

## ГЕНЕОЛОГИЧЕСКИЕ И МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ

Сафроненко А.В.

*ГБОУ ВПО Ростовский государственный медицинский университет Росздрава, Ростов-на-Дону  
Ростов-на-Дону, Россия (344718, г. Ростов-на-Дону, пер. Нахичеванский, 29) andrejsaf@mail.ru*

---

В статье обобщены литературные данные о молекулярно-генетической основе развития артериальной гипертензии. Генеологические исследования показывают, что среди родственников, больных артериальной гипертензией, частота заболевания выше, чем в популяции. Молекулярно-генетические исследования позволили доказать связь между представительством аллелей и генотипов полиморфизма M235T гена ангиотензиногена, а также полиморфизма A1166 C гена рецептора ангиотензина-II типа 1 детей и наличием гипертензии у их родственников. Спектр генов-кандидатов, принимающих участие в реализации артериальной гипертензии, включает гены ренин-ангиотензиновой системы, метаболизма липидов, гены, определяющие состояние эндотелия сосудов, участвующие в тромбообразовании и формировании реологических свойств крови, ген метаболизма гомоцистеина. В литературе описаны ген-генные ассоциации, определяющие поражение органов-мишеней при артериальной гипертензии, также предполагается возможность влияния одного гена на уровень экспрессии другого.

---

Ключевые слова: артериальная гипертензия, наследственность, гены.

## GNEOLOGIC AND MOLECULAR-GENETIC ASPECTS OF ARTERIAL HYPERTENSION

Safronenko A.V.

*The Rostov state medical university, Rostov-on-Don  
Rostov-on-Don, Russia (344718, Rostov-on-Don, str. Nakhichevan, 29) andrejsaf@mail.ru*

The article summarizes the literature data on the molecular genetic basis of development of arterial hypertension. Geneologic research shows that among relatives, patients with arterial hypertension, the disease is higher than in the population. Molecular-genetic studies have demonstrated the link between the mission of alleles and genotypes M235T gene angiotensinog polymorphism and receptor gene A1166S polymorphism blockers-II type 1 children and hypertension among their relatives. Range of candidate genes involved in the implementation of the arterial hypertension includes genes of renin-angiotensin, lipid metabolism, genes that define the state of vascular endothelium and the formation of blood rheological properties of homocystein metabolism gene. The literature describes the gene-gene associations that define defeat organ toxicity, arterial hypertension, also is assumes the possibility of influence of a single gene expression level.

Keywords: arterial hypertension, aheredity, genes.

В настоящее время вероятность генетической природы артериальной гипертензии (АГ) считается вполне определенной и не подлежащей сомнению. Многие ученые признают ведущую роль наследственности, генетической составляющей при развитии АГ [5, 11]. По образному выражению Г.Н. Крыжановского (2002), генетический аппарат является «верховным контролем» и регулятором внутриклеточных процессов, а через них – и процессов, протекающих в целостном организме [4]. При этом поиск взаимосвязи патогенетически значимых механизмов формирования АГ и генетических маркеров проводится, исходя из принятой схемы взаимоотношений между генотипом, биохимическим и клиническим фенотипом заболевания: генотип → «биохимический фенотип → клинический признак [2].

Среди родственников, больных АГ, частота заболевания выше, чем в популяции. По результатам крупного генеалогического исследования, повышенные значения АД при обследовании 5395 членов семей, больных ГБ, были выявлены в 21 % случаев. В то же время среди 903 родственников пациентов с нормальным уровнем АД повышенные значения АД были зарегистрированы только в 9 % [5]. В результате многолетних наблюдений за больными гипертонией автор пришел к выводу, что при наличии неблагоприятного анамнеза по обоим родителям одновременно, АГ формируется на 5–7 лет раньше, чем в группе лиц без упоминания на ГБ у их родителей [5].

Детальный анализ частоты АГ в различных группах обследуемых лиц (родители, братья и сестры, дети пробандов) выявил ряд интересных особенностей. Исследователи показали, что при наличии гипертонии у отца, процент выявления АГ у его детей существенно выше, чем в группе, где ни один из родителей не страдал этим заболеванием. Этот процент увеличивался, если гипертонией страдала мать, и был максимальным, если повышенное АД регистрировалось у обоих родителей. Особенно часто АГ выявлялась у братьев и сестер больных ГБ. Так, в контрольной группе среди братьев и сестер пробанда повышенные значения АД были обнаружены в 6 % случаев, а в группе семей гипертоников АГ встречалась значительно чаще – от 19 до 55 % в зависимости от наличия АГ у одного или обоих родителей [1].

Близнецовый метод позволил количественно определить долю участия генетических и средовых факторов в формировании уровня и вариабельности АД. Как известно, генетический фон монозиготных (однойцевых – МЗ) близнецов совпадает на 100 %, тогда как дизиготных (разнойцевых – ДЗ) – на 50 %. Многочисленными исследованиями было показано, что конкордантность (сходство) уровня систолического АД у монозиготных близнецов составляет 54–85 %, диастолического – 54–80 % [8]. У разнойцевых близнецов эти значения были существенно ниже и составляли для систолического АД – 39–50 %, для диастолического АД – 27–65 % [8].

В проведенном клинико-генеалогическом и молекулярно-генетическом исследовании на 315 детях 9–17 лет, из них 179 детей страдали первичной АГ, были установлены генные дефекты, регулирующие артериальное давление [6]. У всех детей был изучен семейный анамнез по сердечно-сосудистой патологии, проведено суточное мониторирование АД; исследованы: G83A полиморфизм гена ренина, M235T полиморфизм гена ангиотензиногена (AGT), I/D полиморфизм гена ангиотензин-превращающего фермента, A1166C полиморфизм гена рецептора ангиотензина II 1-го типа (AGTR1), A3123C полиморфизм гена рецептора ангиотензина II 2-го типа, T58C и I/D полиморфизм гена рецептора брадикинина 2 (BKR2). В результате выявлена связь между представительством аллеля

лей и генотипов полиморфизма M235T гена AGT, а также полиморфизма A1166C гена AGTR1 у детей и наличием АГ у их родственников. В группе детей с повышенным уровнем АД, где оба родителя страдали АГ, в сравнении с детьми, родители которых были здоровы, отмечалось достоверно более высокая частота встречаемости аллеля D полиморфизма I/D гена VKR2[6].

Спектр генов-кандидатов, принимающих участие в реализации артериальной гипертензии, достаточно широк и включает группы генов, контролирующих различные метаболические и гомеостатические системы, нарушения которых вовлечены в патогенез сердечно-сосудистых заболеваний. В частности, гены ренин-ангиотензиновой системы (ген ангиотензиногена, ген ренина, ген ангиотензинпревращающего фермента и др.); гены метаболизма липидов (ген аполипопротеина AI, ген аполипопротеина B; ген аполипопротеина E, ген липопротеинлипазы и др.); гены, определяющие состояние эндотелия сосудов (ген эндотелиальной синтазы оксида азота, ген эндотелина и др.); гены, участвующие в тромбообразовании и формировании реологических свойств крови (ген тканевого активатора плазминогена, ген фактора свертываемости F13 и др.); ген метаболизма гомоцистеина (ген метилентетрагидрофолатредуктазы) [8]. В настоящее время наиболее изученным при АГ являются ген ангиотензиногена (АТГ), ген ренина, ген ангиотензинпревращающего фермента (АПФ), ген рецептора ангиотензина-II типа 1 (АТР1). Ген АТГ был картирован в 1-й хромосоме в локусе 1q42 в той же области, что и ген ренина. Ген АПФ локализован на хромосоме 17q23. Наиболее изученным является I/D – полиморфизм этого гена, представляющий собой наличие или отсутствие в 16-ом интроне последовательности из 287 пар нуклеотидов. Аллель, содержащий такую последовательность, получил название I (insertion) аллель, не содержащий таковой – D (deletion). Этот полиморфизм не является структурным, но оказывает влияние на степень экспрессии гена. Человеческий ген рецептора АТР1 был клонирован и локализован на хромосоме 3q23. В настоящее время наиболее изученным при АГ является его A/C-полиморфизм в 3'-нетранслируемой области, представляющий собой замену в 1166 позиции аденина на цитозин. Таким образом, полиморфизм генотипов АТР1 ограничивается следующими вариантами: AA, AC, CC [3].

Неудачные попытки целого ряда исследователей связать развитие АГ с полиморфизмом какого-либо одного гена привели к пониманию важной роли различных генных ассоциаций в формировании наследственной предрасположенности к этому заболеванию. В настоящее время описан феномен сцепления некоторых полиморфизмов, локализующихся в различных областях одного гена. В литературе описана также возможность влияния одного гена на уровень экспрессии другого, хотя непосредственные механизмы такого взаимодействия пока остаются неизученными [7].

Литературные данные, касающиеся изучения данного вопроса, немногочисленны. В 2002 году J.N.Hirschhorn с соавт. было показано, что при отсутствии достоверных различий в распределении генотипов АПФ и АТР1 у больных АГ и здоровых, одновременное присутствие в геноме аллеля D гена АПФ и аллеля С гена АТР1 у первых достоверно ассоциировано с уровнем АД [12]. Исследованиями W.Y. Wang с соавт. была установлена взаимосвязь степени АГ с сочетанием этих же аллелей [14].

Наиболее высокие цифры систолического АД у больных АГ наблюдаются при сочетании D-аллеля гена АПФ и T-аллеля гена альфа-аддуцина. Имеется достоверное преобладание комбинации генотипов DD гена АПФ и TT гена АТГ у пациентов, страдающих АГ, по сравнению с нормотензивным контролем [13]. I.G. Imumogin с соавт. (2005) изучили распределение генотипов генов АПФ, АТГ и АТР1 у 185 больных АГ и 350 здоровых. Авторы не выявили достоверных различий частоты отдельных генотипов изучаемых генов в исследуемых группах. Вместе с тем, у молодых женщин, страдающих АГ, частота сочетаний С-аллеля гена АТР1 и 6А-аллеля гена АТГ, а также С-аллеля гена АТР1 и 235Т-аллеля гена АТГ значительно превышала аналогичный показатель в группе контроля. Был сделан вывод о существенном увеличении риска развития АГ у молодых женщин при наличии в геноме подобных аллельных ассоциаций [13].

В последние годы проводится активное изучение роли различных ген-генных ассоциаций в ремоделировании сердечно-сосудистой системы при гипертонии, а также в развитии основных осложнений АГ – инфаркта миокарда и инсульта. У лиц с АГ, в геноме которых одновременно присутствуют генотип DD гена АПФ и генотип CC гена АТР1, наблюдается достоверное увеличение индекса массы миокарда левого желудочка, степени поражения сосудов глазного дна и микроальбуминурии по сравнению с обладателями всех других сочетаний генотипов [5].

В исследовании С.А. Турдалиевой с соавт. (2009) был проанализирован характер сочетаний генотипов АПФ и АТР1, а также их влияние на морфо-функциональные параметры сердечно-сосудистой системы и метаболический статус у женщин детородного возраста, имеющих АГ. Было обнаружено, что наиболее частыми (но не достоверно) сочетаниями генотипов АПФ и АТР1 являются комбинации IDAC и DDAC, которые встречались с одинаковой частотой (29 %). Сочетания генотипов DDAA и IDAA, а также ПAA и ПАС отмечались в 12,5 %, 12,5 %, 8,3 %, 8,3 % случаев. При одновременном носительстве D- и C-аллелей отмечался достоверно ( $p < 0,05$ ) более высокий уровень суточного индекса САД и ДАД. В тоже время, при одновременном носительстве генотипов II и AA наблюдалась большая вариабельность ДАД суточного и дневного. При сочетании генотипов DD и

АА регистрировалось достоверное ( $p < 0,05$ ) увеличение уровня триглицеридов и липопротеидов по сравнению с остальными группами [9].

Реальным шагом в решении задач по снижению заболеваемости артериальной гипертензией и смертности от сердечно-сосудистых катастроф в Российской Федерации, наряду с федеральной и региональными программами по совершенствованию диагностики, терапии и профилактики заболевания, является проведение научно-исследовательских изысканий генетической детерминированности АГ, обеспечивающей первооснову разработки персонализированных программ первичной профилактики АГ.

### Литература

1. Баирова Т.А. Молекулярно-генетические маркеры и клинико-эпидемиологические аспекты эссенциальной артериальной гипертензии у детей и подростков разных популяций, проживающих в республике Бурятия // Автореф. дис. докт. мед. наук. – Иркутск, 2009. – 39 с.
2. Гайцхоки В.С. Взаимоотношение генотип–фенотип как проблема молекулярной генетики наследственных болезней человека // [http: journal.issep.rssi.ru](http://journal.issep.rssi.ru). (4 сентября 2006).
3. Глотов А.С., Баранов В.С. Генетический полимофизм, мультифакториальные болезни и долголетие // Медицинская генетика. – 2007. – Т. 6. – № 4. – С. 17–29.
4. Крыжановский Г.Н. Дисрегуляционная патология. – М: Медицина, 2002. – 632 с.
5. Линчак Р.М. Генетические аспекты артериальной гипертензии. Сообщение первое // Вестник Национального медико-хирургического центра им. Н.И. Пирогова. – 2007. – Т. 2. – № 1. – С.126–132.
6. Образцова Г.И., Глотов А.С., Степанова Т.В., Иващенко Т.Э., Ковалев Ю.Р. Клинико-генеалогические и молекулярно-генетические аспекты артериальной гипертензии у детей и подростков // Вестник Санкт-Петербургского университета. – 2008. – № 1. – С.127–134.
7. Пузырев В.П. Генетика мультифакториальных заболеваний: между прошлым и будущим // Медицинская генетика. – 2003. – Т. 2. – № 2. – С.498–508.
8. Степанов В.А. Этногеномика и наследственные основы широко распространенных болезней // Вестник РАМН. – 2003. – № 12. – С.85–88.
9. Турдалиева С.А., Линчак Р.М., Свистов А.С., Бойцов С.А., Карпенко М.А. Роль блокаторов ангиотензиновых рецепторов типа 1 в коррекции артериальной гипертензии у женщин фертильного возраста // Consiliummedicum. – 2003. – Т.9. – № 5. – С.164–169.
10. Шарандак А.П., Королев А.П., Дворянчикова Ж.Ю. Роль наследственности и среды в формировании суточного профиля артериального давления у больных артериальной гипертензией (близнецовое исследование) // Кардиология. – 2002. – № 2. – С.34–38.

11. ШулутокБ.И. Артериальная гипертензия. – СПб.: РЕНКОР, 2001. – 382 с.
12. Hirschhorn J.N., Zhao Y., Higaki J. A comprehensive review of genetic association studies // *Genet Med.* 2002. – Vol. 4, – № 2. – P. 45–61.
13. Imumorin I.G., Dong Y., Zhu H. A gene environment interaction model of stress - induced hypertension // *Cardiovascular Toxicology.* – 2005. – Vol. 5. – P. 109–132.
14. Wang W.Y.S., Zee R.Y.L., Morris B.J. Association of angiotensin II type 1 receptor gene polymorphism with essential hypertension // *Clin. Genetics.* – 1997. – Vol. 51. – P. 31–34.

Рецензенты:

Шкурат Т.П., д.б.н., профессор, заведующая кафедрой генетики Федерального ГОУ ВПО «Южный федеральный университет», г. Ростов-на-Дону.

Харсеева Г.Г., д.м.н., профессор, заведующая кафедрой микробиологии и вирусологии № 2 ГБОУ ВПО «Ростовский государственный медицинский университет Минздрава России», г. Ростов-на-Дону.