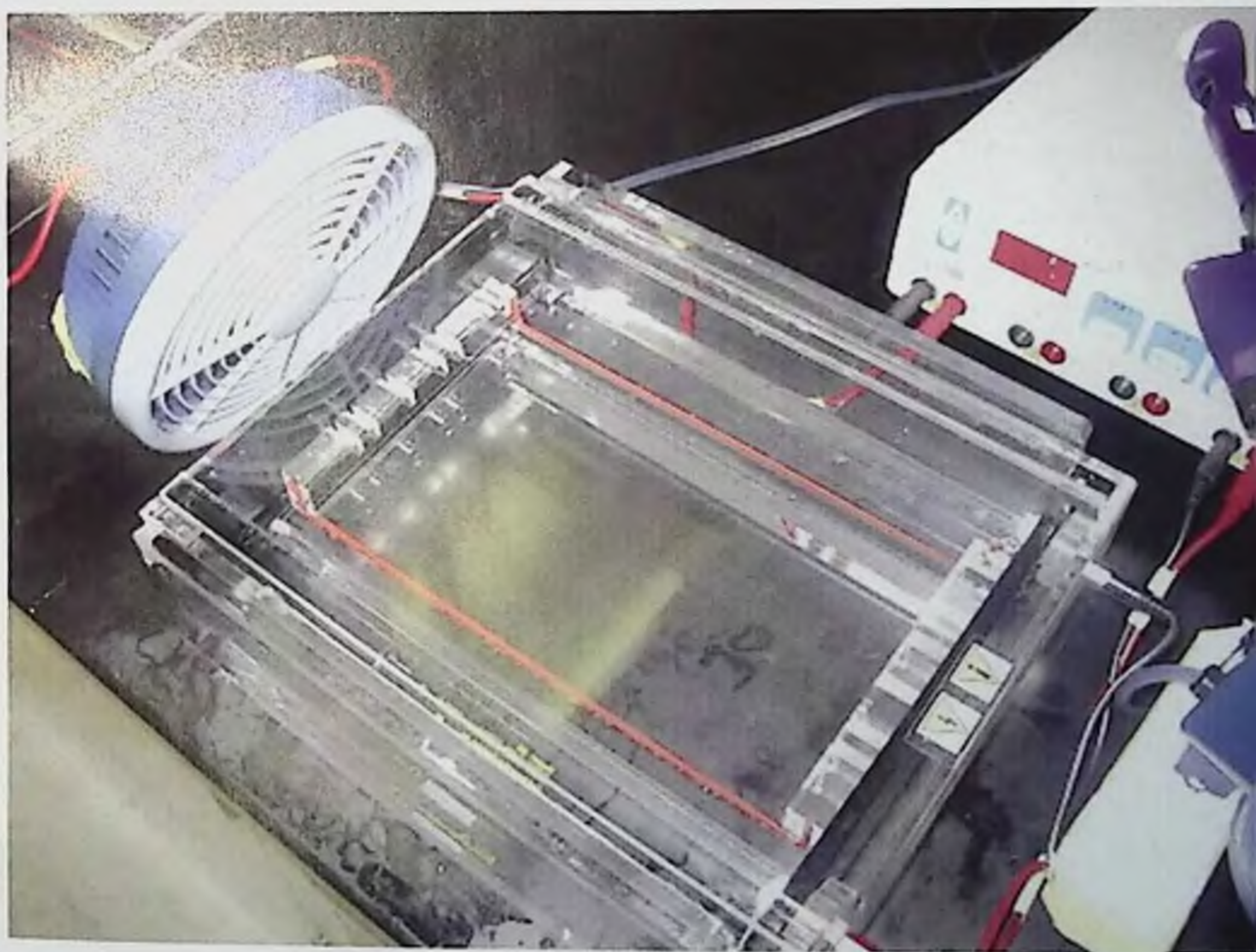
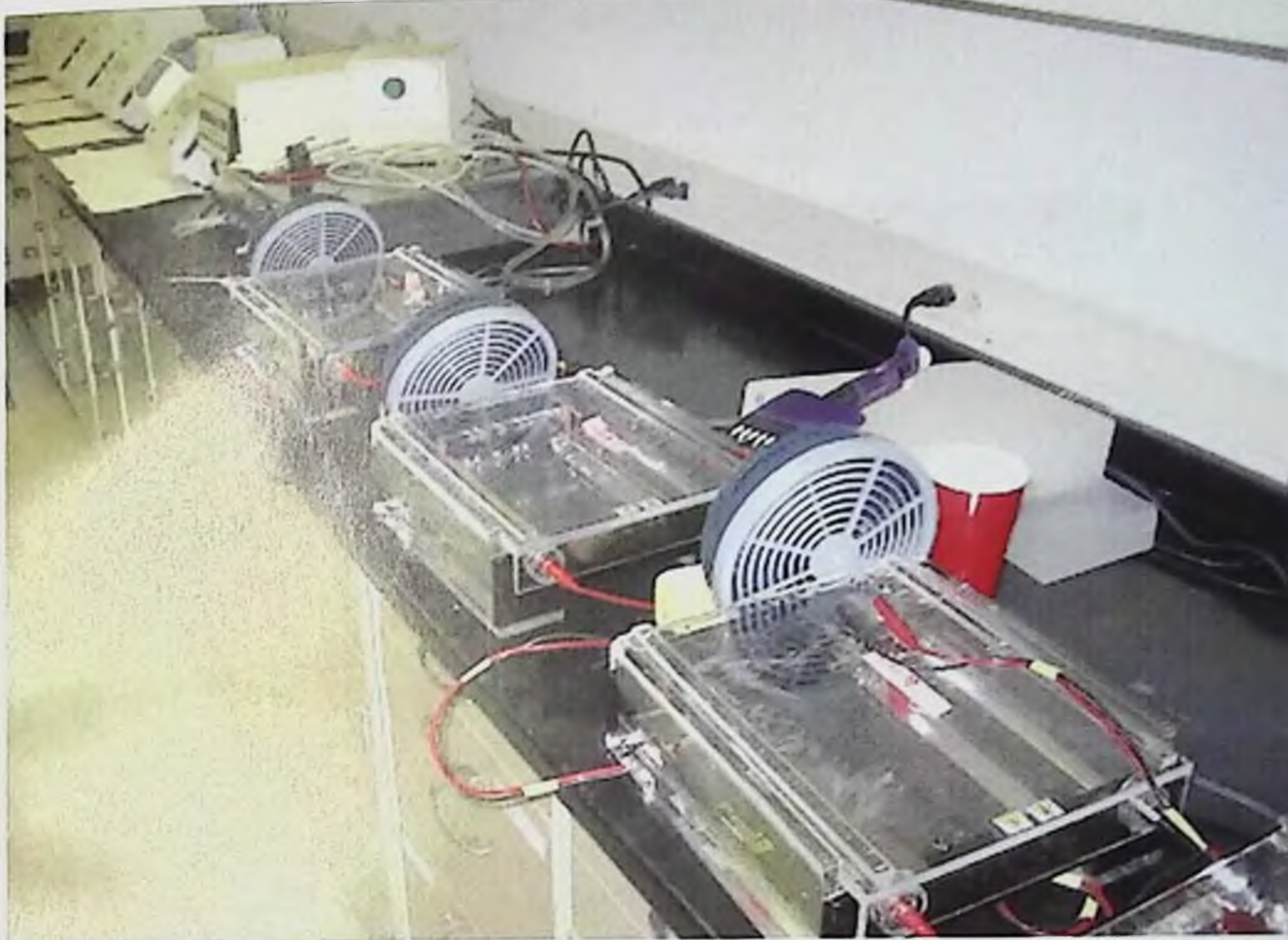
5. Bengtsson K., Orho-Melander M., Elander O.M. et al. β_2 -adrenergic receptor gene variation and hypertension in subjects with type 2 diabetes. *Hypertension*, 2001; 37: 1303–1308.
6. Benjafield A.V., Jeyasingam C.L., Nyholt D.R., Griffiths L.R., Morris B.J. G-protein β_3 subunit gene (GNB3) variant in causation of essential hypertension. *Hypertension* 1998; 32: 1094–1097.
7. Boom R., Sol CJ, Salimans MM, Jansen CL et al. Rapid and simple method for purification of nucleic acids. *J.Clin Microbiol.* 1990; 28(3): 495–503.
8. Cambian F., Poirier O., Lecerf L. et al. Deletion polymorphism in the gene for angiotensin converting enzyme in a potent risk factor for myocardial infarction. *Nature*, 1992; 359: 641–644.
9. Decorte R., Cassiman J.J. Forensic medicine and the polymerase chain reaction technique. *J Med. Genet.* 1993; 30(8): 625–33.
10. Fahy E., R. Nazarbaghi, M. Zomorodi, C. Herrnstadt, W. D. Parker, R. E. Davis, and S. S. Ghosh. Multiplex fluorescence-based primer extension method for quantitative mutation analysis of mitochondrial DNA and its diagnostic application for Alzheimer's disease. *Nucleic Acids Res.* 1997 August 1; 25(15): 3102–3109.
11. Johns M.B., Paulus-Thomas J.E. Purification of human genomic DNA from whole blood using proteinase K treatment followed by phenol-chlorophorm extraction. *Anal. Biochem.* 1989; 180: 276–278.
12. Johnson P.H., Grossman L.I. Electrophoresis of DNA in agarose gels. Optimizing separations of conformational isomers of double — and single-stranded DNAs. *Biochemistry.* 1977; 16(19): 4217–25.
13. Kato N., Sugiyama T., Nabika T., Morita H. et al. Lack association between the alpha-adducin locus and essential hypertension in the Japanese population. *Hypertension* 1998; 31: 730–733.
14. Kupari M., Hautanen A., Lankinen L., Koskinen P. et al. Association between human aldosterone synthase (CYP11B2) gene polymorphisms and left ventricular size, mass, and function. *Circulation.* 1998; 97: 569–575.
15. Lerman LS, Frisch HL. Why does the electrophoretic mobility of DNA in gels vary with the length of the molecule? *Biopolymers.* 1982; 21(5): 995–7.
16. Maria W., Mangold E., Sengteller M., Friedrichs N., Aretz S., Friedl W., Propping P., Pagenstecher C. Hereditary nonpolyposis colorectal cancer: pitfalls in deletion screening in *MSH2* and *MLH1* genes. *European Journal of Human Genetics* 2005; 13; 983–986.
17. Miller S.A., Dykes D.D., Polesky H.F. A simple salting out procedure for extracting DNA from human nucleated cells. *Nucleic Acids Res.* 1988; 16(3): 1215.



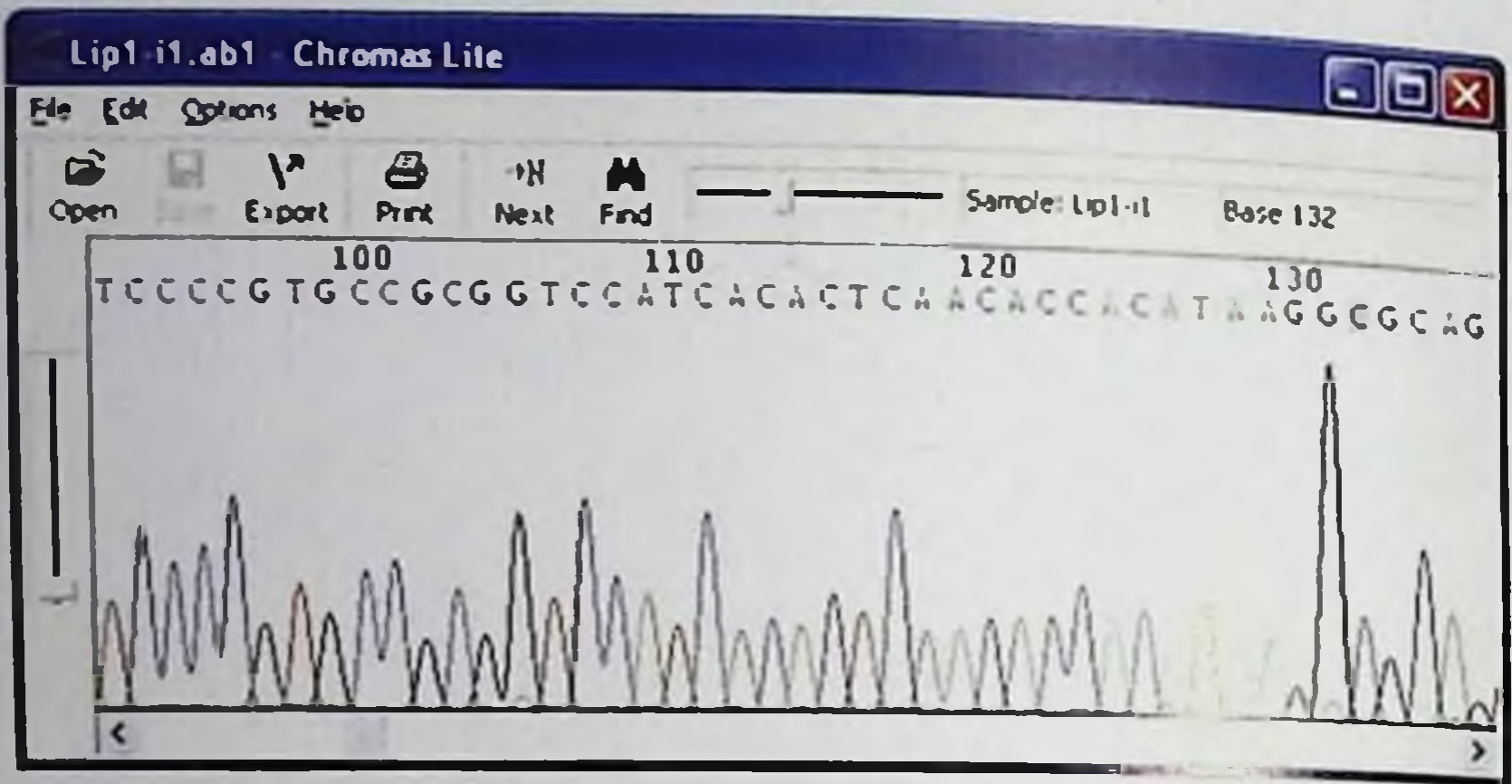
Двуспиральная структура ДНК



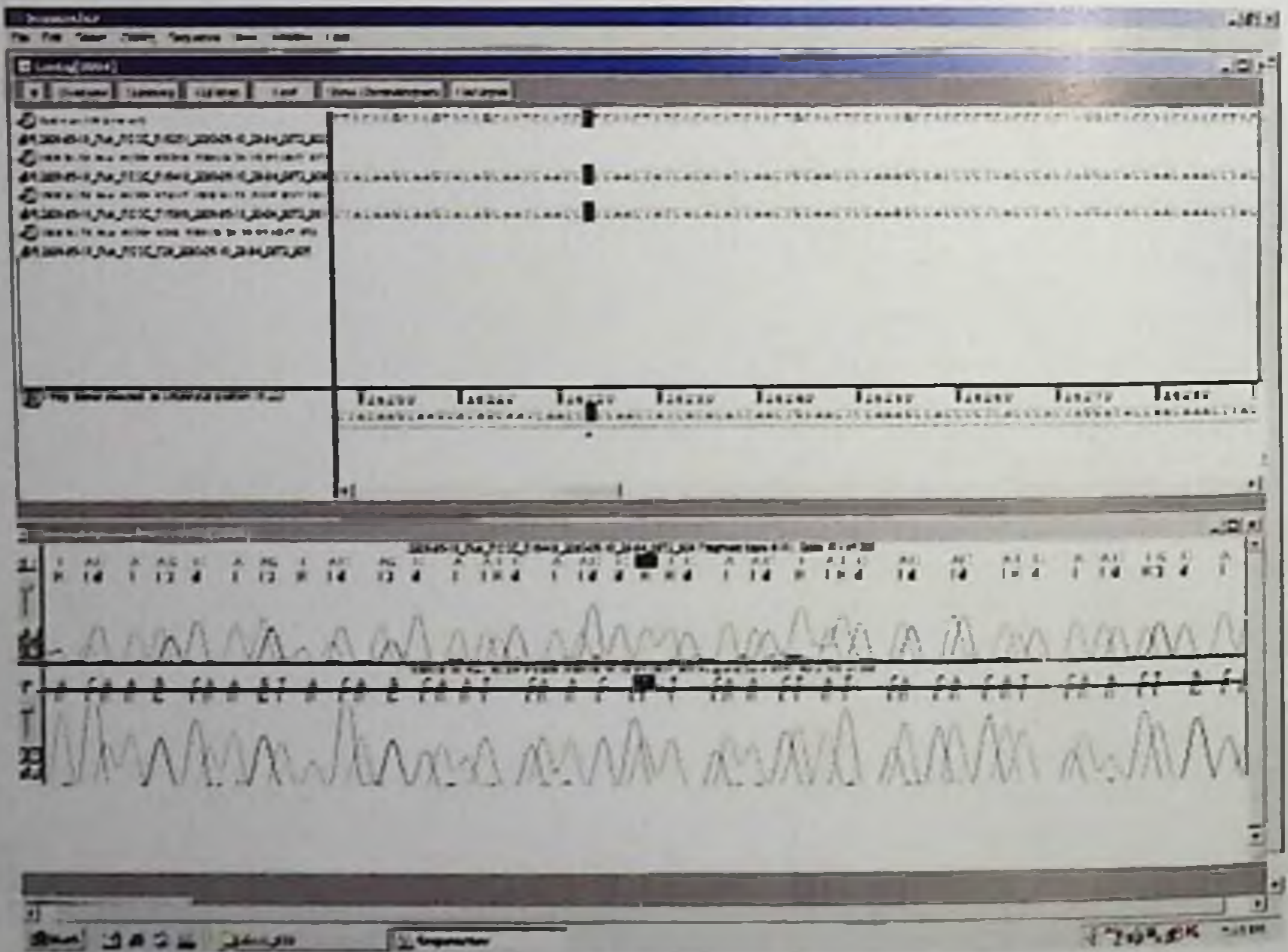
ПЦР-машины



Системы для горизонтального гель-электрофореза



Фрагментный спектр



Результат секвенирования

18. Mullis K.B., Faloona F.A. Specific synthesis of DNA in vitro via a polymerase-catalyzed chain reaction. *Methods Enzymol.* 1987; 155: 335–50.

19. Russ A.P., Maez W., Ruzicka V. et al. Rapid detection of the hypertension associated Met235Agt; Thr allele of the human angiotensinogen gene. *Hum Mol Genet.* 1993; 2: 609–610.

20. Sermon K., A. De Vos, H. Van de Velde, S. Seneca, W. Lissens, H. Joris, M. Christian. Fluorescent PCR and automated fragment analysis for the clinical application of preimplantation genetic diagnosis of myotonic dystrophy (Steinert's disease), *Molecular Human Reproduction*, 1998; 4; 791–796.

21. Simonsen K., Dissing J., Rudbeck L., Schwartz M. Rapid and simple determination of hereditary haemochromatosis mutations by multiplex PCR–SSCP: detection of a new polymorphic mutation. *Annals of Human Genetics*, 1999; 63(3); 193–197.

22. Thiel T., C. Kraus, A. Rauch, A.B Ekici, B. Rautenstrauss, A.R. Vandervorst, A Van Steirteghem, I Liebaers. A new quantitative PCR multiplex assay for rapid analysis of chromosome 17p11.2–12 duplications and deletions leading to HMSN/HNPP *European Journal of Human Genetics* 2003; 11; 170–178.

Глава 6. Генетические механизмы сердечно-сосудистого ремоделирования при эссенциальной гипертензии

6.1. Генетические детерминанты гипертрофии левого желудочка

Общепризнано, что гипертрофия левого желудочка (ГЛЖ) является самостоятельным фактором риска сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности [3, 21, 62]. В широко известном Framingham Heart Study показано, что повышение массы миокарда левого желудочка (ММЛЖ) на каждые 50 г/м увеличивает относительный риск для ССЗ в 1,5 раз у мужчин и 1,6 раза у женщин. Кроме того, при наличии ЭКГ-признаков ГЛЖ риск развития ИБС увеличивается в 3–5 раз, инфаркта миокарда — в 2–5 раз, стенокардии — в 1–6 раз, инсульта — в 6–10 раз, хронической сердечной недостаточности — в 6–17 раз, ССЗ — в 4–8 раз [77]. У больных АГ с ЭхоКГ-установленной ГЛЖ частота 10-летней сердечно-сосудистой смертности составила 14%, тогда как без ГЛЖ этот показатель был значительно ниже — 0,5% [69]. Более того, наличие ГЛЖ у больных ЭГ ассоциируется с повышением желудочковых аритмий в 3 раза [85], а также с повышением риска внезапной смерти [46].

Рассматривая патогенетические аспекты развития ГЛЖ, следует отметить, что в них участвует множество факторов. При этом ведущую роль в возникновении ГЛЖ отводят гемодинамическим факторам и нейрогуморальным механизмам при участии РААС.

Повышенное АД является доминирующим гемодинамическим фактором и наиболее сильной детерминантой в формировании повышенной массы миокарда [87]. Перегрузка давлением, характерная для АГ, приводит к повышению систолического напряжения стенок ЛЖ, которое, в свою очередь, обуславливает увеличение количества саркомеров в миокарде. Однако относительно низкие корреляционные коэффициенты между АД и массой миокарда ($r=0.26-0.60$) могут свидетельствовать о важности других механизмов [129]. Общеизвестно, что такие демографические детерминанты, как возраст, раса, пол и масса тела, также играют важную роль в

развитии ГЛЖ [37, 86]. Например, отмечается возраст-зависимое повышение ММЛЖ на 1–1,5 г в год [75]. Дополнительную нагрузку на сердце создают увеличенный ОЦК при повышенном потреблении поваренной соли с пищей, а также повышенная вязкость крови [106]. Афроамериканцы имеют более высокую распространенность ГЛЖ, чем белые американцы [51]. Расовые и этнические различия в распространенности ГЛЖ как в популяции, так и среди больных ЭГ отмечены в ряде работ [28, 91].

Накопленные данные по эпидемиологии сердечно-сосудистого ремоделирования и внедрение методов молекулярной кардиологии привели к формированию концепции существенной роли генетических факторов в развитии изменений в сердечно-сосудистой системе., наиболее полно нашедшей отражение в известном обзоре Шляхто Е.В. и Конради А.О. [14].

Предпосылками к поиску генетических детерминант развития ГЛЖ и ремоделирования сосудов послужили данные клинических и экспериментальных исследований, свидетельствующих о том, что:

- у экспериментальных животных с генетической АГ ремоделирование сердца и сосудов может опережать развитие артериальной гипертензии [73, 93];
- у нормотензивных лиц с отягощенной наследственностью по ЭГ наблюдаются более высокие значения массы миокарда левого желудочка, чем в контроле [42];
- у больных ЭГ, так же, как и в общей популяции, отмечается наследование предрасположенности к ГЛЖ [100, 108];
- некоторые эпидемиологические данные свидетельствуют о том, что масса миокарда может «предсказывать» развитие АГ [35, 81];
- морфологический вариант ремоделирования сосудов при генетической АГ у экспериментальных животных аналогичен таковому при ЭГ, но не может быть воспроизведен в условиях экспериментальной гипертензии [102];
- наконец, ГЛЖ является достаточно частой находкой у лиц с отсутствием гемодинамических причин к ее развитию [105].

Методами классической генетики изначально в оригинальных, а в последующем и в крупных популяционных исследованиях была показана роль наследования в развитии ГЛЖ. Наиболее убедительно в этом аспекте звучат данные,

полученные на близнецах [16, 17, 130], которые свидетельствуют о том, что масса сердца на 60% и более имеет генетическую предрасположенность. Самостоятельная и независимая роль наследственности среди других известных детерминант ГЛЖ была продемонстрирована и во фремингемском исследовании [100].

Выраженность структурных изменений в сердечно-сосудистой системе лишь отчасти может быть объяснена с позиций увеличения гемодинамической нагрузки. В процессе становления и прогрессирования этих изменений принимает участие множество белковых субстанций в виде гормонов, ферментов, рецепторов, факторов роста, внутриклеточных посредников, факторов транскрипции и т.д., уровень активности каждого из которых в определенной степени генетически детерминирован, что теоретически позволяет предполагать определенную зависимость процессов ремоделирования от структурной организации генов белков, принимающих в них участие.

Методами молекулярной медицины было установлено, что у человека гены многих ферментов, рецепторов и других белков характеризуются наличием одного или нескольких структурных полиморфизмов, т.е. наличием часто встречающейся в популяции мутации (более 5% случаев), которая не приводит к значимым изменениям первичной структуры белка и, соответственно, очевидным патологическим последствиям, но оказывает влияние на функциональную активность кодируемых белков. Частота встречаемости различных аллелей генов, характеризующихся структурным полиморфизмом, существенно варьирует в различных популяциях, что дает основания пытаться объяснить с позиций генетики популяционные и этнические различия в распространенности ГЛЖ.

Последовательность изучения роли отдельных генов в развитии сердечно-сосудистого ремоделирования была связана с появлением так называемых генов-кандидатов, т.е. тех генов, в которых описан функционально значимый структурный полиморфизм, что с теоретических позиций может обуславливать влияние на развитие поражения органов-мишеней при ЭГ. Следует отметить, что большинство обсуждаемых генов являются и генами-кандидатами для развития самой ЭГ, и их влияние на ГЛЖ и поражение других органов, как правило, изучалось параллельно в ходе проверки их роли в этиологии эссенциальной гипертензии. Ряд других генов-кандидатов был предложен на основании изучения молекулярных механизмов

ремоделирования, в ходе которого были выявлены некоторые принципиально значимые белки, регулирующие клеточный ответ на гипертрофические стимулы.

Среди генов-кандидатов развития АГ значительное место занимают гены, кодирующие компоненты РААС [76]. Роль РААС в развитии сердечно-сосудистого ремоделирования хорошо известна. Все ее компоненты идентифицированы в миокарде и сосудах на уровне белков и матричной РНК и составляют локальную РААС [74].

Функциональная значимость РААС в процессах ремоделирования с позиций молекулярной генетики может определяться уровнем продукции АII, который может зависеть от генов ренина, ангиотензиногена и АПФ, а также плотностью и функциональной активностью рецепторов, которые представлены в миокарде и сосудах двумя типами (АТ₁ и АТ₂). Основные эффекты АII реализуются через 1-й тип рецепторов, но и 2-й тип рецепторов может иметь значение в регуляции сердечно-сосудистого ремоделирования, так как их активация обладает антипролиферативным действием и индуцирует апоптоз [124].

АПФ, имеющий не один субстрат и осуществляющий метаболизм кининов, представляет особый интерес, так как система последних также характеризуется антигипертрофическим действием [118]. Кроме того, в функционирование данной системы вмешивается возможность образования АII другими, АПФ-независимыми путями, в частности химазным, что еще более усложняет систему и увеличивает число уровней ее регуляции. Следует также иметь в виду, что как гены, так и продукты их экспрессии тесно взаимодействуют друг с другом. Очевидно, что генетическая предрасположенность к развитию ремоделирования сердечно-сосудистой системы зависит от множества генов, что создает условия для сложных ген-генных взаимодействий, которые также являются предметом активного изучения в последние годы.

В последние годы интенсивно изучаются 3 полиморфизма гена ренина: SNP (single nucleotide polymorphism) в 4-м интроне (T+17int4G), VNTR (variable number of tandem repeats) в 7-м интроне и миссенс-мутация в 9-м экзоне (G1051A). В последних работах [48] была показана прямая связь между носительством G/G генотипа по миссенс-мутации и высокой активностью ренина плазмы у больных ЭГ. Сегодня пока еще нет однозначных данных, убедительно показывающих функциональную

значимость этих полиморфизмов и их ассоциации как с ЭГ, так и с поражением органов-мишеней.

Ряд исследований был предпринят для анализа влияния полиморфизма гена ангиотензиногена (AGT) на поражение органов-мишеней, в частности, ГЛЖ и поражение сонных артерий. Их результаты оказались весьма противоречивы и существенно различались в обследованных популяциях. Так, по некоторым данным, T-аллель M235T-полиморфизма ассоциирован с ГЛЖ. В исследовании Karjalainen (1999) была показана роль этого аллеля в развитии ГЛЖ у атлетов [64], в исследовании Ishanov (1997) — у больных с ГКМП [56]. В работе Jeng (1999, Китай) у больных ЭГ с TT-генотипом отмечался значительно больший ИММЛЖ, при этом поражение сонных артерий, по данным толщины комплекса интима-медиа, от генотипа AGT не зависело [57]. По другим данным, полиморфизм ни по 235-й, ни по 174-й, ни по 6-й позиции промоторной области AGT не оказывает влияния на массу миокарда и поражение сосудов [40,65,99]. В целом сегодня нет пока оснований считать структурный полиморфизм гена AGT ведущей детерминантой сердечно-сосудистого ремоделирования, однако его роль в этом процессе не исключается, особенно в плане возможных ген-генных взаимодействий.

Еще в 1988 г. было отмечено, что имеется внутрисемейная корреляция уровня циркулирующего АПФ при большой вариабельности экспрессии данного фермента (angiotensin-converting enzyme — ACE) в целом [26].

Структурный I/D-полиморфизм гена ACE выявлен достаточно давно и имеет строго определенное функциональное значение, в связи с чем его роль в генезе сердечно-сосудистого ремоделирования лучше изучена и обсуждается наиболее активно. Наличие D-аллеля ассоциировано с более высоким уровнем циркулирующего АПФ (от 14 до 50%) и более высокой активностью тканевого фермента [101]. Это послужило предпосылкой для поиска связи генотипа гена ACE с предрасположенностью к ГЛЖ, ремоделированию сосудов и атеросклерозу [97, 111, 115].

Количество исследований, посвященных роли генотипа гена ACE в развитии ГЛЖ, достаточно велико, но их весьма противоречивые результаты не позволяют на сегодняшний день сделать окончательного вывода об ассоциации I/D-полиморфизма ACE и сердечно-сосудистого ремоделирования. К примеру, при обследовании сикхов в Индии D-аллель чаще

встречался у лиц с АГ, чего не наблюдается в обычно изучаемых популяциях [83]. Оптимистические результаты первых работ в этом направлении были в последующем поставлены под сомнение в более крупных исследованиях и в других популяциях. Многие авторы отмечают, что при интерпретации данных в отношении ассоциации генетического полиморфизма и АГ с ее осложнениями следует иметь в виду возможность различий в распределении аллелей в разных популяциях, а также взаимодействие с другими генами и факторами окружающей среды, что может отчасти объяснять противоречивость данных литературы [137]. Для получения более надежных данных необходимы более крупные многоцентровые исследования с привлечением различных этнических групп, а также со строгими критериями включения. Последнее обстоятельство связано с тем, что в большинство исследований включались больные, получающие антигипертензивную терапию, что само по себе могло существенно сказаться на распространенности ГЛЖ и маскировать роль генетических детерминант в ее развитии. В целом связь полиморфизма гена ACE с ГЛЖ и ремоделированием сосудов сегодня кажется весьма вероятной, но недоказанной. Метаанализ 23 исследований, посвященных связи ГЛЖ и I/D-полиморфизма гена ACE, дал неубедительные результаты [72]. Для того чтобы выработать окончательное мнение по данному вопросу, необходимы более крупные исследования и анализ других популяций.

К настоящему времени появились первые данные о возможной роли полиморфизма гена ACE в обратном развитии ГЛЖ при антигипертензивной терапии. Носители DD-генотипа, возможно, имеют более стойкую ГЛЖ, плохо поддающуюся регрессу при лечении [27, 68]. Кроме того, обсуждается роль I/D-полиморфизма в развитии фиброза миокарда, который клинически выражается в диастолической дисфункции левого желудочка. Так, по данным Clarkson (1997), соотношение пиков раннего и позднего наполнения левого желудочка зависело от генотипа ACE [29].

Наконец, ряд исследователей обнаруживал связь ГЛЖ с генотипом ACE, более существенной у представителей разных полов, а также связь с типом ремоделирования миокарда [67, 95].

Связь A1166C-полиморфизма гена рецепторов 1-го типа к АII (AT1R) с риском развития ЭГ и ее осложнений представлена неоднозначно [14, 47, 55]. Предполагают, что A1166C-

полиморфизм сказывается на функциональной активности рецептора и осуществлении эффектов АII в клетке. Возможно, что повышенная активность рецептора может приводить к более выраженному гипертрофическому ответу клетки.

В работе [141] наличие корреляции АГ с А1166С-полиморфизмом гена АТ1R не нашло подтверждения, не найдено подобной ассоциации и в Ohasama Study, проведенном в японской популяции [66]. Также не найдена ассоциация А1166С-полиморфизма гена АТ1R с суточным профилем АД в работах W. Spiering [114]. Результаты исследования ESTEM [71] свидетельствуют о синергическом взаимодействии А1166С-полиморфизма гена АТ1R с I/D-полиморфизмом гена ACE, которое проявляется увеличением риска инфаркта миокарда (ИМ) у носителей DD-генотипа в присутствии С-аллеля. Подобная ассоциация была выявлена в исследовании REGRESS. Частота развития ИМ оказалась достоверно большей среди больных с DD-генотипом гена ACE и у пациентов, имевших одновременно DD-генотип гена ACE и CC-генотип гена АТ1R [126].

В последние годы интерес многих исследователей сосредоточился на функции 2-го типа рецепторов к АII (АТ₂R), которые локализуются не только в репродуктивной системе, как полагали ранее, но и представлены практически во всех тканях, в особенности в эндотелии сосудов. Относительно недавно была определена роль этих рецепторов в развитии сердечно-сосудистого ремоделирования. Оказалось, что их стимуляция обладает противоположными эффектами по отношению к АТ₁-рецепторам и тормозит процессы пролиферации, а также индуцирует апоптоз. Ген данного рецептора располагается в X-хромосоме и также характеризуется полиморфизмом (G/A-полиморфизм в 1675-м кодоне). В связи с этим было высказано предположение, что низкая активность рецептора при определенном генотипе может приводить к более выраженному гипертрофическому ответу за счет относительной гиперстимуляции 1-го типа рецепторов, что нашло свое подтверждение в работе Schmieder, но только у мужчин [107].

Альдостерон принимает участие в регуляции обмена натрия и сосудистого объема и, кроме того, является стимулятором клеточной гипертрофии и фиброза в сердечно-сосудистой системе [134]. Ряд исследований продемонстрировал зависимость массы левого желудочка от уровня альдостерона в плазме [36, 110].

Недавние исследования показали ассоциацию C344T-полиморфизма гена CYP11B2 с АГ и позитивную корреляцию с уровнем альдостерона плазмы. Так, по данным [19], распространенность 344T-аллеля у гипертоников французской популяции была выше, чем у здоровых лиц и 344T-аллель ассоциировался с АГ. Это подтверждается в работе и других авторов [33, 109], где показано большое накопление 344T-аллеля у гипертоников, и носители этого аллеля имели большую экскрецию альдостерона по сравнению с СС-гомозиготами. По результатам исследования [121], 344С-аллель является генетическим маркером для низкорениновой гипертонии у японцев. В исследовании Ohasama Study преобладала частота 344Т-аллеля, а при СМАД достоверных различий между генотипами не было, но СС-генотип ассоциировался со снижением ночного АД у пожилых мужчин [84].

В работе Г.В. Асадуллиной [1] частота 344Т-аллеля была выше у больных гипертоников по сравнению со здоровыми лицами, а носители ТТ-генотипа имели более выраженную диастолическую дисфункцию левого желудочка. Однако результаты далеко не однозначны. В частности, по данным [102], 344С-аллель был независимым фактором повышения САД у мужчин, высокой скоростью пульсовой волны аорты, которая указывает на повышенную жесткость аорты. При изучении данного полиморфизма у молодых здоровых финнов гомозиготы по 344С-аллелю имели достоверно большие ММЛЖ, КДР, КСР и наполнение в систолу предсердий, чем гомозиготы по 344Т-аллелю [71]. Но в исследовании Н. Schunkert и соавт. [109] не найдена ассоциация между C344T-полиморфизмом гена CYP11B2 и уровнем АД, альдостерона и размерами сердца. Была отмечена тенденция снижения КДР ЛЖ, объема ЛП и пика А у больных с СС-генотипом, но различия носили недостоверный характер.

Молекулярно-генетические исследования, проведенные в лаборатории артериальной гипертонии РСЦК РУз с участием исследователей Института Генетики и Экспериментальной Биологии Растений АН РУз, впервые позволили определить особенности распределения полиморфных маркеров генов-кандидатов ЭГ среди здоровых и больных ЭГ мужчин-узбеков. Нами было показано, что распределение полиморфных маркеров генов AGT (M235T-полиморфизм), ACE (I/D-полиморфизма), AT1R (A1166C-полиморфизма), CYP11B2 (C344T-полиморфизма) у больных ЭГ этнических узбеков соот-

ветствует таковому у европеоидов. В ранних наших исследованиях [5, 3] была установлена связь между носительством D-аллеля гена ACE, 344T-аллеля гена CYP11B2, 1166C-аллеля гена AT1R, 235T-аллеля гена AGT и выраженностью процессов сердечно-сосудистого ремоделирования и формированием ГЛЖ у больных ЭГ узбекской национальности, в связи с чем указанные полиморфные маркеры были определены как «повреждающие» аллели.

При изучении особенностей распределения ген-генных комбинаций у больных ЭГ узбекской национальности в подавляющем большинстве случаев (95,4%) выявлено комбинированное носительство «повреждающих» аллелей генов RAAS в противоположность мононосительству, имевшему место лишь у 4,6% больных. Носительство двух «повреждающих» аллелей наблюдалось у 32,6% больных. С одинаковой частотой встречались двойные комбинации между «повреждающими» аллелями генов ACE, AGT, CYP11B2. Ввиду редкого носительства 1166C-аллеля гена AT1R его двойные комбинации были единичными. Сочетание трех «повреждающих» аллелей имело место у 48,2% больных с преимущественным сочетанием «344T-аллель + 235T-аллель + D-аллель»; у 14,5% больных наблюдалось комбинированное носительство всех «повреждающих» аллелей. С накоплением количества «повреждающих» аллелей прослеживалась тенденция к выраженности ГЛЖ, при этом комбинация D+235T-аллеля определена как наиболее неблагоприятная в отношении выраженности ГЛЖ, при совместном носительстве всех «повреждающих» маркеров изменения характеризовались наибольшей выраженностью [6].

6.2. Генетические детерминанты дисфункции эндотелия

В настоящее время сформировалось представление о дисфункции эндотелия (ДЭ), расцениваемое как состояние нарушенной эндотелийзависимой дилатации сосудов и повышенной адгезивности эндотелиальной выстилки [4]. Нарушение функции эндотелия занимает одно из ключевых мест в развитии многих сердечно-сосудистых заболеваний, прежде всего в патогенезе атеросклероза и ЭГ [4, 11, 2, 94].

Сосудистый эндотелий является основной структурой, поддерживающей баланс между вазодилатацией и вазоконстрикцией сосудов. Считается, что ДЭ может носить наследственный характер [8]. В последнее время значительное

количество исследований посвящено поиску наследственных факторов, предрасполагающих к неблагоприятному течению основных сердечно-сосудистых заболеваний. В связи с этим особенно актуально изучение генов-кандидатов, участвующих в синтезе белков и ферментов, которые играют важную роль в функционировании сосудистого эндотелия, а также в формировании его дисфункции. Наследование ДЭ носит, по-видимому, полигенный характер. Формирование этих процессов сопровождается изменением экспрессии нескольких групп генов-кандидатов. Безусловно, среди всех факторов, секретлируемых эндотелием, центральное место отводится продукции оксида азота — NO.

Уменьшение продукции NO при артериальной гипертензии приводит к развитию ремоделирования сосудов и прогрессированию атеросклероза. Доказано, что множество механизмов эндотелиальной дисфункции вовлечено в патогенез атеросклероза: уменьшение продукции NO эндотелием, увеличение разрушения NO за счет супероксидного аниона, освобождение сосудосуживающих факторов [20, 25].

Эндотелиальная конституциональная NO-синтаза 3-го типа (eNOS-3) сконцентрирована главным образом в эндотелии и контролирует синтез NO эндотелием [53, 125], следовательно, участвует в регуляции сосудистого тонуса, кровотока и артериального давления. NO, возможно, имеет значение и в патогенезе ишемической болезни сердца, поскольку NO угнетает пролиферацию гладкомышечных клеток, а также обладает протективным эффектом в отношении агрегации тромбоцитов, а также ингибирует адгезию лейкоцитов к эндотелию, подавляя экспрессию сосудисто-клеточных молекул адгезии. Все это позволяет предположить наличие связи, полиморфизма гена eNOS 3-го типа с такими заболеваниями, как АГ и ишемическая болезнь сердца [8, 53, 125].

Установлена ассоциация 4a-аллеля гена eNOS с признаками эндотелиальной сосудодвигательной дисфункции — спазмом коронарных артерий в ответ на введение ацетилхолина, а также достоверно более низкой реакцией на введение нитратов [24]. По мнению некоторых авторов, полиморфный маркер гена eNOS может быть сцеплен с мутацией сайта, регулирующего транскрипционную активность гена, или с мутацией, приводящей к изменению структуры и функции молекулы фермента, что, в свою очередь, может повлиять на продукцию NO эндотелиальными клетками [7, 9].

В российском исследовании выявлена ассоциация 4а-аллеля гена eNOS с инфарктом миокарда и эссенциальной гипертонией [7, 9]. Т. Luscher с соавт. [80] рассматривают NO как основной фактор, определяющий антиатеросклеротические свойства эндотелия. Так, дефицит NO приводит к гиперплазии интимы, усиливает взаимодействие между тромбоцитами и сосудистой стенкой, что потенцирует процессы атеросклероза. Дефицит NO приводит к обширному сосудистому ремоделированию в области бляшки (концентрическое ремоделирование стенки вокруг бляшки с развитием стенотических повреждений). ДЭ при различных вариантах кардиоваскулярных расстройств, включая ЭГ и коронарный атеросклероз, приводит к снижению образования NO и тем самым усугубляет гемодинамические расстройства [112, 113]. В исследовании 108 ядерных семей (428 обследованных здоровых людей) было показано, что aa-генотипу соответствует максимальный уровень базального NO, у людей с bb-генотипом уровень NO приблизительно в 2 раза ниже, гетерозиготы занимают промежуточное положение [133]. В исследовании белой популяции Австралии показана связь данного полиморфизма гена eNOS с ИБС у курильщиков [132]. Также достоверно большая частота а-аллеля отмечена в японской и корейской популяциях ($p=0,00048$) [142], у больных инфарктом миокарда по сравнению со здоровыми людьми ($p=0,007$). Достоверных различий частот аллелей в группах гипертоников и здоровых людей не обнаружено, однако при выделении групп больных с АГ и ГЛЖ частота а-аллеля была достоверно выше, чем у здоровых лиц [125].

Показана связь мутации Glu298Asp-полиморфизма гена eNOS с вазоспастической стенокардией и большая частота в группе больных инфарктом миокарда по сравнению со здоровыми людьми. У здоровых лиц эта мутация практически не встречается, у больных инфарктом миокарда ее частота составляет от 2% (данные по японской популяции) до 16%. Исследования полиморфизма гена eNOS по интронам 18 и 23 в Европе не выявили связи этих видов полиморфизма с АГ [8].

Одними из наиболее мощных вазоактивных веществ, продуцируемых сосудистым эндотелием, являются эндотелиальные пептиды — эндотелины. Одним из самых изученных представителей этого класса является эндотелин-1. Основными стимулами, вызывающими экспрессию гена эндотелина-1 в

эндотелиальных клетках, являются гипоксия, ишемия и напряжение сдвига. Вазоконстрикторная активность эндотелина-1 позволяет предположить его роль в патогенезе ЭГ [127, 38, 50]. Ген рецептора эндотелина-1 типа А был картирован в 4-й хромосоме. К настоящему времени описаны шесть его полиморфных маркеров. Рецепторы типа А располагаются в основном на гладкомышечных клетках и опосредуют вазоконстрикторный эффект эндотелина-1. Кроме того, стимуляция рецепторов типа А вызывает подавление синтеза NO эндотелием [54]. Ген рецептора В-типа картирован в 13-й хромосоме, описаны три его полиморфных маркера [104]. В 1999 г. впервые были опубликованы результаты исследования полиморфизма генов рецепторов эндотелина-1 и его связи с АГ и инфарктом миокарда. В исследование были включены 652 больных, перенесших инфаркт миокарда, контрольная группа состояла из 773 человек. Достоверные различия в частотах аллелей между контрольной и исследуемой группой обнаружены лишь для локуса G307A-гена рецептора эндотелина-1 типа В. При анализе ассоциаций между полиморфными маркерами и уровнем АД обнаружена связь полиморфизма гена рецептора типа А с уровнем как систолического, так и пульсового давления (полиморфные маркеры C211G и C13637). В этом же исследовании впервые был описан Lys198Asn-полиморфизм гена эндотелина-1, представляющий собой структурную мутацию. При анализе распределений данного полиморфизма у 648 больных, перенесших инфаркт миокарда, и у 760 здоровых лиц не было выявлено ассоциаций этой мутации с инфарктом миокарда или уровнем АД. Однако при выделении группы больных с избыточной массой тела ($ИМТ > 26 \text{ кг/м}^2$) была обнаружена высокая достоверная ассоциация Т-аллеля (Asn) с АГ ($p < 0,001$). В группе больных с нормальной массой тела такой закономерности не выявлено [90].

Среди генов-кандидатов развития ЭГ значительное место занимают гены, кодирующие компоненты РААС. Роль РААС в развитии сердечно-сосудистого ремоделирования хорошо известна. Все ее компоненты идентифицированы в миокарде и сосудах на уровне белков и матричной РНК и составляют локальную РААС [88]. В последние годы пристальное внимание уделяется участию локальных механизмов регуляции кровообращения, при этом важная роль отводится функции эндотелия артериального сосуда. По современным представлениям, это реализуется за счет участия эндотелия в локальном превра-

шении ангиотензина I в ангиотензин II, в повышенной инактивации брадикинина и нарушении синтеза NO.

Участие АПФ в регуляции сосудистого тонуса реализуется через синтез ангиотензина II, оказывающего мощное вазоконстрикторное влияние посредством стимуляции рецепторов ангиотензина II гладкомышечных клеток сосудов. Другой механизм, более сопряженный собственно с ДЭ, связан со свойством АПФ ускорять деградацию брадикинина. Повышение активности АПФ, расположенного на поверхности эндотелиальных клеток, катализирует распад брадикинина с развитием его относительного дефицита. Отсутствие адекватной стимуляции брадикининовых β_2 -рецепторов клеток эндотелия приводит к снижению синтеза NO и повышению тонуса гладкомышечных клеток сосудов [74, 13]. Взаимосвязь между D-аллелем I/D-полиморфного маркера гена АПФ и уровнем АПФ впервые была представлена В. Rigat (1990), а затем нашла подтверждение в многочисленных исследованиях как для циркулирующего в крови, так и для тканевого АПФ [101, 123, 45].

На сегодняшний день накоплено много данных об ассоциации полиморфизма гена АПФ с гипертонией, ГЛЖ, гипертрофической кардиомиопатией, инфарктом миокарда, заболеваниями почек и сосудистыми осложнениями сахарного диабета. В экспериментальных исследованиях показано, что у крыс с наследственной гипертонией увеличение активности местного (локального) эндотелиального АПФ ассоциируется с нарушением эндотелийзависимой вазодилатации (ЭЗВД) на ацетилхолин [45]. Можно предположить, что местная гиперактивность РАС ведет к дисфункции эндотелия. При изучении внутренней грудной артерии человека, полученной во время операции аортокоронарного шунтирования у 34 пациентов, показано, что больные с DD-генотипом имели более высокий базальный уровень NO и меньшую емкость выделения стимулированного NO, чем больные с II-генотипом [23]. У больных с DD-генотипом локальная скорость превращения ангиотензина I в ангиотензин II была большей. Среди больных АГ ЭЗВД ПА (на ацетилхолин) была достоверно меньше у больных с DD-генотипом по сравнению с больными, имеющими (II+ID)-генотип. Независимая от эндотелия вазодилатация (на нитропруссид) у этих групп больных достоверно не отличалась [96]. Таким образом, при одинаковых уровне АД, возрасте, параметрах суточного мониторирования АД (СМАД) DD-

генотип соответствовал большей ДЭ в сравнении с II— и ID-генотипами. В контрольной группе здоровых лиц подобных закономерностей не обнаружено [63]. ДЭ проявляется не только расстройством его сосудодвигательной функции, но и нарушениями в системе эндотелиального гемостаза — повышением уровня фактора Виллебранда и тромбомодулина. Их уровень при АГ у больных с DD-генотипом оказался достоверно выше, чем у больных с II-генотипом. У лиц с нормальным АД таких различий не отмечено [63].

Ангиотензин II является гуморальным стимулятором миокардиальной гипертрофии, роста и пролиферации гладкомышечных клеток, синтеза коллагена, а также участвует в реализации гипертрофического ответа на механическую стимуляцию [82]. Через AT1R AT II индуцирует окислительный стресс в сосудистой стенке с усилением процессов пероксидации липидов, способствует повышенной адгезивности эндотелия и активации тромбоцитарного гемостаза, стимулирует секрецию альдостерона, норадреналина, антидиуретического гормона, эндотелина-1 и др., а также регулирует синтез сосудистого эндотелиального фактора роста и активирует сосудистое воспаление [136].

О взаимосвязи A1166C-полиморфизма гена AT1R и функциональной активности эндотелия в литературе немного данных. При исследовании реакции фрагментов внутренней грудной артерии пациентов, перенесших аортокоронарное шунтирование, выявлено, что у пациентов с генотипами CC и AC достоверно более выражена констрикция артерии на введение фенилэпинефрина, чем у больных с генотипом AA. При этом у AA-гомозигот AT II в большей степени потенцировал ответ артерии на фенилэпинефрин, чем у носителей C-аллеля [52]. По данным количественной ангиографии, среди лиц с нормальными коронарными артериями показана достоверно более выраженная вазоконстрикция дистальных коронарных артерий в ответ на внутривенное введение метилэрговина малеата у пациентов с CC-генотипом по сравнению с пациентами с AA- или AC-генотипами (22,9%, 11,3% и 11,5% соответственно, $p < 0,009$) [15].

Не найдено связи A1166C-полиморфизма гена AT1R с толщиной комплекса интима-медиа (КИМ) и распространенностью атеросклероза общих сонных артерий в европейской популяции [44]. Эта зависимость выявлена в Японии — большая толщина КИМ (по данным УЗИ) соответствовала CC-

генотипу, а частота аллелей в целом не отличалась от таковой у европейцев [89]. Затейщиков Д.А. и соавт. показали достоверную корреляцию СС-генотипа с формированием сосудодвигательной и гемостазиологической дисфункции эндотелия. При этом отмечено, что генотип СС коррелирует с более высоким уровнем α_2 -антиплазмина и увеличением концентрации протеина С при венозной окклюзии. Кроме того, ЭЗВД плечевой артерии у больных, имеющих С-аллель, была достоверно ниже, чем у больных, гомозиготных по аллелю А. Другие маркеры эндотелиальной дисфункции — фактор Виллибранда и ингибитор активатора плазминогена — в целом по группе оказались независимыми от А1166С-полиморфизма гена АТ1R [7].

Таким образом, накопленные данные по А1166С-полиморфизму гена АТ1R демонстрируют отсутствие однозначных фактов по связи анализируемого полиморфизма с процессами сердечно-сосудистого ремоделирования, что требует дальнейших исследований.

Калликреин-кининовая система (ККС) играет немаловажную роль в патогенезе ЭГ, воздействуя на регуляцию артериального давления, клеточную пролиферацию, матричный синтез фибробластов. В исследованиях показано, что механизмы развития атеросклероза генетически предрасположены, а именно увеличение кардиоваскулярного риска у больных ЭГ обусловлено высокой экспрессией гена β_2 -рецептора брадикинина (B_2R) [117]. Протективное влияние ККС заключается в потенциальных механизмах, включающих сосудистое ремоделирование, ангиогенез, ингибирование в сосудах роста гладкомышечных клеток, вазодилатацию, локальную выработку оксида азота, которые, в свою очередь, опосредуются через B_2R -брадикинин [98]. Активация ККС также влияет на потенцирование антитромботических эффектов брадикинина. Так, кинины, а также ингибиторы АПФ, которые их активизируют, могут оказывать превентивное влияние на тромбоз коронарных артерий. Исходя из этого, эффективность терапии ингибиторами АПФ может зависеть от того или иного полиморфизма гена B_2R (+9/-9) брадикинина [22, 41, 79].

Таким образом, эндотелиальная выстилка сосудов играет важную роль в регуляции сосудистого тонуса, выполняет барьерную функцию, поддерживает эндоваскулярный гомеостаз. Участвуя в развитии ЭГ, сосудистый эндотелий, в свою очередь, превращается в орган-мишень при ЭГ. Нарушения сосудистого тонуса и сердечно-сосудистое ремоделирование

приводят к поражению органов-мишеней и осложнениям АГ. Становится очевидным, что биологически активные субстанции, регулирующие сосудистый тонус, одновременно модулируют и ряд важнейших клеточных процессов, такие, как пролиферация и рост гладкой мускулатуры сосудов, рост мезангиальных структур, состояние экстрацеллюлярного матрикса, определяя тем самым скорость прогрессирования АГ и ее осложнений. ДЭ как наиболее ранняя фаза повреждения сосуда связана, прежде всего, с дефицитом синтеза NO — важнейшего фактора-регулятора сосудистого тонуса, но еще более важного фактора, от которого зависят структурные изменения сосудистой стенки. Поэтому коррекция ДЭ при АГ должна быть рутинной и обязательной частью терапевтических и профилактических программ, а также жестким критерием оценки их эффективности.

Литература:

1. Асадуллина Г.В., Туктарова И.А., Мустафина О.Е., Хуснутдинова Э.К. Связь полиморфного маркера -344Т/С гена альдостерон-синтетазы с эссенциальной гипертензией. //Молекулярная биология. — 2002. — № 36(5). — С.805–806.
2. Балахонова Т.В., Погорелова О.А., Алиджанова Х.Г. и др. Неинвазивное определение функции эндотелия у больных гипертонической болезнью в сочетании с гиперхолестеринемией //Терапевт. арх. — 1998. — № 4. — С. 15–19.
3. Беленков Ю.Н. Ремоделирование левого желудочка: комплексный подход. //Сердечная недостаточность. — 2002.— № 4(14).— С.161–163.
4. Бувальцев В.И. Дисфункция эндотелия как новая концепция профилактики и лечения сердечно-сосудистых заболеваний // Межд. мед. журн. № 2. — С. 202–208.
5. Елисеева М.Р., Абдуллаева Г.Ж., Сирожиддинова Н.З. и соавт. Молекулярно-генетические аспекты ремоделирования сердечно-сосудистой системы и эффективности фармакотерапии при эссенциальной гипертензии. // Кардиология СНГ. — 2006. № 1. С. 27–36.
6. Елисеева М.Р., Срождинова Н.З., Хамидуллаева Г.А., Абдуллаева Г.Ж. Генетические детерминанты сердечно-сосудистого ремоделирования у больных эссенциальной гипертензией узбекской национальности. Тер. архив. 2008; № 12.
7. Затейщиков Д.А., Минушкина Л.О., Кудряшова

О. Ю. и др. Полиморфизм генов NO-синтетазы и рецептора ангиотензина II 1-го типа и эндотелиальный гемостаз у больных ишемической болезнью сердца. Кардиология. 2000. — №11. — С.28–32.

8. Минушкина Л.О., Затейщиков Д.А., Сидоренко Б.А. Генетические аспекты регуляции эндотелиальной функции при артериальной гипертензии //Кардиология.— 2000. — № 3. — С. 68–75.

9. Мустафина О.Е., Шагисултанова Л.И., Туктарова И.А. и др. Полиморфизм минисателлита гена эндотелиальной синтазы окиси азота: исследования в популяциях Волго-Уральского региона и анализ ассоциаций с инфарктом миокарда и эссенциальной гипертензией //Генетика. — 2001. — № 4. — С. 1–7.

10. Пузырев В.П. Генетика артериальной гипертензии (современные исследовательские парадигмы) //Клинич. мед.— 2003. — № 1. — С. 12–18.

11. Соболева Г.Н., Иванова О.В., Карпов Ю.А. Состояние эндотелия при АГ и др. факторах риска развития атеросклероза //Терапевт. арх.— 1997. — № 9.— С. 80–83.

12. Срождинова Н.З., Турсунова Н.Б., Жмырко Е.В., Елисеева М.Р. «Вклад M235T полиморфизма гена ангиотензиногена в развитие эссенциальной гипертензии и поражение органов мишеней». Журнал теоретической и клинической медицины, 2007, № 4.

13. Хамидуллаева Г.А., Елисеева М.Р., Срождинова Н.З., Абдуллаева Г.Ж. Особенности распределения полиморфных маркеров генов ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, связь с гипертрофией левого желудочка у больных эссенциальной гипертензией узбекской национальности.// Кардиология. — 2007. № 4. С. 54–58.

14. Шляхто Е.В., Конради А.О. Роль генетических факторов в ремоделировании сердечно-сосудистой системы при гипертонической болезни. //Артериальная гипертензия.— 2002.— № 4(3).

15. Amant C., Hamon M., Bauters C., Richard F., Helbecque N. The angiotensin II type I receptor gene polymorphism is associated with coronary artery vasoconstriction.// J. Am. Coll. Cardiol.— 1997. — № 29. — P.486–490.

16. Bielen E., Fagard R., Amery A. Inheritance of heart structure and physical exercise capacity: a study of left ventricular structure and exercise capacity in 7-year-old twins. Eur Heart Journal 1990; 11: 7–16.

17. Bodurtha J.N., Mosteller M., Hewitt J.K. et al. Genetic analysis of anthropometric measures in 11-year old twins: the Medical College of Virginia Twin Study. Pediatric Research 1990; 28: 1–4.

18. Bonnardeaux A., Davies E., Jeunemaitre X. et al. Angiotensin II type I receptor gene polymorphisms in human essential hypertension.// Hypertension. — 1994. — № 24. — P.63–69.

19. Brand E., Chatelain N., Mulatero P., Fery I., Curnow K. et al. Structural analysis and evaluation of the aldosterone synthase gene in hypertension. // *Hypertension*. 1998. — № 32. — P.198–204.
20. Britten M.B., Schachinger V., Dimmeler S. eNOS — polymorphism is associated with coronary endothelial dysfunction // *Eur. Heart J.* — 1999. — Vol. 20. — Abstract 907. — Suppl. — P.144.
21. Brown D.W. Giles W.H. Croft J.B. Left ventricular hypertrophy as a predictor of coronary heart disease mortality and effect of hypertension // *Am. Heart J.* — 2000. — №140. — P. 848–856.
22. Brull D., Dhamrait S., Myerson S. Bradykinin B2BKR receptor and left-ventricular growth response. *Lancet* 2001; 358: 1155–1156.
23. Buikema H., Pinto Y.M., Rooks G. et al. The insertion/deletion polymorphism of the angiotensin-converting enzyme gene is related to phenotypic differences in human arteries // *Eur Heart J.* — 1996. — № 17. P. — 787–794.
24. Busse R., Fleming I. Regulation and functional consequences of endothelial NO formation // *Ann. Med.* — 1995. — Vol.27. — P. 331–340.
25. Cai A., Harrison D.G. Endothelial dysfunction in cardiovascular diseases: the role of oxidant stress // *Circ. Res.* — 2000. — V.87. — P.840–844.
26. Cambien F, Alhenc-Gelas F, Herbeth B. et al. Familial resemblance of plasma angiotensin-converting enzyme level: the Nancy study. *Am J Hum Genet.* 1998; 43: 774–80.
27. Cannella G., Paoletti E., Barocci S. et al. ACE gene polymorphism and reversibility of uremic left ventricular hypertrophy following long-term antihypertensive therapy. *Kidney Int* 1988; 54: 618–26.
28. Chaturvedi N., Athanassopoulos G., McKeigue et al. Echocardiographic measures of left ventricular structure and their relation with rest ambulatory blood pressure in blacks and whites in the United Kingdom. *J Am Coll Cardiol* 1994; 24: 1499–505.
29. Clarkson P.B., Prasad N., MacLeod C. et al. Influence of the angiotensin converting enzyme I/D gene polymorphism on left ventricular diastolic filling in patients with essential hypertension. *J Hypertens.* 1997; 15: 995–1000.
30. Cohen-Haguenaer O., Soubrier F., N'Guyene V.C. et al. Regional mapping of the human renin gene to 1q32 by in situ hybridization. *Ann Genetics* 1983; 32: 16–22.
31. Curnow K., Pascoe L., White P.C. Genetic analysis of the human type I angiotensin II receptor. *Mol. Endocrinol* 1992; 6: 1113–8.
32. Corvol P., Jeunemaitre X. Molecular genetics of human hypertension: role of angiotensinogen. *Endocrine Reviews.* 1997; 18: 662–627.
33. Davies E., Holloway C.D., Ingram M.C., Inglis G.C., Friel E.C. et al. Aldosterone excretion rate and blood pressure

in essential hypertension are related to polymorphic differences in the aldosterone synthase gene CYP11B2. //Hypertension. — 1999. — № 33. — P.703–707.

34. Deanfield J., Donald A., Ferri C., Giannatasio C., Halcox J. et al. Endothelial function and dysfunction. Part I: Methodological issues for assessment in the different vascular beds: A statement by the Working Group on Endothelins and Endothelial Factors of the European Society of Hypertension. //J. Hypertens. — 2005. — № 23. — P.7–17.

35. Devereux R.B., de Simone G., Koren M.J. et al. Left ventricular mass as a predictor of development of hypertension. Am J Hypertens 1991; 4: 603–7S.

36. Duprez D.A., Bauwens F.R., Byzere M.L. Influence of arterial blood pressure and aldosterone on LVH in moderate EH.// Am J Cardiol. 1993; 71: 17A–20.

37. Eckel R.H. Obesity in Heart Disease.//Circulation. —1997.— № 96. — P.3248–50.

38. Ergul S., Parish D.C., Puett D., Ergul A. Racial differences in plazma endothelin-1 concentrations in indivudauls with essential hypertension. Hypertension. —1996. — Vol. 28. —P.652–65.

39. Fernandez-Llama P., Poch E., Oriola J., et al. Angiotensinogen gene M235T and T174M polymorphisms in essential hypertension: relation with target organ damage. Am J Hypertens. 1998 ; 11(4 Pt 1): 439–44.

40. Fernbndez Llama P, Poch E, Oriola J, Botey A, Rivera F, Revert L. Angiotensinogen gene M235T and T174M polymorphisms in essential hypertension: relation with target organ damage. Am J Hypertens 1998; 11: 4 Pt 1, 439–44.

41. Gainer JV, Brown NJ, Bachvarova M. Altered frequency of a promoter of the kinin B2receptor gene in hypertensive African-Americans. Am J Hyprtens. 2000; 13: 1268–1273.

42. Galderisi M, Celentano A, Tammaro P. et al. Ambulatory blood pressure monitoring in offspring of hypertensive patients. Relation to left ventricular structure and function. Am J Hypertension 1993; 6: 114–20.

43. Giallard-Sanchez I, Matteri MG, Clauser E. Corvol P. Assignment by in situ hybridization of angiotensinogen to chromosome band 1q32: the same region as human renin gene. Hum Genet 1990; 84: 341–3.

44. Girerd X., Hanon O., Mourad J.J et al. Lack of association between renin-angiotensin system, gene polymorphisms, and wall thickness of the radial and carotid arteries. //Hypertension. — 1998. — № 32.—P.579–583.

45. Goetz R.M., Studer R., Holtz G. Hypertension induced enhancement of angiotensin-converting enzyme gene. Expression in distensible rat arteries: Indirect relation to attenuated endothelium-mediated dilatation // Eur Heart J. — 1994. — №15. — P.42.

46. Haider A.W., Larson M.G., Benjamin E.J., Levy D. Increased left ventricular mass and hypertrophy are associated with increased risk for sudden death. //J. Am. Coll. Cardiol. — 1998. — № 32. — P.1454–1459.

47. Hamon M., Amant C., Bauters C., Richard F., Helbecque N., McFadden E. et al. Association of angiotensin converting enzyme and angiotensin II type I receptor genotypes with left ventricular function and mass in patients with angiographically normal coronary arteries. Heart 1997; 77 (6): 502–5.

48. Hasimu B., Nakayama T., Mizutani Y., Izumi Y. et al. Haplotype Analysis of the Human Renin Gene and Essential Hypertension //Hypertension 2008/ 308–312.

49. Hatakeyama H., Miyamori I., Fujita T., Takeda R., Yamamoto H. Vascular aldosterone. Biosynthesis and a link to angiotensin II induced hypertrophy of vascular smooth muscle cells. //J. Biol. Chem. — 1994. — № 269. — P.24316–24320.

50. Haynes W.G., Webb D.J. Endothelin as a regulator of cardiovascular function in health and disease //J. Hypertens.— 1998.— Vol.16.—P.1081–1098.

51. He J., Munter P., Chen J. et al. Factors associated with hypertension control in the general population of the US. //Arch. Intern. Med. — 2002.— № 162(9). — P.1051–1058.

52. Henrion D., Amant C., Benessiano J. et al. Angiotensin II type I receptor gene polymorphism is associated with an increased vascular reactivity in the human mammary artery in vitro. //J. Vasc. Res. — 1998. — № 35. — P.356–362.

53. Ichihara S., Yamada Y., Fujimura T., Yokota M. Association of a polymorphism of the endothelial constitutive nitric oxide synthesis gene with myocardial infarction in Japanese population // Am. College Cardiology, 47-th: an. scientific session. — N.Y., 1998. — P.902–911.

54. Ikida U., Yamamoto K., Maeda Y. et al. Endothelin-1 inhibits nitric oxide synthesis in vascular smooth muscle cells. Hypertension. 1997; 29: 65–69.

55. Ishanov A, Okamoto H, Watanabe M, Yoneya K, Nakagawa I, Kumamoto H. et al. Angiotensin II type I receptor gene polymorphisms in patients with cardiac hypertrophy. Jpn Heart J, 1998 Jan, 39: 1, 87–96.

56. Ishanov A, Okamoto H, Yoneya K. et al. Angiotensinogen gene polymorphism in Japanese patients with hypertrophic cardiomyopathy. Am Heart J 1997; 133: 184–9.

57. Jeng J.R. Left ventricular mass, carotid wall thickness, and angiotensinogen gene polymorphism in patients with hypertension. *Am J Hypertens.* 1999; 12(5): 443–50.
58. Jeunemaitre X, Charru A, Chatellier G. M325T variant of the human angiotensinogen gene in unselected hypertensive patients. *J Hypertens* 1993; 11: S80–81.
59. Jeunemaitre X, Soubrier F, Kotelevtcev Y.V. et al. Molecular basis of human hypertension: role of angiotensinogen. *Cell* 1992; 71: 169–80.
60. Jeunemaitre X. Genetic polymorphisms in the renin-angiotensin system. *Therapie* 1998 May; 53 (3): 271–7.
61. Jeunemaitre X., Soubrier F., Kotelevtsev Y.V., et al. Molecular basis of human hypertension: role of angiotensinogen. *Cell.* 1992; 71(1): 169–80.
62. Kannel W.B. Fifty years of Framingham Study contributions to understanding hypertension. // *J. Hum. Hypertens.* — 2000. — №14. — P.83–90.
63. Kario K., Matsuo T., Kobayashi H. Et al. Endothelial Cell Damage and Angiotensin-Converting Enzyme insertion/deletion Genotype in Elderly Hypertensive Patients// *J Am Coll Cardiol.* — 1998. — № 32. — P.444–450.
64. Karjalainen J, Kujala UM, Stolf A. et al. Genetic predisposition of renin angiotensin system and left ventricular hypertrophy in endurance athletes. *Abst. From ACC 1999, New Orleans, 1195–74.*
65. Kauma H, Ikdheimo M, Savolainen MJ, Kiema TR, Rantala AO, Lilja M. et al. Variants of RAS genes and echocardiographic left ventricular mass. *Eur Heart J*, 1998; 19 (7): 1109–17.
66. Kikuya M, Sugimoto K, Katsuya T, Suzuki M, Sato T, Funahashi J. et al. A/C1166 gene polymorphism of the angiotensin II type 1 receptor (AT1) and ambulatory blood pressure: the Ohasama Study. // *Hypertens. Res.* — 2003.— № 26(2). — P.141–145.
67. Kimura M., Yokota M., Fujimura T., Kato S., Hirayama H., Tsunekawa A. et al. Association of a deletion polymorphism of the angiotensin-converting enzyme gene with left-ventricular hypertrophy in Japanese women with essential hypertension; multicenter study of 1,919 subjects. *Cardiology*, 1997 Jul, 88 (4): 309–14.
68. Kohno M, Yokokawa K, Minami M. et al. Association between angiotensin-converting enzyme gene polymorphism and regression of left ventricular hypertrophy in patients treated with angiotensin-converting enzyme inhibitors. *Am J Med* 1999; 106: 544–9.
69. Korner P.I., Jennings G.L. Assessment of prevalence of left ventricular hypertrophy in hypertension. // *J. Hypertens.* — 1998. — № 16. — P.715–723.

70. Kumar N.N., Benjafield A.V., Lin R.C., Wang W.Y. Haplotype analysis of aldosterone synthase gene (CYP11B2) polymorphisms shows association with essential hypertension. //J. Hypertens. — 2003. — № 21(7). — P.1331–1337.

71. Kupari M, Hautanen A, Lankinen L. Associations between human aldosterone synthase (CYP11B2) gene polymorphism and left ventricular size, mass and function. Circulation 1998; 97: 569–75.

72. Kusnetsova T, Staessen JA, Wang J, Malyutina R, Vlietinck R, Fagard R. D/I polymorphism of the ACE gene and left ventricular hypertrophy. J Hypertens 1999; (Suppl. 3): 250.

73. Lee RMKW. Vascular changes at the prehypertensive phase in the mesenteric arteries from spontaneously hypertensive rats. Blood vessels 1985 ; 22 : 105–26.

74. Lee YA, Lindpaintner K. Role of the cardiac RAS in hypertensive cardiac hypertrophy. //Eur. Heart J. — 1993. — № 14 (Suppl. J). — P.42–48.

75. Lernfelt B., Wikstrand J., Svanbög A., Landahl S. Aging and left ventricular function in elderly healthy people. //Am. J. Cardiol. — 1991. — № 68. — P.547–549.

76. Lesage S., Velho G., Vionnet N. et al. Genetic studies of the renin-angiotensin system in arterial hypertension associated with non-insulin-dependent diabetes mellitus. //J. Hypertens. — 1997. — № 15. — P.601–606.

77. Levy D, Savage DD, Garrison RJ, Anderson KM, Kannel WB, Castelli WP. Echocardiographic criteria for the left ventricular hypertrophy: the Framingham Heart Study. //Am. J. Cardiol. — 1987. — № 59. — P.956–960.

78. Lombes M., Oblin M.E., Gasc J.M., Baulieu E.E. et al. Immunohistochemical and biochemical evidence of a cardiovascular mineralocorticoid receptor. //Circ. Res. — 1992. № 71. — P.503–510.

79. Lung CC., Chan EK., Zuraw DL. Analysis of an exon 1 polymorphism of the B2 bradykinin receptor gene and its transcript in normal subjects and patients with C1 inhibitor deficiency. L Allergy Clin Immunol 1997; 99: 134–146.

80. Luscher T.F. The endothelium as a target and mediator of cardiovascular disease // Eur. J. Clin. Invest. — 1993. — N23. — P.670–685.

81. Mahoney LT, Schieken RM, Clarke WR. et al. Left ventricular mass and exercise responses predict future blood pressure. The Muscatine Study. Hypertension 1988; 12: 206–13.

82. Malik FS, Lavie CJ, Mehra MR. Renin-angiotensin system: Genes to bedside. Am Heart J 1997; 134: 514–26.

83. Mastana S, Nunn J. Angiotensin-converting enzyme deletion polymorphism is associated with hypertension in a Scin population. Hum Hered 1997; 47: 250–3.

84. Matsubara M., Kikuya M., Ohkubo T., Metoki H., Omori F., Fujiwara T., Suzuki M. et al. Aldosterone synthase gene (CYP11B2)C-344T polymorphism, ambulatory blood pressure and nocturnal decline in blood pressure in the general Japanese population: the Ohasama Study. //J. Hypertens. — 2001. — № 19. —P.2179–2184.
85. Mc. Lenachan J.M., Herderson E., Morris K.I., Dargie H.J. Ventricular arrhythmial in patients with hypertensive left ventricular hypertrophy. //N. Engl. J. Med. — 1987. — № 317. —P.787–792.
86. Messerli F.H. Clinical determinants and consequences of left ventricular hypertrophy. //Am. J. Med. — 1983. — № 75. — P.51–56.
87. Messerli F.H. Pathophysiology of left ventricular hypertrophy. In: Messerli F.H. (editor): Left ventricular hypertrophy and its regression (2nd edition). — London: Science Press, 1996. — pp2.1–2.15.
88. Montgomery H.E., Clarkson P., Dollery C.M. et al. Association of angiotensin-converting enzyme gene I/D polymorphism with change in left ventricular mass in response to physical treining// Circulation.—1997. — № 96.—P.741–747.
89. Nakai K., Fusazaki T., Ohiara A. et al. Angiotensin-converting enzyme, angiotensinogen, angiotensin II type I receptor gene polymorphisms, and common carotid artery intima-media thickness in the Japanese general population. //XX Congress of the European Society of Cardiology. — 1998. — Abstract 2390.
90. Nicaud V., Poirier O., Behague I et al. Polymorphism of the Endothelin-A and -B Receptor Genes in Relation to Blood Pressure and Myocardial Infarction. The Etude Cas-Temoins sur L'infarctus du miocarde (ECTIM) Study. Am J Hypertension. 1999; 12: 304–310.
91. Olutade BO, Gbadelo TD, Porter VD. Racial differences in ambulatory blood pressure and echocardiographic left ventricular geometry. Am J Med Sci 1998; 315: 101–9.
92. Osterop AP, Kofflard MJ, Sandkuiji LA, Cate FJ, Krams R, Schalekamp MA, Danser AH. AT1 receptor gene A/C polymorphism contributes to cardiac hypertrophy in subjects with hypertrophic cardiomyopathy. Hypertension 1998; 32: 825–30.
93. Pang SC, Long C, Poiner M. et al. Cardiac and renal hyperplasia in newborn genetically hypertensive rats. J Hypertens Suppl 1986; 4S119–S122.
94. Panza J.A., Gu Y., Yumi A.A., Brush J.W. Abnormal endothelium — depended vascular relaxation in patients with essential hypertension // N. Engl. J. Med.—1990.—V. 323.— P.22–27.
95. Perticone F., Raffaele M., Carmela C., Ceravolo R., Iacopino S., Challo M. et al. Hypertensive left ventricular remodeling and ACE-gene polymorphism. Cardiovascular research 1999; 43: 192–9.
96. Perticone F., Ceravolo R., Maio R. et al. The angiotensin-converting enzyme gene polymorphism is associated with

Endothelium-dependent Vasodilatation in Never Treated Hypertensive Patients // Hypertension. — 1998. — № 31. — P.900–905.

97. Pfohl M., Koch S., Prescod S. et al. ACE gene polymorphism, coronary artery disease and myocardial infarction. Eur H J 1999; 1318–25.

98. Poch E., Gonsales D., Gomez-Angelats E. G-protein β 3-subunit gene variant and left ventricular hypertrophy in essential hypertension. J hypertension, 2000 part II: 214–218.

99. Pontremoli R., Ravera M., Viazzi. et al. Genetic polymorphism of the renin-angiotensin system and organ damage in essential hypertension. Kidney Int 2000; 57: 561–9.

100. Post W.S., Larson M.G., Myers R.H. Heritability of left ventricular mass: the Framingham Heart Study. Hypertension 1997; 30: 1025–8.

101. Rigat B., Hubert C., Alhenc-Gelas F. et al. An insertion/deletion polymorphism in the angiotensin I-converting enzyme gene accounting for half the variance of serum enzyme levels // J Clin Invest. — 1990. — № 86. — P.1343–1346.

102. Rizzoni D., Porteri E., Castellano M. et al. Vascular hypertrophy and remodelling in secondary hypertension. Hypertension 1996; 28: 785–90.

103. Russ A.P., Maez W., Ruzicka V. et al. rapid detection of the hypertension associated Met235Agt; Thr allele of the human angiotensinogen gene. Hum Mol Genet. 1993; 2: 609–610.

104. Schiffrin E.L., Deng L.Y., Sventer P., Day R. Enhanced expression of endothelin-1 gene in resistance arteries in severe human essential hypertension // J. Hypertens. — 1997. — Vol.15. — P.57–63.

105. Schirmer H., Lunde P., Rasmussen K. Prevalence of LVH in general population. The Tomso Sudy. Eur Heart J 1999; 20: 429–38.

106. Schmieder R.E., Grube E., Impelmann V. et al. Determinants of myocardial hypertrophy in mild essential hypertension. Impact of dietary salt intake on left ventricular hypertrophy. //Z. Kardiol. — 1990. — Bd 79. —S557–564.

107. Schmieder R.E., Erdmann J., Hilgers K., Delles C., Jacobi J., Fleck E.V. Regitz-Zagrosek functional relevance of the human angiotensin II type 1 and type 2 receptor genes on left ventricular structure. Journal of Hypertension 1999; 17 (Suppl. 3): S81.

108. Schunkert H., Bryckel U., Hengstenberg C. et al. Familial predisposition of left ventricular hypertrophy J Am Coll Cardiol 1999; 33: 1685–91.

109. Schunkert H., Hengstenberg C., Holmer S.R. et al. Lack of association between polymorphism of the aldosterone synthase gene and left ventricular structure. Circulation 1999; 99: 2225–60.

110. Schunkert H., Hense H.W., Danser J. Association between circulating components of the renin angiotensin aldosterone system and left ventricular mass. *Br Heart J* 1997; 77: 24–31.103.
111. Schunkert H. DD Polymorphism of the angiotensin-converting enzyme gene and cardiovascular disease. *J Mol Med* 1997 Nov; 75 (11–12): 867–75.
112. Smith P.D., Studs R., Channer K., Samani N.J. Constitutive endothelial nitric oxide synthesis polymorphism and risk of myocardial infarction. XX Congress of the European society of cardiology. — N.Y., 1998. — P.2063.
113. Soma M., Nakayama T., Kanmatsuse K. Nitric oxide synthesis gene polymorphism and its influence on cardiovascular disease // *Curr. Opin. Nephrol. Hypertens.* — 1999. — V.8.— P.83–87.
114. Spiering W, Zwaan IM, Kroon AA, de Leeuw PW. Genetic influences on 24 h blood pressure profiles in a hypertensive population: role of the angiotensin-converting enzyme insertion/deletion and angiotensin II type I receptor A1166C gene polymorphisms.//*Blood Press. Monit.* — 2005. — № 10(3). — P.135–141.
115. Staessen J.A., Wang J.G., Ginocchio G., Petrov V., Saavedra A.P., Soubrier F., Vlietinck R., Fagard R. The deletion/insertion polymorphism of the angiotensin converting enzyme gene and cardiovascular-renal risk. *J Hypertens* 1997; 15 (12 Pt 2): 1579–92.
116. Stella P., Bigatti G., Tizzoni L., Barlassina C., Lanzani C., Bianchi G., Cusi D. Association between aldosterone synthase (CYP11B2) polymorphism and left ventricular mass in human essential hypertension. *J //Am. Coll. Cardiol.* — 2004. — № 43(2). — P.265–270.
117. Sukhbir S. Dhamrait, John R. Payne, Ping Li. Variation in bradykinin receptor genes increases cardiovascular risk associated with hypertension. *Eur. Heart J.* 2003, 24: 1672–1680.
118. Takahashi N., Nakayama T., Soma M. et al. Association analysis of TG repeat polymorphism of the neuronal nitric oxide synthase gene with essential hypertension. *Clin Genetisc* 1997; 52: 83–5.
119. Takeda Y., Miyamori I., Yoneda T. et al. Production of aldosterone in isolated rat blood vessels. //*Hypertension.* — 1995. — № 25. — P.170–173.
120. Takeda Y., Miyamori I., Yoneda T., Hatakeyama H., Inaba S. et al. Regulation of aldosterone in human vascular endothelial cells by angiotensin II and adrenocorticotropin. //*J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 1996. — № 81. — P.2797–2800.
121. Tamaki S., Iwai N., Tsujita Y., Kinoshita M. Genetic polymorphism of CYP11B2 gene and hypertension in Japanese. //*Hypertension.* — 1999. — № 33(part 2). — P.266–270.

122. Tiago A.D., Badenhorst D., Skudicky D., Woodiwiss A.J., Candy G.P. et al. An aldosterone synthase gene variant is associated with improvement in left ventricular ejection fraction in dilated cardiomyopathy. //Cardiovasc. Res. — 2002. — № 54. —P.584–589.
123. Tiret L., Rigat B., Visvikis S. et al. Evidence from combined segregation and linkage analysis that a variant of the angiotensin I-converting enzyme (ACE) gene controls plasma ACE levels// Am J Hum Genet. — 1992. — № 51. — P. 197–205.
124. Unger T. The angiotensin type 2 receptor: variations on an enigmatic theme. J Hypertens, 1999; 17: 1775–86.
125. Uwabo J., Soma M., Nakayama T., Kanmatsuse K. Association of a variable number of tandem repeats in the endothelial constitutive nitric oxide synthase gene with essential hypertension in Japanese //Am. J. Hypertens. — 1998. — Vol.11. — P.125–128.
126. Van Geel P.P., Pinto Y.M., Zwinderman A.H. et al. Synergistic effects of angiotensin-converting enzyme and angiotensin II type 1 receptor gene polymorphisms on ischemic events. //XX Congress of the European Society of Cardiology. — 1998. — Abstract 386.
127. Vanhoutte P.M. Other endothelium-derived vasoactive factors. Circulation. 1993; 87: Suppl V: V-9 — V-17.
128. Vasan RS, Evans JC, Benjamin EJ, Levy D, Larson MG, Sundstrom J, Murabito JM, Sam F, Colucci WS, Wilson PW. Relations of serum aldosterone to cardiac structure: gender-related differences in the Framingham Heart Study. //Hypertension. — 2004. — № 43(5). — P.957–962.
129. Verdecchia P., Schillaci G., Guerrieri M. et al. Circadian blood pressure changes and left ventricular hypertrophy in essential hypertension. //Circulation. — 1990. — № 81. —P. 528–536.
130. Verhaaren HA, Schieken RM, Mosteller M, Hewitt JK, Eaves LJ, Nance WE. Bivariate genetic analysis of left ventricular mass and weight in pubertal twins (the Medical College of Virginia Twin Study). Am J Cardiol 1991; 68: 661–8.
131. Walker WG, Whelton PK, Saito H. et al. Relation between blood pressure and renin, renin substrate, angiotensin II, aldosterone and urinary sodium and potassium in 574 ambulatory subjects. Hypertension 1979; 1: 287–91.
132. Wang H.L., Sim A.S., Badenhop R.F. A smoking-dependent risk of coronary artery disease associated with a polymorphism of the endothelial nitric oxide synthase gene // Nat. Med. — 1996. — N2. — P.41–45.
133. Wang X.L., Mahaney M.C., Siew A. et al. Genetic contribution of the endothelial constitutive nitric oxide synthase gene to plasma nitric oxide levels. Atheroscler Thromb Vasc Biol. 1997; 17: 3147–3153.
134. Weber K.T., Brilla C.G. Pathological hypertrophy and car-

diac interstitium: fibrosis and renin-angiotensin-aldosterone system. //Circulation. — 1991. — № 83. —P.1849–1865.

135. Weber K.T., Brilla C.G., Campbell S.E., Guarda E., Zhou G., Sriram K. Myocardial fibrosis: role of angiotensin II and aldosterone. //Basic. Res. Cardiol. — 1993. — № 88(suppl 1). — P.107–124.

136. Werner N., Bohm M. Inhibition of the Renin Angiotensin System and Vascular Protection. //Cardiovasc. Rev. Rep. — 2003. — № 24(4). —P.207–213.

137. West MJ, Summers KM, Wong KK, Burstow DJ. Renin-angiotensin system gene polymorphisms and left ventricular hypertrophy. The case against an association. Adv Exp Med Biol 1997; 432: 117–22.

138. White P.C. Disorders of aldosterone biosynthesis and action. //N. Engl. Med. — 1994. — № 331. — P.250–258.

139. White P.C. Molecular biology of adrenocortical hypertension, *in* Laragh J.H., Brenner B.M.(eds): Hypertension: pathophysiology, diagnosis and management, 2nd Edition. — New York: Raven. — 1995. — pp2177–2184.

140. Wong KK, Summers KM, Burstow DJ, West MJ. Genetic variants of proteins from the renin-angiotensin system are associated with pressure load cardiac hypertrophy. Clin Exp Pharmacol Physiol 1996; 23: 587–90.

141. Xiang K., Zheng T., Sun D., Li J. The relationship between angiotensin II type 1 receptor gene and coronary heart disease hypertension and diabetes mellitus in Chinese. //Chung Hua I Hsueh I Chuan Hsueh Tsa Chin. — 1998. — № 15. — P.19–12.

142. Yahaschi Y., Kario K., Shimada K., Matsuo M. The 27-bp repeat polymorphism in intron 4 of the endothelial nitric oxide synthesis gene and ischemic stroke in a Japanese population. Blood Coagul.Fibrinolysis. — 1998. — V.9. — P.405–409.

Глава 7. Особенности распределения полиморфных маркеров генов-кандидатов ЭГ у лиц узбекской национальности

M235T-полиморфизм гена AGT

Распределение частот генотипов M235T-полиморфного маркера гена ангиотензиногена среди больных ЭГ было следующим: MM-генотип в 16,2% случаев (n=25), MT-генотип

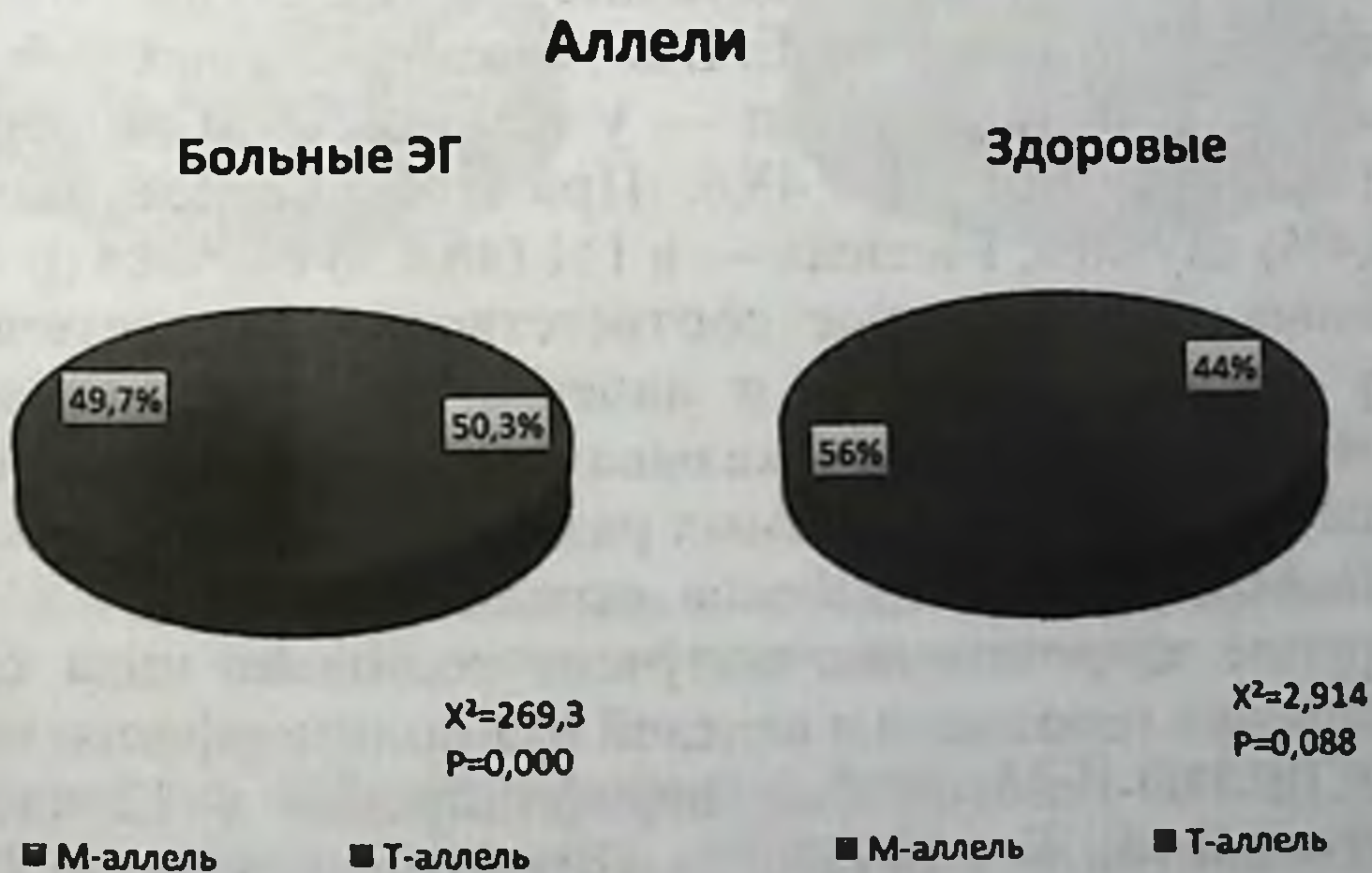


Рис. 7.1. Распределение генотипов и аллелей M235-полиморфного маркера гена AGT у лиц узбекской национальности

в 68,2% ($n=105$), ТТ-генотип в 15,6% случаев ($n=24$) при $\chi^2=126,25$; $df=2$; $p=0,000$. Распределение аллелей было равномерное: М-аллель — в 50,3% случаев, Т-аллель — в 49,7% случаев при $\chi^2=0,058$; $df=1$; $p=0,93$. Соотношение ММ: МТ: ТТ-генотипов у здоровых было следующим: 13,8%, 60,3% и 25,9% при $\chi^2=30,46$, $df=2$; $p=0,000$, а частоты М- и Т-аллелей: 44% и 56% соответственно при $\chi^2=2,914$, $df=1$; $p=0,088$ (рис. 7.1).

Таким образом, выявлено накопление МТ-гетерозиготного состояния по гену АГТ как у больных ЭГ, так и у здоровых лиц узбекской национальности.

Частота встречаемости генотипов М235Т-полиморфного маркера гена ангиотензиногена отличается в различных популяциях. По результатам данного исследования, у лиц узбекской популяции отмечается большее накопление гетерозиготной формы М235Т-полиморфного маркера гена ангиотензиногена как у больных с ЭГ, так и у здоровых лиц. Результаты нашего исследования согласуются с результатами исследования Olivetti Prospective Heart Study, проведенного в итальянской популяции [44]. Но тайваньская [51], турецкая [9] популяции отличаются большим накоплением ТТ-генотипа как у гипертоников, так и у здоровых лиц.

I/D-полиморфизм гена ACE

На основании генотипирования 119 мужчин-узбеков больных ЭГ было получено следующее распределение генотипов I/D-полиморфизма гена ACE: DD-генотип был выявлен — у 30 больных (25,2%), ID-генотип — у 67 (56,3%), II-генотип у 22 (18,5%) при $p < 0,001$, $\chi^2 = 43,6$. При этом D-аллель выявлен в 127 (53,4%) случаев, I-аллель — в 111 (46,6%) случаев ($p > 0,05$). Описанные выше данные соответствовали теоретическому расчету частот генотипов и аллелей по Харди-Вайнбергу. Полученные результаты указывают на преобладание I/D-генотипа и отсутствие значимых различий по частоте аллелей I и D гена ACE у мужчин-узбеков, страдающих ЭГ.

В группе здоровых лиц получена несколько иная картина распределения генотипов и аллелей I/D-полиморфного маркера гена ACE: DD-генотип был верифицирован у 12 здоровых (20%), ID-генотип — у 14 (23,3%), II-генотип — у 34 (56,7%) при $p < 0,001$, $\chi^2 = 22,2$. При этом D-аллель выявлен в 41 (34,2%) случаев, I-аллель — в 79 (65,8%) случаев ($p < 0,001$, $\chi^2 = 22,8$).

Полученные результаты по здоровым лицам демонстрируют значительное накопление I-аллеля и II-генотипа I/D-полиморфного маркера гена ACE (рис. 7.2).

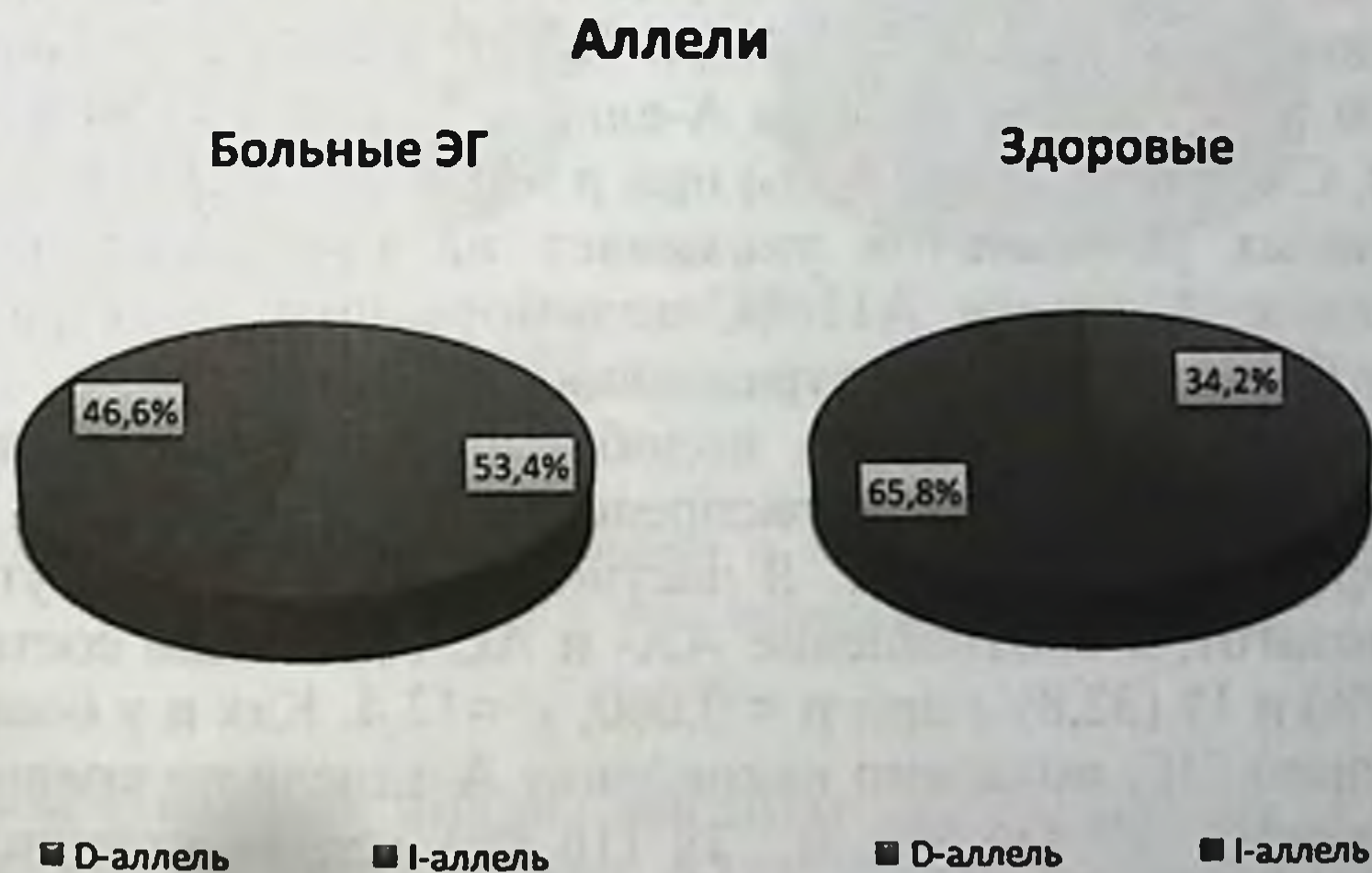
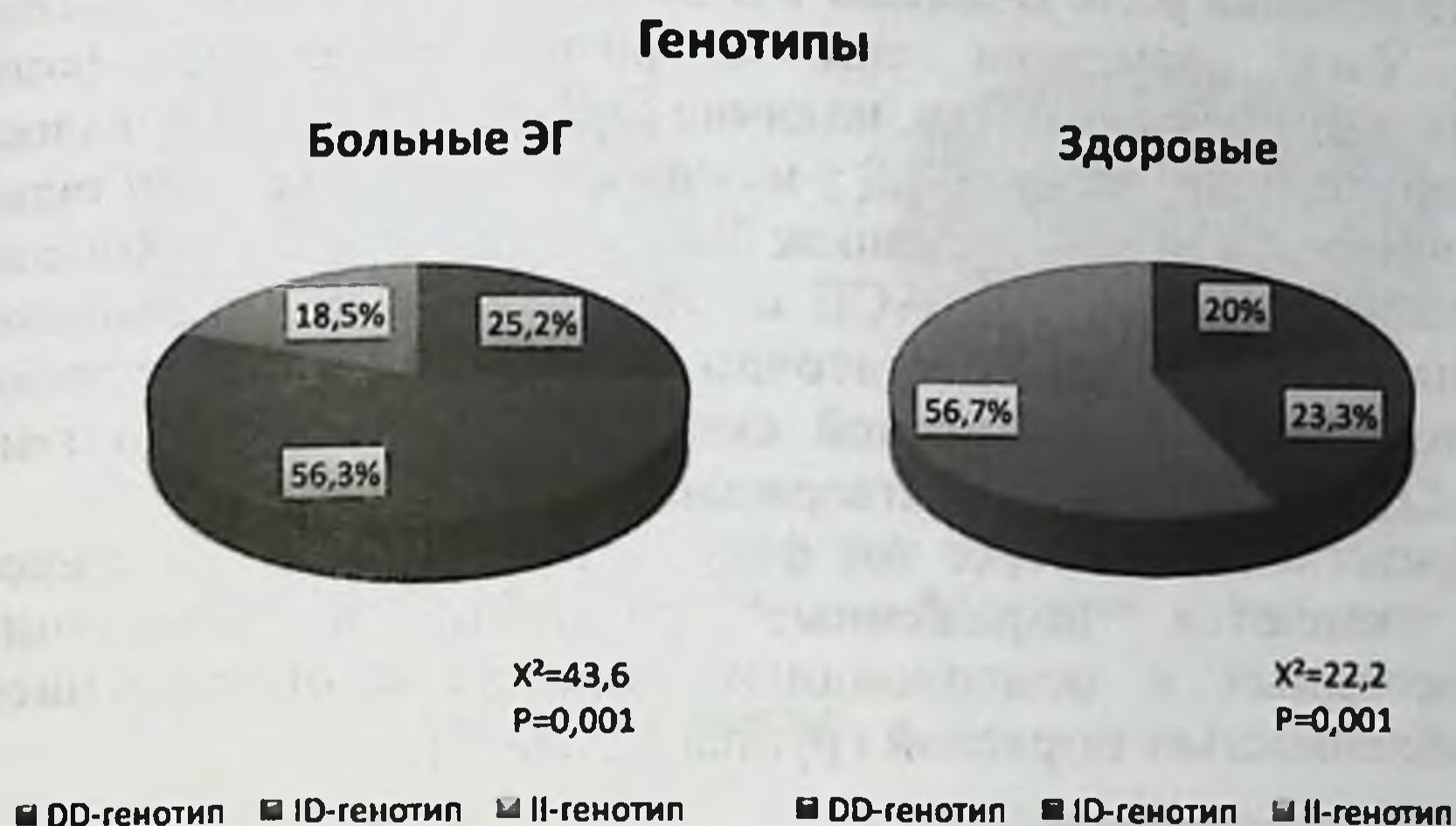


Рис. 7.2. Распределение генотипов и аллелей I/D-полиморфного маркера гена ACE у лиц узбекской национальности

Данные по I/D-полиморфизму гена ACE среди мужчин-узбеков во многом созвучны с данными Ж.Д. Кобалавы [1], свидетельствующими о более высокой распространенности повреждающего D-аллеля у больных АГ с ГЛЖ по сравнению с

популяцией без АГ, расценивающими D-аллель как фактор не только собственно АГ, но и ГЛЖ. Однако среди больных ЭГ японской популяции было отмечено значительное накопление I-аллеля, что не совпадает с нашими данными [42].

Негативная роль D-аллеля I/D-полиморфного маркера гена ACE была отмечена еще в рамках фремингемского исследования. В частности, наличие D-аллеля ассоциировалось с более высоким уровнем АД у мужчин, однако у женщин таких закономерностей обнаружено не было [34]. Найдена ассоциация I/D-полиморфизма гена ACE с гипертонией и в китайской популяции [38], хотя в достаточно большом количестве работ предположение о возможной связи I/D-полиморфизма гена ACE с гипертензией не подтверждается [26, 39, 46].

Представляет интерес тот факт, что по частоте генотипов ACE имеются выраженные различия в популяции европеоидных и монголоидных народов с определенной обособленностью тюркской группы [4, 28, 41].

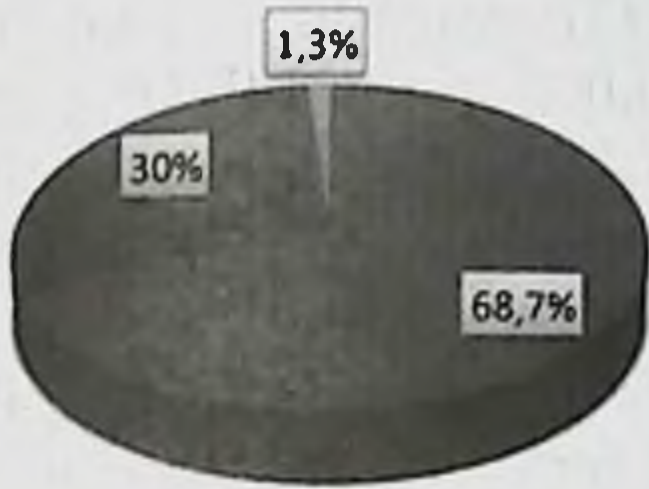
A1166C-полиморфизм гена AT1R

Среди больных ЭГ AA-, CC-, AC-генотипы гена AT1R были выявлены у 103 (68,7%), 2 (1,3%) и 42 (30%) соответственно при $p = 0,000$, $\chi^2 = 154,1$. При этом A-аллель выявлен в 251 случаев (83,7%), C-аллель — 46 (16,3%) при $p = 0,000$, $\chi^2 = 269,3$. Анализ полученных результатов указывает на преобладание AA-генотипа и A-аллеля A1166C-полиморфного маркера гена AT1R у больных мужчин, страдающих ЭГ (рис. 7.3).

В группе здоровых лиц подобного рода анализ выявил некоторую особенность в распределении генотипов A1166C-полиморфизма гена AT1R. В частности, отмечено отсутствие CC-гомозигот, а соотношение AA- и AC-генотипов составило 39 (67,2%) и 19 (32,8%) при $p = 0,000$, $\chi^2 = 12,4$. Как и у больных, страдающих ЭГ, выявлено накопление A-аллеля по сравнению с C-аллелем: 97 (83,6%) и 19 (16,4%) соответственно при $p = 0,000$, $\chi^2 = 102,2$.

Генотипы

Больные ЭГ



$$\chi^2=154,1$$

$$p=0,000$$

■ AA-генотип ■ AC-генотип ■ CC-генотип

Здоровые



$$\chi^2=12,45$$

$$p=0,000$$

■ AA-генотип ■ AC-генотип

Аллели

Больные ЭГ



$$\chi^2=269,3$$

$$p=0,000$$

■ A-аллель ■ C-аллель

Здоровые



$$\chi^2=102,2$$

$$p=0,000$$

■ A-аллель ■ C-аллель

Рис. 7.3. Распределение генотипов и аллелей A1166C-полиморфного маркера гена AT1R у лиц узбекской национальности

Сравнительный анализ частоты распределения A1166C-полиморфного маркера гена AT1R с определенным накоплением AA-генотипа и A-аллеля, умеренной частотой гетерозиготного AC-генотипа у больных ЭГ и в большей степени у здоровых мужчин-узбеков указывал на сходства с российской популяцией [1, 5, 8] и различия с лицами японской и китайской популяций, отличающихся подавляющим носительством AA-генотипа и A-аллеля [25, 35, 30], а также западноевропейских популяций (нидерландов и испанцев) с накоплением промежуточного AC-генотипа и нарастанием CC-гомозигот [47, 16].

С-344Т-полиморфизм гена СYP11В2

Среди больных ЭГ распределение генотипов С-344Т-полиморфного маркера гена СYP11В2 было следующим: ТТ-генотип выявлен у 58 больных (38,7%), СТ-генотип — у 68 (45,3%), СС-генотип — у 24 (16%) при $p = 0,000$, $\chi^2 = 31,9$. При этом Т-аллель выявлен в 184 случаев (61,3%), С-аллель — 116 (38,7%) при $p = 0,000$, $\chi^2 = 29,9$. Анализ полученных результатов указывает на преобладание СТ-гетерозигот и Т-аллеля С-344Т-полиморфного маркера гена СYP11В2 у больных мужчин, страдающих ЭГ (рис. 7.4).

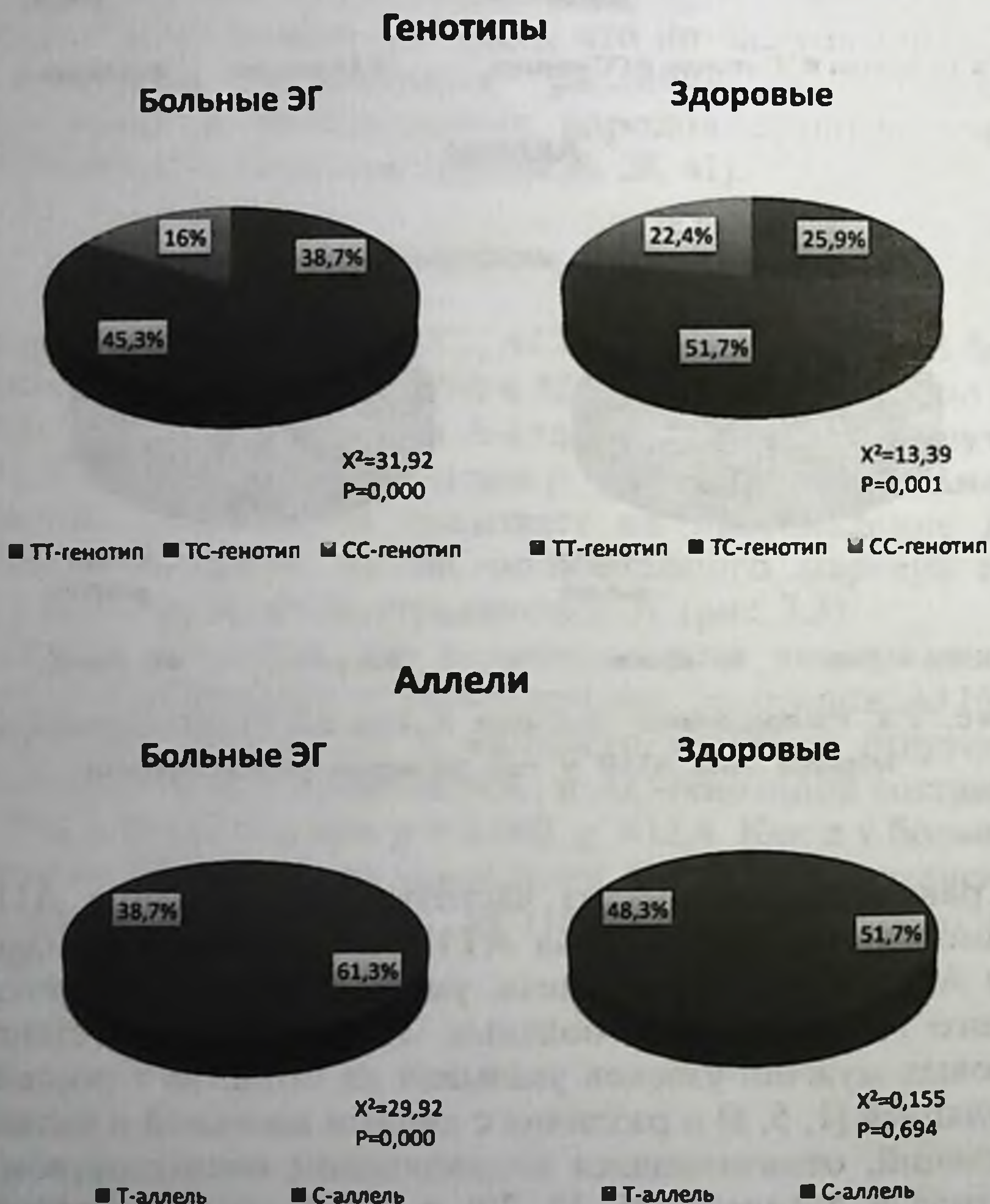


Рис. 7.4. Распределение генотипов и аллелей С-344Т-полиморфного маркера гена СYP11В2 у лиц узбекской национальности

В группе здоровых лиц подобного рода анализ в распределении генотипов С-344Т-полиморфного маркера гена СYP11B2 выявил также высокую частоту СТ-гетерозигот у 30 человек (51,7%) и почти равномерное распределение гомозиготных форм: ТТ-генотип у 15 человек (25,8%), СС-генотип — у 13 (22,4%) при $p = 0,000$, $\chi^2 = 13,4$. Следует отметить, что в отличие от больных ЭГ распространенность аллелей С-344Т-полиморфного маркера гена СYP11B2 среди здоровых лиц также была одинаковой: Т-аллель был отмечен у 60 (51,7%), С-аллель — у 56 (48,3%) при $p = 0,69$, $\chi^2 = 0,15$.

Преобладание ТС-генотипа и Т-аллеля С-344Т-полиморфного маркера гена СYP11B2 у больных ЭГ мужчин-узбеков соответствовало таковому у европеоидов [14, 27, 40, 36], отличаясь от японской популяции с накоплением ТТ-гомозигот при отсутствии СС-гомозигот [32, 49] и южноафриканцев с существенным преимуществом в носительстве ТТ-генотипа и Т-аллеля [50].

Г460Т-полиморфизм гена α -аддуцина

Распределение частот генотипов Г460Т-полиморфного маркера гена α -аддуцина среди больных ЭГ было следующим: GG-генотип в 56,25% случаев ($n=90$), GT-генотип в 41,25% ($n=66$), TT-генотип в 2,5% случаев ($n=4$), при этом показатель $\chi^2 = 110,78$, $df = 2$, $p = 0,000$.

G-аллель выявлен в 76,9% случаев, T-аллель в 23,1% случаев при $\chi^2 = 182,75$, $df = 1$, $p = 0,000$. У здоровых лиц ($n = 58$) соотношение GG : GT : TT-генотипов было 50% : 43,1% : 6,9% при $\chi^2 = 31,87$, $df = 2$, $p = 0,000$, а частоты G- и T-аллелей 71,6% и 28,4% соответственно при $\chi^2 = 41,39$, $df = 1$, $p = 0,000$ (рис 7.5). Таким образом, выявлено накопление GG-гомозиготного состояния и GT-гетерозиготного с большой частотой G-аллеля как у больных ЭГ, так и у здоровых лиц узбекской национальности.

Частота распределения аллелей Г460Т-полиморфного маркера гена α -аддуцина отличается в различных популяциях. Полученные нами результаты во многом согласуются с распределением Г460Т-полиморфного маркера среди больных и здоровых в итальянской [18], австралийской [22], бельгийской [29], голландской [10], американской [33, 19] популяциях.

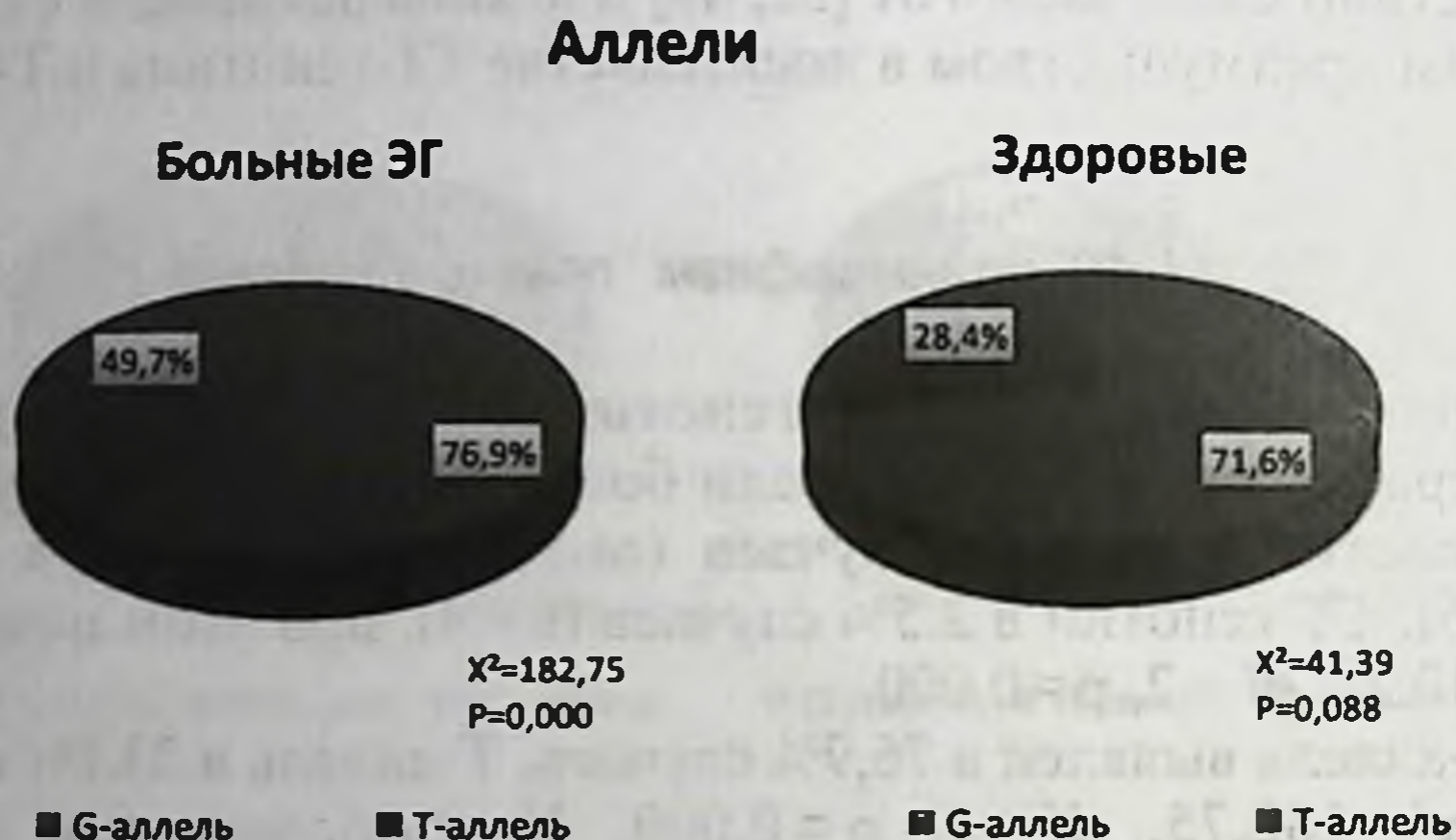
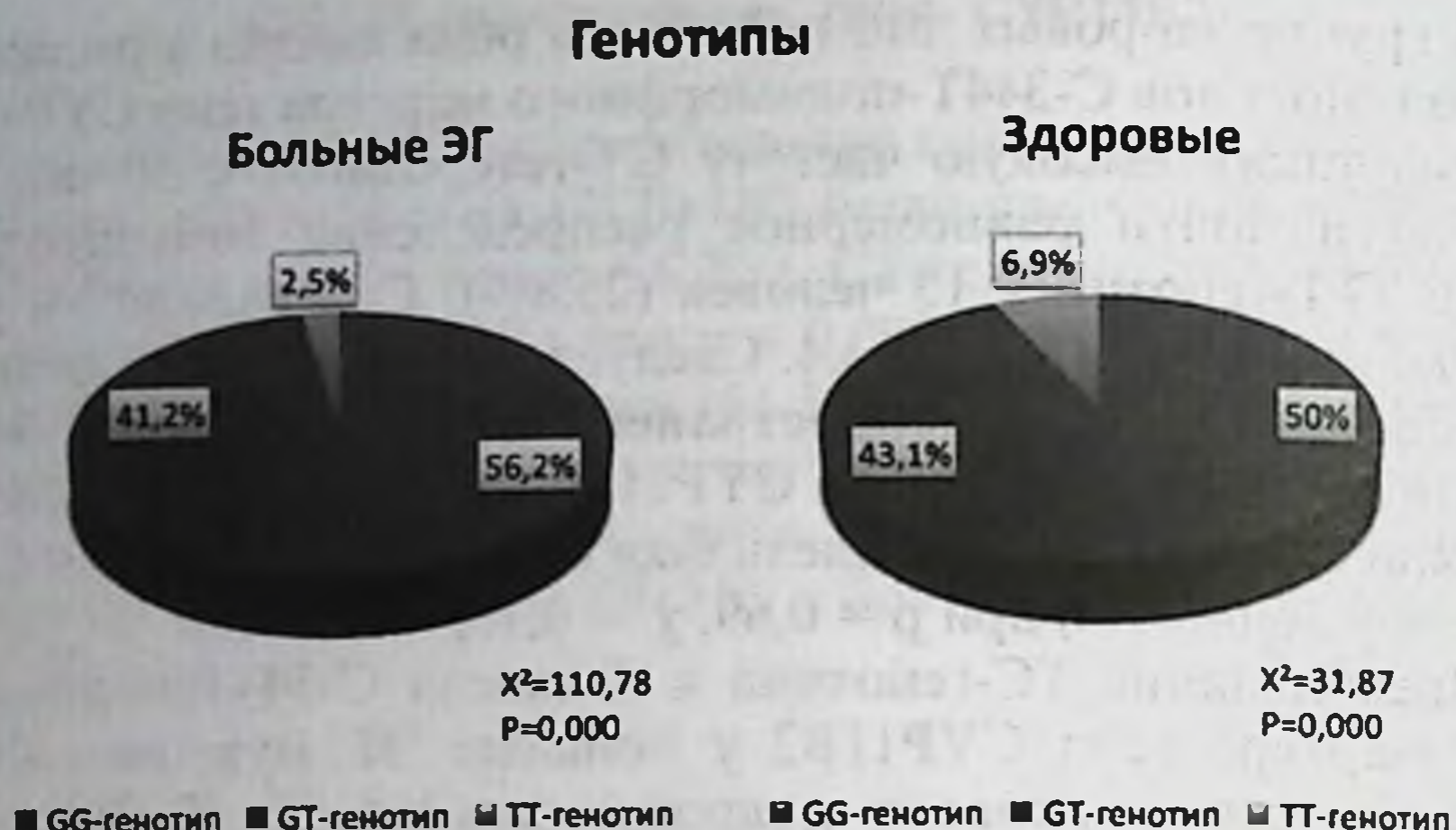


Рис. 7.5. Распределение генотипов и аллелей G460T-полиморфного маркера гена ADD1 у лиц узбекской национальности

Следует отметить, что носительство TT-генотипа, редкого для европейской и североамериканской популяций, а по собственным данным и узбекской, среди лиц японской [24] и корейской [43] популяций встречается значительно чаще, достигая в среднем 30%.

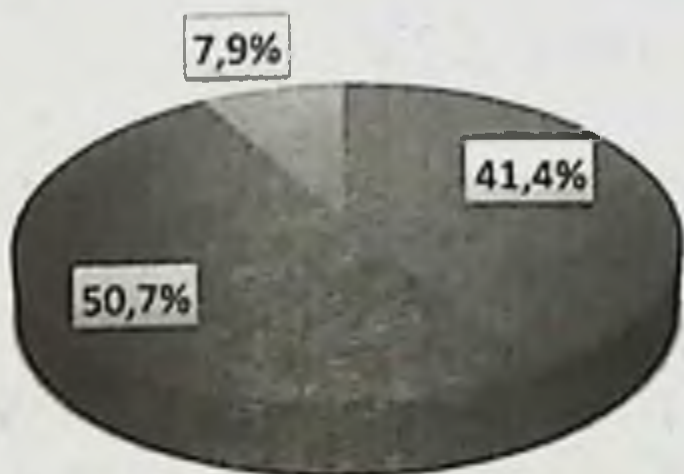
+9/-9-полиморфизм гена β_2 BKR

Распределение частот генотипов и аллелей +9/-9-полиморфного маркера гена β_2 -рецепторов брадикинина у больных ЭГ было следующим: -9/-9-гомозиготный генотип — у 63 больных (41,4%), +9/-9-гетерозиготный генотип — у 77 больных (50,7%)

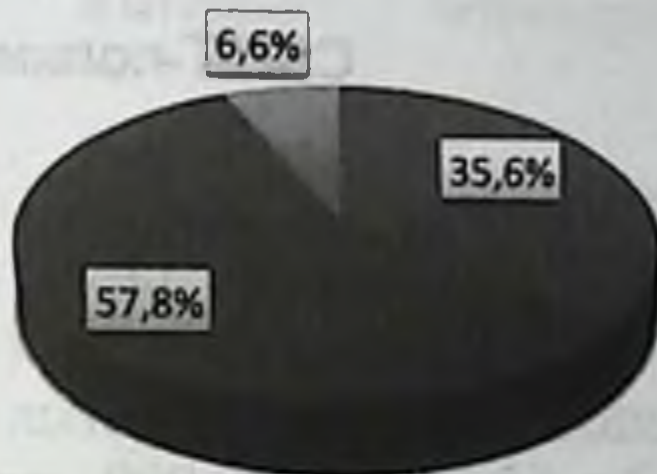
и +9/+9-гомозиготный генотип — у 12 больных (7,9 %) при $\chi^2 = 69,296$, $p = 0,000$, при этом -9-аллель встречался в 66,8% случаев, +9-аллель — в 33,2% случаев при $\chi^2 = 67,112$, $p = 0,000$. Среди здоровых лиц распределение было следующим: -9/-9-гомозиготы в 35,6% случаев, +9/-9-гетерозиготы — в 57,8%, +9/+9-гомозиготы — в 6,6% случаев при $\chi^2 = 26,600$, $p = 0,000$, -9-аллель — 64,4% и +9-аллель — 35,6% случаев при $\chi^2 = 13,889$, $p = 0,000$.

Генотипы

Больные ЭГ



Здоровые



■ -9/-9-генотип ■ +9/-9-генотип ■ +9/+9-генотип ■ -9/-9-генотип ■ +9/-9-генотип ■ +9/+9-генотип

Аллели

Больные ЭГ



Здоровые



■ (-9)-аллель ■ (+9)-аллель ■ (-9)-аллель ■ (+9)-аллель

Рис. 7.6. Распределение (+9/-9)-полиморфного маркера гена β_2 -рецепторов брадикинина у лиц узбекской национальности

Распространенность генотипов и аллелей полиморфного маркера гена β_2 -рецепторов брадикинина $B_2VKR(+9/-9)$ у здоровых лиц и у больных ЭГ показана на рис. 7.6.

Эмпирическое распределение частот генотипов соответствовало теоретически ожидаемым равновесным распределениям Харди-Вайнберга.

Показано превалирование +9/-9-гетерозиготного генотипа у больных ЭГ и здоровых лиц с накоплением -9-аллеля в обоих случаях. В единичных исследованиях по изучению +9/-9-полиморфного маркера гена B_2VKR показано, что среди здоровых лиц -9-аллель встречается в 50% случаев, а у больных с систолической гипертензией — в 48% случаев [48]. Аналогичная картина по частоте распределения +9/-9-полиморфного маркера гена B_2VKR прослеживается у белых лиц европейской популяции [31,15].

С825Т-полиморфизм гена GNB_3

Распределение генотипов и аллелей С825Т-полиморфизма гена β_3 -субъединицы G-белка у больных ЭГ и здоровых лиц было следующим: СС-генотип встречался у 53 больных (37,1%), СТ-генотип — у 77 больных (53,8%) и ТТ-генотип — у 13 (9,1%) при $\chi^2 = 65,790$, $p = 0,000$, при этом С-аллель встречался в 64% случаев, а Т-аллель — в 36% случаев при $\chi^2 = 43,643$, $p = 0,000$. Среди здоровых лиц частота встречаемости генотипов и аллелей была следующей: СТ-генотип — в 84,5% случаев, ТТ-генотип — в 15,5% случаев при $\chi^2 = 52,448$, $p = 0,000$, Т-аллель — в 57,8% и С-аллель — в 42,2% случаев при $\chi^2 = 4,983$, $p = 0,026$. Распространенность генотипов и аллелей полиморфного маркера гена С825Т β_3 -субъединицы (GNB_3) здоровых лиц и у больных ЭГ показана на рис. 7.7.

Таким образом, выявлено равномерное распределение СС— и СТ-генотипов при значительно малом распределении ТТ-гомозигот и превалирование С-аллеля у больных ЭГ. У здоровых лиц показано превалирование СТ-гетерозигот над ТТ-гомозиготами, отсутствие СС-гомозиготного состояния и незначительное превалирование Т-аллеля.

Найдена связь полиморфизма С825Т с артериальной гипертензией в популяции белых и чернокожих лиц [45, 13, 11, 17]. Частота Т-аллеля была достоверно выше в группах гипертоников по сравнению со здоровыми людьми. В Японии таких закономерностей не обнаружено [23]. В популяции американских индейцев полиморфизм С825Т был ассоциирован только с изменением систолического давления. Гомозиготы по Т-аллелю имели существенно более низкое систолическое АД,

Генотипы

Больные ЭГ



Здоровые



■ CC-генотип ■ CT-генотип ■ TT-генотип

■ MT-генотип ■ TT-генотип

Аллели

Больные ЭГ



Здоровые



■ C-аллель ■ T-аллель

■ C-аллель ■ T-аллель

Рис. 7.7. Распределение генотипов и аллелей C825T-полиморфного маркера гена G-белка

чем лица с 825C/T— и 825C/C-генотипами [20]. Распределение частоты 825T-аллеля гена β_3 -подгруппы G-протеина варьирует в разных этнических группах: частота T-аллеля значительно выше у африканцев — 0,8, в японской популяции — 0,49 и является наименьшей среди белых лиц — 0,3.

Gln27Glu-полиморфизм гена β_2 -AR

Для изучения распределения генотипов и аллелей Gln27Glu-полиморфного маркера гена β_2 -AR в исследование были включены 107 мужчин больных ЭГ узбекской национальности,

в среднем возрасте $46,5 \pm 9,4$ лет. Группу сравнения составили 47 здоровых мужчин узбекской национальности, сопоставимых по возрасту.

Распределение частот генотипов у больных ЭГ было следующим: Gln27Gln — 57,96%, Gln27Glu — 34,57%, Glu27Glu — 7,47% ($p = 0,000$). Gln27-аллель встречался в 75,23% случаев, Glu27-аллель — в 24,77% случаев ($p = 0,000$). Распределение генотипов и аллелей у здоровых лиц не отличалось от такового у больных ЭГ: Gln27Gln — 63,83%, Gln27Glu — 31,92%, Glu27Glu — 4,25% ($p = 0,000$). Gln27-аллель встречался в 79,8%

Генотипы

Больные ЭГ



Здоровые



■ Gln/Gln-генотип ■ Gln/Glu-генотип ■ Glu/Glu-генотип

Аллели

Больные ЭГ



Здоровые



■ Gln-аллель ■ Glu-аллель

Рис. 7.8. Распределение генотипов и аллелей Gln27Glu-полиморфного маркера гена β_2 -AR

случаев, Glu27-аллель — в 20,2% случаев ($p=0,000$) (рис.7.8). Таким образом, по распределению генотипов и аллелей Gln27Glu-полиморфного маркера гена β_2 -АР не отмечено различий между больными ЭГ и здоровыми лицами. Выявлено достоверное накопление Gln27Gln-генотипа и Gln27-аллеля у лиц узбекской национальности.

В литературе известны данные об этническом различии распространенности генотипов и аллелей Gln27Glu-полиморфного маркера гена β_2 -АР. Так, в исследовании [52] показано, что по распределению Gln27Gln-генотипа и Gln27-аллеля нет различий между афроамериканской, белой американской и китайской популяциями. В то время как Glu-аллель достоверно больше встречается у белых американцев по сравнению с афроамериканцами, а в китайской популяции встречаемость Glu-аллеля достоверно ниже, чем у афроамериканцев, при этом в китайской популяции отсутствуют Glu27Glu-гомозиготы. В шведской популяции больше встречается гетерозиготный генотип, и распределение генотипов и аллелей совпадает с данными белой американской популяции [12].

В работе Ческидовой Н.Б. [7] показано, что в кыргызской популяции имеет место достоверное превалирование Gln27Gln-генотипа и Gln-аллеля у больных ЭГ по сравнению со здоровыми лицами, тогда как Glu-аллель, Gln27Glu-генотип достоверно чаще встречались у здоровых лиц. По распределению Glu27Glu-гомозигот больные ЭГ и здоровые лица не различались. Распределение частот генотипов и аллелей изученного полиморфизма гена β_2 -АР больных ЭГ узбекской национальности и кыргызской национальности не различалось, но были различия по распределению генотипов и аллелей у здоровых лиц двух соседствующих популяций. Таким образом, по распределению генотипов и аллелей Gln27Glu-полиморфного маркера гена β_2 -АР не было статистически достоверных отличий между больными ЭГ и здоровыми лицами, отмечено достоверное накопление Gln27Gln-генотипа и Gln27-аллеля у лиц узбекской национальности, что созвучно с данными западноевропейских и кыргызских ученых.

4a/4b-полиморфизм гена eNOS

По результатам генотипирования 89 мужчин-узбеков больных ЭГ распределение генотипов 4a/4b-полиморфного маркера гена eNOS было следующим: 4a/4a-генотип был

выявлен у 1-го больного (1,1%), 4a/4b-генотип — у 21 (23,6%), 4b/4b-генотип — у 67 (75,3%) при $p = 0,001$. При этом 4a-аллель верифицировался в 23 (12,9%) случаев, 4b-аллель — в 155 (87,1%) случаев ($p=0,001$).

На рис. 7.9 представлена распространенность генотипов и аллелей 4a/4b-полиморфного маркера гена eNOS у больных ЭГ.

Полученные результаты указывают на значительное накопление 4b-аллеля и 4b/4b-генотипа 4a/4b-полиморфного маркера гена eNOS у мужчин-узбеков, страдающих ЭГ.

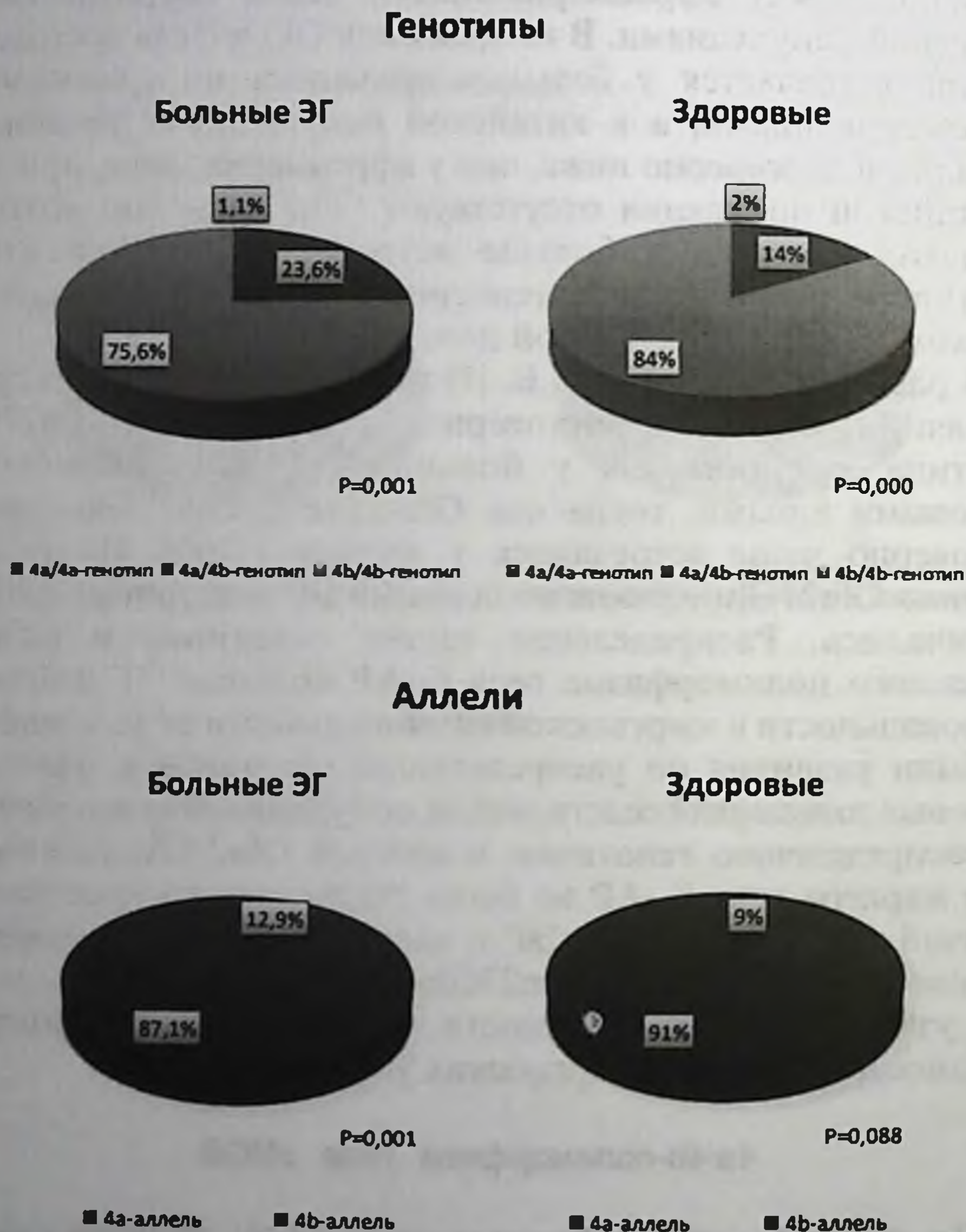


Рис. 7.9. Распределение генотипов и аллелей 4a/4b-полиморфного маркера гена eNOS у лиц узбекской национальности

Подобного рода анализ в группе здоровых лиц также свидетельствовал о значительном преобладании 4b/4b-генотипа гена eNOS по сравнению с 4a/4b- и 4a/4a-генотипами: 42(84%): 7 (14%):1 (2%), ($\chi^2 = 84,67$; $p = 0,000$), а также 4b-аллеля по сравнению с 4a-аллелем: 91(91%) и 9(9%) соответственно ($\chi^2 = 131,22$; $p = 0,000$).

В сравнительном аспекте с группой больных ЭГ в последнем случае просматривалась тенденция к большему накоплению промежуточного генотипа 4a/4b-полиморфного маркера гена eNOS: 23,6% и 14% соответственно ($\chi^2 = 1,284$; $p = 0,257$).

Суммируя вышеизложенное, можно заключить, что выраженное накопление 4b-аллеля 4a/4b-полиморфного маркера гена eNOS, как и преобладание 4b/4b-генотипа у больных ЭГ и здоровых мужчин-узбеков соответствует таковому у европеоидов [6, 3]. По данным Л.О. Минушкиной [2], в белой европейской популяции также отмечено наибольшее распространение 4b-аллеля, в отличие от корейской и японской популяций [21, 37] с преобладанием 4a-аллеля.

Литература:

1. Кобалава Ж.Д., Котовская Ю.В., Чистяков Д.А. и соавт. Клинико-генетические детерминанты гипертрофии левого желудочка у больных эссенциальной гипертонией // Кардиология, 2001; 7: 39–44.
2. Минушкина Л.О., Затейщиков Д.А., Сидоренко Б.А. Генетические аспекты регуляции эндотелиальной функции при артериальной гипертонии // Кардиология, 2000; 3: 68–75.
3. Мустафина О.Е., Шагисултанова Л.И., Туктарова И.А. и др. Полиморфизм минисателлита гена эндотелиальной синтазы окиси азота: исследования в популяциях Волго-Уральского региона и анализ ассоциаций с инфарктом миокарда и эссенциальной гипертензией // Генетика, 2001; 4: 1–7.
4. Мустафина О.Е., Туктарова И.А., Бикмеева Т.Р. Исследование инсерционно-делеционного полиморфизма гена ангиотензин-превращающего фермента в популяциях Волго-Уральского региона // Генетика, 2001; 37(2): 1–5.
5. Носиков В.В., Чистяков Д.А., Кобалава Ж.Д. и др. Изучение вклада генов ренин-ангиотензиновой системы в предрасположенность к артериальной гипертонии в московской популяции. — Москва, 1999. 130–133 с.
6. Степанов В.А., Пузырёв К.В., Спиридонова

М.Г. и др. Полиморфизм генов ангиотензин-превращающего фермента и эндотелиальной синтазы окиси азота у лиц с артериальной гипертензией, гипертрофией левого желудочка и гипертрофической кардиомиопатией // Генетика, 1998; 11: 1578–1581.

7. Ческидова Н.Б., Полупанов А.Г., Иманов Б.Ж., Джумагулова А.С. Взаимосвязь Gln27Glu полиморфизма гена β_2 -адренорецепторов с клинико-функциональными особенностями эссенциальной гипертензии // Кардиология СНГ; 2004, том 2: 182–187.

8. Чистяков Д.А., Кобалава Ж.Д., Терещенко С.Н. и др. Полиморфизм гена сосудистого рецептора ангиотензина II при сердечно-сосудистых заболеваниях. Тер. архив. 2000; 4: 30–35.

9. Agachan B., Isbir T., Yilmaz H., et al. Angiotensin converting enzyme I/D, angiotensinogen T174M–M235T and angiotensin II type I receptor A1166C gene polymorphisms in Turkish hypertensive patients. Exp Mol Med 2003; 35(6): 545–549.

10. Beeks E., van der Klaauw M., Kroon A., Spiering W. et al. α -adducin Gly460Trp polymorphism and renal hemodynamics in essential hypertension // Hypertens. 2004; 44: 419–423.

11. Beige J., Hohenbleicher H., Distler A., Sharma A. Y. G-protein β_3 subunit C825T variant and ambulatory blood pressure in essential hypertension. Hypertension 1999; 33: 1049–1051.

12. Bengtsson K., Melander M.O., Melander O. β_2 -adrenergic receptor gene variation in subjects with type 2 diabetes. Hypertension 2001; 37: 1303–1308.

13. Benjafeld A.V., Jeyasingam C.L., Nyholt D.R. et al. G-protein β_3 subunit gene (GNB3) variant in causation of essential hypertension. Hypertension 1998; 32: 1094–1097.

14. Brand E., Chatelain N., Mulatero P., Fery I., Curnow K. et al. Structural analysis and evaluation of the aldosterone synthase gene in hypertension. Hypertension. 1998; 32: 198–204.

15. Brull D, Dhamrait S, Myerson S et al. Bradykinin B2BKR receptor polymorphism and left-ventricular growth response. Lancet 2001; 358: 1155–6.

16. Chaves F.J., Pascual J.M., Rovira E., Armengod M.E., Redon J. Angiotensin II AT I receptor gene polymorphism and microalbuminuria in essential hypertension. Am. J. Hypertens. 2001; 14: 364–370.

17. Dong Y., Zhu H., Sagnella G.A. et al. Association between the C825T polymorphism of the G protein β_3 -subunit gene and hypertension in blacks. Hypertension 1999; 34: 1193–1196.

18. Glorioso N., Manunta P., Filigheddu F., Troffa C. et al. The role of β -adducin polymorphism in blood pressure and sodi-

um handling regulation may not be excluded by a negative association study. *Hypertens.* 1999; 34: 649-654.

19. Grant F.D., Romero J.R., Jeunmaite X., Hunt S.C. et al. Low-renin hypertension, altered sodium homeostasis, and β -adducin polymorphism. *Hypertens.* 2002; 39: 191-196.

20. Hegele R.A., Harris S.B., Hanley A.J.G. et al. G-protein β_3 subunit gene variant and blood pressure variation in Canadian Oji-Cree. *Hypertension* 1998; 32: 688-692.

21. Ichihara S., Yamada Y., Fujimura T., Yokota M. Association of a polymorphism of the endothelial constitutive nitric oxide synthesis gene with myocardial infarction in Japanese population. *Am. College Cardiology*, 47-th: an. scientific session. N.Y., 1998; P.902-911.

22. Kamitani A., Wong Z., Fraser R., Davies D. et al. Human β -adducin gene, blood pressure, and sodium metabolism. *Hypertens.* 1998; 32: 138-143.

23. Kato N., Sugiyama T., Morita H. et al. G-protein β_3 subunit variant and essential hypertension in Japanese. *Hypertension* 1998; 32: 935-938.

24. Kato N., Sugiyama T., Nabika T., Morita H. et al. Lack association between the alpha-adducin locus and essential hypertension in the Japanese population. *Hypertens.* 1998; 31: 730-733.

25. Kikuya M, Sugimoto K, Katsuya T, Suzuki M, Sato T, Funahashi J. et al. A/C1166 gene polymorphism of the angiotensin II type 1 receptor (AT1) and ambulatory blood pressure: the Ohasama Study. *Hypertens. Res.* 2003; 26(2): 141-145.

26. Kruger D., Gunther R., Parachrysanthou P. Et al Is there a linkage of the polymorphism in the angiotensin-converting enzyme gene to essential arterial hypertension? XIX Congress of the European society of Cardiology. 1997; Abstr.P.1515.

27. Kupari M., Hautanen A., Lankinen L., Koskinen P. et al. Association between human aldosterone synthase (CYP11B2) gene polymorphisms and left ventricular size, mass, and function. *Circulation.* 1998; 97: 569-575.

28. Lee E.J. Population genetics of the angiotensin-converting enzyme in Chinese. *Brit J Clin Pharmacol.* 1994; 37: 212-214.

29. Li Y., Thijs L., Kuznetsova T., Zagato L. et al. Cardiovascular risk in relation to α -adducin Gly460Trp polymorphism and systolic pressure. *Hypertens.* 2005; 46: 527-532.

30. Liu Y., Zhuoma C., Shan G., Cui Ch., Hou Sh., Qin W. et al. A1166C polymorphism of the angiotensin II type 1 receptor gene and essential hypertension in Han, Tibetan and Yi populations. *Hypertens. Res.* 2002; 25: 515-521.

31. Lung CC, Chan EK, Zuraw BL. Analysis of an exon 1 polymorphisms of the B2 bradykinin receptor gene and its transcript in normal subjects and patients with C1 inhibitor deficiency. *J Allergy Clin Immunol* 1997; 99: 134-46.
32. Matsubara M., Kikuya M., Ohkubo T., Metoki H., Omori F., Fujiwara T., Suzuki M. et al. Aldosterone synthase gene (CYP11B2)C-344T polymorphism, ambulatory blood pressure and nocturnal decline in blood pressure in the general Japanese population: the Ohasama Study. *J. Hypertens.* 2001; 19: 2179-2184.
33. Morrison AC., Bray MS., Folsom AR, Boerwinkle E. ADD1 460W allele associated with cardiovascular disease in hypertensive individuals. *Hypertens.* 2002; 39: 1053-1057.
34. O'Donnell C.J., Lindpaintner K., Larson M.G. et al. The ACE Deletion Insertion Polymorphism and Hypertension: on Association Analysis in the Framingham Heart Study. ACC, 46-th An. Scientific Session. 1997; Abstr: P.724-732.
35. Ono K., Mannami T., Baba S., Yasui N. et al. Lack association between angiotensin II type 1 receptor gene polymorphism and hypertension in Japanese. *Hypertens. Res.* 2003; 26: 131-134.
36. Paillard F., Chansel D., Brand E., Benetos A., Thomas F. et al. Genotype-phenotype relationships for the renin-angiotensin-aldosterone system in a normal population. *Hypertension.* 1999; 34: 423-429.
37. Park J.E., Hwang T.H., Chu J.A. The association between a polymorphism of the endothelial nitric oxide synthesis gene and the young population. Am. College Cardiology, 47-th: an. Scientific session. N.Y., 1998; 1211-1233.
38. Ren X., Hu A., Liu L. et al. ACE Gene I/D Polymorphism Relation to Hypertension on Chinese Man People. XIII World Congress Of Cardiology. 1998; Abstr.P.1653.
39. Rosei E.A. Hypertension, atherosclerosis and LVH in ELSA. *Blood Pressure.* 1996; 5(Suppl 4); 44-47.
40. Russo P., Siani A., Venezia A., Iacone R., Russo O., Barba G. et al. Interaction between the C(-344)T polymorphism of CYP11B2 and age in the regulation of blood pressure and plasma aldosterone levels: cross-sectional and longitudinal findings of the Olivetti Prospective Heart Study. *J. Hypertens.* 2002; 20: 1785-1792.
41. Samani N.J. *Brit Med Bull.* 1994; 50(2): 260-271.
42. Sasaki M, Oki T, Iuchi A, Tabata T, Yamada H, Manabe K, Fukuda K, Abe M, Ito S. Relationship between the angiotensin converting enzyme gene polymorphism and the effects of enalapril on left ventricular hypertrophy and impaired diastolic filling in essential hyper-

tension: M-mode and pulsed Doppler echocardiographic studies. *J Hypertens.* 1996; 14(12): 1403-8.

43. Shin M-H., Chung E-K., Kim H-N. et al. Alpha-adducin Gly460Trp polymorphism and essential hypertension in Korea. *J Korean Med Sci.* 2004; 19: 812-814.

44. Siani A., Russo P., Cappuccio F.P. et al. Combination of rennin-angiotensin system polymorphisms is associated with altered renal sodium handling and hypertension. *Hypertension* 2004; 43: 598-602.

45. Siffert W., Roskopf D., Siffert G. et al. Association of a human G-protein β_3 subunit variant with hypertension. *Nat Genet* 1998; 18: 45-48.

46. Soubrier F., Lathrop G.M. The genetic basis of hypertension. *Curr Opin Nephrol Hypertens.* 1995; 4: 177-181.

47. Spiering W., Kroon A.A., Fuss-Lejeune M., Daemen M., De Leeuw P.W. Angiotensin II sensitivity is associated with the angiotensin II type I receptor A1166C polymorphism in essential hypertensives on a high sodium diet. *Hypertension.* 2000; 36: 411-416.

48. Sukhbir S. Dhamrait, John R. Payne, Ping Li, Alun Jones et al. Variation in bradykinin receptor genes increases the cardiovascular risk associated with hypertension. *European Heart Journal.* 2003; 24: 1672-1680.

49. Tamaki S., Iwai N., Tsujita Y., Kinoshita M. Genetic polymorphism of CYP11B2 gene and hypertension in Japanese. *Hypertension.* 1999; 33(part 2): 266-270.

50. Tiago A.D., Badenhorst D., Skudicky D., Woodiwiss A.J., Candy G.P. et al. An aldosterone synthase gene variant is associated with improvement in left ventricular ejection fraction in dilated cardiomyopathy. *Cardiovasc. Res.* 2002; 54: 584-589.

51. Tsai C.T., Fallin D., Chiang F.T. et al. Angiotensinogen Gene Haplotype and Hypertension. *Hypertension* 2003; 41: 9-15.

52. Zee R.Y.L., Cook N.R., Reynolds R. et al. Haplotype analysis of adrenergic receptor gene and risk of myocardial infarction in humans. *Genetics* 2005; 169: 1583-1587.

Глава 8. Генетические маркеры ремоделирования левого желудочка и сосудов у больных ЭГ узбекской национальности

Ген ACE

К настоящему времени накоплено много данных об ассоциации I/D-полиморфизма гена ACE с ГЛЖ. Положительная связь D-аллеля гена ACE и увеличенной ММЛЖ была подтверждена в исследованиях N. Iwai и соавт. [25], M. Pontegoni и соавт. [40], A. Gharavi и соавт. [21]. Найдена ассоциация I/D-полиморфизма с концентрической ГЛЖ у пациентов с АГ в японской и российской популяциях [6, 54]. Так, на взгляд Карпова Р.С. и соавт. [6], D-аллель является маркером ГЛЖ у больных с ЭГ независимо от пола.

Однако результаты исследований по ассоциации I/D-полиморфизма гена ACE с ГЛЖ неоднозначны. В частности, по данным японских ученых [30], не выявлено связи I/D-полиморфизма гена ACE с большей массой миокарда у женщин-гипертоников. В то же время у мужчин японской популяции, страдающих АГ и имеющих концентрическую ГЛЖ, такая ассоциация найдена [6, 54].

Результаты собственных исследований во многом совпадают с указанными выше (табл.8.1). Прежде всего, следует отметить высокую частоту наличия ГЛЖ (77,3%) и диастолической дисфункции левого желудочка (21%) среди 119 больных ЭГ. В частности, нами показано, что у больных ЭГ — носителей DD-генотипа ИММЛЖ достоверно превышает таковой при носительстве II-генотипа: 170,332,4 г/м² против 153,220 г/м² ($p < 0,02$). Выраженность ГЛЖ у носителей DD-генотипа была обусловлена в основном за счет нарастания толщины ЗСЛЖ и характеризовалась концентрическим характером гипертрофии. При этом прослеживалась тенденция к накоплению числа больных с ДДЛЖ при носительстве D-аллеля. Так, частота больных с гипертрофическим типом диастолического наполнения при носительстве DD-, ID-, II-генотипов составила: 28%, 56%, 16% ($\chi^2 = 9,480$, $p = 0,009$).

Тесная связь процессов ремоделирования ЛЖ и сосудистого русла, опосредуемая гиперактивностью РААС, предполагает

роль генетической детерминированности ДЭ — раннего этапа поражения сосудистой стенки при ЭГ.

Исходя из фундаментальных основ функционирования РААС и значения АПФ в регуляции функции эндотелия через брадикининовые механизмы, а также контроль повышенного образования ангиотензина II, можно предположить, что особенности экспрессии гена ACE, определяющие уровень АПФ в сыворотке и тканях у лиц с различным I/D-полиморфизмом гена ACE, лежат в основе развития ДЭ.

Данные об ассоциации I/D-полиморфизма гена ACE и ДЭ весьма скудные и ограничиваются единичными исследованиями. Следует отметить, что в исследовании Полупанова А.Г. и соавт. [9] показано, что носительство DD-генотипа у больных ЭГ кыргызской национальности сопряжено с развитием сосудистого ремоделирования.

Изучение вазомоторного ответа плечевой артерии в пробе с РГ, позволяющее оценить ЭЗВД, как и исследование гуморальных маркеров метаболической активности эндотелия, свидетельствовало о наличии глубокой ДЭ у обследуемых нами больных ЭГ (табл. 8.2). Среди 119 обследуемых наличие сохранной ЭЗВД отмечено лишь у 20,1% больных, при этом снижение ЭЗВД выявлено у 51,3%, а парадоксальная вазоконстрикция имела место у 28,6 %.

Анализ выраженности глубины ДЭ от снижения ЭЗВД до развития парадоксальной вазоконстрикции с учетом аллельных вариантов I/D-полиморфного маркера гена ACE выявил определенную тенденцию как к нарушению метаболических процессов в сосудистом эндотелии, так и к перестройке сосудистого русла при носительстве DD-генотипа гена ACE, что выражалось не только в высокой продукции сосудистой молекулы адгезии VCAM-1S, уровень которой достигал $827,8 \pm 488$ нг/мл, но и в достоверном росте МАУ ($35,6 \pm 10,6$ мг/л против $26,9 \pm 13,7$ мг/л при ID-генотипе при $p < 0,02$), КИМ ($1,0 \pm 0,13$ мм против $0,910,13$ мм при II-генотипе, $p < 0,02$). Интересно отметить, что в исследовании ELSA у 320 больных АГ также было продемонстрировано наличие большей толщины интимамедии сонных артерий у носителей DD-генотипа по сравнению с II— и ID-генотипами [8].

Таким образом, показано, что развитие высокой степени ГЛЖ, диастолической дисфункции ЛЖ, ДЭ детерминировано носительством DD-генотипа гена ACE.

Параметры системной/центральной гемодинамики и маркеры ГЛЖ у больных ЭГ с различными генотипами I/D-полиморфного маркера гена ACE

Параметры	В целом по группе n = 119	DD-подгруппа n = 30 (I)	P (I-II)	ID-подгруппа n = 67 (II)	P (II-III)	II-подгруппа n = 22 (III)	P (I-III)
САД (мм рт.ст.)	159,6±13,7	160±9,3	НД	159,6±14,5	НД	159,1±10,8	НД
ДАД (мм рт. ст.)	102,3±9,4	102±6,1	НД	102±9,9	НД	103,9±8	НД
ЧСС (уд. в мин.)	70,9±8,4	69,6±5,7	НД	71,5±8,7	НД	70,9±8,2	НД
ТМЖП (см)	1,2±0,15	1,2±0,1	НД	1,2±0,16	НД	1,19±0,09	НД
ТЗСЛЖ (см)	1,27±0,15	1,3±0,1	НД	1,27±0,15	НД	1,23±0,09	<0,05
ОТС	0,48±0,06	0,49±0,04	НД	0,47±0,06	НД	0,48±0,04	НД
КДО/ММЛЖ (мл/г)	0,42±0,07	0,4±0,05	НД	0,42±0,07	НД	0,42±0,04	НД
КДР (см)	5,2±0,4	5,3±0,3	НД	5,2±0,4	НД	5,1±0,3	НД
КСР (см)	3,2±0,4	3,2±0,42	НД	3,2±0,4	НД	2,99±0,27	НД
ФВ (%)	69,2±7,8	69,5±6,7	НД	68,6±7,3	НД	70,6±5,8	НД
РЕ/РА	1,2±0,36	1,08±0,2	НД	1,2±0,4	НД	1,19±0,26	НД
ФИР (сек.)	0,12±0,03	0,13±0,02	НД	0,11±0,03	НД	0,14±0,03	НД
ФИН (сек.)	0,1±0,08	0,1±0,02	НД	0,11±0,1	НД	0,1±0,02	НД
ММЛЖ (г)	320±74,3	338,5±60	НД	320,5±79,2	НД	293,3±41,2	<0,01
ИММЛЖ (г/м ²)	164,1±38,5	170,3±32,4	НД	164,8±41,6	НД	153,2±20	<0,05

Примечание: P – достоверность различий между группами.

Маркеры ДЭ у больных ЭГ с различными генотипами ID-полиморфного маркера гена ACE

Параметры	В целом по группе n = 119	DD-подгруппа n = 30 (I)	P (I-II)	ID-подгруппа n = 67 (II)	P (II-III)	II- подгруппа n = 22 (III)	P (I-III)
$\Delta D\%$	3,7±7,4	3,7±5,4	НД	3,4±7,5	НД	4,6±6,7	НД
Альдостерон (пг/мл)	91,9±43,8	74,1±20,5	НД	91,6±34,7	НД	80,9±23,7	НД
VСAM - IS(нг/мл)	729±402,5	827,8±488	НД	719,6±209,8	НД	616,5±83	НД
МАУ (мг/л)	29,2±13,5	35,6±10,6	<0,05	26,9±13,7	НД	29,7±8	НД
ААТ (мкМ АДФ)	2,6±1,8	2,7±1,7	НД	2,4±1,8	НД	2,9±1,6	НД
КИМ (мм)	0,97±0,19	1,0±0,13	НД	0,95±0,2	НД	0,91±0,13	<0,05

Примечание: P — достоверность различий между группами.

Ген B₂VKR

Если повышенная кининовая активность обладает вазопротективной эффективностью, то следует предположить, что низкая активность кининовых рецепторов, связанная в исследованиях с +9-аллелем +9/-9-полиморфного маркера гена B₂VKR, увеличивает кардиоваскулярный риск и ассоциируется с ГЛЖ [17]. При этом в исследованиях показано увеличение кардиоваскулярного риска в группе +9, которое ассоциировалось с повышением АД, чего не наблюдалось в группе -9 [20].

Результаты нашего исследования показали ассоциацию +9/+9-генотипа гена B₂VKR с показателями сосудистого ремоделирования, при этом наблюдалось более выраженное нарушение эндотелийзависимой вазодилатации (табл.8.3).

Таблица 8.3

Параметры системной/центральной гемодинамики и маркеры сердечно-сосудистого ремоделирования у больных ЭГ с различными генотипами +9/-9-полиморфного маркера гена B₂VKR

Показатели	+9/+9 n=12 (I)	p (I-II)	+9/-9 n=76 (II)	p (II-III)	+9/-9 n=60 (III)	p (I-III)
САД мм рт.ст.	159,6±12,1	нд	159,15±14,77	нд	159,33±15,06	нд
ДАД мм рт.ст.	99,2±7,9	нд	100,79±8,83	нд	102,85±8,26	нд
ИММЛЖ г/м ²	168,7±39,3	нд	160,99±30,82	нд	165,6±41,11	нд
ΔD(%)	0,5±5,2	нд	3,9±7,56	нд	3,79±6,7	нд
КИМ мм	1,16±0,18	0,000	0,95±0,16	нд	1,0±0,18	0,006
МАУ мг/л	27,05±14,4	нд	26,1±14,23	нд	30,77±29,5	нд

При этом в группе больных — носителей +9/+9-генотипа парадоксальная вазоконстрикция встречалась в 50% случаев по сравнению с носителями -9/-9-генотипа, где парадоксальная вазоконстрикция не превышала 16,7% ($\chi^2 = 4,645$, $p = 0,031$).

Таким образом, впервые был изучен +9/-9-полиморфизм гена B₂VKR у больных ЭГ и здоровых лиц узбекской нацио-

нальности. Показано превалирование +9/-9-гетерозиготного генотипа у больных ЭГ и здоровых лиц с накоплением -9-аллеля в обоих случаях. Прослежена характерная тенденция к выраженности процессов сосудистого ремоделирования у носителей +9/+9-генотипа, характеризующаяся накоплением парадоксальной вазоконстрикции плечевой артерии в тесте с «реактивной гиперемией» против носителей -9/-9-гомозигот. Носительство +9/+9-генотипа также ассоциировалось с выраженностью степени утолщения КИМ сонной артерии, что в целом увеличивает кардиоваскулярный риск и согласуется с данными литературы.

Ген GNB3

Повышенный обмен $\text{Na}^+ - \text{H}^+$ на уровне клеточной мембраны, который контролируется семейством G-белков, у гипертензивных пациентов ассоциируется с некоторыми фенотипами, такими, как ГЛЖ, инсулинорезистентность, задержка натрия почками [42]. Кроме того, G-белок играет роль связующего компонента, опосредуя эффекты вазоактивных гормонов, таких, как ангиотензин II, катехоламины. В ряде исследований показана ассоциация 825Т-аллеля С825Т-полиморфного маркера гена β_3 -субъединицы G-белка с ЭГ, в частности, с повышением ДАД при суточном мониторинге АД [22].

Полученные нами результаты не выявили связь С825Т-полиморфного маркера гена GNB3 с величиной АД и показателями сердечно-сосудистого ремоделирования: ИММЛЖ, вазомоторная ДЭ, уровень МАУ и толщина КИМ (табл. 8.4).

Таблица 8.4

Показатели сердечно-сосудистого ремоделирования в зависимости от генотипов С825Т-полиморфного маркера гена GNB3

Показатели	СС n = 46	СТ n = 62	ТТ n = 11
ИММЛЖ г/м ²	161,8±32,0	166,2±30,8	158,5±45,4
ΔD(%)	4,6±5,67	4,0±5,17	4,47±3,2
МАУ мг/л	38,8±56,7	25,7±32,2	27,5±4,7
КИМ мм	1,08±0,19	0,99±0,21	1,1±0,14

C825T-полиморфизм гена GNB3 был открыт после изучения механизма, лежащего в основе обмена ионов натрия и водорода (Na^+ и H^+). Этот полиморфизм относится к альтернативному сплайсингу 9-го экзона, что приводит к потере 41 аминокислоты [22]. Необходимо отметить, что обмен ионов натрия и водорода участвует в контроле pH среды и объема клетки, инициирует клеточный рост и пролиферацию. Roszkopf и соавт. показали, что нарушение обмена Na^+ и H^+ генетически обусловлено [42]. Кроме того, фенотип с усиленным обменом Na^+ и H^+ наблюдался в «гипертензивных» клеточных линиях, а также был ассоциирован с усиленной пролиферацией и активацией G-белка этих клеток.

Было выявлено, что 825T-аллель ассоциируется с усиленным связыванием меченого гуанозин-трифосфата в клеточных линиях больных ЭГ. Очень интересные исследования были проведены среди белых американцев, у которых найдена связь развития инсульта с 825T-аллелем, в отличие от негроидной расы [47]. У больных ЭГ с TT-генотипом концентрация Na^+ плазмы была выше, а концентрация K^+ плазмы ниже, без различий по активности ренина плазмы крови [46]. Результаты нашего исследования показали превалирование C-аллеля и СТ-гетерозиготного состояния у больных ЭГ и малую встречаемость 825T-аллеля, который по многим исследованиям ассоциировался с ГЛЖ и сосудистыми нарушениями у больных ЭГ. В нашем исследовании не выявлена ассоциация какого-либо генотипа C825T-полиморфного маркера гена GNB3 с ЭГ и ГЛЖ.

Таким образом, впервые был изучен C825T-полиморфизм гена β_3 -субъединицы (GNB3) у больных ЭГ и здоровых лиц узбекской национальности с достоверным превалированием C-аллеля у больных ЭГ и T-аллеля у здоровых лиц. Показано отсутствие какой-либо связи между указанным полиморфизмом и процессами сердечно-сосудистого ремоделирования.

Ген AGT

Больные ЭГ — носители MM-, MT-, TT-генотипов гена AGT между собой не различались по уровню САД ($155,2 \pm 8,7$ vs $158,6 \pm 13,7$ vs $160,2 \pm 14,6$ мм рт.ст.) и ДАД ($99,6 \pm 6,1$ vs $100,8 \pm 8,4$ vs $101,9 \pm 9,4$ мм рт.ст.) (табл. 8.5). У больных с гомозиготным состоянием по TT-генотипу выраженность ГЛЖ была более значимой, чем при наличии гомозиготного MM-генотипа:

168,0±31,9 vs 140,8±27,6 г/м² при p=0,002 (табл.8.6). При этом носители Т-аллеля имели достоверно более высокий ИММЛЖ по сравнению с носителями М-аллеля: 165,1±38,6 vs 156,4±38,9 г/м² при p=0,048. Кроме того, среди носителей ТТ-генотипа частота встречаемости ГЛЖ была достоверно выше (96% случаев) по сравнению с носителями ММ-генотипа (80% случаев), $\chi^2=101,43$, df = 2; p=0,000. При оценке пиковых скоростей раннего (РЕ) и предсердного наполнения (РЕ) и ФИР носители различных генотипов между собой не различались, но ДДЛЖ достоверно чаще встречалась у носителей МТ— (47% случаев) и ТТ-генотипов (42%) по сравнению с больными носителями ММ-генотипа (20% случаев) при $\chi^2=81,61$, df = 2; p=0,000.

Анализируя распределение типов геометрии ЛЖ среди носителей различных генотипов, следует отметить, что концентрическая ГЛЖ (5-й тип: ОТС > 0,45) достоверно чаще наблюдалась у больных всех генотипов (табл.8.7). При этом при изучении ассоциации 5-го типа геометрии ЛЖ с носительством различных генотипов выявлено достоверное преобладание ТТ-генотипа М235Т-полиморфного маркера гена ангиотензиногена при $\chi^2=79,337$, df = 2; p=0,000.

Таблица 8.5

Клиническая характеристика исследованных больных по генотипам и аллелям М235Т-полиморфного маркера гена АГТ

Показатели	Генотипы			Аллели	
	ММ	МТ	ТТ	М	Т
Возраст, лет	42,5±10,0	48,0±9,0	46,4±10,9	46,2±9,6	47,5±9,6
ИМТ, кг/м ²	27,7±3,7	28,4±3,4	27,9±4,3	28,1±3,5	28,2±3,6
САД, мм рт.ст.	155,2±8,7	158,6±13,7	160,2±14,6	157,5±12,4	159,1±13,9
ДАД, мм рт.ст.	99,6±6,11	100,8±8,4	101,9±9,4	100,4±7,7	101,2±8,7
АД ср. мм рт.ст.	118,1±6,5	120,1±9,4	121,3±10,2	119,4±8,62	120,5±9,6

Таблица 8.6

Эхокардиографические показатели исследованных больных по генотипам и аллелям M235T-полиморфного маркера гена AGT

Показатели	Генотипы			p	Аллели		p
	MM	MT	TT		M	T	
ММЛЖ, г	274,6±58,1	327,1±91,2	324,8±62,9	0,006	310,2±85,3	326,4±83,0	Нд
нММЛЖ, г/м ²	140,8±27,6	163,8±41,4	168,0±31,9	0,002	156,4±38,9	165,1±38,6	0,048
ТМЖП, мм	11,4±1,48	12,4±1,9	12,4±1,1	0,011	12,1±1,8	12,4±1,7	Нд
ТЗСЛЖ, мм	12,1±1,56	12,9±1,8	12,9±1,3	Нд	12,6±1,7	12,9±1,6	Нд
ОТС	47,0±7,1	48,8±6,3	48,9±5,5	Нд	48,2±6,6	48,8±6,1	Нд
ФВ, %	69,9±8,2	68,0±8,2	69,2±8,2	Нд	68,6±8,2	68,4±8,1	Нд
Е, м/с	0,64±0,14	0,64±0,13	0,63±0,15	Нд	0,64±0,15	0,64±0,16	Нд
А, м/с	0,52±0,07	0,59±0,17	0,55±0,16	Нд	0,58±0,20	0,59±0,22	Нд
ФИР, мс	120,0±20,0	120,0±40,0	110,0±30,0	Нд	120,0±30,0	120,0±40,0	Нд
ГЛЖ, %	80	84	96	$\chi^2=101,43$ p=0,000			
ДДЛЖ, %	20	47	42	$\chi^2=81,61$ p=0,000			

P – достоверность между MM- и TT-генотипами и M- и T-аллелями.

Таблица 8.7

Распределение типов геометрии ЛЖ в зависимости от генотипов M235T-полиморфного маркера гена AGT

Генотипы	Типы геометрии ЛЖ							
	1 тип	2 тип	3 тип	4 тип	5 тип	6 тип	7 тип	
MM	3 (12%)	1(4%)	–	1 (4%)	14 (56%)	6 (24%)	–	$\chi^2=50,145$ p=0,006
MT	4 (4%)	7 (7%)	6(6%)	–	68 (65%)	20 (19%)	–	$\chi^2=274,34$ p=0,000
TT	–	1 (4%)	–	–	19 (79%)	4 (17%)	–	$\chi^2=100,62$ p=0,000

Таким образом, при анализе M235T-полиморфизма гена ангиотензиногена была обнаружена корреляция между T-аллелем и разнообразными формами гипертонии, преимущественно в европейских популяциях и у японцев [26, 34]. При исследовании популяции европейского происхождения из Новой Зеландии было обнаружено, что вариант 235T является независимым фактором риска развития инфаркта ишемической болезни сердца [28]. В то же время у японцев не было найдено ассоциации данного полиморфизма с ИБС [57]. Также не была найдена корреляция между M235T-полиморфизмом и артериальной гипертонией у американских негров [43]. В нашем исследовании мы также не нашли связь между M235T-полиморфизмом гена ангиотензиногена и уровнем АД.

Ряд исследований был предпринят для анализа влияния полиморфизма гена ангиотензиногена на поражение органов-мишеней при АГ, в частности, на развитие гипертрофии левого желудочка (ГЛЖ) и на поражение сонных артерий. Эти результаты оказались очень противоречивыми и существенно различались в обследованных популяциях. Так, по некоторым данным, T-аллель M235T-полиморфного маркера гена ангиотензиногена ассоциирован с ГЛЖ [24, 27]. Согласно результатам нашего исследования, носительство TT-генотипа и T-аллеля M235T-полиморфного маркера гена ангиотензиногена также ассоциировался с ГЛЖ и его диастолической дисфункцией. По другим данным, M235T-, T174M-, -6G/A-полиморфизмы гена AGT не оказывают влияния на массу миокарда левого желудочка, выраженность ГЛЖ и поражение сосудов [19, 41].

В свете современных данных можно утверждать, что ген AGT и M235T-полиморфизм этого гена оказывают влияние на развитие сердечно-сосудистых заболеваний в некоторых популяциях.

Ген AT1R

С целью оценки особенностей гемодинамики у больных ЭГ с учетом A1166C-полиморфизма гена AT1R были выделены группы больных с AA-генотипом и AC+CC-генотипами (ввиду малочисленности носителей CC-генотипа), а также носителей A-аллеля и C-аллеля. Как видно (табл. 8.8), носительство указанных генотипов и аллелей не ассоциировалось со степенью АГ и ЧСС. Во всех случаях средние значения САД и ДАД соответствовали 2-й степени АГ.

Следует отметить, что в ряде исследований было показано отсутствие связи между уровнем АД и носительством А1166С-полиморфного маркера гена АТ1R [56, 32, 29]. Параллелизм между носительством С-аллеля А1166С-полиморфного маркера гена АТ1R и выраженностью ГЛЖ отмечен в ряде исследований [38, 52]. Роль структурного полиморфизма генов АТ1R в развитии сосудистых поражений исследована в меньшей степени, чем ассоциации с ГЛЖ. В частности, негативные ассоциации носительства С-аллеля гена АТ1R с нарушением вазорегуляторной и гемостазиологической функций эндотелия продемонстрированы в работе [5].

В процессе проведенных нами исследований в группе больных с АА-генотипом и АС+СС-генотипами А1166С-полиморфного маркера гена АТ1R выявлены различия по значениям ИКДР, КДО (табл.8.9) с некоторым преобладанием средних значений параметров при носительстве АС+СС-генотипов, а также у лиц с С-аллелем. Следует отметить, что выявленные особенности по величинам ИКДР, КДО не превышали рекомендуемые нормативные значения. У больных с АС+СС-генотипами, а также при носительстве С-аллеля выявлена наиболее выраженная степень ГЛЖ, оцениваемая по ИММЛЖ: $162,07 \pm 33,60$ против $150,89 \pm 28,77$ г/м² у носителей АА-генотипов при $p=0,038$; $162,32 \pm 33,67$ против $152,85 \pm 29,84$ г/м² у носителей А-аллеля при $p=0,048$ соответственно, при этом степень концентрической трансформации ЛЖ была сопоставимой во всех случаях.

Изучение ДФЛЖ у лиц с различными генотипами и аллелями А1166С-полиморфного маркера гена АТ1R по параметрам диастолического наполнения (Е, А) и диастолического расслабления (ФИР) в целом по средним значениям выявило замедление ФИР в одинаковой степени во всех группах, также была отмечена сопоставимая частота встречаемости гипертрофического типа ДДЛЖ. Систолическая функция сохранялась у всех больных, при этом отмечались некоторые высокие значения УО, УИ у больных с АС+СС-генотипами и С-аллелем, при этом указанные параметры оставались в пределах нормальных значений.

Принимая во внимание наличие высокой степени ДЭ, ассоциируемой со снижением ЭЗВД, нарастанием МАУ, уровня сосудистой молекулы адгезии VCAM-1S и толщины КИМ у обследуемых больных, нами проведен анализ возможных взаимосвязей указанных изменений с носительством генотипов

Таблица 8.8

Параметры системной гемодинамики у больных ЭГ с различными генотипами и аллелями
A1166C-полиморфного маркера гена AT1R

Параметры	AA-генотип n=103 (I)	P I-II	АС+СС-генотипы n=47 (II)	A-аллель n=251 (III)	P III-IV	C-аллель n=49 (IV)
САД, мм рт. ст.	157,28±12,89	нд	160,43±15,03	157,77±13,36	нд	160,82±14,98
ДАД, мм рт. ст.	100,58±8,02	нд	102,02±8,12	100,82±8,04	нд	102,14±8,04
АД ср., мм рт.ст.	119,48±8,89	нд	121,49±9,65	119,80±9,03	нд	121,70±9,60
ЧСС, уд. в мин.	72,69±11,71	нд	73,88±14,14	72,98±12,17	нд	73,56±14,04
ПД, мм рт.ст.	56,70±9,51	нд	58,40±10,84	56,95±9,76	нд	58,67±10,74

Примечание: P — достоверность различий между группами.

Параметры внутрисердечной гемодинамики у больных ЭГ с различными генотипами и аллелями А1166С-полиморфного маркера гена АТ1R

Параметры	АА-генотип n=103 (I)	Р I-II	АС+СС-генотипы n=47 (II)	А-аллель n=251 (III)	Р III-IV	С-аллель n=49 (IV)
Диаметр ЛЖ						
ТМЖП, см	1,21±0,16	нд	1,21±0,17	1,21±0,16	нд	1,21±0,17
ТЗСЛЖ, см	1,25±0,15	нд	1,27±0,15	1,26±0,15	нд	1,27±0,15
КДР, см	5,12±0,37	нд	5,21±0,41	5,14±0,38	нд	5,21±0,41
КСР, см	3,14±0,40	нд	3,10±0,38	3,14±0,40	нд	3,09±0,37
КДО, мл	125,86±20,40	0,038	131,21±23,11	126,85±20,95	нд	131,07±23,00
КСО, мл	40,22±12,28	нд	38,77±11,09	40,01±12,05	нд	38,52±10,99
иКДР	2,56±0,22	0,002	2,69±0,26	2,58±0,23	0,003	2,69±0,27
ОТС, %	48,17±6,11	нд	47,82±6,63	48,11±6,21	нд	47,83±6,51
Масса ЛЖ						
ММЛЖ, г	302,61±65,18	нд	315,92±74,67	305,85±67,12	нд	315,55±73,67
ИММЛЖ, г/м ²	150,89±28,77	0,038	162,07±33,60	152,85±29,84	0,048	162,32±33,67
КДО/ММЛЖ	0,43±0,07	нд	0,43±0,08	0,43±0,07	нд	0,43±0,07
ГЛЖ, %	72,82	нд	80,85	74,1	нд	77,55

Таблица 8.9 (продолжение)

Параметры внутрисердечной гемодинамики у больных ЭГ с различными генотипами и аллелями
A1166C-полиморфного маркера гена AT1R

Параметры	AA-генотип n=103 (I)	P I-II	АС+СC-генотипы n=47 (II)	A-аллель n=251 (III)	P III-IV	C-аллель n=49 (IV)
Диастолическая функция						
Е, м/сек.	0,64±0,14	нд	0,62±0,17	0,64±0,15	нд	0,62±0,16
А, м/сек.	0,56±0,16	нд	0,55±0,14	0,56±0,16	нд	0,54±0,14
Е/А усл.ед.	1,19±0,35	нд	1,15±0,35	1,18±0,35	нд	1,16±0,34
Е/ < 1,0, %	38,83	нд	38,30	38,24	нд	36,74
ФИР, мс	120±30,0	нд	120±40,0	120±30,0	нд	120±40,0
Систолическая функция						
УО, мл	85,64±16,25	0,032	92,44±20,98	86,83±17,36	0,042	92,55±20,763
УИ, мл/м ²	42,79±8,21	0,003	47,70±11,10	43,64±8,93	0,004	47,89±11,14
МОК, л/мин	1,21±0,34	нд	1,30±0,45	1,23±0,36	нд	1,31±0,45
СИ, л/мин · м ²	0,61±0,17	нд	0,66±0,23	0,62±0,18	нд	0,67±0,24
ФВ, %	68,14±7,81	нд	70,15±8,07	68,46±7,88	нд	70,33±7,95

Примечание: P — достоверность различий между группами.

Маркеры ремоделирования сосудов у больных ЭГ с различными генотипами и аллелями
A1166C-полиморфного маркера гена AT1R

Маркеры	AA-генотип n=103 (I)	P I-II	АС+СС-генотипы n=47 (II)	А-аллель n=251 (III)	P III-IV	С-аллель n=49 (IV)
Δ D, %	4,15±7,57	нд	1,69±9,52	3,89±7,80	0,031	0,94±9,91
КИМ, мм	0,99±0,20	нд	0,97±0,18	0,99±0,19	нд	1,01±0,26
Альдостерон, пг/мл	136,52±100,12	нд	134,44±122,86	142,22±113,14	нд	132,54±120,88
МАУ, мг/л	24,93±11,90	нд	26,03±13,48	25,13±12,21	нд	26,13±13,32
VСAM-1S, нг/мл	1042,61±730,12	нд	1288,96±844,86	1076,47±744,45	нд	1338,20±862,94

Примечание: P — достоверность различий между группами.

и аллелей A1166C-полиморфного маркера гена AT1R (табл.8.10). У больных с AC+CC-генотипами было отмечено несколько более выраженное нарушение ЭЗВД, при этом значение КИМ, альдостерона, VСAM-1S и МАУ были сопоставимы. Носительство С-аллеля ассоциировалось с достоверной глубиной поражения ЭЗВД (ΔD) по сравнению с носительством А-аллеля: $0,94 \pm 9,91$ против $3,89 \pm 7,80\%$ при $p=0,031$. Также прослеживалась тенденция к более высокой концентрации альдостерона в сыворотке крови при отсутствии достоверных различий.

Ген CYP11B2

В отличие от носительства A1166C-полиморфизма гена AT1R носительство С-344Т-полиморфизма гена CYP11B2 сопровождалось наличием определенных особенностей (табл. 8.11). Так, у ТТ-гомозигот по сравнению с СС-гомозиготами были отмечены более высокие средние значения САД: $160,43 \pm 13,16$ против $154,33 \pm 9,22$ мм рт.ст. при $p=0,044$. Более выраженные различия были выявлены по уровню ДАД, в частности, у ТТ-гомозигот отмечены наибольшие значения по сравнению с СТ-гетерозиготами и СС-гомозиготами: $103,1 \pm 8,2$ против $100,3 \pm 7,9$ мм рт.ст. и $103,1 \pm 8,2$ против $98,1 \pm 7,0$ мм рт.ст. при $p=0,01$ соответственно. У больных с Т-аллелем и С-аллелем эти значения составили $102,1 \pm 8,2$ против $99,4 \pm 7,6$ мм рт.ст. при $p=0,005$.

Подобные результаты были продемонстрированы в исследованиях на французской популяции [15], а также в работе E. Davies и соавт. [18]. Однако абсолютно противоположные данные были представлены [44], в частности, показана роль С-аллеля в качестве независимого фактора повышения САД у мужчин. По результатам японских исследователей [52], С-аллель является генетическим маркером для низкорениновой гипертензии, однако Komiya и соавт. [31] отметили низкую частоту С-аллеля среди больных низкорениновой АГ. Отсутствие каких-либо ассоциаций между носительством исследуемого полиморфизма и уровнем АД отмечено в исследовании H. Schunkert и соавт. [45]. Таким образом, вопрос о детерминированности уровня АД в связи с носительством С-344Т-полиморфного маркера гена CYP11B2 не имеет однозначного ответа и определяется этническими особенностями.

C-344T-полиморфизм гена CYP11B2, по данным литературы, менее однозначен в отношении детерминированности ГЛЖ. Так, данные P. Stella и соавт. [50] указывают на положительную корреляцию T-аллеля с ММЛЖ и ОТС ЛЖ, а работа А. Асадуллиной [1] – с выраженной ДДЛЖ. Отмеченное выше ассоциируется с полученными результатами в нашем исследовании.

Так, изучение возможных ассоциаций особенностей внутрисердечной гемодинамики у больных ЭГ с различными генотипами и аллелями C-344T-полиморфного маркера гена CYP11B2 показало, что носительство T-аллеля данного гена ассоциируется с более высокой степенью ГЛЖ по сравнению с лицами-носителями C-аллеля (табл.8.12): ИММЛЖ — $157,43 \pm 30,55$ против $149,36 \pm 30,04$ г/м² при $p = 0,03$. Также отмечена несколько большая степень концентрической трансформации ЛЖ при носительстве TT-генотипа и T-аллеля.

Параметры ДФЛЖ, в целом свидетельствующие о нарушении диастолического расслабления и наполнения, были сопоставимы во всех сравниваемых группах. Систолическая функция ЛЖ оставалась в пределах нормальных значений независимо от носительства различных генотипов и аллелей данного гена.

Носительство различных генотипов и аллелей C-344T-полиморфного маркера гена CYP11B2 не сопровождалось какими-либо достоверными различиями в глубине нарушения функции эндотелия у обследуемых больных (табл.8.13), однако следует отметить наличие высокого достоверного уровня альдостерона в сыворотке крови у TT-гомозигот – $195,5 \pm 168,08$ пг/мл против $116,8 \pm 74,51$ у СТ-гетерозигот ($p = 0,014$), а также у носителей T-аллеля по сравнению с носителями C-аллеля: $160,19 \pm 139,46$ нг/мл против $114,12 \pm 77,7$ нг/мл соответственно ($p = 0,022$).

Параметры системной гемодинамики у больных ЭГ с различными генотипами и аллелями С-344Т-полиморфного маркера гена СYP11B2

Параметры	ТТ-генотип n = 58 (1)	Р 1-2	ТС-генотип n = 68 (2)	Р 2-3	СС-генотип n = 24 (3)	Р 1-3	Т-аллель n = 184 (4)	Р 4-5	С-аллель n = 116 (5)
САД, мм рт. ст.	160,43±13,16	нд	157,79±15,15	нд	154,38±9,24	0,044	159,46±13,93	нд	156,38±13,06
ДАД, мм рт. ст.	103,10±8,21	нд	100,29±7,91	нд	98,13±7,04	0,010	102,07±8,17	0,005	99,40±7,58
АД ср., мм рт.ст.	122,21±9,36	нд	119,46±9,49	нд	116,88±6,26	0,012	121,20±9,45	0,009	118,39±8,35
ЧСС, уд. в мин.	70,73±12,81	нд	74,73±12,82	нд	73,94±10,06	нд	72,25±12,88	нд	74,43±11,76
ПД, мм рт.ст.	57,33±8,28	нд	57,50±11,25	нд	56,25±10,03	нд	57,39±9,44	нд	56,98±10,69

Примечание: Р — достоверность различий между группами.

Параметры внутрисердечной гемодинамики у больных ЭГ с различными генотипами и аллелями
С-344Т-полиморфного маркера гена СУР11В2

Параметры	ТТ-генотип n = 58 (1)	Р 1-2	ТС-генотип n = 68 (2)	Р 2-3	СС-генотип n = 24 (3)	Р 1-3	Т-аллель n = 184 (4)	Р 4-5	С-аллель n = 116 (5)
Диаметр ЛЖ									
ТМЖП, см	1,23±0,16	нд	1,20±0,15	нд	1,16±0,17	нд	1,22±0,16	0,04	1,18±0,16
ТЗСЛЖ, см	1,28±0,14	нд	1,25±0,15	нд	1,24±0,15	нд	1,27±0,14	нд	1,24±0,15
КДР, см	5,21±0,36	нд	5,09±0,39	нд	5,14±0,41	нд	5,17±0,37	нд	5,11±0,39
КСР, см	3,17±0,42	нд	3,11±0,35	нд	3,09±0,45	нд	3,15±0,39	нд	3,10±0,39
КДО, мл	131,21±20,46	нд	124,50±21,76	нд	127,28±22,26	нд	128,73±20,97	нд	125,64±21,81
КСО, мл	41,08±13,00	нд	38,99±10,47	нд	38,81±13,12	нд	40,31±12,10	нд	38,92±11,52
иКДР	2,64±0,23	нд	2,56±0,25	нд	2,62±0,24	нд	2,61±0,24	нд	2,59±0,25
ОТС, %	48,23±5,63	нд	48,27±6,04	нд	47,03±8,22	нд	48,25±5,75	нд	47,76±6,98
Масса ЛЖ									
ММЛЖ, г	321,20±66,28	нд	299,35±71,22	нд	292,98±60,78	нд	313,13±68,60	0,04	296,71±66,65
ИММЛЖ, г/м ²	161,93±29,23	нд	149,95±31,85	нд	148,78±28,25	нд	157,50±30,61	0,03	149,46±30,17
КДО/ММЛЖ	0,42±0,07	нд	0,43±0,07	нд	0,45±0,09	нд	0,42±0,07	нд	0,43±0,08
ГЛЖ, %	82,76	нд	69,12	нд	70,83	нд	77,72	нд	69,82

Таблица 8.12 (продолжение)

Параметры внутрисердечной гемодинамики у больных ЭГ с различными генотипами и аллелями
С-344Т-полиморфного маркера гена СYP11B2

Параметры	ТТ-генотип n = 58 (1)	Р 1-2	ТС-генотип n = 68 (2)	Р 2-3	СС-генотип n = 24 (3)	Р 1-3	Т-аллель n = 184 (4)	Р 4-5	С-аллель n = 116 (5)
Диастолическая функция									
Е, м/сек	0,62±0,16	нд	0,65±0,14	нд	0,63±0,16	нд	0,63±0,15	нд	0,64±0,15
А, м/сек	0,56±0,13	нд	0,57±0,17	нд	0,53±0,15	нд	0,56±0,15	нд	0,55±0,16
Е/А усл.ед.	1,12±0,33	нд	1,21±0,35	нд	1,22±0,36	нд	1,15±0,34	нд	1,21±0,35
Е/А < 1,0, %	43,10	нд	36,76	нд	29,17	нд	40,76	нд	33,62
ФИР, мс	130±40,0	нд	120±30,0	нд	110±30,0	0,03	120±40,0	нд	120±30,0
Систолическая функция									
УО, мл	90,14±16,99	нд	85,51±19,23	нд	88,47±17,16	нд	88,43±17,90	нд	86,73±18,31
УИ, мл/м ²	45,61±9,07	нд	43,00±9,83	нд	45,02±9,23	нд	44,65±9,39	нд	43,82±9,55
МОК, л/мин	1,31±0,39	нд	1,20±0,38	нд	1,25±0,32	нд	1,26±0,39	нд	1,21±0,36
СИ, л/мин•м ²	0,66±0,20	нд	0,60±0,18	нд	0,63±0,16	нд	0,64±0,20	нд	0,61±0,18
ФВ, %	68,83±8,06	нд	68,37±7,91	нд	69,78±7,83	нд	68,66±7,96	нд	68,95±7,84

Примечание: Р — достоверность различий между группами.

Маркеры ремоделирования сосудов у больных ЭГ с различными генотипами и аллелями
С-344Т-полиморфного маркера гена СYP11B2

Маркеры	ТТ-генотип n = 58 (1)	Р 1-2	ТС-генотип n = 68 (2)	Р 2-3	СС-генотип n = 24 (3)	Р 1-3	344Т-аллель n = 186 (4)	Р 4-5	С-аллель n = 114 (5)
Δ D, %	3,15±8,88	нд	3,25±7,60	нд	4,81±8,43	нд	3,18±8,38	нд	3,89±7,91
КИМ, мм	0,95±0,17	нд	0,99±0,19	нд	1,04±0,23	нд	0,97±0,18	нд	1,01±0,19
Альдостерон, пг/мл	169,7±144,5	0,049	114,21±75,21	нд	130,20±88,99	нд	146,28±121,84	нд	120,07±79,32
МАУ, мг/л	25,00±10,29	нд	25,20±13,25	нд	26,25±14,95	нд	25,07±11,37	нд	25,67±13,87
VCAM-1S, нг/мл	1220,3±867,2	нд	1047,8±711,59	нд	1084,7±716,86	нд	1152,4±805,36	нд	1059,4±700,52

Примечание: Р — достоверность различий между группами.

Ген eNOS

Роль гена eNOS в развитии ГЛЖ и ДЭ показана в последние годы. В частности, в отдельных этнических группах выявлена связь 4a-аллеля 4a/4b-полиморфного гена eNOS с возможным риском развития ЭГ (Минушкина Л.О. и др., 2000; Мустафина О.Е. и др., 2001; Степанов В.А. и др., 1998).

Проведенный нами анализ параметров СМАД (табл. 8.14) показал, что у больных с 4a/4b+4a/4a-генотипами гена eNOS среднесуточные, среднедневные, средненочные значения ДАД были несомненно повышены в соответствии с классификацией S. Staessen (1996) [48].

Таблица 8.14

Параметры СМАД у больных ЭГ с учетом 4a/4b-полиморфного
маркера гена eNOS

Показатели	Генотип		
	4a/4a+4a/4b(n = 11)	P	4b/4b(n = 24)
Ср. сут. САД (мм рт.ст.)	137,2±27,7	НД	136,6±10,4
Ср. сут. ДАД (мм рт.ст.)	94,2±14,5	НД	87,6±8,14
Ср. дн. САД (мм рт.ст.)	141±24,7	НД	141±9,1
Ср. дн. ДАД (мм рт.ст.)	99,3±11,3	НД	91±11,4
Ср. ноч. САД (мм рт.ст.)	129,1±34,3	НД	130,7±4,6
Ср. ноч. ДАД (мм рт.ст.)	89,1±19,1	НД	83±6,8
СНС САД (%)	8,95±10,3	НД	7,6±8,6
СНС ДАД (%)	8,42±9,6	НД	7,02±8,03
Вар. САД дн. (мм рт.ст.)	15,8±4,2	НД	16,4±4,4
Вар. ДАД дн. (мм рт.ст.)	15,9±4,7	НД	16,2±4,7
Вар. САД ноч.(мм рт.ст.)	17,14±6,3	НД	18,9±6,1
Вар. ДАД ноч.(мм рт.ст.)	16,4±6,3	P<0.01	11,7±2,7
ИНАД САДд (%)	50,6±35,4	НД	54,7±21,2
ИНАД ДАДд (%)	70,6±27,7	НД	65,14±25,3
ИНАД САДн (%)	65,8±38,1	НД	53,9±27,2
ИНАД ДАДн (%)	83,3±23,3	НД	80,8±13,9

При этом указанные параметры превышали таковые в группе больных с 4a/4a-генотипом. Независимо от генотипа eNOS у всех больных имела место высокая вариабельность САД и ДАД как днем, так и ночью. Однако наиболее высокая ночная вариабельность ДАД все же имела место у больных с 4a/4b+4a/4a-генотипом: $16,4 \pm 6,3$ мм рт.ст. против $11,7 \pm 2,7$ мм рт.ст. в группе с 4b/4b-генотипом ($p < 0,01$), как и высокие максимальные ночные значения ДАД: $118,6 \pm 30,1$ мм рт.ст. против $99,4 \pm 7,8$ мм рт.ст. ($p < 0,01$).

Оценивая выраженность процесса сердечно-сосудистого ремоделирования с учетом носительства 4a/4b-полиморфного гена eNOS, нами получены доказательства негативной роли носительства 4a-аллеля и 4a/4b+4a/4a-генотипов гена eNOS в формировании глубокой ДЭ, ремоделирования сосудов, выраженности ГЛЖ (табл. 8.15).

В частности, ИММЛЖ в указанной группе составил $181,4 \pm 50,1$ г/м² против $162,9 \pm 27$ г/м² в группе с 4b/4b-генотипом ($p < 0,05$), показатель КИМ составил $0,93 \pm 0,13$ мм против $1,04 \pm 0,17$ мм ($p > 0,02$), МАУ составил $34,3 \pm 9,9$ против $30,1 \pm 6,9$ ($p < 0,05$). При этом ЭЗВД была в значительной степени нарушена у больных с 4a/4b+4a/4a-генотипами, где ДД составил $0,59 \pm 7,1\%$ против $4,2 \pm 5,8\%$ в группе с 4b/4b-генотипом ($p = 0,02$), что ассоциировалось с высоким уровнем альдостерона $165,5 \pm 104,9$ пг/мл против $124,9 \pm 50,1$ пг/мл ($p < 0,01$) и тенденцией к более высокой степени ААТ при потреблении АДФ: $1,8 \pm 1,8$ мкМ против $2,2 \pm 1,5$ мкМ. При этом имела место ассоциация глубоких нарушений ЭЗВД с избыточной массой тела и курением, что согласуется с ранее известными данными [4]. Отмечена тесная ассоциация нарушенной ЭЗВД с нарастанием адгезивности эндотелия, проявляющейся высокими уровнями в сыворотке крови сосудистой молекулы адгезии VCAM-1s, агрегационной активности тромбоцитов. Подобного рода данные о роли VCAM-1s, агрегационной активности тромбоцитов в качестве факторов ДЭ приводились в работах [7, 2].

При этом только в группе больных с 4a/4b+4a/4a-генотипами выявлены выраженные обратные корреляционные связи между нарастанием уровня альдостерона в крови и снижением ЭЗВД ($r = -0,7$; $p < 0,01$), а также между снижением ЭЗВД и нарастанием ММЛЖ ($r = -0,47$; $p < 0,05$).

Показатели системной и центральной гемодинамики,
маркеры дисфункции эндотелия с учетом 4a/4b-полиморфного
маркера гена eNOS

Показатели	Генотип		
	4a/4a + 4a/4b (n = 21)	P	4b/4b (n = 68)
САД (мм рт.ст.)	164,7±14,2	НД	160,8±9,4
ДАД (мм рт.ст.)	105,3±7,2	НД	102,5±7,9
АД ср. (мм рт.ст.)	125,1±8,4	НД	121,8±7,9
ММЛЖ (г)	348,8±87,9	<0,05	317±53,8
ИММЛЖ (г/м ²)	181,4±50,1	<0,05	162,9±27,1
ИМТ (кг/м ²)	28,4±3,1	НД	27,5±2,7
МАУ (мг/л)	34,3±9,9	<0,05	30,1±6,9
ΔD (%)	0,59±7,1	=0,02	4,2±5,8
PE/PA (отн.ед)	1,14±0,3	НД	1,13±0,3
ААТ (мкМ АДФ)	1,8±1,8	НД	2,2±1,5
Альдостерон (пг/мл)	165,6±104,9	<0,01	124,9±50,1
КИМ (мм)	1,04±0,23	<0,02	0,94±0,14

Примечание: P – достоверность различий между группами.

Таким образом, по результатам проведенного исследования обнаружена ассоциация выраженности ДЭ у больных ЭГ с носительством 4a-аллеля 4a/4b-полиморфного маркера гена eNOS.

Сопоставляя полученные нами результаты с данными литературы, следует отметить, что исследования по ассоциации полиморфизма гена eNOS с ГЛЖ и, особенно, ДЭ единичны, а их результаты противоречивы [37, 36]. В частности, в исследовании [16] установлена ассоциация 4a-аллеля гена eNOS с признаками эндотелиальной сосудодвигательной дисфункции – спазмом коронарных артерий в ответ на введение ацетилхолина, а также достоверно более низкой реакцией на введение нитратов. Как было отмечено ранее, редко встречающееся 4a/4a-гомозиготное состояние 4a/4b-полиморфизма гена eNOS

связывают с почти 2-кратным увеличением ММЛЖ у больных ЭГ по сравнению с 4a/4b и 4b/4b-генотипами [6].

Ген β_2 -AR

Адренорецепторы присутствуют во всех органах, тканях и клетках, они участвуют в регуляции обмена веществ, секреции, мышечного сокращения, артериального давления. Так, в миокарде преобладают β_1 -AR, возбуждение которых повышает скорость и силу сокращений миокарда, сопровождаются повышением автоматизма и проводимости в AV-узле. В мышцах бронхов, мозговых, коронарных, легочных сосудах в основном находятся β_2 -адренорецепторы (β_2 -AR). β_2 -AR играют важную роль в регуляции сосудистого тонуса через релаксацию гладкомышечных клеток [33]. В гиперактивации симпатoadrenalовой системы и в регуляции сосудистого тонуса имеет значение не только повышенное высвобождение катехоламинов, но и увеличенная чувствительность постсинаптических бета-адренорецепторов, являющихся медиаторами физиологических эффектов адреналина и норадреналина. В связи с этим интерес вызывает изучение генов бета-адренорецепторов, экспрессирующих их физиологическое действие, и их ассоциации с ЭГ. β_2 -AR, связываясь с G-белком, играют важную роль в патогенезе сердечно-сосудистых заболеваний и метаболических нарушений. β_2 -AR экспрессируют жировую ткань, регулируя жировой и углеводный метаболизм, контролируют АД через регуляцию периферических сосудов [34]. В связи с этим нами изучены клинико-гемодинамические параметры больных ЭГ в зависимости от распределения генотипов Gln27Glu-полиморфного маркера гена β_2 -AR. Как видно из табл. 8,16, больные ЭГ с различными генотипами и аллелями изучаемого полиморфизма не различались по возрасту и гемодинамическим показателям с учетом Gln27Glu-полиморфного маркера гена β_2 -AR. У Glu27Glu-гомозигот отмечался достоверно высокий ИМТ по сравнению с Gln27Gln-гомозиготами.

При офисном измерении АД, САД и ДАД были несколько выше у Gln27Gln-гомозигот без статистической достоверности, однако при аллельном анализе отмечались достоверно высокие цифры ДАД у больных носителей Gln27-аллеля по сравнению с носителями Glu27-аллеля.

Клинико-гемодинамические параметры больных ЭГ

Показатели	Gln27Gln- генотип n=62	Glu27Glu- генотип n=8	Gln27Glu- генотип n=37	Gln27- аллель n=161	Glu27- аллель n=53
Возраст, лет	48,82±8,71	54,12±8,32	47,7±8,28	48,56±8,57	49,64±8,6
ИМТ, кг/м ²	28,08±4,13	30,47±3,19*	28,79±3,69	28,0±4,93	29,3±3,57
ЧСС, уд/мин	79,36±8,61	78,77±8,74	79,81±9,46	79,46±8,75	79,47±9,07
САД, мм Hg	161,6±15,96	158,7±19,59	156,36±14,4	160,4±15,69	157,0±15,8
ДАД, мм Hg	103,58±8,98	98,75±9,91	100,86±7,89	102,96±8,88°	100,21±8,6

Примечание: * – $p < 0,05$ – достоверность различий между генотипами; ° – $p < 0,05$ — достоверность различий между аллелями.

Оценка параметров суточного профиля АД показала достоверно высокую вариабельность дневного САД и ДАД у больных Glu27Glu-гомозигот по сравнению с носителями Gln27Gln-генотипа (табл. 8.17). Повышенная вариабельность АД является потенциальным риском возникновения кардиальных и мозговых осложнений у больных ЭГ. По данным исследования в кыргызской популяции, выявлена ассоциация между Gln27Glu-полиморфизмом гена β_2 -АР и ЭГ, при этом Gln27Gln-генотипу отводится роль фактора, предрасполагающего к развитию ЭГ. У Gln27Gln-гомозигот в отличие от больных, имеющих другие генотипы, отмечались более выраженные нарушения суточной ритмики АД, сочетаясь с более выраженными проявлениями миокардиального сосудистого ремоделирования [13].

Таблица 8.17

Параметры СПАД, центральной гемодинамики ЭЗВД и КИМ больных ЭГ, генотипированных на Gln27Glu β_2 -AR

Показатели	Gln27Gln- генотип n=62	Glu27Glu- генотип n=8	Gln27Glu- генотип n=37	Gln27- аллель n=161	Glu27- аллель n=53
СНС САД	6,83±8,37	7,25±8,41	6,7±8,08	6,81±8,2	6,94±8,17
СНС ДАД	7,53±10,23	7,88±7,58	9,26±10,69	8,02±10,28	8,86±9,94
Вар. САД дн.	14,98±4,32	19,55±4,91*	16,12±4,92	15,3±4,47	17,14±5,18

Показатели	Gln27Gln- генотип n=62	Glu27Glu- генотип n=8	Gln27Glu- генотип n=37	Gln27- аллель n=161	Glu27- аллель n=53
Вар. ДАД дн.	14,87±5,24	19,21±3,34*	15,45±5,17	15,03±5,17	17,51±5,05
Вар. САД ноч.	14,53±5,86	17,88±7,35	13,88±4,68	14,35±5,5	15,18±5,87
Вар. ДАД ноч.	13,2±4,51	11,7±2,64	12,29±4,87	12,94±4,58	12,25±4,33
ТМЖП, см	1,27±0,15	1,24±0,19	1,24±0,15	1,26±0,15	1,24±0,16
ТЗСЛЖ, см	1,28±0,12	1,4±0,11*	1,29±0,16	1,29±0,12	1,33±0,15°
ММЛЖ, г	330,35±70,7	332,19±76,6	330,5±79,8	330,38±72,4	331,0±77,4
ИММЛЖ, г/м ²	167,5±37,79	168,16±40,2	170,1±40,27	168,1±38,14	169,5±39,5
ΔD, %	4,43±4,79	5,82±7,05	5,11±5,01	4,62±4,8	5,29±5,3
КИМ, мм	1,01±0,15	1,05±0,12	1,02±0,17	1,02±0,15	1,03±0,16

Примечание: * – $p < 0,05$ – достоверность различий между генотипами;
° – $p < 0,05$ – достоверность различий между аллелями.

Таким образом, по распределению генотипов и аллелей Gln27Glu-полиморфного маркера гена β_2 -AR отмечено прева-лирование Gln27Gln-генотипа и Gln27-аллеля у лиц узбекской национальности, что созвучно с данными западноевропейских и кыргызских ученых. Результаты нашего исследования также показали ассоциацию Gln27Glu-полиморфного маркера гена β_2 -AR с ЭГ.

При этом Glu27Glu-генотип ассоциировался с высоким ИМТ и факторами поражения органов-мишеней ЭГ, такими, как высокая вариабельность АД и степень гипертрофии ЛЖ; Gln-аллель ассоциировался с высокими цифрами диастолического АД.

В литературе известны данные об этническом различии распространенности генотипов и аллелей Gln27Glu-полиморфного маркера гена β_2 -AR. Так, в исследовании [58] показано, что по распределению Gln27Gln-генотипа и Gln27-аллеля нет различий между афроамериканской, белой американской и китайской популяциями. В то время как Glu-аллель достоверно больше встречается у белых американцев по сравнению с афроамериканцами, а в китайской популяции встречаемость Glu-аллеля достоверно ниже, чем у афроамериканцев, при этом

В китайской популяции отсутствуют Glu27Glu-гомозиготы. В шведской популяции больше встречается гетерозиготный генотип, и распределение генотипов и аллелей совпадает с данными белой американской популяции [14]. В работе Ческидовой Н.Б. [13] показано, что в кыргызской популяции имеет место достоверное превалирование Gln27Gln-генотипа и Gln-аллеля у больных ЭГ по сравнению со здоровыми лицами, тогда как Glu-аллель, Glu27Glu-генотип достоверно чаще встречались у здоровых лиц. По распределению Glu27Glu-гомозигот больные ЭГ и здоровые лица не различались. Распределение частот генотипов и аллелей изученного полиморфизма гена β_2 -AR больных ЭГ узбекской и кыргызской национальности не различались, но были различия в распределении генотипов и аллелей у здоровых лиц двух соседствующих популяций. Это, возможно, объясняется применением в нашем исследовании и в исследовании кыргызских ученых различной последовательности нуклеотидов Gln27Glu-полиморфного маркера гена β_2 -AR. В популяционном исследовании с включением 666 человек показана ассоциация Glu27Glu-гомозиготного состояния с высоким ИМТ с нарушенной толерантностью к глюкозе и систолическим АД у мужчин, имеющих повышенную массу тела, тогда как в женской популяции с повышенной массой тела эта взаимосвязь не обнаружена [23].

По данным авторов, Glu27-аллель ассоциируется с риском развития сахарного диабета 2-го типа у мужчин [14]. Также и в нашем исследовании, хотя количество носителей Glu27Glu-генотипа было небольшим, имелись достоверные различия по ИМТ с Gln27Gln-гомозиготами.

В настоящее время нет четких данных, какой из генотипов или аллелей Gln27Glu-полиморфного маркера β_2 -AR более патогмоничен в отношении развития ЭГ. Мнение исследователей об ассоциации Gln27Glu-полиморфного маркера с ЭГ противоречивы. Некоторые литературные ссылки не находят ассоциации между полиморфными маркерами гена β_2 -AR и ЭГ [53]. Несмотря на это, результаты нашего исследования во многом перекликаются с данными зарубежных исследователей и показывают наличие ассоциации Gln27Glu-полиморфного маркера β_2 -AR с ЭГ. Анализируя литературу, можно сказать, что Gln-аллель широко распространен в различных популяциях и ассоциируется с показателями АД. В свою очередь, Glu-

аллель имеет меньшую распространенность и ассоциируется с метаболическими нарушениями и факторами риска сердечно-сосудистого ремоделирования, что подтверждено результатами нашего исследования.

Комбинированное носительство генов РААС

При изучении носительства ген-генных комбинаций компонентов РААС были выявлены определенные особенности.

В процессе проведенных исследований [11, 3, 12, 10] нами была установлена связь между носительством D-аллеля гена ACE, 344T-аллеля гена CYP11B2, 1166C-аллеля гена AT1R, 235T-аллеля гена AGT и выраженностью процессов сердечно-сосудистого ремоделирования у больных ЭГ узбекской национальности, в связи с чем указанные полиморфные маркеры были определены как «повреждающие» аллели.

При комплексном обследовании 172 больных на носительство полиморфных маркеров генов РААС нами было установлено, что у каждого имело место носительство повреждающих аллелей. При этом один «повреждающий» аллель был отмечен только у 8 (4,6%) больных. Мононосительство D-аллеля гена ACE было отмечено у 3 (2,3%) из 132 больных, имевших данный маркер, с частотой 1,7% в целом по группе; 344T-аллеля гена CYP11B2 — у 2 (1,4%) из 144 больных, имевших данный маркер, с частотой 1,2% в целом по группе; 1166C-аллеля гена AT1R — у 1 (2%) среди 49 больных, имевших данный маркер, с частотой 0,6% в целом по группе; 235T-аллеля гена AGT — у 2 (1,4%) среди 144 больных, имевших данный маркер, с частотой 1,4% в целом по группе. Таким образом, частота мононосительства различных «повреждающих» аллелей не различалась.

Носительство двух «повреждающих» аллелей было отмечено у 56 (32,6%) больных, при этом наиболее часто встречались комбинации 344T-аллеля гена CYP11B2 с 235T-аллелем гена AGT, а также D-аллеля гена ACE с 235T-аллелем гена AGT и 344T-аллелем гена CYP11B2, частота которых в разрезе двойного носительства составила соответственно 22 (39,3%), 17 (30,4%), 13 (23,2%), при отсутствии комбинированного носительства C-аллеля гена AT1R с D-аллелем гена ACE и редкого сочетания 1166C-аллеля с 344T-аллелем гена CYP11B2 — 3 (5,4%) и 235T-аллелем гена AGT — 1 (1,8%) при $\chi^2 = 55,200$, $p = 0,000$.

Носительство трех «повреждающих» аллелей отмечено у 83 (48,2%) пациентов, при этом комбинация «344Т-аллель гена CYP11B2 + 235Т-аллель гена AGT + D-аллель гена ACE» была характерна для 64 (77,1%) и достоверно отличалась от носительства всех других возможных тройных комбинаций ($\chi^2=161,076$; $p=0,000$).

Носительство всех четырех «повреждающих» аллелей было выявлено у 25 (14,5%) больных.

В процессе исследования представилось интересным провести анализ возможных ассоциаций выраженности АГ, глубины развития ремоделирования ЛЖ и сосудов в зависимости от носительства различного числа «повреждающих» аллелей и выявить наиболее неблагоприятные «ансамбли» «повреждающих» аллелей. Как следует из таблицы 8.18, с накоплением количества «повреждающих» генетических маркеров прослеживается тенденция к росту АД, выраженности сосудистого поражения, ГЛЖ и его диастолической дисфункции. В частности, комбинированное носительство всех анализируемых «повреждающих» аллелей сопровождается достоверно более высокой степенью ГЛЖ, выраженным нарушением эндотелийзависимой вазодилатации и высокой адгезивной активностью сосудистого эндотелия.

Для более глубокого анализа вклада конкретного «повреждающего» аллеля в процессы становления АГ и сердечно-сосудистого ремоделирования нами был проведен сравнительный анализ в подгруппах по парному носительству изучаемых генетических маркеров (табл. 8.19). Как свидетельствуют полученные результаты, парное носительство 344Т + 235Т-аллелей ассоциировалось с наиболее высокими значениями ДАД, а носительство D+235Т-аллелей было наиболее неблагоприятной комбинацией в отношении выраженности ГЛЖ, вазорегуляторной дисфункции эндотелия, что принимало достоверный характер по сравнению с комбинацией D+344Т, свидетельствуя о возможной приоритетной роли 235Т-аллеля в данных процессах. Наиболее выраженное утолщение КИМ сонной артерии наблюдалось также в группе носительства D+235Т-аллелей при достоверном различии с группой носительства 344Т+235Т-аллелей, что могло указывать на приоритетность D-аллеля в данном случае. Сравнивая исследуемые параметры в группах с двойной комбинацией генетических маркеров и группой их тройного сочетания, мы не нашли усиливающих

влияний комбинации D+344T+235T-аллели на выявленные особенности.

Для оценки вклада 1166C-аллеля нами был произведен сравнительный анализ по интересующим параметрам между группами носительства D+344T+235T-аллелей и комбинацией 1166C + D + 344T+235T-аллели (табл. 8.20), что позволило предположить весьма существенную роль 1166C-аллеля в формировании выраженной дисфункции эндотелия, выражающейся в глубоком нарушении эндотелийзависимой вазодилатации и высокой адгезивности сосудистой стенки.

Результаты представленного исследования свидетельствуют о преимущественном комбинированном носительстве «повреждающих» аллелей в противоположность мононосительству, имевшему место лишь у 4,6% больных. Носительство двух «повреждающих» аллелей наблюдалось у 32,6% больных. С одинаковой частотой встречались двойные комбинации между «повреждающими» аллелями генов ACE, AGT, CYP11B2. Ввиду редкого носительства 1166C-аллеля гена AT1R его двойные комбинации были единичными. Сочетание трех «повреждающих» аллелей имело место у 48,2% больных с преимущественным сочетанием «344T-аллель + 235T-аллель + D-аллель»; у 14,5% больных наблюдалось комбинированное носительство всех «повреждающих» аллелей. С накоплением количества «повреждающих» аллелей прослеживалась тенденция к выраженности ГЛЖ и сосудистых поражений, что наиболее ярко проявлялось при совместном носительстве всех «повреждающих» маркеров.

Результаты исследования ESTIM [15] свидетельствуют о синергическом взаимодействии A1166C-полиморфизма гена AT1R с I/D-полиморфизмом гена ACE, которое проявляется увеличением риска инфаркта миокарда (ИМ) у носителей DD-генотипа в присутствии 1166C-аллеля. Подобная ассоциация была выявлена в исследовании REGRESS. Частота развития ИМ оказалась достоверно большей среди больных с DD-генотипом гена АПФ и у пациентов, имевших одновременно DD-генотип гена ACE и 1166CC-генотип гена AT1R [55]. К сожалению, отсутствие такой комбинации среди обследованных нами больных не позволило судить о синергизме указанных генетических маркеров в отношении процессов сердечно-сосудистого ремоделирования среди больных ЭГ узбекской национальности. В то же время была обозначена несомненная роль носительства 1166C-аллеля в развитии

дисфункции эндотелия и высокой адгезивности сосудистой стенки.

О возможности синергизма комбинированного носительства «повреждающих» аллелей можно предполагать при сочетании D+235T-аллелей, что было наиболее неблагоприятной комбинацией в отношении выраженности ГЛЖ, вазорегуляторной дисфункции эндотелия с возможной приоритетностью 235T-аллеля в данных процессах. Комбинированное носительство D+235T-аллелей также определило наиболее выраженное ремоделирование сонной артерии с утолщением КИМ, с возможной приоритетностью D-аллеля, что ассоциируется с известными результатами исследования ELSA, свидетельствующими о достоверно большей толщине КИМ сонных артерий и большей распространенности атеросклероза сонных артерий у больных АГ с DD-генотипом [8].

Таким образом:

1. Распределение полиморфных маркеров генов ACE, AT1R, CYP11B2 у мужчин узбекской национальности отличается следующими особенностями:

- значительным накоплением ID-генотипа I/D-полиморфного маркера гена ACE при отсутствии различий по частоте I- и D-аллелей у больных ЭГ; существенным преобладанием I-аллеля и генотипа II гена ACE у здоровых;
- значительным накоплением 1166AA-генотипа и 1166A-аллеля полиморфного маркера гена AT1R у больных ЭГ и здоровых, носительством 1166CC-генотипа только у больных;
- преобладанием 344CT-генотипа и 344T-аллеля полиморфного маркера гена CYP11B2 у больных ЭГ; у здоровых лиц также отмечена высокая частота 344CT-генотипа при равномерном распределении 344C и 344T-аллелей гена CYP11B2;
- значительным накоплением 235MT-генотипа полиморфного маркера гена AGT при отсутствии различий по частоте 235M- и 235T-аллелей у больных ЭГ и здоровых.

2. У больных ЭГ в подавляющем большинстве случаев (95,4%) выявлено преимущественно комбинированное носительство «повреждающих» аллелей генов RAAS, сопровождающееся синергетическим влиянием на развитие ГЛЖ и сосудистого ремоделирования; при этом комбинация D+235T-

Параметры системной гемодинамики и маркеры сердечно-сосудистого ремоделирования в зависимости от количества «повреждающих» аллелей генов РААС

	I n=8 (1 аллель)	P (I-II)	II n=56 (2 аллеля)	P (II-III)	III n=83 (3 аллеля)	P (I-III)	P (III-IV)	IV n=25 (4 аллеля)	P (I-IV)	P (II-IV)	F/P
САД мм рт.ст.	153,8±7,4	нд	157,3±12,6	нд	160,5±15,8	нд	нд	160,0±13,2	нд	нд	$\frac{0,977}{0,405}$
ДАД мм рт.ст.	97,5±4,6	нд	100,8±8,6	нд	101,6±8,6	нд	нд	101,7±7,6	нд	нд	$\frac{0,661}{0,577}$
ОТС	47,4±7,7	нд	48,4±6,8	нд	48,4±5,9	нд	нд	48,5±5,8	нд	нд	$\frac{0,068}{0,977}$
ММЛЖ, г	262,4±53,0	нд	313,8±75,9	нд	330,7±95,2	нд	нд	338,6±86,9	нд	нд	$\frac{2,004}{0,115}$
иММЛЖ г/м ²	137,0±26,7	нд	158,7±36,4	нд	166,0±48,4	нд	нд	172,4±37,9	нд	нд	$\frac{1,726}{0,163}$
КДО/ ММЛЖ	0,450±0,08	нд	0,420±0,08	нд	0,416±0,07	нд	нд	0,411±0,08	нд	нд	$\frac{0,586}{0,625}$
Е/А	1,25±0,3	нд	1,18±0,35	нд	1,13±0,34	нд	нд	1,1±0,36	нд	нд	$\frac{0,631}{0,596}$

ВИР, м/сек.	0,111±0,018	нд	0,122±0,03	нд	0,122±0,04	нд	0,125±0,03	нд	нд	$\frac{0,326}{0,806}$
КИМ, мм	0,95±0,187	нд	0,99±0,15	нд	0,98±0,21	нд	0,99±0,15	нд	нд	$\frac{0,133}{0,940}$
ΔD, %	9,36±10,4	нд	3,84±7,05	нд	3,0±8,38	нд	-0,25±10,1	0,028	0,039	$\frac{2,985}{0,032}$
VCAM-1s, нг/мл	-	-	1087,3±718,6	0,049	1027,9±660,1	-	1683,3±884,2	-	0,002	$\frac{8,320}{0,000}$

Примечание: P — достоверность различий между группами II, III, IV в соответствии с критерием Стьюдента, между I и остальными группами по Манна-Уитни; F/P — критерии однофакторного дисперсионного анализа.

Параметры системной гемодинамики и маркеры сердечно-сосудистого ремоделирования в зависимости от особенности комбинаций «повреждающих» аллелей генов РААС

Параметры	344Т+235Т I гр. (n=22)	P (I-II)	D+344Т II гр. (n=13)	P (II-III)	D+235Т III гр. (n=17)	P (I-III)	F/P (I, II, III)	D+235Т+344Т IV гр. (n=64)	F/P (I, II, III, IV)
САД, мм рт.ст.	159,5±13,6	Нд	158,3±15,3	Нд	156,2±10,5	Нд	<u>0,299</u>	159,2±15,3	<u>0,221</u>
ДАД, мм рт.ст.	103,5±9,3	Нд	101,7±8,4	Нд	97,1±5,9	0,019	<u>0,743</u>	101,2±8,8	0,881
ОТС	47,9±4,7	Нд	46,8±6,3	Нд	49,6±8,7	Нд	<u>3,031</u>	48,9±5,6	1,839
ММЛЖ, г	301,4±69,0	Нд	287,2±72,8	0,049	336,4±69,3	Нд	<u>0,058</u>	331,2±88,1	0,144
нММЛЖ, г/м ²	153,7±34,2	Нд	142,8±34,7	0,048	169,1±34,5	Нд	<u>0,684</u>	164,4±42,4	0,677
КДО/ММЛЖ	0,42±0,06	Нд	0,45±0,09	Нд	0,41±0,09	Нд	<u>0,509</u>	0,41±0,07	0,568
КИМ, мм	0,93±0,11	Нд	0,95±0,08	Нд	1,04±0,16	0,017	<u>2,343</u>	0,98±0,22	1,956
ΔD, %	3,98±7,59	Нд	7,56±6,29	0,022	1,85±6,5	Нд	<u>0,107</u>	3,49±7,0	0,125
VCAM-1S, нг/мл	1088,4±791,8	Нд	1240±804,4	Нд	1078,1±658,7	Нд	<u>2,236</u>	1019,7±664,7	1,595
							<u>0,118</u>		0,195
							<u>1,000</u>		1,113
							<u>0,375</u>		0,347
							<u>4,018</u>		1,267
							<u>0,024</u>		0,283
							<u>2,518</u>		0,905
							<u>0,091</u>		0,441
							<u>0,210</u>		0,365
							<u>0,812</u>		0,778

аллели наиболее неблагоприятна в отношении выраженности ГЛЖ, вазорегуляторной дисфункции эндотелия и ассоциируется с наибольшим утолщением КИМ сонной артерии.

3. В развитии ГЛЖ показана преимущественно роль 235Т-аллеля гена АГТ; выраженность вазорегуляторной дисфункция эндотелия ассоциируется с носительством как 235Т-аллеля гена АГТ, так и 1166С-аллеля гена АТ1R, в последнем случае усугубляясь значительной адгезивностью сосудистого эндотелия; прогрессирование атеросклеротического поражения сонных артерий в большей степени ассоциируется с носительством D-аллеля гена ACE.

Таблица 8.20

Параметры системной гемодинамики и маркеры сердечно-сосудистого ремоделирования с учетом носительства и отсутствия 1166С-аллеля гена АТ1R

Параметры	D+235Т+344Т (n=64)	P	D+235Т+344Т+1166С (n=25)
САД, мм рт.ст.	159,2±15,3	Нд	160,0±13,2
ДАД, мм рт.ст.	101,2±8,8	Нд	101,7±7,6
ОТС	48,9±5,6	Нд	48,5±5,8
ММЛЖ, г	331,2±88,1	Нд	338,6±86,9
иММЛЖ, г/м ²	164,4±42,4	Нд	172,4±37,9
КИМ, мм	0,99±0,22	Нд	0,99±0,15
ΔD, %	3,49±7,0	0,05	-0,25±10,1
VCAM-1S, нг/мл	1019,7±664,7	0,000	1683,3±884,2

Примечание: P – достоверность различий между группами.

Литература:

1. Асадуллина Г.В., Туктарова И.А., Мустафина О.Е., Хуснутдинова Э.К. Связь полиморфного маркера -344Т/С гена альдостерон-синтетазы с эссенциальной гипертензией. Молекулярная биология. 2002; 36(5): 805–806.
2. Балахонова Т.В., Погорелова О.А., Алиджанова Х.Г. и др. Неинвазивное определение функции эндотелия у

больных гипертонической болезнью в сочетании с гиперхолестеринемией. Терапевт. арх. 1998; 4: 15–19.

3. Елисеева М.Р., Абдуллаева Г.Ж., Срожидинова Н.З. и соавт. Молекулярно-генетические аспекты ремоделирования сердечно-сосудистой системы и эффективности фармакотерапии при эссенциальной гипертонии. Кардиология СНГ. 2006; 1: 27–36.

4. Затейщиков А.А., Затейщикова Д.А. Эндотелиальная регуляция сосудистого тонуса: методы исследования и клиническое значение. Кардиология. 1998; 9: 68–80.

5. Затейщиков Д.А., Минушкина Л.О., Кудряшова Ю.В., Чистяков Д.А. и др. Полиморфизм генов NO-синтетазы и рецептора ангиотензина II 1-го типа и эндотелиальный гемостаз у больных ишемической болезнью сердца. Кардиология. 2000; 11: 28–32.

6. Карпов Р.С., Пузырев К.В., Павлюкова Е.Н., Степанов В.А. Молекулярно-генетический анализ гипертрофии миокарда левого желудочка. Кардиология. 2001; 6: 25–30.

7. Курбанов Р.Д., Елисеева М.Р., Турсунов Р.Р. Гуморальные маркеры дисфункции эндотелия при эссенциальной гипертонии. Кардиология. 2003; 7: 61–64.

8. Минушкина Л.О., Затейщиков Д.А., Сидоренко Б.А. Генетические аспекты регуляции эндотелиальной функции при артериальной гипертонии. Кардиология. 2000; 3: 68–74.

9. Полупанов А.Г., Халматов А.Н., Халмырзаев Б.Б. и соавт. Взаимосвязь между I/D-полиморфизмом гена ангиотензинпревращающего фермента и возможностью развития ишемического инсульта у больных эссенциальной гипертонией в кыргызской популяции. Кардиология СНГ. 2003; 1(1): 41–50.

10. Срожидинова Н.З., Курбанова Д.Р., Бекбулатова Р.Ш., Каримова Б.Ш. Распространенность A1166C-полиморфизма гена рецепторов I типа ангиотензина II и его связь с процессами ремоделирования левого желудочка и дисфункцией эндотелия у больных эссенциальной гипертонией узбекской национальности. Журнал клинической и теоретической медицины. 2004; 3: стр. 24–30.

11. Срожидинова Н.З., Турсунова Н.Б., Жмырко Е.В., Елисеева М.Р. «Вклад M235T-полиморфизма гена ангиотензиногена в развитие эссенциальной гипертонии и поражение органов мишеней». Журнал теоретической и клинической медицины. 2007; 4: 75–81.

12. Хамидуллаева Г.А., Елисеева М.Р., Срожидинова Н.З., Абдуллаева Г.Ж. Особенности распределения полиморфных маркеров генов ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, связь с гипертрофией левого желудочка у больных эссенциальной гипертонией узбекской национальности. Кардиология. 2007; 4: 54–58.

13. Ческидова Н.Б., Полупанов А.Г., Иманов Б.Ж., Джумагулова А.С. Взаимосвязь Gln27Glu-полиморфизма гена β_2 -адренорецепторов с клинико-функциональными особенностями эссенциальной гипертензии. Кардиология СНГ. 2004; 2: 182–187.
14. Bengtsson K., Melander M.O., Melander O. β_2 -adrenergic receptor gene variation in subjects with type 2 diabetes. Hypertension 2001; 37: 1303–1308.
15. Brand E., Chatelain N., Mulatero P. et al. Structural Analysis and Evaluation of the Aldosterone Synthase Gene in Hypertension. Hypertension 1998; 32: 198–204.
16. Britten M.B., Schachinger V., Dimmeler S. et al. eNOS-polymorphism is associated with coronary endothelial dysfunction. Eur. Heart J. 1999; 20: Abstract 907. P.144.
17. Brull D., Dhamrait S., Myerson S. Bradykinin B2BKR receptor and left-ventricular growth response. Lancet 2001; 358: 1155–1156.
18. Davies E., Holloway C.D., Ingram M.C., Inglis G.C., Friel E.C. et al. Aldosterone excretion rate and blood pressure in essential hypertension are related to polymorphic differences in the aldosterone synthase gene CYP11B2. Hypertension. 1999; 33: 703–707.
19. Fernandez-Llama P., Poch E., Oriola J. et al. Angiotensinogen gene M235T and T174M polymorphisms in essential hypertension: relation with target organ damage. Am J Hypertens. 1998; 11(4 Pt 1): 439–44.
20. Gainer J.V., Brown N.J., Bachvarova M. Altered frequency of a promoter of the kinin B2receptor gene in hypertensive African-Americans. Am J Hypertens. 2000; 13: 1268–1273.
21. Gharavi A.G., Lipkowitz M.S., Diamond J.A. et al. Deletion polymorphism of the ACE gene is independently associated with left ventricular mass and geometric remodeling in systemic hypertension. Am J Cardiol. 1996; 77: 1315–1319.
22. Hegele R.A., Harris S.B., Hanley A.J.G. G-protein subunit gene variant and blood pressure variation in Canadian. Hypertension. 1998; 32: 688–692.
23. Hellstrom L., Large V., Reynisdottir S. et al. The different effects of a Gln27Glu-adrenoreceptor gene polymorphism on obesity in males and females. J Intern Med. 1999; 245: 253–259.
24. Ishanov A., Okamoto H., Yoneya K. et al. Angiotensinogen gene polymorphism in Japanese patients with hypertrophic cardiomyopathy. Am Heart J. 1997; 133(2): 184–9.
25. Iwai N., Ohmichi N., Nakamura Y. et al. DD genotype of the angiotensin-converting enzyme gene is a risk factor for left ventricular hypertrophy. Circulation. 1994; 90: 2622–2628.
26. Iwai N., Shimoike H., Ohmichi N. et al. Angiotensinogen gene and blood pressure in the Japanese population. Hypertension. 1995; 25(4 Pt 2): 688–93.
27. Karjalainen J., Kujala U.M., Stolt A. et al.

- Angiotensinogen gene M235T polymorphism predicts left ventricular hypertrophy in endurance athletes. *J Am Coll Cardiol.* 1999 ; 34(2): 494–9.
28. Katsuya T., Koike G., Yee T.W. et al. Association of angiotensinogen gene T235 variant with increased risk of coronary heart disease. *Lancet.* 1995; 345: 1600–1603.
29. Kikuya M., Sugimoto K., Katsuya T., Suzuki M., Sato T., Funahashi J. et al. A/C1166 gene polymorphism of the angiotensin II type 1 receptor (AT1) and ambulatory blood pressure: the Ohasama Study. *Hypertens. Res.* 2003; 26(2): 141–145.
30. Kimura M., Yokota M., Fujimura T. et al. Association of a deletion polymorphism of the angiotensin-converting enzyme gene with left ventricular hypertrophy in Japanese women with essential hypertension; multicenter study of 1,919 subjects. *Cardiology.* 1997; 88: 309–314.
31. Komiyama I., Yamada T., Takara M. et al. Lys(173)Arg and –344T/C variants of CYP11B2 in Japanese patients with low-renin hypertension. *Hypertension.* 2000; 5(3): 699–703.
32. Lesage S., Velho G., Vionnet N. et al. Genetic studies of the renin-angiotensin system in arterial hypertension associated with non-insulin-dependent diabetes mellitus. *J. Hypertens.* 1997; 15: 601–606.
33. Liggett S. Molecular and genetic basis of β_2 -adrenergic receptor function. *J Allergy and Clin Immunology* 1999; 104: 42–46.
34. Martinez E., Puras A., Escribano J. et al. Threonines at position 174 and 235 of the angiotensinogen polypeptide chain are related to familial history of hypertension in a Spanish-Mediterranean population. *Br J Biomed Sci.* 2002; 59(2): 95–100.
35. Mori Y., Kim-Motoyama H., Ito Y. et al. The Gln27Glu β_2 -adrenergic receptor variant is associated with obesity due to subcutaneous fat accumulation in Japanese men. *Biochem Biophys Res Commun* 1999; 258: 138–140.
36. Nadau T.S., Soubrier F. Molecular biology and genetics of NO synthase C.R. Seances. Soc Biol. — 1995. — V. 189. — P.1025–1038.
37. Nakayama M., Soma M., Takahashi Y. et al. Association analysis of CA repeat polymorphism of endothelial nitric oxide synthase gene with essential hypertension. *Clin. Genet.* 1997; 51: 26–30.
38. Osterop A.P., Kofflard M.J., Sandkuijil L.A. et al. AT1 receptor A/C1166 polymorphism contributes to cardiac hypertrophy in subjects with hypertrophic cardiomyopathy. *Hypertension.* 1998; 32: 825–830.
39. Perticone F., Ceravolo R., Cosco C. et al. Deletion polymorphism of angiotensin-converting enzyme gene and left ventricular hypertrophy in southern Italian patients. *J. Am. Coll. Cardiol.* 1999; 29: 365–369.
40. Pontermoli M., Sofia A., Tirotta A. et al. The deletion polymorphism of the angiotensin-converting enzyme gene is associated with target organ damage in essential hypertension. *J Am. Soc Nephrol.* 1996; 7: 2550–2558.

41. Pontremoli R., Ravera M., Viazzi F. et al. Genetic polymorphism of the renin-angiotensin system and organ damage in essential hypertension. *Kidney Int.* 2000; 57(2): 561–9.
42. Roskopf D., Fromter E., Siffert W. Hypertensive sodium proton exchanger phenotype persists in immortalised lymphoblasts from essential hypertensive patients. *J Clin Invest.* 1993; 92: 2553–2559.
43. Rotimi C., Puras A., Cooper R. et al. Polymorphisms of renin—angiotensin genes among Nigerians, Jamaicans, and African Americans. *Hypertension.* 1996; 27(3 Pt 2): 558–63.
44. Sarzani R, Salvi F, Dessi-Fulgheri P, Catalini R, Mazzara D, Cola G. et al. Aldosterone synthase alleles and cardiovascular phenotype in young adults. *J. Hum. Hypertens.* 2003; 17(12): 859–864.
45. Schunkert H., Hengstenberg C., Holmer S.R., Broeckel U., Luchner A., Muscholl M.W. et al. Lack of association between a polymorphism of the aldosterone synthase gene and left ventricular structure. *Circulation.* 1999; 99: 2255–2260.
46. Schunkert H., Yense H.W., Doring A. Association between a polymorphism in the G-protein β_3 -subunit gene and lower renin and elevated diastolic blood pressure levels. *Hypertension.* 1998; 32: 510–513.
47. Siffer W., Roskopf D., Siffert G., Association of a human G-protein β_3 -subunit variant with hypertension. *Nat Genet* 1998; 18: 45–48.
48. Staessen J., Fagart R., Thijs L. A consensus view on the technique of ambulatory blood pressure monitoring. *Hypertension.* 1995; 26: 912–918.
49. Staessen J.A., Wang J.G., Brand E., Barlassina C. et al. Effects of three candidate genes on prevalence and incidence of hypertension in a Caucasian population. *J. Hypertens.* 2001; 19(10): 19–21.
50. Stella P., Bigatti G., Tizzoni L., Barlassina C., Lanzani C., Bianchi G., Cusi D. Association between aldosterone synthase (CYP11B2) polymorphism and left ventricular mass in human essential hypertension. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2004; 43(2): 265–270.
51. Takami S., Katsuya T., Rakugi H. Angiotensin II type 1 receptor gene polymorphism is associated with increased of left ventricular mass but not with hypertension. *Am. J. Hypertens.* 1998; 11(Pt 1): 316–321.
52. Tamaki S., Iwai N., Tsujita Y., Kinoshita M. Genetic polymorphism of CYP11B2 gene and hypertension in Japanese. *Hypertension.* 1999; 33(part 2): 266–270.
53. Tomaszewski M., Brain NJR, Charchar, Lacka B., Wang WYS. Et all. Essential hypertension and β_2 -adrenergic receptor gene. Linkage and association analysis. *Hypertension* 2002; 40: 286–291.
54. Ueno H., Takata M., Yasumoto K. et al. Angiotensin-converting enzyme gene polymorphism and geometric patterns of hypertensive left ventricular hypertrophy. *Jpn Heart J.* 1999; 40: 589–598.
55. Van Geel P.P., Pinto Y.M., Voors A.A. et al.

Angiotensin II type 1 receptor A1166C gene polymorphism is associated with an increased response to angiotensin II in human arteries. *Hypertension* 2000; 35: 717-721.

56. Xiang K., Zheng T., Sun D., Li J. The relationship between angiotensin II type 1 receptor gene and coronary heart disease hypertension and diabetes mellitus in Chinese. *Chung Hua I Hsueh I Chuan Hsueh Tsa Chin.* 1998; 15: 19-12.

57. Yamakawa-Kobayashi K., Arinami T., Hama-guchi H. Absence of association of angiotensinogen gene T235 allele with increased risk of coronary heart disease in Japanese. *Lancet.* 1995; 346: 515.

58. Zee R.Y.L., Cook N.R., Reynolds R. et al. Haplotype analysis of adrenergic receptor gene and risk of myocardial infarction in humans. *Genetics* 2005; 169: 1583-1587.

Глава 9. Фармакогенетические аспекты эссенциальной гипертензии

«Доктора — это те, кто прописывают лекарства, о которых мало знают, чтобы лечить болезни, о которых они знают еще меньше, у людей, о которых они не знают вообще ничего».

Вольтер (1694–1778)

Хорошо известно, что пациенты по-разному реагируют на введение одного и того же лекарственного вещества [109]. Эффективность действия лекарственного вещества зависит от многих изменяющихся параметров, таких, как возраст, функциональное состояние органов, сопутствующая терапия, химическая природа лекарств, их взаимодействие между собой. Вклад генетических факторов в варибельность реакции составляет от 20 до 95% [53]. На сегодняшний день существует множество примеров, показывающих, что различия ответа на лекарственную терапию обусловлены вариантами нуклеотидной последовательности генов, кодирующих ферменты метаболизма лекарств, молекулы — переносчики лекарств и рецепторы, взаимодействующие с лекарствами [23, 24, 79]. В отличие от других факторов наследственная детерминированность ответа остается постоянной на протяжении всей жизни индивида.

Клинические наблюдения различий лекарственного воздействия впервые опубликованы в 1950-х годах [12, 21, 39, 51]. Они дали толчок к развитию фармакогенетики, а позднее фармакогеномики. Термин «фармакогенетика» впервые был введен Friedrich Vogel в 1959 г. Фармакогенетика изучает общие особенности генетической детерминированности действия лекарств, а фармакогеномика объясняет индивидуальные различия эффекта лекарственного лечения [88, 109].

В геноме человека идентифицировано более 1,4 миллионов однонуклеотидных полиморфизмов [94], из них более 60 000 находятся в кодирующих последовательностях генов. Некоторые ассоциированы с необычным метаболизмом лекарственных препаратов и используются как диагностические маркеры реакции организма на введение лекарственного вещества [23, 24, 79, 114]. В большинстве случаев лекарственное воздействие определяется взаимодействием нескольких генных продуктов, которые влияют на фармакокинетику и фармакодинамику лекарства. Следовательно, больные по усвоению данного

лекарства могут быть классифицированы на чрезмерно быстрых, средних и плохих метаболитаторов (*extensive, intermediate, poor metabolizer*) [72]. У чрезмерно быстрых метаболитаторов лекарство метаболизируется очень быстро и выводится, не успевая оказывать терапевтический эффект. А у медленных метаболитаторов препарат выводится медленно, тем самым увеличивается риск развития токсичности. Большой интерес представляют полиморфизмы генов, кодирующие ферменты: глюкоза-6-фосфат дегидрогеназа, N-ацетилтрансфераза и семейства изоферментов цитохром Р-450 (СYP), так как именно они участвуют в метаболизме большинства лекарственных средств [32, 43, 57]. Лица с абберрантными генами этих ферментов могут иметь низкую эффективность или высокую токсичность в ответ на прием определенного препарата из-за различного уровня активности фермента, связанного с вариациями генотипов. Частота вариантов генотипов ферментов, участвующих в метаболизме лекарств, различная среди этнических групп [20].

Сейчас имеется более чем сто препаратов, способных бороться с эпидемией АГ, и разработано множество рекомендаций. Однако окончательный выбор терапии остается эмпирическим. Снижение АД до целевых уровней достигается только у 1/4 части больных, получающих гипотензивную терапию. Это частично может объясняться гетерогенностью ответа к гипотензивной терапии и спектром нежелательных побочных эффектов, которые способствуют снижению приверженности больных к терапии. Разновидности ответа на гипотензивную терапию определяют большой интерес к фармакогенетическим исследованиям, широко изучающим классы применяемых гипотензивных препаратов: диуретики, ингибиторы АПФ, БАР и антагонисты кальция.

9.1. Фармакогенетика диуретиков

Задержка натрия в организме остается краеугольным камнем в патогенезе и лечении артериальной гипертензии, а тиазидовые диуретики остаются препаратами выбора в лечении основной массы пациентов с гипертензией [14]. Тем не менее, не все гипертоники натрийчувствительны и ответы на задержку натрия и диуретиков варьируются [78,71]. Взаимосвязь между содержанием натрия и АД опосредуется взаимодействием ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, симпатической

нервной системы и работы почечных канальцев. Генетические полиморфизмы этих механизмов могут помочь открыть ключ к сольчувствительному фенотипу.

Недавний обзор исследований Бикса и его коллег содержит новые данные о генетических полиморфизмах и натрий-чувствительности [8].

К генетическим полиморфизмам, которые влияют на содержание белков, связанных с транспортом натрия через почечные канальцы, относятся: Gly460Tgr-полиморфизм гена α -аддуцина, C825T-полиморфизм гена β_3 -субъединицы G-белка и C649G-полиморфизм гена эпителиального натриевого канальца C; RAAC – I/D-полиморфизм гена ACE, M235T, G-6A-полиморфизм гена ангиотензиногена, A1166C-полиморфизм гена рецепторов ангиотензина II 1-го типа и C-344T-полиморфизм гена альдостерон-синтазы; C534A-полиморфизм стероидного гормона 11β -гидроксистероид дегидрогеназы. Среди этих полиморфизмов наибольшее влияние на связь эффективности терапии диуретиками и натриевой чувствительности имеет полиморфизм гена α -аддуцина.

Ген α -аддуцина кодирует гетеродимерический протеин, который изменяет клеточный сигнал трансдукции через взаимодействие с актиновым клеточным каркасом.

На моделях крыс было показано, что мутации в аддуцине усиливают транспорт и скорость ионов натрия, у людей с Gly460Tgr-полиморфизмом мутация ассоциируется с усилением реабсорбции натрия в почечных канальцах [76]. Cusi et al. первыми идентифицировали Gly460Tgr-полиморфизм и продемонстрировали усиление ответа на снижение натрия в сыворотке и терапию диуретиками у гипертензивных пациентов, носителей 460Tgr-аллеля [16].

Последующие исследования обнаружили усиление прессорного ответа на солевую нагрузку среди пациентов с гипертонией, носителей 460Tgr-аллеля гена α -аддуцина в сравнении с индивидуумами-гомозиготами по 460Gly-аллелю [7]. В двух дополнительных исследованиях той же научной группы больший антигипертензивный ответ на гидрохлортиазид был отмечен среди носителей 460Tgr-аллеля гена α -аддуцина [99, 31]. В исследовании Гранта и других было выявлено, что у пациентов с гипертонией — гомозигот по 460Tgr-аллелю выявлено значительно большее снижение систолического АД (САД), чем у индивидуумов-гетерозигот или гомозигот по Gly460-аллелю (снижение САД: -25 ± 4 против -12 ± 2 против

-14±1 мм рт. ст. при $p < 0,05$). К тому же многие пациенты, носители Ttr/Ttr-генотипа, были классифицированы как носители «низкоренинового» фенотипа (66,7%) в сравнении с остальными пациентами (23,8%) [33], о чем впоследствии были сформулированы выводы [112]. Исследования групп, которые первыми описали α -аддуцин, были проспективными и хорошо спланированы, однако некоторые исследования в других популяциях показали недостаточные результаты для подтверждения той же взаимосвязи полиморфизма гена α -аддуцина с натриевой чувствительностью [13, 15] или явились ответом на терапию диуретиками [105], которые вызывают чрезмерный интерес для обобщения этих выводов.

Остальные полиморфизмы генов, описанные Weeks и коллегами: альдостерон-синтазы (CYP11B2-344C/T) и рецепторов ангиотензина II 1-го типа (AT1R и A1166C) — не связаны с натриевой чувствительностью [9, 90, 87]. Результаты исследований, проведенных в отношении эффективности диуретиков с учетом полиморфизма гена ангиотензиногена (M235T; G-6A) [90, 48, 42, 96, 41, 29], полиморфизма гена β_3 -субъединицы G-протеина [87, 89, 95, 70, 6, 48, 42, 96, 41, 29, 97, 106]; полиморфизма гена альдостерон-синтазы [90, 87] и полиморфизма гена 11 β -гидроксистероид дегидрогеназы 2-го типа (11 β HSD₂; G534A), носят разноречивый характер [90, 70, 6]. Выводы, полученные при изучении I/D-полиморфизма гена ACE, также разноречивы [7, 99, 90, 87, 48, 29, 59, 38, 18, 98], хотя два клинических исследования показали, что гипотензивная эффективность диуретиков зависит от полиморфизма гена АПФ [99, 98]. Schwartz et al. обнаружили значительную связь с полиморфизмом гена АПФ, а именно был отмечен лучший антигипертензивный ответ на гидрохлортиазид у женщин с II генотипом и у мужчин с DD-генотипом [98]. Некоторые современные исследования установили положительную связь между эффективностью гидрохлортиазида и Glu298Asp-полиморфизмом гена NO-синтазы, но проведенный позднее анализ показал, что этот полиморфизм имеет связь только у 1% гетерозигот после влияния фактора возраста, принадлежности к полу, расовой принадлежности и окружности талии [105].

Таким образом, мы имеем недостаточную связь с идентифицированными генетическими маркерами с натрийчувствительной гипертензией. Лишь полиморфизм гена АПФ может повлиять на антигипертензивный ответ диуретиков, но не на натрийчувствительность. Ни один из других полиморфизмов

системы РААС не показал особой связи с эффективностью диуретиков, в этом направлении лишь полиморфизм гена α -аддуцина в перспективе подает надежды.

9.2. Фармакогенетика ингибиторов АПФ

На сегодняшний день в достаточно широком объеме проводятся исследования по фармакогенетике. Так, в некоторых исследованиях найдена связь гипотензивного эффекта, кардио- и эндотелийпротективного эффекта в ответ на антигипертензивную терапию с полиморфизмом генов-кандидатов ЭГ.

В наших исследованиях также выявлены особенности клинической эффективности антигипертензивной терапии с учетом исследуемых генетических полиморфизмов.

Если говорить о попытках найти связь между аллелем D гена ACE и антигипертензивным эффектом ингибиторов АПФ, то большинство исследователей в этом плане получили отрицательный результат как при коротких курсах терапии, так и при длительном применении [1–4]. В то же время ряд других эффектов блокады РААС, по-видимому, может зависеть от полиморфизма данного гена, в частности, такие эффекты, как воздействие на ГЛЖ [4–6], ДФ ЛЖ, протеинурию.

Оценивая динамику АД и уровень протеинурии у больных с гломерулонефритом, исследователи [7] не отметили существенного их снижения при носительстве DD-генотипа даже при использовании высоких доз эналаприла.

Однако эти показатели значительно снижались у пациентов в подгруппах с ID- и II-генотипами гена ACE после 10-недельной и 6-месячной терапии эналаприлом [7]. Скорее всего, это связано с тем, что влияние ингибиторов АПФ на плазменный уровень самого фермента действительно зависит от наличия у больного аллеля D [8].

Зависимость органопротективных эффектов ингибиторов АПФ от I/D-полиморфизма гена ACE прослеживалась в исследованиях [4–6].

Нами была изучена эффективность ингибитора АПФ эналаприла (Берлиприл, «Берлин-Хеми», Германия) в зависимости от I/D-полиморфизма гена ACE и от +9/-9 полиморфного маркера гена B₂VKR у больных ЭГ.

Результаты проведенных нами исследований также свидетельствовали о высокой гипотензивной эффективности

12-недельной монотерапии эналаприлом независимо от I/D-полиморфизма гена ACE (табл. 9.1). Однако целевые уровни САД в большей степени достигались у носителей I-аллеля. Так, у больных с II-, ID-, DD-генотипами эти показатели составили 84,6% : 72,4% : 37,5% соответственно ($p < 0,05$).

При анализе динамики маркеров ГЛЖ и ДД ЛЖ на фоне 12-недельной терапии нами выявлены преимущества эналаприла у носителей II-генотипа гена ACE (табл. 9.2–9.3). В частности, отмечена существенная регрессия ММЛЖ, обусловленная уменьшением толщины МЖП и ЗСЛЖ, при этом ИММЛЖ снизился на $8,3 \pm 4\%$ по сравнению с $4,6 \pm 3\%$ в группе DD-гомозигот ($p < 0,01$). Регрессия ММЛЖ у II-гомозигот сопровождалась уменьшением степени концентрического характера ГЛЖ, в частности нарастанием индекса КДО/ММЛЖ от $0,42 \pm 0,06$ мл/г до $0,45 \pm 0,06$ мл/г ($p < 0,02$), чего не наблюдалось у DD-гомозигот. Положительная динамика ММЛЖ при II-генотипе была обусловлена позитивными изменениями со стороны диастолической дисфункции ЛЖ. Так, ФИР, имевшая удлинение до $0,14 \pm 0,04$ сек. до лечения, полностью нормализовалась, составив $0,11 \pm 0,02$ сек. к концу обследования, что сопровождалось нормализацией диастолического наполнения ЛЖ.

Носительство I-аллеля гена ACE определило выраженность эндотелийпротекции при терапии эналаприлом. Только у больных с II-генотипом удалось достичь полной нормализации средних значений ЭЗВД, что ассоциировалось с выраженной положительной динамикой КИМ.

Анализ динамики гуморальных маркеров ДЭ свидетельствовал о достоверном снижении альдостерона у больных с ID-генотипом гена ACE, полной нормализации МАУ у больных с I-аллелем.

К сожалению, в доступной литературе данные по фармакогенетике ингибиторов АПФ с учетом полиморфизма гена рецепторов брадикинина 2-го типа (B_2VKR) весьма скудные и ограничиваются единичными сообщениями. В этой связи изучение клинической эффективности антигипертензивных препаратов с учетом полиморфизма гена B_2VKR весьма актуально.

В исследовании SILVHIA (Swedish Irbesartan Left Ventricular Hypertrophy Investigation), где изучалась ассоциация +9/-9-полиморфизма гена B_2VKR с изменением массы миокарда левого желудочка в ответ на антигипертензивную терапию антаго-

нистом рецепторов ангиотензиногена 1-го типа — ирбесартаном и бета-блокатором атенололом, было показано, что полиморфизма гена B_2VKR влияет на регрессию ММЛЖ на фоне антигипертензивной терапии. У пациентов с $+9/+9$ -генотипом гена B_2VKR была отмечена более низкая регрессия ГЛЖ на фоне проводимой терапии, чем у пациентов с $+9/-9$ - и $-9/-9$ -генотипами. Так, ИММЛЖ снизился на $10,0 \pm 4,6$ г/м² против $21,6 \pm 2,2$ г/м² при $p=0,03$ [9]. Результаты исследования SILVANIA созвучны с результатами шведского исследования: у пациентов с $-9/-9$ -генотипом была отмечена более высокая регрессия ГЛЖ, чем у носителей $+9$ -аллеля.

В исследованиях показано, что кинины, а также ингибиторы АПФ, которые их активизируют, могут оказывать превентивное влияние на тромбоз коронарных артерий. Исходя из того, что брадикинин из множества медиаторов является самым мощным медиатором, вызывающим синтез и высвобождение NO, эффективность терапии ингибиторами АПФ может зависеть от того или иного полиморфизма гена B_2R ($+9/-9$) брадикинина. У белых американцев, носителей $+9/+9$ -генотипа, в отличие от носителей $+9/-9$ - и $-9/-9$ -генотипов в ответ на терапию эналаприлом значительно снижается ЭЗВД и повышается сосудистая сопротивляемость [10]. При этом отмечалась тенденция к снижению брадикинина у носителей $+9/+9$ -генотипа, причем анализ проводился отдельно по полу. Было показано, что полиморфизм гена B_2VKR ассоциируется с высвобождением брадикинина под влиянием ингибиторов АПФ у мужчин, но не у женщин. Таким образом, полиморфизм гена B_2VKR опосредует вазодилатацию под влиянием ингибиторов АПФ.

В наше исследование было включено 56 больных I–II ст. ЭГ (ВОЗ, МОАГ, 1999) в среднем возрасте $49,5 \pm 8,8$ лет, среднесуточная доза эналаприла составила $12,1 \pm 6,99$ мг, длительность терапии — 12 недель. Больные в зависимости от носительства того или иного генотипа были разделены на 3 группы: 1-я группа $+9/+9$ -гомозиготы ($n=6$), 2-я группа $+9/-9$ -гетерозиготы ($n=29$), 3-я группа $-9/-9$ -гомозиготы ($n=21$). Группы больных достоверно не отличались по исходным цифрам АД, показателям ГЛЖ и вазорегуляторной ДЭ. На фоне терапии эналаприлом отмечено достоверное снижение САД и ДАД во всех исследуемых группах, при этом степень снижения САД в группе больных $+9/+9$ -гомозигот оказалась достоверно ниже по сравнению с гетерозиготами (табл. 9.4). При оценке

достижения целевых уровней САД и ДАД в группах +9/-9-гетерозигот и -9/-9-гомозигот отмечено достижение целевых значений САД и ДАД в 66% случаев, тогда как в группе +9/+9-гомозигот этот показатель достиг 33%.

Появление сухого кашля как реакция на прием ингибиторов АПФ является общеизвестным побочным эффектом этой группы препаратов. В исследованиях показано, что кашель при приеме ингибиторов АПФ является генетически детерминированным. Некоторые полиморфизмы гена рецепторов человеческого брадикинина могут быть вовлечены в развитие сухого кашля, провоцируемого ингибиторами АПФ. Так, при изучении 58Т/С-полиморфизма гена V_2 ВКР у японцев было выявлено, что среди пациентов, у которых развился сухой кашель на ингибиторы АПФ, значительно преобладали ТТ-генотип и Т-аллель [11]. В патогенезе кашля лежит активация ингибиторами АПФ кининовой системы, в частности предотвращение деградации брадикинина и его накопление. В группе больных, пролеченных эналаприлом, в 6-ти случаях отмечалось появление сухого кашля, при этом больным уменьшалась доза препарата или они переводились на прием другого антигипертензивного препарата. Для изучения генетической детерминированности сухого кашля больные были генотипированы на +9/-9-полиморфный маркер гена V_2 ВКР. Как показали результаты генотипирования, у больных с сухим кашлем на прием ингибитора АПФ эналаприла отмечалось достоверное накопление +9-аллеля гена V_2 В брадикинина по сравнению с больными без кашля.

Таким образом, результаты нашего исследования показали генетическую детерминированность сухого кашля в ответ на лечение ингибитором АПФ эналаприлом, ассоциирующуюся с носительством +9/+9-генотипа гена V_2 ВКР. Показана генетическая детерминированность гипотензивного ответа на прием ингибитора АПФ эналаприла в связи с носительством +9/-9-полиморфного маркера гена V_2 ВКР, в частности, отмечена лимитирующая эффективность по достижению целевых значений АД у больных ЭГ с +9/+9-гомозиготным генотипом данного полиморфизма.

Гипотензивная эффективность эналаприла у больных ЭГ с учетом VD-полиморфизма гена ACE

Показатели	В целом n=58	DD n=16 (I)	P (I-II)	ID n=29 (II)	P (II-III)	II n=13 (III)	P (I-III)
САД (мм рт.ст.)	$\frac{158,7 \pm 10,6}{129,7 \pm 10,6^*}$	$\frac{157,5 \pm 11,3}{135 \pm 9,7^*}$	$\frac{>0,05}{<0,05}$	$\frac{159,1 \pm 10,0}{128,4 \pm 9,9^*}$	$\frac{>0,05}{>0,05}$	$\frac{159,2 \pm 11,9}{125,8 \pm 11,5^*}$	$\frac{>0,05}{<0,05}$
ДАД (мм рт.ст.)	$\frac{101,6 \pm 8,3}{82,3 \pm 6,6^*}$	$\frac{101,9 \pm 7,5}{85,6 \pm 7,3^*}$	$\frac{>0,05}{<0,05}$	$\frac{101,0 \pm 8,2}{81,6 \pm 5,5^*}$	$\frac{>0,05}{>0,05}$	$\frac{102,3 \pm 10,1}{80 \pm 6,8^*}$	$\frac{>0,05}{<0,05}$
АД ср.(мм рт.ст.)	$\frac{120,7 \pm 10,6}{98,1 \pm 7,5^*}$	$\frac{120 \pm 8,1}{102,0 \pm 7,5^*}$	$\frac{>0,05}{<0,05}$	$\frac{121,2 \pm 9,8}{97,2 \pm 6,5^*}$	$\frac{>0,05}{>0,05}$	$\frac{121,3 \pm 10,5}{95,2 \pm 8^*}$	$\frac{>0,05}{<0,05}$
Достижение положительного гипотензивного эффекта	52 (89,7%)	12 (75%)	нд	28 (96,6%)	нд	12 (92,3%)	нд

Примечание: В числителе представлены результаты до лечения, в знаменателе – после лечения;

* — $p < 0,001$ — достоверность различий до и после лечения внутри групп.

Влияние эналаприла на параметры гемодинамики у больных ЭГ
с учетом I/D-полиморфизма гена ACE

Параметры	В целом по группе n=58	DD n=16	ID n=29	II n=13 ^o
ТМЖП (см)	<u>1,22±0,16</u> 1,2±0,16*	<u>1,26±0,16</u> 1,26±0,16	<u>1,2±0,18</u> 1,19±0,18**	<u>1,2±0,1</u> 1,15±0,085**
ТЗСЛЖ (см)	<u>1,28±0,16</u> 1,25±0,16***	<u>1,32±0,16</u> 1,29±0,16***	<u>1,28±0,17</u> 1,25±0,17***	<u>1,24±0,15</u> 1,19±1,49**
ОТС	<u>0,49±0,06</u> 0,48±0,06	<u>0,5±1,01</u> 0,5±0,9	<u>0,48±0,06</u> 0,48±0,06	<u>0,49±0,7</u> 0,47±0,05*
КДО/ММЛЖ (мл/г)	<u>0,42±0,07</u> 0,43±0,08**	<u>0,39±0,24</u> 0,39±0,27	<u>0,43±0,08</u> 0,43±0,09	<u>0,42±0,06</u> 0,45±0,06**
ФВ (%)	<u>67,8±8,09</u> 70,6±7,2**	<u>68,3±8,1</u> 70,1±6,6	<u>67,5±7,5</u> 70,6±7,4*	<u>67,8±9,9</u> 71,4±7,7*
ЧСС уд/мин.	<u>70,5±7,1</u> 71,6±6,8	<u>67,8±6,5</u> 71,6±4,5	<u>72,9±6,5</u> 73,2±4,8	<u>68,4±7,6</u> 68±10,9
ФИР (сек.)	<u>0,13±0,03</u> 0,13±0,1	<u>0,1±0,04</u> 0,11±0,02	<u>0,12±0,03</u> 0,15±0,15	<u>0,14±0,04</u> 0,11±0,02**
ФИН (сек.)	<u>0,1±0,03</u> 0,1±0,11	<u>0,1±0,04</u> 0,09±0,02	<u>0,09±0,03</u> 0,12±0,16	<u>0,1±0,03</u> 0,08±0,02
РЕ/РА (по группам)	<u>1,14±0,3</u> 1,16±0,3	<u>1,2±0,35</u> 1,2±0,2	<u>1,14±0,37</u> 1,15±0,3	<u>1,09±0,3</u> 1,12±0,23
Подгруппы с РЕ/РА < 1,0 ^o	<u>0,86±0,11</u> 1,05±0,2***	<u>0,9±0,09</u> 1,15±0,2	<u>0,83±0,13</u> 0,98±0,16*	<u>0,87±0,1</u> 1,08±0,2*
ММЛЖ (г)	<u>315±76,7</u> 298±74,8***	<u>337,2±76,6</u> 321,8±75,9***	<u>314,6±83,7</u> 300±80,5***	<u>288,1±52,7</u> 264,7±48***
ИММЛЖ (г/м ²)	<u>160,7±35,6</u> 150,9±33,3***	<u>170±40,7</u> 162±39,6***	<u>159,3±37,5</u> 149,9±33,5**	<u>152,2±22,1</u> 139,3±19,8***

Примечание: 1. В числителе представлены результаты до лечения, в знаменателе – после лечения.

2.* — $p < 0,05$; ** — $p < 0,02$; *** — $p < 0,001$ — достоверность различий до лечения и через 12 недель лечения.

▪ — достоверность различий после лечения в группах DD и II.

° — с учетом малочисленности подгрупп расчеты проведены с использованием непараметрического критерия Уилкоксона.

Эндотелийпротективная активность эналаприла у больных ЭГ
с учетом I/D-полиморфизма гена ACE

Параметры	В целом n=58	DD n=16	ID n=29	II n=13
ΔD (%)	$\frac{3,5 \pm 4,4}{9,5 \pm 4^*}$	$\frac{3,3 \pm 5,6}{7,8 \pm 4,3^{*\diamond}}$	$\frac{4,8 \pm 4,1}{9,4 \pm 3,6^*}$	$\frac{5,7 \pm 6,7}{11,8 \pm 3,6^{*\diamond}}$
Альдостерон (пг/мл)	$\frac{82,4 \pm 37,3}{62,6 \pm 30,4^{**}}$	$\frac{69,1 \pm 29,5}{70,6 \pm 26,7}$	$\frac{82,6 \pm 32,9}{51,3 \pm 29,7^{**}}$	$\frac{80,0 \pm 43,1}{65,9 \pm 32,8}$
МАУ (мг/л)	$\frac{30,2 \pm 13,6}{13,8 \pm 11,2^{***}}$	$\frac{41 \pm 8,8^{\circ}}{24,5 \pm 11,7^{***\bullet}}$	$\frac{26,2 \pm 13,3^{\circ}}{11,7 \pm 9,5^{***\bullet}}$	$\frac{27,9 \pm 13,4^{\circ}}{7,5 \pm 5,9^{***\bullet}}$
ААТ (мкМ АДФ)	$\frac{2,7 \pm 1,8}{3,5 \pm 1,3}$	$\frac{2,8 \pm 1,8}{3,6 \pm 1,6}$	$\frac{2,4 \pm 1,8}{3,3 \pm 1,2}$	$\frac{2,8 \pm 1,8}{3,5 \pm 1,2}$
КИМ (мм)	$\frac{0,94 \pm 0,2}{0,84 \pm 0,16^{***}}$	$\frac{0,99 \pm 0,14}{0,88 \pm 0,1^{**}}$	$\frac{0,93 \pm 0,23}{0,86 \pm 0,19^{**}}$	$\frac{0,92 \pm 0,2}{0,78 \pm 0,13^{**}}$

Примечание: * — $p < 0,05$; ** — $p < 0,02$; *** — $p < 0,001$ — достоверность различий до и после лечения внутри групп.

\diamond — $p < 0,02$ — достоверность различий после лечения между группами DD и II.

\square — $p < 0,02$ — достоверность различий до лечения между группами DD и II.

\blacksquare — $p < 0,001$ — достоверность различий после лечения между группами DD и II.

\circ — $p < 0,001$ — достоверность различий до лечения между группами DD и ID.

\bullet — $p < 0,001$ — достоверность различий после лечения между группами DD и ID.

Изменение гемодинамических параметров сердечно-сосудистого ремоделирования на фоне терапии эналаприлом с учетом +9/-9-полиморфного маркера гена В₂ВКР

Показатель	+9/+9 N=6 (I)	+9/-9 N=29 (II)	-9/+9 N=21 (III)
САД мм рт. ст.	<u>156,7±5,2</u> 135±8,4*	<u>158,3±11,4</u> 127,9±11,1*	<u>159,3±11,2</u> 130,95±10,6*
ДАД мм рт. ст.	<u>103,3±5,2</u> 83,3±5,2*	<u>100,7±7,99</u> 81,2±6,8*	<u>100,95±7,68</u> 83,8±6,87*
АД ср. мм рт. ст.	<u>119,9±73,7</u> 100,5±5,3*	<u>119,88±8,75</u> 96,76±7,74*	<u>120,8±8,6</u> 99,5±7,7*
Δ% САД (%)	-13,8±6,0°	-18,95±7,4	-17,9±6,6
Δ% ДАД (%)	-18±6,1	-18,78±7,98	-16,3±6,4
Δ% АД ср. (%)	-17,1±4,8	-19,1±7,3	17,6±6,2
Достижение целевых уровней: САД ДАД САД и ДАД	33% 67% 33%	69% 83% 66%	66,7% 76,2% 66,7%
ИММЛЖ <u>исход</u> дин г/м ²	<u>168,0±48,9</u> 158,5±49,8	<u>154,0±32,5</u> 145,9±30,4	<u>168,4±35,8</u> 156,2±33,2
Δ% ИММЛЖ	-6,2±5,7	-5,2±3,67	-6,7±8,5
Е/А <u>исход</u> дин	<u>0,87±0,08</u> 1,14±0,2**	<u>1,16±0,33</u> 1,07±0,23	<u>1,17±0,34</u> 1,17±0,3
Δ% D <u>исход</u> дин	<u>1,5±3,6</u> 9,14±5,8***	<u>4,63±5,1</u> 8,9±4,4**	<u>5,4±5,6</u> 8,8±3,6***

Примечание: * — P = 0,000; ** — P < 0,02; *** — P < 0,05 — достоверность различий между показателями до лечения и на фоне терапии; ° — достоверность различий между I и II группами.

9.3. Фармакогенетика блокаторов ангиотензиновых рецепторов

Блокаторы АТ1R (БАР) имеют альтернативный путь ингибирования РААС у пациентов с АГ. Они действуют непосредственно на рецепторы АТ II 1-го типа, блокируя сосудосуживающий эффект АТ II и ингибируя синтез альдостерона, стимулированный АТ II. Исследование SILVHIA (Swedish Irbesartan Left Ventricular Hypertrophy Investigation versus Atenolol) [62] показало, что ответ на терапию ирбесартаном меняется в зависимости от генотипов I/D-полиморфизма гена ACE и C-344T-полиморфизма гена CYP11B2, но не зависит от полиморфизмов (Met235Thr, G-6A, Thr174Met) гена ангиотензиногена и A1166C-полиморфизма гена АТ1R [61, 63]. L. Kurland и соавт. нашли, что у лиц, гомозиготных по I-аллелю I/D-полиморфизма гена ACE, частота ответа на ирбесартан была 89% (снижение ДАД ≥ 10 мм рт.ст.), тогда как у лиц с D-аллелем — 42%. Различия в ответе ДАД были статистически достоверными ($p=0,0096$) [63]. В другом исследовании, проведенном J. Oertlepp и соавт. [85], приводятся отличные от данных результаты. У 116 больных с АГ, принимавших кандесартан в течение 4-х недель, лица, гомозиготные по D-аллелю, имели тенденцию к повышению ответа (достижение ДАД ≥ 85 мм рт.ст.): DD—45%, ID—33%, II—16% ($p = 0,113$). Однако различия не носили достоверного характера и не подтверждают результаты исследования SILVHIA.

Полученные данные по ответу на БАР в зависимости от C-344T-полиморфизма гена CYP11B2 также разноречивые. В исследовании SILVHIA T-аллель ассоциировался с высоким ответом САД на прием ирбесартана по 150 мг/сут (изменение САД: TT — -21 ± 18 , TC — -17 ± 19 , CC -0 ± 19 мм рт.ст. при $p=0,02$), не было различий по ответу ДАД [61]. В противоположность этому J. Oertlepp и соавт. [85] нашли, что пациенты с CC-генотипом имели более высокий ответ (достижение ДАД ≤ 85 мм рт.ст. — 65%), чем пациенты с TC-(34%) или TT-(21%) генотипами ($p=0,005$). Кроме того, в исследовании SILVHIA было изучено влияние полиморфизмов на снижение ММЛЖ. Так, пациенты с TM-генотипом 174T/M-полиморфизма гена ангиотензиногена ответили большим снижением ММЛЖ на прием ирбесартана (TM — -23 ± 31 г/м² и TT — $+0,5 \pm 18$ г/м² при $p=0,005$) независимо от снижения АД. Носители T-аллеля 235M/T-полиморфизма гена ангиотензино-

гена и АС-генотипа А1166С-полиморфизма гена АТ1R ответили большим снижением ММЛЖ на терапию с ирбесартаном (АА — $-0,1 \pm 19$ г/м² и АС — -18 ± 30 г/м² при $p = 0,02$) независимо от снижения АД. Эти полиморфизмы не ассоциировались с изменением ММЛЖ во время лечения атенололом [74]. Действительно, исследование SILVНIA является самым широким проспективным исследованием, где было показано влияние полиморфизмов генов РААС в ответ на терапию БАР [69].

БАР могут служить примером для генетических вариаций, которые изменяют фармакокинетику гипотензивных препаратов, используемых в настоящее время. Фермент цитохром Р450 2С9, участвующий в метаболизме фенитоина и варфарина, имеет несколько родственных полиморфизмов (СУР2С9*2, СУР2С9*3) [113]. Ирбесартан также метаболизируется этим ферментом [103], лозартан метаболизируется на активный продукт (Е3174) с гипотензивным эффектом [68]. Хотя фармакокинетика лозартана у лиц с СУР2С9*2- или СУР2С9*3-аллелем заметно не меняется, но одно исследование показало, что лица с СУР2С9*3-аллелем имели низкий ответ на терапию лозартаном [100]. Влияние вариантов аллеля является различным для ирбесартана, который не метаболизируется на активный компонент с помощью СУР2С9. В исследовании SILVНIA пациенты, получавшие ирбезартан, были анализированы по их статусу по СУР2С9-аллелю [35]. СУР2С9*1/ СУР2С9*2-генотип ассоциировался с большим процентом изменения ДАД на фоне терапии ирбесартаном, чем СУР2С9*1/СУР2С9*1-генотип ($-14,4 \pm 11$ vs $-7,5 \pm 9\%$ при $p = 0,036$), такая же тенденция была отмечена и для САД. Другие БАР минимально метаболизируются с помощью СУР2С9, и его влияние на них мало изучено.

Индивидуальный ответ на гипотензивную терапию варьирует значительно. Хотя гены, влияющие на РААС, вселяют некоторую надежду на разъяснение этой вариабельности, но ни один из полиморфизмов генов РААС не был стойким применительно к ответу на терапию БАР [80].

Изучение механизмов развития ЭГ, знание генетической детерминанты в патогенезе органических поражений, в конечном счете, призваны оптимизировать патогенетическую терапию заболевания. В этой связи вопросы разработки адекватной терапии в настоящее время рассматриваются и в рамках фармакогенетики ЭГ. Сегодня накоплены определенные данные об особенностях реакции организма в ответ на

проводимую терапию в связи со структурным полиморфизмом генов, кодирующих ферменты метаболизма лекарств, а также рецепторов, взаимодействующих с лекарствами [23, 24, 79]. В частности, большой интерес с позиций генетического полиморфизма представляют гены, кодирующие семейство изоферментов цитохром Р450 (СУР), участвующих в метаболизме большинства лекарственных препаратов.

При изучении гипотензивного ответа и возможностей регрессии ГЛЖ, его ДД, контроля сосудистого ремоделирования на фоне терапии БАР эпросартаном у больных с носительством различных полиморфных маркеров генов АТ1R и СУР11В2 нами были получены результаты, дополняющие известные положения по эффективности эпросартана.

Вполне уместно предположить, что возможные изменения экспрессии и структуры АТ1R за счет полиморфизма его гена могут быть причастны к выраженности рецепторного взаимодействия с эпросартаном и как результат – особенностям фармакодинамических влияний. Следует отметить, что к настоящему времени данные по выраженности гипотензивного ответа на терапию БАР достаточно разноречивы [80]. В процессе проведенных нами исследований была показана высокая антигипертензивная эффективность эпросартана (12 недель терапии) независимо от распределения А1166С-полиморфного маркера гена АТ1R. Достижение целевых значений САД у больных с АА-генотипом составило 83,9%, с АС+СС-генотипами — 76,5%, ДАД — 90,3% и 84,1% соответственно. При этом среднесуточные дозы у носителей АА- и АС+СС-генотипов не различались: $677,4 \pm 204,5$ и $723,5 \pm 281,8$ мг соответственно ($p > 0,05$). Однако регрессия ГЛЖ в большей степени отмечалась у больных ЭГ – АА-гомозигот: динамика ДИММЛЖ — $8,32 \pm 7,05\%$ против $7,15 \pm 5,44\%$ у носителей АС+СС-генотипов (рис.9.1). Достоверное снижение ММЛЖ у АА-гомозигот ассоциировалось с существенным улучшением его релаксационных свойств по динамике ФИР: от $110 \pm 20,0$ до $90 \pm 30,0$ мс при $p = 0,000$, что не было отмечено у носителей АС+СС-генотипов. У АА-гомозигот наблюдалась и более выраженная коррекция ДЭ как по достоверному улучшению ЭЗВД, так и по нормализации его адгезивных свойств, а также существенная регрессия толщины КИМ (табл. 9.5). Несмотря на положительную динамику ЭЗВД у больных с АС+СС-генотипами, безусловно, связанную и с контролем АД, носительство указанных генотипов лимитировало нормализацию адгезивных

свойств эндотелия. К сожалению, оказалось невозможным сопоставление полученных нами данных с результатами других исследователей ввиду их отсутствия.

Изучение возможности ассоциации эффектов эпросартана с генетическим полиморфизмом гена CYP11B2, экспрессия которого определяется влиянием АПІ, предполагало выявить, прежде всего, антипролиферативные эффекты эпросартана с учетом подавления повышенной продукции альдостерона, по нашим данным, а также некоторым литературным данным, сопряженной с носительством ТТ-гомозиготного состояния С-344Т-полиморфного маркера гена CYP11B2 [86].

Как было отмечено ранее, носительство ТТ-генотипа ассоциировалось и с более высокими значениями АД. В процессе терапии эпросартаном хороший контроль АД достигался при любых генотипах С-344Т-полиморфного маркера гена CYP11B2. В этой связи интересны данные первого и пока единственного исследования SILVHIA [62, 61, 63, 74] фармакогенетического направления по БАР, целью которого было оценить ответ на терапию ирбесартаном с учетом полиморфизма генов РААС. В частности, была показана ассоциация Т-аллеля с высоким ответом САД на прием ирбесартана в отличие от С-аллеля. В противоположность этому в работе J. Ortlepp и соавт. [85] более высокий ответ на терапию ирбесартаном был отмечен у СС-гомозигот. Безусловно, индивидуальный ответ на гипотензивную терапию обусловлен группой генетических детерминант, и пока ни один из полиморфных генов РААС не оказался стойким в ассоциации с эффектами БАР [80].

Возможность антире моделирующих эффектов эпросартана с учетом С-344Т-полиморфного маркера гена CYP11B2 в большей степени ассоциировалась с носительством СТ-генотипа (СС-генотип оказался малочисленным). Так, у СТ-гомозигот отмечена наибольшая степень снижения ИММЛЖ ($-9,29 \pm 8,06\%$), а также почти двукратное снижение числа больных с исходной ГЛЖ, полная нормализация диастолического наполнения (рис. 9.2). Отмеченные эффекты по кардиопротекции сочетались с коррекцией вазорегуляторной функции эндотелия, положительной динамикой толщины КИМ с достоверным снижением уровня альдостерона и нормализацией МАУ, VСAM-1S у СТ-гетерозигот. Достоверная нормализация уровня альдостерона наблюдалась только у носителей С-аллеля (табл. 9.6). Таким образом, полученные данные могут свидетельствовать о некотором лимитирующем влиянии Т-аллеля С-

344Т-полиморфного маркера гена CYP11B2 на развитие органопротективных эффектов эпросартана.

В заключение представляется целесообразным привести мнение Р. Ferrari [26] о том, что использование подходов «кандидатных» генов позволит прогнозировать индивидуальные реакции АД, контроль ремоделирующих процессов в ответ на прием препаратов, даст возможность глубже понять молекулярную природу самой ЭГ. В этой связи фармакогенетика ЭГ призвана оптимизировать выбор наилучшего препарата «getting the right drug to the right patient» [104].



Рис. 9.1. Динамика ИММЛЖ в процессе лечения эпросартаном с учетом A1166C-полиморфизма гена AT1R

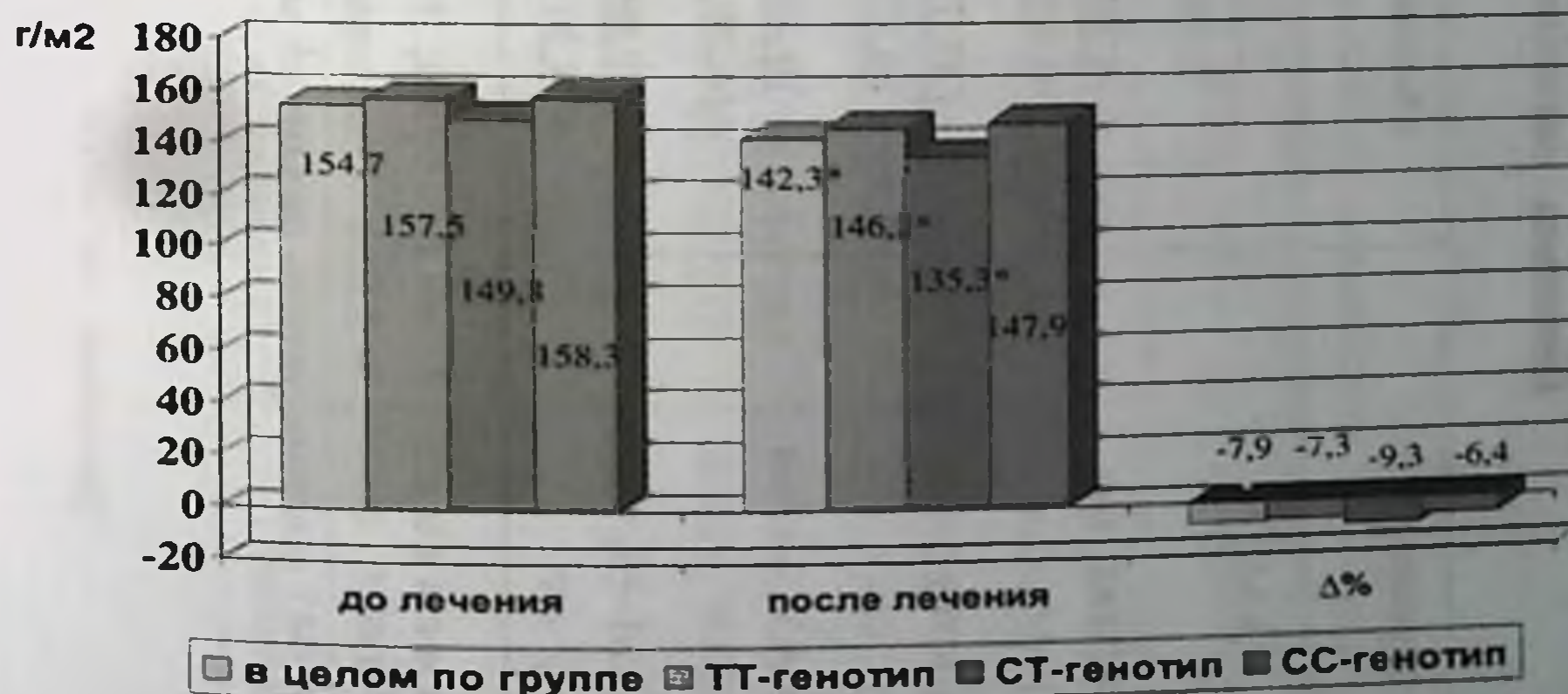


Рис. 9.2 Динамика ИММЛЖ в процессе лечения эпросартаном с учетом C-344T-полиморфизма гена CYP11B2

Динамика маркеров ремоделирования сосудов в процессе терапии эпросартаном с учетом A1166C-полиморфизма гена AT1R

Параметры	AA-генотип, n = 31	АС+СС-генотипы, n = 17	А-аллель, n = 77	С-аллель, n = 19
Δ D, %	<u>2,57±8,09</u> 8,59±5,05*	<u>0,98±9,49</u> 6,37±3,94‡	<u>2,65±7,89</u> 8,43±4,92◊	<u>-0,61±10,18</u> 5,93±3,94#!
КИМ, мм	<u>1,02±0,15</u> 0,95±0,12*	<u>0,91±0,12</u> 0,89±0,10 §	<u>1,00±0,15</u> 0,94±0,12*	<u>0,91±0,12</u> 0,88±0,09
Альдостерон, пг/мл	<u>137,77±89,54</u> 110,57±88,01†	<u>216,23±232,17</u> 142,02±115,57^	<u>134,40±85,14</u> 108,35±83,91§	<u>281,98±262,80</u> 168,35±121,84◻
МАУ, мг/мл	<u>19,80±13,42</u> 16,00±10,51*	<u>22,14±12,67</u> 15,71±8,29*	<u>20,16±13,14</u> 15,87±9,98*	<u>22,67±12,37</u> 16,00±8,06*
VCAM-1S, нг/мл	<u>728,09±375,16</u> 523,27±131,17*	<u>633,33±195,82</u> 566,67±145,97	<u>712,89±341,34</u> 534,52±132,53*	<u>624,29±180,36</u> 554,29±137,22

Примечание: * — $p = 0,000$; † — $p = 0,037$; ◊ — $p = 0,028$; ‡ — $p = 0,013$; § — $p = 0,001$; ^ — $p = 0,002$; # — $p = 0,004$; ◻ — $p = 0,014$ — достоверность различий до (в числителе) и после (в знаменателе) лечения внутри групп; ! — $p = 0,043$ достоверность различий между группами А-аллеля и С-аллеля.

Таблица 9.6

Динамика маркеров ремоделирования сосудов в процессе терапии эпросартаном с учетом С-344Т полиморфизма гена СYP11В2

Параметры	ТТ-генотип, n=23	СТ-генотип, n=18	СС-генотип, n=7	Т-аллель, n=64	С-аллель, n=32
ΔD , %	$\frac{1,88 \pm 9,31}{7,52 \pm 4,51} \S$	$\frac{2,49 \pm 8,69}{8,02 \pm 5,40} \#$	$\frac{1,20 \pm 6,24}{8,14 \pm 4,47}$	$\frac{2,05 \pm 8,99}{7,66 \pm 4,7} *$	$\frac{1,93 \pm 7,54}{8,07 \pm 4,87} \S$
КИМ, мм	$\frac{0,94 \pm 0,13}{0,91 \pm 0,12} *$	$\frac{1,00 \pm 0,15}{0,95 \pm 0,12} \S$	$\frac{1,07 \pm 0,15}{0,97 \pm 0,10} \ddagger$	$\frac{0,96 \pm 0,14}{0,92 \pm 0,12}$	$\frac{1,03 \pm 0,15}{0,96 \pm 0,11}$
Альдостерон, пг/мл	$\frac{215,70 \pm 195,14}{169,94 \pm 136,98} \dagger$	$\frac{150,40 \pm 80,10}{116,86 \pm 66,960}$	$\frac{65,62 \pm 52,41}{40,77 \pm 21,14}$	$\frac{198,52 \pm 166,38}{146,39 \pm 100,77} \S$	$\frac{104,16 \pm 75,00}{}^{\wedge}$ $\frac{75,36 \pm 59,59}{\square}$
МАУ, мг/л	$\frac{22,50 \pm 11,79}{18,61 \pm 8,01} *$	$\frac{22,14 \pm 15,41}{14,64 \pm 11,51} *$	$\frac{12,86 \pm 9,06}{}^{\wedge}$ $11,43 \pm 8,52 \ddagger$	$\frac{22,40 \pm 12,62}{17,50 \pm 9,10} \dagger$	$\frac{17,5 \pm 13,16}{13,04 \pm 9,94} *$
VCAM-1S, нг/мл	$\frac{696,1 \pm 433,2}{533,3 \pm 127,2}$	$\frac{634,7 \pm 183,7}{508,6 \pm 115,20}$	—	$\frac{677,43 \pm 359,83}{525,74 \pm 118,55} *$	$\frac{708,55 \pm 216,30}{580,0 \pm 173,35} \P$

Примечание: * — $p = 0,000$; † — $p = 0,031$; § — $p = 0,001$; # — $p = 0,0037$; ◊ — $p = 0,02$; ‡ — $p = 0,03$; ◻ — $p = 0,01$; ¶ — $p = 0,006$ — достоверность различий до (в числителе) и после (в знаменателе) лечения внутри групп; ^ — $p = 0,03$ — достоверность различий до лечения между группами ТТ- и СС-генотипа; Т- и С-аллеля.

Известные генетические полиморфизмы, влияющие на ответ на терапию [72]

Фермент	Варианты аллелей	Частота плохих усвоителей	Метаболизируемые лекарства	Последствия	Рекомендации
G6PD	G6PD A G6PD A(-)	Неизвестно	Примакин, сульфаниламиды, нитрофураны, витамин К и его аналоги	Гемолитическая анемия	Отмена сульфопаратов
NAT2	NAT*5B	40-70% европейцев и афроамериканцев	Изониазид, сульфаниламиды, прокинаmid, гидралазин	Повышенный риск развития рака и лекарственной токсичности	Отмена сульфопаратов
CYP2D6	CYP2D6*2A CYP2D6*3, *4, *5, *6, *10, *17	6-10% европейцев, 2-5% афроамериканцев, 1% азиатов	Бета-адреноблокаторы, антиаритмики, антидепрессанты, антипсихолитики, производные морфина	Отсутствие анальгетического эффекта кодеина, стандартная доза антидепрессантов неэффективна	Коррекция дозы
CYP2C9	CYP2C9*2 CYP2C9*3	6-8% европейцев	Варфарин, фенитонин, глипизид, толбутамид, лозартан, НПВС	Повышение риска кровотечения от стандартной дозы варфарина, гипогликемия у плохих усвоителей	Коррекция дозы
CYP2C19	CYP2C19*2 CYP2C19*3	3-5% европейцев, 12-23% азиатов	Омепразол, диазепам, пропранолол, имипрамин, триптиллин	Повышенная концентрация омепразола и высокая эрадикация у плохих усвоителей, удлинение T1/2 диазепама и повышенный риск интоксикации	Коррекция дозы
CYP3A4	CYP3A4*1B	исследуется			
CYP3A5	CYP3A5*1 CYP3A5*3 CYP3A5*6	исследуется			

Генетические полиморфизмы, влияющие на ответ на терапию БАР [88]

Ген	Локус	Поли-морфизм	Колоче-ство больных	Дизайн исследо-вания	Препарат	Длит. исследо-вания	Исход	Результаты	Досто-вер-ность
Рецептор ангиотензина II	A1166C		102	Клиниче-ское	иАПФ	4 нед.	ΔСАД мм Hg ΔДАД мм Hg		Нд
			43	Клиниче-ское	Ирбесар-тан	12 нед.	ΔСАД мм Hg	САД: AA(-16); AC (-14)	Нд
Ангиотензи-ноген	T1198C	Met235 Thr	48	Клиниче-ское	Ирбесар-тан	12 нед.	ΔСАД мм Hg ΔДАД мм Hg	САД: Met/Met(-12); Met/Thr(-20); Thr/Thr(-8) ДАД: Met/Met(-6); Met/Thr(-12); Thr/Thr(-4)	0,12 0,04
	C1015T	Thr 174Met	43	Клиниче-ское	Ирбесар-тан	12 нед.	ΔСАД мм Hg ΔДАД мм Hg	САД: Thr/Thr(-15); Thr/ Met (-14); ДАД: Thr/Thr(-15); Thr/ Met (-14);	Нд Нд
	G-6A		48	Клиниче-ское	Ирбесар-тан	12 нед.	ΔСАД мм Hg ΔДАД мм Hg	САД: GG(-12); GA(-20); AA(-12) ДАД: GG(-7); GA(-11); AA(-6)	0,17 0,15
АПФ	Интрон 16	I/D	43	Клиниче-ское	Ирбесар-тан	12 нед.	ΔСАД мм Hg ΔДАД мм Hg	САД: II(-24); ID _н DD(-12) ДАД: II(-18); ID _н DD(-7)	0,087 0,0096
			114	Клиниче-ское	Кандесар-тан	4 нед.	ДАД < 85 мм Hg	II-16%; ID-33%; DD-45%	0,113
Альдостерон-синтаза (CYP11B2)	C-344T		48	Клиниче-ское	Ирбесар-тан	12 нед.	ΔСАД мм Hg ΔДАД мм Hg	САД: CC(0); CT(-17); TT(-21) ДАД: CC(-6); CT(-7); TT(-12)	0,02 0,23

Ген	Локус	Полиморфизм	Количество больных	Дизайн исследования	Препарат	Длит. исследования	Исход	Результаты	Достоверность
Цитохром Р450 2С9 (СУР2С9)		1, 2, 3	114	Клиническое	Кандесартан	4 нед.	ДАД < 85 мм Hg	СС-67%; СТ-34%; ТГ-21%	0,005
							ΔСАД (%) ΔДАД (%)	СУР2С9*1/ СУР2С9*1 (-8%); СУР2С9*1/ СУР2С9*2 (-13%); СУР2С9*1/ СУР2С9*1 (-8%); СУР2С9*1/ СУР2С9*2 (-14%);	0,036 0,23

9.4. Фармакогенетика β -адреноблокаторов

До недавнего времени бета-адреноблокаторы (БАБ) в сочетании с диуретиками рекомендовались как антигипертензивные агенты первой линии (ALLHAT) [1]. Антигипертензивная эффективность БАБ осуществляется через блокаду β -АР. Механизм повышения АД при стимуляции β -АР осуществляется через увеличение хронотропного и инотропного эффекта сердца, а также через стимуляцию освобождения ренина юкстагломерулярными клетками нефрона [2]. Хотя БАБ могут проявлять свой антигипертензивный эффект посредством ингибирования вышеописанных механизмов стимуляции, имеется вариабельность в индивидуальном ответе на БАБ, такие, как возраст и раса. Это наблюдение вызывает интерес в изучении генетической этиологии вариабельности лекарственного ответа.

В метаболизме препаратов участвуют ферменты из семейства цитохрома P450. Система цитохрома P450 наиболее хорошо изучена, картировано большинство генов, полиморфизм которых связан с активностью метаболизма некоторых лекарственных препаратов и может быть потенциально связан с эффективностью терапии с этими лекарствами. Среди БАБ к субстратам цитохромов CYP1A2 и CYP2C19 относятся пропранолол, CYP2D6 – карведилол, тимолол, метопролол. С полиморфизмами этих ферментов потенциально могут быть связаны скорость метаболизма лекарственных препаратов, их плазменные уровни и активность [3].

Значительное влияние на эффективность действия лекарств могут иметь генетические варианты клеточных рецепторов. Изучены сцепления между генетическими полиморфизмами мишеней лекарств и клиническим ответом. Вариантные последовательности с прямым влиянием на лекарственный ответ обнаружены в генах β_1 - и β_2 - адренорецепторов.

Для БАБ в качестве основных генов кандидатов фармакогенетического ответа изучаются гены, кодирующие АР. Наибольшее количество данных относится к различным полиморфным маркерам гена β_1 -АР. Для некоторых препаратов из группы БАБ важны полиморфизмы β_2 -АР и α -АР. При прямом влиянии генетического полиморфизма на лекарственное воздействие эффективность лечения зависит от изменения концентрации лекарства. Генетические изменения могут также иметь не прямое влияние, не связанное с метаболизмом или транспортом лекарства.

К генам, ассоциированным с эффективностью БАБ, относятся гены различных субъединиц G-белка. G-белки — это элементы клеточных мембран, через которые опосредуется активация ионных каналов, в том числе при воздействии различных гипотензивных препаратов [4]. Как отмечалось ранее, G-белки связываются с β -АР, являясь интегральной частью, отвечающей за стимуляцию или блокаду β -АР. Варибельность антигипертензивного ответа на лечение БАБ может модулироваться через унаследованные изменения в комплексе «G-белок — β -АР», а ответственные полиморфизмы могут включать Arg389-вариант гена β_1 -АР, Fok I (+)-вариант гена α -субъединицы G-белка, C/C-вариант гена β_3 -субъединицы G-белка. Jia H. и соавт. [5] исследовали полиморфизм экзона 5-го региона α -субъединицы G-белка на присутствие или отсутствие рестрикции эндонуклеазы Fok I. После выявления ассоциации между уровнем систолического АД и Fok I 114 пациентов, получавшие БАБ, были разделены на 2 группы: с «хорошим» ответом на лечение и со «слабым» ответом. Fok I (+)-аллель чаще встречался в группе с «хорошим» ответом, в то время как Fok I (–) чаще встречался в группе со «слабым» ответом ($p=0,02$). Filigheddu F. и соавт. [6] при изучении C825T-полиморфизма β_3 -субъединицы G-белка нашли ассоциацию с изменением САД и ДАД на фоне терапии БАБ, но это наблюдение было лимитировано только женщинами.

Описаны два полиморфных маркера гена β_1 -АР, оказывающих значительное влияние на степень снижения АД препаратами ряда БАБ: Arg389Gly- и Gly49Arg-полиморфные маркеры β_1 -АР. У 60% пациентов с АГ применение БАБ в монотерапии не вызывает адекватного ответа на гипотензивную терапию. Предполагают, что причина этого может заключаться в генетических вариантах β -АР. Мутация Arg389-аллеля гена β_1 -АР была связана с более высоким базальным и опосредованным агонистами повышением активности аденилатциклазы по сравнению с аллелем Gly389 рецептора [7]. Гомозиготы Arg389 характеризовались более длительной сердечной паузой и повышенным показателем (АД \times размер сердца) по сравнению с гетерозиготами. В то же время пациенты с Arg389-формой рецептора в большей степени отвечали на БАБ [8]. При терапии атенололом в дозе 50 мг/сут или бисопрололом 5 мг/сут на протяжении 4-х недель у лиц европейского происхождения с АГ артериальное давление и размер сердца при различных генотипах Arg389Gly-полимор-

физма β_1 -AR снижались в разной степени [9]. Эти результаты не согласовались с другими исследованиями, что, вероятно, объясняется небольшой выборкой, ретроспективностью, разными дозами препаратов, сроками исследований. Дальнейшие исследования, возможно, смогут внести ясность в решение вопроса детерминированности генотипом гипотензивного ответа на БАБ [10].

В шведском исследовании SILVHIA были рандомизированы 115 пациентов с АГ и гипертрофией ЛЖ на монотерапию атенололом 50 мг/сут и (или) ирбесартаном 150 мг/сут. В исследовании изучалось детерминирование гипотензивного ответа и степень регресса ГЛЖ с полиморфизмами генов ренин-ангиотензин-альдостероновой системы. Kurland и соавт. нашли значительную разницу в гипотензивном ответе на терапию атенололом полиморфизмов гена ангиотензиногена (AGT M235T-полиморфизм, G-6A-полиморфизм). Пациенты, носители TT- и MT-генотипов M235T-полиморфного маркера гена AGT достигали большего гипотензивного ответа по сравнению с носителями MM-генотипа ($p = 0,03$). Также у носителей AA-, AG-генотипов G-6A-полиморфного маркера гена AGT систолическое АД в ответ на атенолол снижалось достоверно значительнее по сравнению с GG-генотипом. Следует отметить, что эти два полиморфизма гена AGT находятся в неравновесном сцеплении, показывая сильную ассоциацию и частоту совместного наследования. Авторы гипотетически полагают, что повышенный ответ на БАБ модулируется активацией симпато-адреналовой системы на повышенный уровень циркулирующего ангиотензина II, ассоциируемого с T235-генотипом M235T-полиморфного маркера гена AGT [11]. В том же исследовании сопоставляли эффективность терапии атенололом у больных с разными генотипами полиморфных маркеров Ser49Gly и Arg389Gly гена β_1 -AR. Оказалось, что эффективность атенолола по влиянию на АД и ЧСС у больных разными генотипами не различалась [12].

Связь различных полиморфизмов гена β_1 -AR с эффективностью снижения АД метопрололом в дозах от 5 до 200 мг 2 раза в сутки в течение недели исследовали на 40 пациентах с АГ [13]. Гипотензивный эффект оценивали по данным мониторинга АД. У гомозигот Arg389 отмечено более эффективное снижение АД (в 3 раза) по сравнению с носителями Gly389-аллеля ($13,3 \pm 8,4$ против $4,5 \pm 8,2\%$). Более значимый эффект снижения АД получен при сочетании двух

аллелей различных полиморфных маркеров гена β_1 -АР: Ser49-Arg389/Ser49-Arg389 (14,7 мм рт.ст. по сравнению с 0,5 мм рт.ст. при Gly49-Arg389/Ser49-Gly389-генотипе). В другом исследовании изучали зависимость гипотензивного эффекта атенолола в покое и при физической нагрузке от полиморфизма Arg389Gly гена β_1 -АР. Снижение систолического АД в покое оказалось более значимым у носителей Arg389-аллеля: $8,7 \pm 1,4$ против $0,2 \pm 1,7$ мм рт.ст. ($p = 0,001$). Реакция АД при физической нагрузке до и после приема препарата достоверно не отличалась [9].

Метопролол метаболизируется цитохромом CYP2D6. Полиморфизм этого гена значительно влияет на скорость метаболизма препарата. В группе пациентов, у которых на фоне приема препарата отмечены побочные эффекты, распространенность генотипа, ассоциированного с медленной скоростью метаболизма, была почти в 5 раз выше по сравнению с группой без побочных эффектов, а концентрация препарата в плазме крови — в 3 раза выше по отношению к промежуточной скорости метаболизма, а самый быстрый метаболизм сочетался с минимальным уровнем метопролола. В последней группе для достижения гипотензивного эффекта достаточной была минимальная доза препарата. На концентрацию и экспрессию фермента CYP2D6 оказывают влияние половые гормоны. Уровень тестостерона регулирует экспрессию гена, что обеспечивает ускоренный клиренс препарата у мужчин. При этом уровень метопролола в плазме женщин был на 80–100% выше по сравнению с мужчинами [14].

Полиморфизм гена CYP2D6, изоформы которого катализируют метаболизм таких БАБ, как карведилол, тимолол и пропранолол, также влияет на эффект БАБ. Идентифицировано более 50 аллелей данного гена. Эти генетические варианты разделены по скорости метаболизма БАБ на три фенотипа: медленно, экстенсивно и быстро метаболизирующие. 5–10% белых и только 2–3% афроамериканцев и 1% азиатов составляют группы с замедленным метаболизмом. Клиренс R(+) энантиомера карведилола был на 66% ниже, а область кривой «концентрация – время» на 156% выше при замедленном метаболизме по сравнению с экстенсивным [15]. Возможно, полиморфизм гена CYP2D6 находится в неравновесном сцеплении с мутантным аллелем гена β_1 -АР (мишени препарата) или полиморфизмом гена, вовлеченного в патофизиологию (например, ген АПФ), что обуславливает сверхответ на БАБ [4, 14].

В рамках двойного рандомизированного проспективного исследования MERIT-HF ($n=600$) изучали влияние полиморфных локусов гена β_1 -АР у пациентов с сердечной недостаточностью (СН) на выживаемость при терапии метопрололом. Исследователями не установлено влияние какого-либо полиморфизма гена β_1 -АР на случаи госпитализации и смерти. При этом не было выявлено значимых различий во влиянии приема метопролола на ЧСС у больных с разными генотипами полиморфного маркера Arg389Gly гена β_1 -АР [16].

При лечении СН БАБ рекомендуют сочетать с ингибиторами АПФ. Ответ на терапию БАБ при СН был связан с I/D-полиморфизмом гена ACE. Увеличение концентрации АТ II при DD-генотипе может быть причиной повышения активности симпатической нервной системы. Фармакотерапия, снижающая активность симпатической нервной системы (терапия БАБ), может ассоциироваться с тем или иным генотипом гена ACE. Степень снижения диастолического АД была достоверно большей у гомозигот по I-аллелю гена ACE (II-гомозиготы I/D-полиморфного маркера гена ACE) [17]. В другом исследовании, проведенном на 199 больных СН, при достаточно длительном сроке наблюдения (около 3-х лет) не удалось получить доказательств того, что полиморфный маркер I/D гена ACE влияет на выживаемость этой группы больных. Выяснилось, что эффективность терапии БАБ у данной группы больных также не связана с генотипом гена ACE [18].

Проведены также исследования другого типа полиморфизма (Gln27Glu) гена β_2 -АР при СН в связи с применением целипролола. Срок наблюдения был более 5 месяцев. По окончании курса лечения больные были разделены на 2 группы с хорошим и недостаточным терапевтическим эффектом, который оценивался по приросту фракции выброса более чем на 10%. Оказалось, что среди пациентов с хорошим эффектом лечения доля гомозигот по Gln27-аллелю была значительно ниже по сравнению с Glu27-гомозиготами (27 против 63%) [18].

Нами изучены фармакогенетические особенности небивола (Небилет, «Берлин-Хеми», Германия) с учетом генетического полиморфизма генов-кандидатов ЭГ: 4a/4b-полиморфного маркера гена eNOS, I/D-полиморфизма гена ACE, A1166C-полиморфного маркера гена AT1R, T344C-полиморфного маркера гена CYP11B2, +9/-9-полиморфизма гена β_2 -рецептора брадикинина, C825T-полиморфизма β_3 -субъединицы G-белка, Gln27Glu-полиморфного маркера гена β_2 -АР.

Одним из ключевых звеньев в развитии ЭГ является дисфункция эндотелия (ДЭ) за счет дефицита выработки оксида азота (NO) эндотелиальными клетками. Снижение синтеза NO связывают с нарушенной экспрессией или транскрипцией эндотелиальной NO-синтазы (eNOS).

Описаны 4 полиморфных маркера гена eNOS, из них наиболее изучен 4a/4b-полиморфный маркер гена eNOS [20]. Как известно, небиволол является кардиоселективным БАБ с NO-модулирующей активностью. В связи с этим терапевтические эффекты препарата могут ассоциироваться с носительством того или иного генотипа гена eNOS.

Нами изучена антигипертензивная и органопротективная эффективность небиволола с учетом 4a/4b-полиморфного маркера гена eNOS. В исследование были включены 49 пациентов с ЭГ — мужчин узбекской национальности, находившихся на 12-недельной монотерапии небивололом. С учетом распределения генотипов и аллелей 4a/4b-полиморфного маркера гена eNOS были сформулированы 2 группы: 1-я группа 4a/b+4a/a-генотип (n=17), 2-я группа 4b/b-генотип (n=32). Анализ в группах с учетом 4a/4b-полиморфизма гена eNOS выявил определенные особенности: среднесуточная доза небиволола в группе больных с 4b/4b-генотипами гена eNOS составила $4,8 \pm 3,2$ мг, в группе больных с 4a/4b+4a/4a-генотипом гена eNOS была несколько выше — $5,9 \pm 3,04$ мг ($p > 0,05$). Целевые значения САД на фоне терапии небивололом были достигнуты у 20 (62,5%) больных 2-й группы по сравнению с 11 (64,7%) больных 1-й группы. При этом в группе больных с 4b/4b-генотипом САД снизилось на $16,6 \pm 6,9\%$ против $18,66 \pm 4,2\%$ в группе с 4a/4b+4a/4a-генотипами, ДАД — на $16,0 \pm 6,4\%$ и $20,1 \pm 7,44\%$ соответственно, достоверных различий по группам не отмечено, антигипертензивная эффективность препарата не зависела от носительства генотипов и аллелей 4a/4b-полиморфного маркера гена eNOS (табл.9.7).

В обеих группах отмечалось достоверное снижение ЧСС в равной степени. ММЛЖ и ИММЛЖ, изначально достоверно более высокие в группе больных с 4a/4b+4a/4a-генотипами, достоверно снизились в обеих группах, однако степень снижения ИММЛЖ в группе больных с 4b/4b-генотипом составила $9,11 \pm 13,3\%$ против $5,57 \pm 8,56\%$ ($p > 0,05$) в группе с 4a/4b+4a/4a-генотипом гена eNOS. Таким образом, лишь у носителей 4b/4b-генотипа гена eNOS удалось достичь достоверной регрессии ГЛЖ на фоне 3-месячной терапии небивололом.

Таблица 9.7

Влияние небиволола на параметры центральной/системной гемодинамики у больных ЭГ с учетом 4a/4b-полиморфного маркера гена eNOS

Параметры	Больные с 4b/4b-генотипом (n = 32)	Больные с 4a/4b + 4a/4a-генотипом (n = 17)
САД (мм рт.ст.)	<u>157,8±14,8</u> 130,3±8,9***	<u>161,8±14,7</u> 132,4±9,7***
ДАД (мм рт.ст.)	<u>99,2±7,2</u> 82,5±5,2***	<u>104,1±7,9</u> 84,7±7,9***
АД ср. (мм рт.ст.)	<u>118,4±8,7</u> 98,7±6,6*	<u>123,3±8,9</u> 100,5±8,2*
ЧСС(уд. /мин.)	<u>76,6±8,7</u> 66,4±4,4***	<u>78,9±8,7</u> 68,2±4,7***
ММЛЖ(г)	<u>309,9±72,3</u> 295,7±66,1*	<u>344,4±93,6</u> 323,4±89,7**
ИММЛЖ (г/м ²)	<u>158,2±38,7</u> 150,1±35,1**	<u>180,2±51,7</u> 169,3±48,7**
ФВ (%)	<u>71,1±8,3</u> 71,9±8,6	<u>67,3±8,5</u> 69,9±5,7

Примечание: * — $p < 0,05$; ** — $p < 0,01$; *** — $p < 0,001$ — достоверность различий до лечения и через 12 недель лечения.

Для изучения динамики маркеров сердечно-сосудистого ремоделирования на фоне терапии небивололом была оценена эндотелийзависимая вазодилатация плечевой артерии. Эндотелий-протективная эффективность небиволола тесно ассоциируется с 4a/b-полиморфным маркером гена eNOS. Влияние небиволола на маркеры ДЭ также было неоднозначным в зависимости от носительства 4b- или 4a-аллеля гена eNOS (табл. 9.8).

Таблица 9.8

Динамика маркеров дисфункции эндотелия на фоне терапии небивололом с учетом 4a/4b-полиморфного маркера гена eNOS

Параметры	4b/4b-генотип гена eNOS (n=32)			4a/4b+4a/4a-генотип гена eNOS (n=17)		
	до лечения	p	после	до лечения	p	после
Нарушение ЭЗВД (n бол-х)	21 (65,6%)	$\chi^2=10,73$ $p=0,001$	7 (21,9%)	15 (88,2%)	$>0,05$	12 (70,6%)
$\Delta D < 0$	8 (25%)	$\chi^2=7,0$ $p=0,008$	0	5 (29,4%)	$>0,05$	4 (23,5%)
$0 < \Delta D < 10\%$	13 (40,6%)	$>0,05$	7 (21,9%)	10 (58,8%)	$>0,05$	8 (47,1%)
ΔD (%)	6,59 10,39	$<0,001$	13,1± 7,65	0,38± 13,0	$>0,05$	3,66± 6,59
МАУ (мг/сут)	31,87± 8,9	$<0,001$	23,13± 12,9	28,1± 12,36	$<0,001$	16,87± 11,38
КИМ (мм)	0,97± 0,16	$>0,05$	0,9±0,13	1,03± 0,18>	$>0,05$	0,93± 0,19
ААТ (мкМ АДФ)	1,23± 1,33	$>0,05$	2,27± 1,47	1,65± 1,7	$>0,05$	2,15± 1,94

Примечание: p – достоверность различий до и после лечения внутри групп.

Следует заметить, что в группе больных с 4b/4b-генотипом ЭЗВД была нарушена у 21 (65,6%) больного до начала терапии против 15 (88,2%) в группе с 4a/4b+4a/4a-генотипом. При этом число больных с парадоксальной вазоконстрикцией в первой группе было несколько меньше: 8 (25%) против 5 (29,4%) в группе с 4a/4b+4a/4a-генотипами ($p > 0,05$), как и число больных со сниженной ЭЗВД: 13 (40,6%) против 10 (58,8%) при $p > 0,05$.

В процессе терапии положительная динамика ЭЗВД была достигнута только в группе с 4b/4b-генотипом, при этом прирост диаметра плечевой артерии увеличился с $6,59 \pm 10,4\%$ до $13,1 \pm 7,65\%$ ($p = 0,001$), достигнув нормативных значений. В группе больных с 4a/4b+4a/4a-генотипами просматривалась лишь тенденция к приросту ΔD без достоверной динамики.

Полученные результаты вновь продемонстрировали эффективность небиволола по коррекции различной степени ДЭ у больных с 4b/4b-генотипом гена eNOS и отсутствие подобного рода эффектов при носительстве 4a/4b+4a/4a-генотипа гена eNOS.

Учитывая широкое распространение 4b-аллеля и 4b/4b-генотипа гена eNOS среди больных ЭГ мужчин-узбеков, а также высокую клиническую эндотелийпротективную эффективность небиволола при указанном полиморфизме, представляется возможным широко рекомендовать небиволол в качестве препарата выбора для коррекции ДЭ у больных ЭГ мужчин-узбеков. При этом носительство 4a-аллеля и 4a/4b-генотипа 4a/4b-полиморфного маркера гена eNOS требует включения в терапию гипотензивных препаратов с иным механизмом эндотелийпротекции при ДЭ.

Таким образом, позитивная динамика со стороны маркеров сосудистого ремоделирования при лечении небивололом ассоциируется с носительством 4b-аллеля и 4b/4b-генотипа 4a/b-полиморфного маркера гена eNOS.

Как подчеркивалось ранее, увеличение концентрации ангиотензина II при DD-варианте гена ACE повышает активность симпато-адреналовой системы. В связи с этим мы изучили антигипертензивную и органопротективную эффективность 12-недельной монотерапии небивололом у 50 больных ЭГ узбекской национальности с учетом полиморфизма генов компонентов РААС. Как показали результаты исследования, антигипертензивная эффективность препарата не зависела от того или иного генотипа I/D-полиморфного маркера гена ACE. На фоне 12-недельной монотерапии небивололом отмечено достоверное снижение САД и ДАД во всех 3-х группах: САД на $17,19 \pm 4,64\%$, $16,26 \pm 5,77\%$, $19,03 \pm 7,82\%$; ДАД на $16,14 \pm 7,1\%$, $19,11 \pm 6,7\%$, $15,78 \pm 7,22\%$ для II, ID, DD соответственно ($p < 0,000$). При этом органопротективная эффективность небиволола, выражающаяся в уменьшении степени гипертрофии ЛЖ, достоверно проявлялась у больных ЭГ носителей II-генотипа гена ACE на $9,74 \pm 6,6\%$ против $6,0 \pm 6,57\%$ для DD-генотипа и $6,15 \pm 8,8\%$ для ID-генотипа гена АПФ. Отмечалось достоверное улучшение эндотелийзависимой вазодилатации (ЭЗВД) по сравнению с исходными показателями только в группах больных с II- и ID-генотипами: $2,11 \pm 7,05\%$ против $9,07 \pm 8,15\%$ и $3,41 \pm 12,7\%$ против $9,51 \pm 8,33\%$ соответственно ($p < 0,05$), однако полной нормализации ЭЗВД ($\Delta D \geq 10\%$) в этих группах не достигнуто.

Таким образом, результаты исследования показали высокую гипотензивную эффективность небиволола независимо от генотипов I/D-полиморфного маркера гена ACE, кардиопротективную эффективность небиволола, ассоциирующуюся с носительством II-генотипа данного гена.

При изучении терапевтических эффектов небиволола с учетом A1166C-полиморфизма гена AT1R не было отмечено связи антигипертензивного эффекта препарата с данным полиморфизмом. При этом наибольшая степень регресса гипертрофии ЛЖ отмечалась в группе больных с AC+CC-генотипами гена AT1R ($10,05 \pm 11,06\%$).

Выявлена ассоциация гипотензивного ответа на терапию небивололом в группе больных с CC-генотипом гена CYP11B2, снижение САД на $20,84 \pm 8,19\%$ по сравнению с TC- и TT-генотипами этого гена ($15,98 \pm 6,25\%$ и $16,8 \pm 4,78\%$), а по абсолютным значениям САД отмечались достоверные межгрупповые различия между CC- и TT-генотипами. По уровню снижения ДАД также отмечались межгрупповые различия между генотипами CC-, TC- и TT-: ДАД $78,75 \pm 4,43$ мм рт.ст. против $84,44 \pm 5,01$ мм рт.ст. ($p=0,011$) и $83,47 \pm 6,9$ мм рт.ст. ($p=0,05$) соответственно. Органопротективная эффективность небиволола в большей степени проявлялась в группе больных с CC-генотипом. При этом регрессия степени гипертрофии ЛЖ у больных с CC-генотипом снизилась на $15,78 \pm 12,34\%$ против $5,0 \pm 4,96\%$ и $7,28 \pm 7,4\%$ при TC- и TT-генотипах. К концу 12-недельного лечения было отмечено достоверное улучшение ЭЗВД вне зависимости от генотипа, но нормализация ЭЗВД ($>10\%$) была отмечена в группах больных с CC- и TC-генотипами: $13,24 \pm 10,36\%$ и $10,04 \pm 5,31\%$ против $8,12 \pm 8,85\%$ в группе TT-гомозигот соответственно.

Таким образом, изучение эффективности небиволола с учетом генов RAAS показало высокий антигипертензивный эффект, не зависящий от генотипов генов ACE и AT1R, при этом более выраженное снижение АД ассоциировалось с CC-генотипом гена CYP11B2. При высокой гипотензивной эффективности небиволола позитивная динамика со стороны маркеров сердечно-сосудистого ремоделирования на фоне препарата ассоциировалась с носительством II-генотипа I/D-полиморфизма гена ACE, AC+CC-генотипов A1166C-полиморфизма гена AT1R, CC-генотипа C-344T-полиморфизма гена альдостерон-синтазы CYP11B2.

При аллельном анализе параметров сердечно-сосудистого

ремоделирования с учетом +9/-9-полиморфного маркера гена B2VKR у больных ЭГ узбекской национальности не отмечено преимуществ терапии небивололом при носительстве того или иного аллеля. Во всех случаях отмечены высокая антигипертензивная эффективность и позитивная динамика со стороны маркеров сосудистого ремоделирования. Однако у гомозигот по -9-аллелю, в отличие от группы гомозигот по +9-аллелю и гетерозигот, отмечена более достоверная и значимая нормализация ЭЗВД. Также не найдено связи терапии небивололом с учетом С825Т-полиморфного маркера β_3 -субъединицы G-белка при достоверном улучшении показателей маркеров сердечно-сосудистого ремоделирования у носителей как Т-аллеля, так и С-аллеля гена С825Т-полиморфного маркера β_3 -субъединицы G-белка.

В исследованиях показана ассоциация Gln27Glu-полиморфного маркера гена β_2 -AR с развитием мультифакториальных заболеваний, таких, как ЭГ, сахарный диабет 2-го типа, бронхиальная астма (глава 3). В связи с этим изучение антигипертензивного ответа на лечение БАБ и динамика показателей сердечно-сосудистого ремоделирования на фоне терапии БАБ с учетом данного полиморфизма вызвали большой интерес. ДНК 52 больных, закончивших 12-недельное лечение небивололом, было генотипировано на Gln27Glu-полиморфизм гена β_2 -AR. На основе ретроспективного анализа с учетом распределения генотипов и аллелей Gln27Glu-полиморфного маркера были образованы 2 группы: 1-я группа Gln27Gln-генотип (n=32), 2-я группа Gln27Glu+Glu27Glu-генотипов (n=19); при этом носители Gln27-аллеля составили 79 человек, Glu27-аллеля — 23. На фоне 12-недельной монотерапии небивололом выявлено достоверное снижение показателей гемодинамики как среди генотипов, так и среди аллелей. Позитивная динамика эндотелийзависимой вазодилатации на фоне терапии небивололом не зависела от носительства того или иного генотипа и аллеля, при этом во всех группах отмечена достоверная нормализация ЭЗВД, достигающая $10,23 \pm 8,1\%$ и $12,19 \pm 9,09\%$ для носителей Gln27- и Glu27-аллелей данного полиморфизма. При изучении органопротективной эффективности небиволола была отмечена ассоциация с носительством Gln27-аллеля Gln27Glu-полиморфного маркера гена β_2 -AR. При этом наибольший уровень регрессии гипертрофии ЛЖ, выражающийся в достоверном снижении массы миокарда ЛЖ ($p=0,047$) и индекса ММЛЖ ($p=0,044$), а также

сдерживание процессов атеросклероза сонной артерии, выражающееся в достоверном уменьшении толщины комплекса интима-медиа ($p=0,002$), отмечались только у носителей Gln27-аллеля (табл. 9.9).

Таблица 9.9

Антигипертензивная и органопротективная эффективность небиволола с учетом Gln27Glu-полиморфного маркера гена β_2 -AR

Параметры	Gln-аллель	P (до и после лечения)	Glu-аллель	P (до и после лечения)
САД мм рт.ст.	<u>158,35±13,9</u> 130,5±9,04	0,0001	<u>150,43±12,23*</u> 121,73±15,85	0,0001
ДАД мм рт.ст.	<u>100,88±7,66</u> 83,06±6,24	0,0001	<u>96,52±8,31*</u> 81,3±3,75	0,0001
ЧСС, уд/ мин	<u>78,54±8,11</u> 67,06±4,38	0,0001	<u>77,6±8,03</u> 65,65±4,68	0,0001
ММЛЖ, г	<u>322,56±81,58</u> 297,86±73,45	0,047	<u>341,9±73,78</u> 314,66±63,5	нд
ИММЛЖ, г/м ²	<u>167,31±45,46</u> 153,19±41,74	0,044	<u>171,89±35,96</u> 159,64±31,78	нд
ΔD , %	<u>4,34±10,45</u> 10,23±8,1	0,0001	<u>3,7±6,72</u> 12,19±9,09	0,0001
КИМ, мм	<u>0,97±0,14</u> 0,9±0,14	0,002	<u>0,99±0,16</u> 0,97±0,17	нд

Примечание: * — $p < 0,05$ — достоверность различий между группами.

При изучении терапевтических эффектов метопролола (корвитол, «Берлин-Хеми», Германия) в зависимости от Gln27Glu-полиморфного маркера гена β_2 -AR у 22 больных ЭГ узбекской национальности не выявлено ассоциации с носительством этого гена. 12-недельная монотерапия метопрололом характеризовалась высокой антигипертензивной эффективностью, при этом отмечена достоверная позитивная динамика показателей сердечно-сосудистого ремоделирования вне зависимости от носительства того или иного аллеля или генотипа Gln27Glu-полиморфного маркера гена β_2 -AR.

9.5. Фармакогенетика антагонистов кальция

В соответствии с современной классификацией блокаторы медленных кальциевых каналов L-типа или антагонисты кальция по своей химической структуре делятся на 3 группы: производные фенилалкиламина или группа верапамила; производные бензотиазепина или группа дилтиазема; производные дигидропиридина или группа нифедипина [5]. Эта классификация основывается на химической структуре препарата, от которой зависят фармакологические эффекты. Фармакокинетический принцип учитывает периоды полувыведения антагонистов кальция и их тканевую селективность.

Антагонисты кальция метаболизируются ферментами системы цитохрома P450 [25]. Ферменты кодируются как единственным геном, так и мультигенными семействами, например семействами CYP3A и P450. Три четверти индивидов европеоидной и половина негроидной рас не способны экспрессировать функционально активный CYP3A5 и метаболизировать экспрессирующийся CYP3A4. Активность энзима CYP3A для некоторых субстратов изменяется при наличии однонуклеотидного полиморфизма в гене CYP3A4. Генетическими основами дефицита CYP3A5 является однонуклеотидный полиморфизм в интроне 3, создающий скрытый сайт сплайсинга, вследствие чего происходит встраивание 131 нуклеотида в интронную последовательность РНК с образованием преждевременного стоп-кодона, укорачивающего белок CYP3A5 [80].

В исследованиях *in vitro* было показано, что нифедипин метаболизируется цитохромом CYP3A5. Именно полиморфизм гена этого цитохрома мог бы влиять на фармакокинетику и фармакодинамику препарата. Однако при исследовании здоровых добровольцев не было выявлено влияние аллелей 1* и 3* гена CYP3A5 на уровень препарата в плазме крови, период полувыведения и реакцию САД и ДАД после приема 10 мг препарата. При изучении других полиморфных маркеров данного гена наиболее сильное влияние оказывал полиморфный маркер F446S гена CYP3A5 [28].

В гене CYP3A5 полиморфизмы A>G(*3) и G>A(*6) приводят к выраженному снижению экспрессии фермента CYP3A5, относящемуся к нормальному функциональному аллелю (*1). В исследованиях Langaee и соавт. [66] проводились поиски детерминированности CYP3A5 генетических полимор-

физмов в ассоциации с уровнем АД, риском развития АГ и антигипертензивным эффектом верапамила. 676 участников исследования Hypertesion Genes и 722 пациента в исследовании INVEST-GENES были генотипированы на CYP3A5-ген для изучения ассоциаций с уровнем АД, АГ и антигипертензивного ответа на лечение верапамилем. В результате генотипирования CYP3A5 выявлены гаплотипы, содержащие функционально неактивные (*3) и (*6) аллели и функционально активный (*1) аллель. У пациентов с АГ не выявлено достоверных различий, основанных на количестве функционально-активных CYP3A5-аллелей, САД и ДАД среди нормотензивных пациентов белой и черной расы или аллельных частот среди гипертоников и нормотоников. В исследовании INVEST-GENES параметры АД, раса, возраст, пол у носителей и неносителей функционально-активного аллеля CYP3A5 достоверно не различались ($p=0,061$). Функционально активный аллель имел тенденцию к ассоциированию со снижением систолического АД в ответ на терапию верапамилем у лиц негроидной расы ($p=0,075$), латиноамериканцев ($p=0,056$), но не у представителей белой расы. В результате исследования выявлено, что CYP3A5-генотип не способствует риску развития АГ и повышению АД, но может влиять на ответ лечения антагонистами кальция в популяции, что возрастает с носительством 2-х функционально активных аллелей CYP3A5.

В исследовании [81] было показано, что генетический полиморфизм фермента CYP2D6 может значительно изменять расположение метаболитов дилтиазема, однако это исследование, по утверждению самих авторов, требует более масштабных клинических наблюдений.

Группой корейских ученых проведено исследование эффектов CYP3A5*3-генотипа на фармакокинетику и фармакодинамику амлодипина у 40 здоровых корейцев [56]. Амлодипин принимали в дозе 5 мг, через 144 часа после приема препарата изучался клиренс амлодипина в плазме крови. Распределение частот генотипов CYP3A5 среди 40 добровольцев было следующим: 24 человека были носителями CYP3A5 *3/*3-генотипа и 16 — носителями CYP3A5 *1-генотипа (CYP3A5 *1/*1 — в 2-х случаях, CYP3A5 *1/*3 — в 14 случаях). Выявлены статистические различия между двумя генотипами CYP3A5, у носителей CYP3A5 *1 отмечено снижение клиренса амлодипина на 20% по сравнению с CYP3A5 *3/*3-генотипом ($p=0,063$). В то же время средняя площадь кривой времени

концентрации амлодипина в плазме крови было достоверно выше у носителей CYP3A5 *1 по сравнению с CYP3A5 *3/*3-генотипом ($p=0,029$). Также пик концентрации препарата в плазме крови был достоверно выше у носителей CYP3A5 *1 ($p=0,037$). При этом фармакодинамика препарата, гемодинамические показатели достоверно не различались. Таким образом, у носителей CYP3A5 *3/*3-генотипа обнаружена низкая концентрация амлодипина в плазме крови по сравнению с группой носителей CYP3A5 *1-генотипа. Это исследование наводит на мысль о воздействии полиморфного маркера гена CYP3A5 на метаболизм амлодипина и межиндивидуальную вариабельность ответа на лечение амлодипином.

При изучении фармакодинамических особенностей нефидипина с учетом полиморфизмов генов ренин-ангиотензин-альдостероновой системы не были найдены ассоциации с ответом на препарат [19]. С учетом вазодилатирующего эффекта антагонистов кальция, независимо от их классификации, эти препараты способствуют натриурезу, обладают слабой диуретической эффективностью [60]. Будущие исследования по изучению фармакогенетического ответа на прием антагонистов кальция будут направлены на изучение связей полиморфных ассоциаций с солевой чувствительностью.

9.6. Фармакогеномика: ключ к персонализированной медицине

В идеале каждое лекарство должно приносить пользу и избирательно воздействовать на определенный патологический процесс, при этом не оказывая серьезного вредного влияния на интактные биологические структуры. Между тем хорошо известно, что пациенты могут по-разному реагировать на введение одного и того же лекарственного средства: одному больному оно может помочь, а для другого быть и вовсе токсичным. Только в Великобритании побочные реакции лекарственных средств становятся причиной каждого 15-го случая обращения за помощью в лечебные учреждения [67], а в США они находятся на 5-м месте среди главных причин госпитальной смертности [75]. Ежегодно в США ~100000 пациентов умирает в результате побочного действия лекарств – это 4–6-е место среди наиболее частых причин смертности; побочные реакции на лекарства увеличивают в среднем на 2 дня срок госпитализации и на \$2500 затраты на лечение. Доля

влияния генетических факторов, определяющих процессы метаболизма, рецепции, иммунного ответа и др., на вариабельность реакции организма на тот или иной препарат составляет от 20 до 95%. При этом, в отличие от многих других факторов, наследственная детерминированность ответа остается постоянной на протяжении всей жизни индивида [22,53]. Еще более 2500 лет назад Пифагор заметил, что употребление в пищу конских бобов (*Vicia faba*) вызывает заболевание, именуемое «фавизмом», далеко не у всех людей. Прошло много сотен лет, прежде чем было найдено научное объяснение факту, подмеченному античным ученым: гемолитические кризы развиваются лишь у лиц с генетически детерминированным дефицитом в организме фермента глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы (Г-6-ФДГ). Описанные нарушения возникают также при приеме ряда лекарственных средств (примахина, нитрофурантоина, сульфаниламидов, фенилгидразина, фуразолидона и др.), а при определенных условиях — и аскорбиновой, ацетилсалициловой кислоты, нитратов, фенаcetина, хлорамфеникола и др. На сегодняшний день известны и другие ферментопатии: так, недостаточность ацетилтрансферазы определяет неодинаковую интенсивность метаболизма изониазида и высокую вариабельность чувствительности к нему организма человека, каталазы — высокую чувствительность к спиртным напиткам из-за уменьшения скорости окисления этилового спирта [2]. Вариабельность ответа индивидуумов на прием лекарственных препаратов, обусловленная генетическими различиями между представителями разных популяций, очень распространена и является частью важной клинической проблемы [73]. Важнейший принцип молекулярной медицины состоит в том, чтобы медикаментозное лечение подбиралось строго индивидуально, учитывая особенности генома больного. Эту проблему призвана решить персонализированная терапия — ведущий раздел молекулярной медицины. Персонализированная медицина подразумевает назначение конкретного лекарства конкретному больному (индивиду) на основании фармакокинетических и фармакогеномных сведений. Индивидуализация лечения с позиций геномной медицины основана на использовании генотипирования для улучшения качества медицинского обслуживания, что включает в себя досимптоматическую идентификацию предрасположенности к той или иной болезни, профилактические меры, выбор фармакотерапии и индивидуальный подбор схем лечения,

осуществляемый на основе определения генотипа. Генотипирование является важной основой, но и другие технологии используются в развитии персонализированной медицины. Термин «personalized medicine» впервые появился в качестве названия монографии, изданной в 1998 г. Jain К.К. «Personalized Medicine» [45]. В библиографической базе данных Medline, термин «personalized medicine» начал появляться с 1999 г., но большая часть соответствующей литературы по-прежнему индексируется под терминами «pharmacogenomics» и «pharmacogenetics». Книга Kalow W. и соавторов «Pharmacogenomics» [52] по фармакогеномике и фармакогенетике, вышедшая в 2001 г., затрагивает большинство тем, имеющих отношение к персонализированной медицине. Следует отметить, что Вернер Кэлоу является автором первой книги по фармакогенетике, которая вышла в 1962 г., и автором самого термина. Цель персонализированной медицины состоит в том, чтобы найти подходящее лекарство для конкретного больного и в некоторых случаях даже разработать схему лечения больного в соответствии с его генотипом. Важную часть основ персонализированной медицины составляют 6 технологий и подходов:

- молекулярная диагностика, в особенности определение полиморфизма по единичным нуклеотидам,
- интеграция диагностики и лечения,
- мониторинг лечения,
- фармакогенетика,
- фармакогеномика,
- фармакопротеомика.

Первые 3 составляющие известны хорошо. Но существуют некоторые различия во мнениях о сути 3-х последних, которые можно определить следующим образом. Фармакогенетика является термином, принятым в фармакологии еще в догеномную эру и обозначающим исследование влияния генетических факторов на действие лекарств. Фармакогеномика — это применение геномики для разработки новых лекарств. Она включает в себя исследование механизмов действия лекарств на клетки на основе изучения изменений экспрессии генов. Фармакопротеомика — это применение протеомики к разработке новых лекарств. Типирование пациентов на основании анализа белков может помочь в определении того, какой маркер в конкретной группе пациентов соответствует лечению, направленному на конкретную мишень. Фармакопротеомику

можно рассматривать как расширение геномики, частично пересекающееся с фармакогеномикой. Термины фармакогенетика и фармакогеномика также в какой-то степени взаимозаменяемы. Они используются некоторыми авторами как синонимы, но их следует разграничивать (табл. 9.10).

Таблица 9.10

Особенности фармакогенетики и фармакогеномики

Особенности	Фармакогенетика	Фармакогеномика
Направленность	Различия между пациентами	Различия между лекарствами
Область исследований	Изучение вариаций в нуклеотидных последовательностях генов, возможно, влияющих на действие лекарства	Исследования всего генома
Методы	Изучение влияния вариаций в генах на действие лекарства	Определение профиля экспрессии генов при действии лекарства
Соотношение между геномами и лекарствами	Одно лекарство и несколько геномов (пациентов)	Несколько лекарств и один геном
Проверка действия лекарства	Исследование одного лекарства <i>in vivo</i> на нескольких пациентах с наследственными вариантами одного гена	Исследование специфических эффектов разных соединений на экспрессию генов <i>in vivo</i> и <i>in vitro</i>
Применение в персонализированной медицине	Лечение, специфичное для данного больного с данным заболеванием	Разработка новых лекарств и отбор лекарств

Взято из работы Jain K.K. «Personalized Medicine», 2002 [44].

Предметом изучения фармакогеномики является генетический полиморфизм, определяющий вариабельность ответа разных индивидуумов на прием лекарственного препарата [73]. В фармакогеномике используют различные биологические маркеры (различия в структуре ДНК, РНК, аллелей, поли-

морфизм единичных нуклеотидов) для диагностики заболеваний и выбора оптимального лечения [30]. Фактически «сплав» фармакогенетики и геномных технологий позволяет выявлять причины разной реакции людей на один и тот же препарат и разрабатывать новые лекарственные средства, «прицельно» воздействующие на определенные группы пациентов. Однако следует подчеркнуть, что несмотря на ожидаемые значительные преимущества, которые может дать человечеству эта область науки, на пути практического внедрения ее достижений возникает целый ряд вопросов этического, социального и юридического характера, которые требуют создания международной регуляторной системы контроля, способной предотвратить любые виды дискриминации или причинения ущерба.

Фармакогеномика обладает существенным потенциалом и для значительного изменения подходов к ведению пациентов с артериальной гипертензией (АГ). Гипертония считается хорошей моделью для развития персонализированной медицины [92]. Для лечения гипертонии есть множество фармакологических средств, к числу которых относятся диуретики, в-адреноблокаторы, антагонисты ангиотензин-конвертирующего фермента (АКФ) и рецепторов к ангиотензину-II, а также блокаторы кальциевых каналов. Каждый из этих типов лекарств содержит несколько представителей с различной эффективностью и способностью оказывать побочные действия в разных популяциях больных. Было показано, что реакции на ингибитор АКФ фосиноприл у пациентов с гипертонией зависят от полиморфизма гена АКФ [102]. В таблице 9.11 приводятся молекулярные механизмы антигипертензивного действия. Уже установлено, что полиморфизм фармакодинамических локусов (ангиотензиногена, АПФ, рецепторов ангиотензина-II) является предиктором эффективности специфического антигипертензивного лечения с применением ингибиторов АПФ и антагонистов рецепторов ангиотензина-II. Усилия, предпринятые в области фармакогеномики для разработки средств лечения гипертонии компанией «Gemini Genomics AB» (ныне Sequenom), привели к появлению апробированного теста для идентификации подгруппы пациентов с гипертонией (до 30% всех больных), которых следует лечить с помощью ингибиторов АКФ в качестве первого средства.

Мишени антигипертензивных препаратов	
<p>Рецепторы</p> <p>Агонист 5HT 1B Антагонист 5HT 2A Антагонист A1-аденозиновых рецепторов Агонист A2-аденозиновых рецепторов Антагонист α_1-адренорецепторов Антагонист α_2-адренорецепторов Агонист β_2-адренорецепторов Антагонист β_1-адренорецепторов Антагонист AT2-рецепторов Антагонист A1-рецепторов Антагонист рецепторов эндотелина A Антагонист рецепторов эндотелина B Антагонист альдостерона Антагонист антидиуретического гормона Агонисты предсердного натрийуретического пептида Агонист допамина D1 Антагонист нейропептида Y</p>	<p>Антагонист вазопрессина 1 Антагонист вазопрессина 2</p> <p>Ферменты</p> <p>Ингибитор ангиотензинпревращающего фермента Ингибитор эндотелинпревращающего фермента Ингибитор нейтральной эндопептидазы Ингибитор фосфодиэстеразы I Ингибитор фосфодиэстеразы IV Ингибитор ренина</p> <p>Ионные каналы</p> <p>Антагонист кальциевых каналов Активатор калиевых каналов</p> <p>Прямое действие</p> <p>Донатор оксида азота</p>

Поскольку у таких больных реакция на лечение гораздо более благоприятная, чем у остальных, этот тест расширили на несколько классов способов лечения гипертонии, таких, как использование β -блокаторов и антагонистов рецептора к ангиотензину-II. Такое тестирование позволяет выбирать наиболее эффективное лекарство в качестве первоочередного терапевтического средства, что приводит к уменьшению количества лекарственных препаратов, необходимых для адекватного лечения, а также числа визитов больного к врачу для измерения давления крови. Конечный эффект выражается в улучшении качества лечения и снижении его стоимости. Новые

возможности для улучшения лечения гипертонии связаны с персонализированной медициной на основе фармакогеномики. Исследование генетических детерминант ответа на прием лекарственных средств, в частности на фармакодинамическом уровне, (мишень для лекарства/рецептор и пострецепторный уровень) с большой долей вероятности позволит четко «адресовать» терапию каждому пациенту и в то же время будет стимулировать создание новых лекарственных средств [10].

Литература:

1. Бабак О.Я., Кравченко Н.А., Виноградова С.В. Генетические аспекты эффективности фармакотерапии при сердечно-сосудистой патологии. Украинский терапевтический журнал. 2006; 2: 92–99.
2. Белоусов Ю.Б., Моисеев В.С., Лепахин В.К. Клиническая фармакология и фармакотерапия. Руководство для врачей. М., 1997.
3. Минушкина Л.О., Затейщиков Д.А., Сидоренко Б.А. Генетические аспекты регуляции эндотелиальной функции при артериальной гипертонии. Кардиология. 2000; 3: 68–74.
4. Минушкина Л.О., Затейщиков Д.А., Сидоренко Б.А. Индивидуальная чувствительность к антигипертензивным препаратам: генетические аспекты. Кардиология. 2002; 7: 58–65.
5. Преображенский Д.В. Клиническое применение антагонистов кальция. М., 1993. С.12–17.
6. Agarwal A.K., Giacchetti G., Lavery G., Nikkila H., Palermo M., Ricketts M. et al. CA-repeat polymorphism in intron 1 of HSD11B2: effects on gene expression and salt sensitivity. Hypertension 2000; 36: 187–194.
7. Barlassina C., Schork N.J., Manunta P., Citterio L., Sciarrone M., Lanella G. et al. Synergistic effect of alpha-adducin and ACE genes causes blood pressure changes with body sodium and volume expansion. Kidney Int 2000; 57: 1083–1090.
8. Beeks E., Kessels A.G., Kroon A.A., van der Klauw M.M., de Leeuw P.W. Genetic predisposition to salt-sensitivity: a systematic review. J Hypertens 2004; 22: 1243–1249.
9. Brand E., Schorr U., Ringel J., Beige J., Distler A., Sharma A.M. Aldosterone synthase gene (CYP11B2) C-344T polymorphism in Caucasians from the Berlin Salt-Sensitivity Trial (BeSST). J Hypertens 1999; 17: 1563–1567.
10. Cadman P.E., O'Connor D.T. Pharmacogenomics of hypertension. Curr. Opin. Nephrol. Hypertens., 2003, Jan; 12(1): 61–70.
11. Cannella G., Paoletti E., Barroci S. et al.

Angiotensin-converting enzyme gene polymorphism and reversibility of uremic left ventricular hypertrophy following long-term antihypertensive therapy. *Kidney Int.* 1988; 54: 618–626.

12. Carson P.E., Flanagan C.L., Ickes C.E., Alving A.S. Enzymatic deficiency in primaquine-sensitive erythrocytes. *Science.* 1956; 124: 484–485.

13. Castejon A.M., Alfieri A.B., Hoffmann I.S., Rathinavelu A., Cubeddu L.X. Alpha adducin polymorphism, salt sensitivity, nitric oxide excretion, and cardiovascular risk factors in normotensive Hispanics. *Am J Hypertens* 2003; 16: 1018–1024.

14. Chobanian A.V., Bakris G.L., Black H.R., Cushman W.C., Green L.A., Izzo J.L. Jr. et al. Seventh report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. *Hypertension* 2003; 42: 1206–1252.

15. Ciechanowicz A., Widecka K., Drozd R., Adler G., Cyrylowski L., Czekalski S. Lack of association between Gly460Trp polymorphism of alpha-adducin gene and salt sensitivity of blood pressure in Polish hypertensives. *Kidney Blood Press Res* 2001; 24: 201–206.

16. Cusi D., Barlassina C., Azzani T., Casari G., Citterio L., Devoto M. et al. Polymorphisms of β -adducin and salt sensitivity in patients with essential hypertension. *The Lancet* 1997; 349: 1353–1357.

17. de Groote P., Helbecque N., Lamblin N. et al. Beta-adrenergic receptor blockade and the angiotensin-converting enzyme deletion polymorphism in patients with chronic heart failure. *Eur J Heart Fail.* 2004; 6: 17–21.

18. Dengel D.R., Brown M.D., Ferrell R.E., Supiano M.A. Role of angiotensin converting enzyme genotype in sodium sensitivity in older hypertensives. *Am J Hypertens* 2001; 14: 1178–1184.

19. Dudley C., Kaevney B., Casadei B. et al. Prediction of patient response to antihypertensive drugs using genetic polymorphism: Investigation of the renin-angiotensin system genes. *J Hypertens.* 1996; 14: 259–262.

20. Evans D.A., McLeod H.L., Pritchard S. et al. Interethnic variability in human drug responses. *Drug Metab. Dispos.* 2001; 29: 606–610.

21. Evans D.A.P., Manley K.A., McKusick V.A. Genetic control of isoniazid metabolism in man. *Br. Med. J.* 1960; 2: 485–491.

22. Evans W.E., McLeod H.L. Pharmacogenomics – drug disposition, drug targets, and side effects. *N Engl J Med.* 2003; 348: 538–549.

23. Evans W.E., Johnson J.A. Pharmacogenomics: the inherited basis for interindividual differences in drug response. *Ann. Rev. Genomics Hum. Genet.* 2001; 2: 9–39.
24. Evans W.E., Relling M.V. Pharmacogenomics: translating functional genomics into rational therapeutics. *Science.* 1999; 286: 487–491.
25. Evans W.E., McLeod H.L. Pharmacogenomics – Drug Disposition, Drug Targets, and Side Effects. *New England J. Med.* 2003; 348(6): 538–539.
26. Ferrari P. Pharmacogenomics: a new approach to individual therapy of hypertension. *Curr. Opinion Nephrol. Hypertens.* 1998; 217–222.
27. Filigheddu F., Reid J.E., Troffa C. Genetic polymorphisms of the beta-adrenergic system: Association with essential hypertension and response to beta-blockade. *Pharmacogenom J.* 2004; 4: 154–160.
28. Fukuda T., Onishi S., Fukuen S. Et al. CYP3A5 genotype did no impact on nifedipine disposition in healthy volunteers. *Pharmacogenomics J.* 2004; 4: 34–39.
29. Giner V., Poch E., Bragulat E., Oriola J., Gonzalez D., Coca A. et al. Renin–angiotensin system genetic polymorphisms and salt sensitivity in essential hypertension. *Hypertension* 2000; 35: 512–517.
30. Global Technology Center, Health Research Institute. Personalized Medicine. The Emerging Pharmacogenomics Revolution. Pricewaterhouse Coopers, February, 2005.
31. Glorioso N., Manunta P., Filigheddu F., Troffa C., Stella P., Barlassina C. et al. The role of α -adducin polymorphism in blood pressure and sodium handling regulation may not be excluded by a negative association study. *Hypertension* 1999; 34: 649–654.
32. Grant D.M., Goodfellow G.H., Sugamori K. et al. Pharmacogenetics of the human arylamine N-acetyltransferases. *Pharmacology.* 2000; 61: 204–211.
33. Grant F.D., Romero J.R., Jeunemaitre X., Hunt S.C., Hopkins P.N., Hollenberg N.H. et al. Low-renin hypertension, altered sodium homeostasis, and an α -adducin polymorphism. *Hypertension* 2002; 39: 191–196.
34. Haas M., Yilmaz N., Schmidt A. et al. Angiotensin-converting enzyme gene polymorphism determines the antiproteinuric and systemic hemodynamic effect of enalapril in patients with proteinuric renal disease. Austrian Study Group of the effects of Enalapril Treatment in Proteinuric Renal disease. *Kidney Blood Press Res.* 1998; 21(1): 66–69.

35. Hallberg P., Karlsson J., Kurland L., Lind L., Kahan T. et al. CYP2C9 genotype predicts the blood pressure response to irbesartan: results from the Swedish Irbesartan Left Ventricular Hypertrophy Investigation vs Atenolol (SILVHIA) trial. *J. Hypertens.* 2002; 20(10): 2089–2093.

36. Hallberg P., Lind L., Michaelsson K. et al. B2 bradikinin receptor (B2BKR) polymorphism and change in left ventricular mass in response to antihypertensive treatment: results from the Swedish Irbesartan Left Ventricular Hypertrophy Investigation versus Atenolol (SILVHIA) trial. *J Hypertens.* 2003; 21(3): 621–4.

37. Hingorani A., Jia H., Stevens P. et al. Renin-angiotensin system gene polymorphism influence blood pressure and the response to angiotensin-converting enzyme inhibition. *J Hypertens.* 1995; 13: 1602–1609.

38. Hiraga H., Oshima T., Watanabe M., Ishida M., Ishida T., Shingu T. et al. Angiotensin I-converting enzyme gene polymorphism and salt sensitivity in essential hypertension. *Hypertension* 1996; 27: 569–572.

39. Hughes H.B., Biehl J.P., Jones A.P., Schmidt L.H. Metabolism of isoniazid in man as related to the occurrence of peripheral neuritis. *Am. Rev. Tuberc.* 1954; 70: 266–273.

40. Humma L.M., Puckett B.J., Richardson H.E. Effects of β_1 -adrenergic receptor genetic polymorphisms on resting hemodynamics in patients undergoing diagnostic testing for ischemia. *Am J Cardiol.* 2001; 88: 1034–1037.

41. Hunt S.C., Cook N.R., Oberman A., Cutler J.A., Hennekens C.H., Allender P.S. et al. Angiotensinogen genotype, sodium reduction, weight loss, and prevention of hypertension: trials of hypertension prevention, phase II. *Hypertension* 1998; 32: 393–401.

42. Hunt S.C., Geleijnse J.M., Wu L.L., Wittteman J.C., Williams R.R., Grobbee D.E. Enhanced blood pressure response to mild sodium reduction in subjects with the 235T variant of the angiotensinogen gene. *Am J Hypertens* 1999; 12: 460–466.

43. Ingelman-Sundberg M., Daly A.K., Oscarson M. et al. Human cytochrome P-450 (CYP) genes: recommendations for the nomenclature of alleles. *Pharmacogenetics.* 2000; 10: 91–93.

44. Jain K.K. «Personalized Medicine» // *Current Opinion in Molecular Therapeutics.* Basel: Current Drugs. 2002; 4 (6): 548–558.

45. Jain K.K. *Personalized Medicine / Decision Resources Inc.* Waltham, MA, USA, 1998.

46. Jia H., Hingorani A.D., Sharma P., Hopper R. et al. Association of the G-alpha gene with essential hypertension and response to beta-blockade. *Hypertension.* 1999; 34: 8–14.

47. Jia H., Sharma P., Hopper R., et al. β_2 -adrenore-

- ceptor gene polymorphisms and blood pressure variations in East Anglian Caucasians. *J Hypertens*. 2000; 18: 687–693.
48. Johnson A.G., Nguyen T.V., Davis D. Blood pressure is linked to salt intake and modulated by the angiotensinogen gene in normotensive and hypertensive elderly subjects. *J Hypertens* 2001; 19: 1053–1060.
49. Johnson J.A., Zineh I., Puckett B.J. Beta-1-adrenergic receptor polymorphisms and antihypertensive response to metoprolol. *Clin Pharmacol Ther*. 2003; 74: 44–52.
50. Kalow W., Tang B.K., Endrenyi I. Hypothesis: comparisons of inter— and intra-individual variations can substitute for twin studies in drug research. *Pharmacogenetics*. 1998; 8: 283–289.
51. Kalow W. Familial incidence of low pseudocholinesterase level. *Lancet*. 1956; 2: 576–576.
52. Kalow W., Meyer U., Tyndale R.F. *Pharmacogenomics* / Ed. New York, NY, USA: Marcel Dekker, 2001.
53. Kalow W., Tang B.K., Endrenyi I. Hypothesis: comparisons of inter— and intra-individual variations can substitute for twin studies in drug research. *Pharmacogenetics*, 1998; 8: 283—289.
54. Karlsson J., Lind L., Hallberg P. et al. Beta-1-adrenergic receptor gene polymorphisms and response to beta-1-adrenergic receptor blockade in patients with essential hypertension. *Clin Cardiol*. 2004; 27: 347–350.
55. Kaye D.M., Smirk B., Williams C. et al. Beta-1-adrenergic receptor genotype influence the response to carvedilol in patients with congestive heart failure. *Pharmacogenetics*. 2003; 13: 379–382.
56. Kim K.A., Park P.W., Lee O.J., Choi S.H. et al. Effect of CYP3A5 *3 genotype on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of amlodipine in healthy Korean subjects. *Clin Pharmacol Ther*. 2002; 72: 333–342.
57. Kletzien R.F., Harris P.K., Foellmi L.A. et al. Glucose-6-phosphate dehydrogenase: a housekeeping” enzyme subject to tissue-specific regulation by hormones, nutrients, and oxidant stress. *FASER J*. 1994; 8: 174–181.
58. Kohno M., Yokokawa K., Minami M. et al. Association between angiotensin-converting enzyme gene polymorphism and regression of left ventricular hypertrophy in patients treated with angiotensin-converting enzyme inhibitors. *Am J Med*. 1999; 106: 544–549.
59. Kojima S., Inenaga T., Matsuoka H., Kuramochi M., Omae T., Nara Y. et al. The association between salt sensitivity of blood pressure and some polymorphic factors. *J Hypertens* 1994; 12: 797–801.
60. Krekels M.M., Gaillard C.A., Viergever P.P. et al. Natriuretic effect of Nifedipine is preceded by transient system and renal hemodynamic effects. *Cardiovasc Drugs Ther*. 1997; 11: 33–38.

61. Kurland L., Liljedahl U., Karlsson J., Kahan T., Malmqvist K. et al. Angiotensinogen gene polymorphisms: relationship to blood pressure response to antihypertensive treatment. Results from the Swedish Irbesartan Left Ventricular Hypertrophy Investigation vs Atenolol (SILVHIA) trial. *Am. J. Hypertens.* 2004; 17(1): 8–13.

62. Kurland L., Melhus H., Karlsson J., Kahan T., Malmqvist K. et al. Aldosterone synthase (CYP11B2)–344 C/T polymorphism is related to antihypertensive response: result from the Swedish Irbesartan Left Ventricular Hypertrophy Investigation versus Atenolol (SILVHIA) trial. *Am. J. Hypertens.* 2002; 15(5): 389–93.

63. Kurland L., Melhus H., Karlsson J., Kahan T., Malmqvist K. et al; Swedish Irbesartan Left Ventricular Hypertrophy Investigation versus Atenolol (SILVHIA) Trial. Angiotensin converting enzyme gene polymorphism predicts blood pressure response to angiotensin II receptor type I antagonist treatment in hypertensive patients. *J. Hypertens.* 2001; 19(10): 1783–1787.

64. Kurland L., Liljedahl U., Karlsson J., Kahan T. Angiotensinogen gene polymorphisms: relationship to blood pressure response to antihypertensive treatments. Results from the Swedish Irbesartan Left Ventricular Hypertrophy Investigation vs Atenolol (SILVHIA) trial. *Am J Hypertens.* 2004; 17: 8–13.

65. Kurland L., Melhus H., Karlsson J. et al. ACE gene polymorphism predicts blood pressure response to angiotensin II receptor type I antagonist treatment in hypertensive patients. *J Hypertens.* 2001; 19(10): 1783–1787.

66. Langae T.Y., Gong Y., Yarandi H.N., Katz D.A. et al. Association of CYP3A5 polymorphisms with hypertension and antihypertensive response to verapamil. *Clin Pharmacol. Ther.* 2007; 81 (3): 386–391.

67. Lazarou J., Pomeranz B.H., Corey P.N. Incidence of adverse drug reactions in hospitalized patients: a meta-analysis of prospective studies. *J. Am. Med. Assoc.*, 1998; 279: 1200–1205.

68. Lee C.R., Pieper J.A., Hinderliter A.L., Blaisdell J.A., Goldstein J.A. Losartan and E3174 pharmacokinetics in cytochrome P450 2C9*1/*1, *1/*2, and *1/*3 individuals. *Pharmacotherapy.* 2003; 23: 720–725.

69. Liljedahl U., Karisson J., Melhus H., Kurland L., Lindersson M. et al. A microarray minisequencing system for pharmacogenetic profiling of antihypertensive drug response. *Pharmacogenetics.* 2003; 13: 7–17.

70. Lovati E., Ferrari P., Dick B., Jostarndt K., Frey B.M., Frey F.J. et al. Molecular basis of human salt sensitivity: the role of the 11beta-hydroxysteroid dehydrogenase type 2. *J Clin Endocrinol Metab* 1999; 84: 3745–3749.

71. Luft F.C., Weinberger M.H. Heterogeneous responses to changes in dietary salt intake: the salt-sensitivity paradigm. *Am J Clin Nutr* 1997; 65(2 Suppl): 612S-617S.
72. Ma M.K., Woo M.H., Mcleod H.L. Genetic basis of drug metabolism. *Am. J. Health-Syst. Pharm.* 2002; 59(21): 2061-2069.
73. Mahlknecht U., Voelter-Mahlknecht S. Pharmacogenomics: questions and concerns. *Curr. Med. Res. Opin.*, 2005; 21(7): 1041-1047.
74. Malmqvist K., Kahan T., Edner M., Held C., Hagg A., Lind L. et al. Regression of left ventricular hypertrophy in human hypertension with irbesartan. *J. Hypertens.* 2001; 19(6): 1167-1176.
75. Mancinelli L., Cronin M., Sadee W. Pharmacogenomics: the promise of personalized medicine. *AAPS Pharm. Sci.*, 2000; 2: E4.
76. Manunta P., Bumier M., D'Amico M., Buzzi L., Maillard M., Barlassina C. et al. Adducin polymorphism affects renal proximal tubule reabsorption in hypertension. *Hypertension* 1999; 33: 694-697.
77. Mason D.A., Moore J.D., Green S.A., Liggett S.B. A Gain-of-function polymorphism in a G-protein coupling domain of the human beta-1-adrenergic receptor. *J Biol Chem.* 1999; 274: 1267-12674.
78. Materson B.J., Reda D.J., Cushman W.C., Massie B.M., Freis E.D., Kochar M.S. et al. Single-drug therapy for hypertension in men. A comparison of six antihypertensive agents with placebo. The Department of Veterans Affairs Cooperative Study Group on Antihypertensive Agents. *N Engl J Med* 1993; 328: 914-921.
79. McLeod H.L., Evans W.E. Pharmacogenomics: unlocking the human genome for better drug therapy. *Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol.* 2001; 41: 101-121.
80. Mellen P.B., Herrington D.M. Pharmacogenomics of blood pressure response to antihypertensive treatment. *J. Hypertens.* 2005; 23: 1311-1325.
81. Molden E., Johansen P.B., Boe G.H. et al. Pharmacokinetics of Diltiazem and its metabolites in relation to CYP2D6 genotype. *Clin Pharmacol. Ther.* 2002; 72: 333-342.
82. Moriyama T., Kitamura H., Ochi S. et al. Association of angiotensin I-converting enzyme gene polymorphism with susceptibility to antiproteinuric effect of angiotensin I-converting enzyme inhibitors in patients with proteinuria. *J Am Soc Nephrol.* 1995; 6: 1677-8.
83. Mukae S., Aoki S., Itoh S. et al. Bradikinin B2 Receptor Gene Polymorphism Is Associated With Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitor-Related Cough. *Hypertension* 2000; 36: 127-131.

84. O'Shaughnessy K.M., Fu B., Dickerson C., Thurston D., Brown M.J. The Gain-of-function G389R variant of the beta-1-adrenoreceptor does not influence blood pressure or heart rate response to beta-blockade in hypertensive subjects. *Clin Sci (Lond)*. 2000; 99: 233-238.

85. Ortlepp J.R., Hanrath P., Mevissen V., Kiel G., Borggrefe M., Hoffmann R. Variants of the CYP11B2 gene predict response to therapy with candesartan. *Eur. J. Pharmacol*. 2002; 445: 151-152.

86. Paillard F., Chansel D., Brand E., Benetos A., Thomas F. et al. Genotype-phenotype relationships for the renin-angiotensin-aldosterone system in a normal population. *Hypertension*. 1999; 34: 423-429.

87. Pamies-Andreu E., Ramirez-Lorca R., Stiefel Garcia-Junco P., Muniz-Grijalbo O., Vallejo-Maroto I., Garcia M.S. et al. Renin-angiotensin-aldosterone system and G-protein beta-3 subunit gene polymorphisms in salt-sensitive essential hypertension. *J Hum Hypertens* 2003; 17: 187-191.

88. Phillips K.A., Veenstra D.L., Oren E. et al. Potential role of pharmacogenomics in reducing adverse drug reactions: a systematic review. *JAMA*. 2001; 286: 2270-2279.

89. Poch E., Gonzalez D., de la S.A., Giner V., Bragulat E., Botey A. et al. Genetic variation of the gamma subunit of the epithelial Na⁺ channel and essential hypertension. Relationship with salt sensitivity. *Am J Hypertens* 2000; 13: 648-653.

90. Poch E., Gonzalez D., Giner V., Bragulat E., Coca A., de la S.A. Molecular basis of salt sensitivity in human hypertension. Evaluation of renin-angiotensin-aldosterone system gene polymorphisms. *Hypertension* 2001; 38: 1204-1209.

91. Rigat B., Hubert C., Alhenc-Gelas F. et al. An insertion/deletion polymorphism in the angiotensin I-converting enzyme gene accounting for half the variance of serum enzyme levels. *J Clin Invest*. 1990; 86: 1343-1346.

92. Rusnak J.M., Kisabeth R.M., Herbert D.P., McNeil D.M. Pharmacogenomics: A clinician's primer on emerging technologies for Improved patient care. *Mayo Clin. Proc*. 2001; 76: 299-309.

93. Sachidanandam R., Weissman D., Schmidt S.C. et al. A map of human genome sequence variation containing 1.42 million single nucleotide polymorphisms. *Nature*. 2001; 409: 928-933.

94. Sasaki M., Oki T., Iuchi A. et al. Relationship between the angiotensin-converting enzyme gene polymorphism and the effects of enalapril on left ventricular hypertrophy and impaired diastolic filling in essential hypertension: M-mode and pulsed Doppler echocardiographic studies. *J Hypertens*. 1996; 14: 1403-1408.

95. Schorr U., Beige J., Ringel J., Turan S., Kreuz R., Distler A. et al. Hpa II polymorphism of the atrial natriuretic peptide gene and the blood pressure response to salt intake in normotensive men. *J Hypertens* 1997; 15: 715–718.
96. Schorr U., Blaschke K., Beige J., Distler A., Sharma A.M. Angiotensinogen M235T variant and salt sensitivity in young normotensive Caucasians. *J Hypertens* 1999; 17: 475–479.
97. Schorr U., Blaschke K., Beige J., Distler A., Sharma A.M. G-protein beta3 subunit 825T allele and response to dietary salt in normotensive men. *J Hypertens* 2000; 18: 855–859.
98. Schwartz G.L., Turner S.T., Chapman A.B., Boerwinkle E. Interacting effects of gender and genotype on blood pressure response to hydrochlorothiazide. *Kidney Int* 2002; 62: 1718–1723.
99. Sciarrone M.T., Stella P., Barlassina C., Manunta P., Lanzani C., Bianchi G. et al. ACE and α -adducin polymorphism as markers of individual response to diuretic therapy. *Hypertension* 2003; 41: 398–403.
100. Sekino K., Kubota T., Okada Y., Yamada Y., Yamamoto K. et al. Effect of the single CYP2C9*3 allele on pharmacokinetics and pharmacodynamics of losartan in healthy Japanese subjects. // *Eur. J. Clin. Pharmacol.* – 2003. – №59. – P.589–592.
101. Sofowora G.G., Dishy V., Muszkat M., Xie H.G. et al. A common β -adrenergic receptor polymorphism (Arg389Gly) affects blood pressure response to β -blockade. *Clin Pharmacol Ther.* 2003; 73: 366–371.
102. Stavroulakis G.A., Makris T.K., Krespi P.G. et al. Predicting response to chronic antihypertensive treatment with fosinopril: The role of angiotensin-converting enzyme gene polymorphism. *Cardiovasc Drugs Ther.* 2000; 14: 427–432.
103. Taavitsainen P., Kiukaanniemi K., Pelkonen O. In vitro inhibition screening of human hepatic P450 by five angiotensin II receptor antagonists. *Eur. J. Pharmacol.* 2000; 56: 135–140.
104. Turner S.T., Schwartz G.L., Chapman A.B. et al. Antihypertensive pharmacogenetics: getting the right drug to the right patient. *J. Hypertens.* 2001; 19: 1–11.
105. Turner S.T., Chapman A.B., Schwartz G.L., Boerwinkle E. Effects of endothelial nitric oxide synthase, α -adducin, and other candidate gene polymorphisms on blood pressure response to hydrochlorothiazide. *Am J Hypertens* 2003; 16: 834–839.
106. Turner S.T., Schwartz G.L., Chapman A.B., Boerwinkle E. C825T polymorphism of the G protein β 3-subunit and antihypertensive response to a thiazide diuretic. *Hypertension* 2001; 37: 739–743.
107. Van Guilder., Gary P.; Pretorius, Mias; Luther, James M.; Byrd, J. Brian et al. Bradykinin Type 2 Receptor BE1 Genotype Influences Bradykinin-Dependent Vasodilation

During Angiotensin-Converting Enzyme Inhibition. Hypertension. 51(2, Part 2): 454-459.

108. Vesell E.S. Pharmacogenetic perspectives gained from twin and family studies. Pharmacol. Ther. 1989; 41: 535-552.

109. Vogel F. Modern problems in genetics. Ergeb. Inn. Med. Kinderheilkd. 1959; 12: 52-152.

110. Weber M.A. The ALLHAT Report: A Case of Information and Misinformation. J Clin Hypertens. 2003; 5: 9-13.

111. White H.L., Boer R.A., Maqbool A. et al. Mutation of the beta-1-adrenergic receptor (Arg389Gly) polymorphism in individuals with heart failure: a MERIT-HF sub-study. Eur J Heart Fail. 2003; 5(4): 463-468.

112. Winnicki M., Somers V.K., Accurso V., Hoffmann M., Pawlowski R., Frigo G. et al. a-Adducin Gly460Trp polymorphism, left ventricular mass and plasma renin activity. J Hypertens 2002; 20: 1771-1777.

113. Yasar U., Tybring G., Hidestrand M., Oscarson M. et al. Role of CYP2C9 polymorphism in losartan oxidation. Drug Metab. Dispos. 2001; 29: 1051-1056.

114. Yates C.R., Krynetski E.Y., Loennechen T. et al. Molecular diagnosis of thiopurine S-methyltransferase deficiency: genetic basis for azathioprine and mercaptopurine intolerance. Ann. Intern. Med. 1997; 126: 608-614.

Заключение

В последние десятилетия молекулярная биология развивается исключительно быстрыми темпами, открытие следует за открытием. Общее направление этих открытий — выработка представлений о сущности жизни, о природе ее фундаментальных черт — наследственности и изменчивости. Расшифровка строения генома для истории человечества — событие столь же ключевое, как открытие электричества и атомной энергии. Какие тайны хранит человеческий геном? Человек, наконец, получил химическую, молекулярную основу для того, чтобы познать самого себя. Известный генетик Джереми Рифкин сказал: «Кому принадлежат гены — тому принадлежит XXI столетие». Вместе с тем, всё впереди, сегодня начинается самое главное, и, безусловно, самое интересное — изучение тончайших механизмов работы человеческого генома. По образному выражению академика Л. Киселева, расшифровка молекулярной структуры генома человека, как и, впрочем, достижения всей современной генетики в целом, — «это не конец, это даже не начало конца, это только конец начала».

Интерес к генетике невероятно высок, и этому есть объяснение: новые возможности ранней диагностики, разработка индивидуальных методов лечения, эффективная профилактика. В своей книге мы представили наработанные данные, позволяющие в определенной степени характеризовать особенности развития эссенциальной гипертензии в нашей стране, оптимизировать методы лечения, заложить основы создания «генетического паспорта» сердечно-сосудистых заболеваний в узбекской популяции. Сегодня мы только прикоснулись к самому главному, впереди много тайн. Древние греки говорили, что знание представляет собой радиус круга, а незнание — длину окружности. С определением структуры ДНК вырос радиус понимания, но вместе с тем еще больше выросла и длина окружности, «...но что может быть увлекательнее и интереснее, чем познание самого себя?! Нужно лишь работать, много работать и верить в будущий успех, и тогда все будет хорошо...» (S. Edelstein, 2007).

**Елисеева М.Р., Хамидуллаева Г.А.,
Срождинова Н.З., Абдуллаева Г.Ж.,
Курбанова Д.Р., Каримова Б.Ш.,
Кеворков А.Г., Нагай А.В., Абдуллаев А.А.**

**МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКИЕ
АСПЕКТЫ ЭССЕНЦИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ**

**Ташкент
Главная редакция
издательско-полиграфической
акционерной компании «Шарк»
2009**

**Редактор *О. Ключева*
Художественный редактор *Т. Каноатов*
Технический редактор *Л. Хиждова*
Компьютерная верстка *Л. Цой*
Корректор *И. Ярулина***

Подписано в печать 12.02.09. Формат 60x90^{1/16}. Печать офсетная.
Бумага офсетная. Гарнитура Times. Усл. печ. л. 17,0.
Уч.-изд. л. 16,04. Тираж 1400. Заказ № 61.

**Типография издательско-полиграфической
акционерной компании «Шарк».**
100000, г. Ташкент, ул. Буюк Турон, 41.

M75

Молекулярно-генетические аспекты эссенциальной гипертензии /
М.Р. Елисеева, Г.А. Хамидуллаева, Н.З. Срождинова и др. — Т.:
«Шарк», 2009. — 272 с.

И. Елисеева М.Р.

ББК 54.101

