

## АНАЛИЗ ПОЛИМОРФИЗМА ГЕНОВ РЕНИН-АНГИОТЕНЗИН-АЛЬДОСТЕРОНОВОЙ СИСТЕМЫ У ПАЦИЕНТОВ С СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ

Мартынович Т.В.<sup>1</sup>, Акимова Н.С.<sup>1</sup>, Федотов Э.А.<sup>2</sup>, Корсунова Е.Н.<sup>1</sup>, Соколов И.М.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>ГБОУ ВПО «Саратовский государственный медицинский университет им. В.И. Разумовского» Министерства здравоохранения России, Саратов, Россия, e-mail: martynovich-t@mail.ru;

<sup>2</sup> ООО «Медицинский Ди центр», г. Саратов, eduard\_fedotov@mail.ru

В данном научном обзоре описаны результаты исследований, посвященных изучению полиморфизма генов – кандидатов сердечно-сосудистых заболеваний. Подробно описаны данные о полиморфизме генов, кодирующих ферменты, гормоны и рецепторы ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, активность которых напрямую связана с развитием и прогрессированием таких сердечно-сосудистых заболеваний, как артериальная гипертензия, ишемическая болезнь сердца и хроническая сердечная недостаточность. Представлены результаты исследований, подтверждающих связь полиморфных вариантов генов ACE, AGT и AGTR1, кодирующих ангиотензинпревращающий фермент, ангиотензиноген и ангиотензиновые рецепторы с развитием и характером течения артериальной гипертонии, ишемической болезни сердца, хронической сердечной недостаточности. Кроме того, представлены данные о связи полиморфных вариантов вышеуказанных генов с эффективностью терапии и частотой развития побочных эффектов при назначении ингибиторов АПФ данным пациентам.

Ключевые слова: полиморфизм генов, ренин-ангиотензин-альдостероновая система, ангиотензинпревращающий фермент, ишемическая болезнь сердца, хроническая сердечная недостаточность.

## ANALYSIS OF POLYMORPHISM OF GENES OF THE RENIN-ANGIOTENSIN-ALDOSTERONE SYSTEM IN PATIENTS WITH CARDIOVASCULAR DISEASES

Martynovich T.V.<sup>1</sup>, Akimova N.S.<sup>1</sup>, Fedotov E.A.<sup>2</sup>, Korsunova E.N.<sup>1</sup>, Sokolov I.M.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Saratov State Medical University n.a. V.I. Razumovsky, Saratov, Russia, e-mail: martynovich-t@mail.ru

<sup>2</sup> LLC Medical Di center, Saratov, eduard\_fedotov@mail.ru

In this scientific review describes the results of research devoted to the study of polymorphism of candidate genes for cardiovascular disease. Detail data on polymorphism of genes coding for enzymes, hormones and receptors of the renin-angiotensin-aldosterone system, whose activity is directly connected with the development and progression of such cardiovascular diseases as hypertension, ischemic heart disease and chronic heart failure. Presents the results of studies supporting an association of polymorphic variants of ACE, AGT and AGTR1 genes encoding angiotensinase enzyme inhibitors, angiotensinogen and angiotensin receptors with the development and clinical course of arterial hypertension, ischemic heart disease, chronic heart failure. Also presents data on the links between polymorphic variants of the above genes with the effectiveness of therapy and the incidence of side effects when prescribing ACE inhibitors in these patients.

Keywords: polymorphism of genes, renin-angiotensin-aldosterone system, angiotensinase enzyme inhibitors, coronary heart disease, chronic heart failure.

На протяжении многих лет сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ), такие как ишемическая болезнь сердца (ИБС), артериальная гипертензия (АГ) и их осложнения лидируют в структуре заболеваемости и смертности населения различных стран мира [ВОЗ]. Наряду с экономическими потерями, связанными с частыми госпитализациями и высоким процентом инвалидизации пациентов с кардиоваскулярной патологией, не последнее место занимают и социальные аспекты. В частности, большое значение имеет снижение качества жизни пациентов, связанное как с ограничением двигательной активности, так и с прогрессированием когнитивных расстройств, вплоть до развития деменции (слабоумия), в результате ухудшения перфузии головного мозга на фоне имеющейся сердечно-сосудистой

патологии [1]. В свою очередь наличие когнитивных расстройств у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями ухудшает их течение и прогноз, прежде всего, влияя на выполнение пациентами врачебных рекомендаций [9].

Безусловно, для решения этой проблемы необходима разработка эффективной профилактики ССЗ, что невозможно без полного понимания этиологии и механизмов развития данной патологии. В связи с чем, по-прежнему актуальным является детальное изучение всех известных факторов риска развития кардиоваскулярной патологии, как средовых, так и генетических [10, 11, 15].

Наименее исследованными на сегодняшний день остаются генетические механизмы предрасположенности к ССЗ. Сложность их изучения заключается в большом количестве генов, которые могут участвовать в формировании наследственной предрасположенности как самостоятельно, так и путем взаимодействия друг с другом. После завершения очередных стадий проектов «Геном человека», «1000 и 1 геном», GWAS (Genome – WideAssociationStudy) накоплено огромное количество информации как о полиморфных участках генома человека в целом, так и об их корреляциях с различными заболеваниями [14]. Стоит отметить, что полиморфизм обнаружен во всех структурных элементах генома: экзонах, интронах, регуляторных участках и т.д. При этом вариации, затрагивающие непосредственно кодирующие фрагменты гена (экзоны) и отражающиеся на аминокислотной последовательности их продуктов, наблюдают относительно редко, однако именно они представляют наибольшую ценность. Большинство случаев полиморфизма выражаются либо в заменах одного нуклеотида (SNP -singlenucleotidepolymorphism), либо в изменении количества повторяющихся фрагментов [4].

На сегодняшний день выявлен полиморфизм десятков генов, претендующих на роль наследственных маркеров атеросклероза, АГ, ИБС, инфаркта миокарда, хронической сердечной недостаточности (ХСН) [7, 26, 27, 33, 37, 41]. Однако остается не до конца ясным их клиническое и прогностическое значения, кроме того, данные литературы отличаются заметной противоречивостью.

Несомненно, поиск генов-кандидатов ССЗ должен основываться на имеющихся представлениях о механизмах их развития. Как известно, одним из главных механизмов развития кардиоваскулярной патологии является дисбаланс нейрогуморальных систем организма, в частности патологическое повышение активности ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС). В данном обзоре будут описаны имеющиеся на сегодняшний день сведения о клинически значимых полиморфизмах генов, кодирующих рецепторы, ферменты и гормоны РААС, участие которых в патогенезе АГ, ИБС и ХСН не вызывает сомнения.

Одним из ключевых звеньев РААС является ангиотензинпревращающий фермент (АПФ). Известен полиморфизм гена ангиотензинпревращающего фермента (ACE) типа I/D (insertion/deletion) в 16-м интроне, связанный с активностью АПФ в крови: носители генотипа II имеют самый низкий уровень фермента, в то время как у людей с DD генотипом он максимален. Таким образом, наличие аллельного варианта D приводит к повышенному содержанию ангиотензина II, снижению уровня брадикинина и может являться фактором риска развития сердечно-сосудистой патологии [28].

К настоящему времени накоплено множество данных об ассоциации полиморфизма гена АПФ с инфарктом миокарда, внезапной смертью, АГ, гипертрофией левого желудочка (ЛЖ), гипертрофической кардиомиопатией, дисфункцией эндотелия [16, 17, 28, 32]. В частности, в одном из исследований было установлено, что наличие аллеля D в генотипе пациентов ассоциировалось с более высокими уровнями артериального давления (как систолического, так и диастолического), склонностью к кризовому течению гипертонической болезни и достоверно большей выраженностью гипертрофии миокарда левого желудочка. Наличие генотипа II у пациентов с артериальной гипертензией наоборот было связано с ее бессимптомным течением и достоверно более поздним возраст манифестации [31]. Кроме того, показано, что генотип DD чаще встречается у пациентов с ИБС, сахарным диабетом и наличием других факторов риска (гиперлипидемией, курением, семейным анамнезом ССЗ) [28, 31, 34].

При проведении J. Steassen и соавт., метаанализа 145 исследований с общим количеством наблюдений 49 959, посвященных изучению полиморфизма различных генов, кодирующих белки РААС, показано, что у пациентов с генотипом DD риск развития ХСН был выше на 45 % [5]. Однако другие авторы описывают высокую частоту встречаемости аллеля D только среди пациентов, страдающих тяжелыми формами ХСН, а некоторые вообще не установили статистически значимых различий в частоте встречаемости аллелей гена АПФ у пациентов с ХСН [6]. Однако по данным ряда других исследований между контрольными группами и группами пациентов, страдающих ХСН, выявлено не было. Также не было установлено и достоверной связи наличия аллеля D с тяжестью течения ХСН [5, 18].

Большой интерес вызывает изучение роли полиморфизма гена АПФ и в связи с широким применением в современной кардиологии ингибиторов этого фермента. Так, в ряде исследований было установлено, что наличие аллели D гена АПФ связано с более выраженным снижением экспрессии ангиотензиновых рецепторов 1 типа и уменьшением эндотелиальной дисфункции при терапии ингибиторами АПФ, по сравнению с пациентами – носителями аллели I [34]. В другом исследовании показано, что при лечении пациентов с АГ

фозиноприлом в суточной дозе 20 мг в течение 6 месяцев, у больных с DD генотипом отмечалось более значимое снижение систолического и диастолического артериального давления, по сравнению с пациентами, имеющими генотипы ID и II [38]. Не менее интересным является факт выявления связи полиморфных вариантов гена АПФ с побочными эффектами ингибиторов АПФ. Например, снижение функции почек у пациентов с ХСН во время лечения ингибиторами АПФ в большей степени отмечалось у лиц с генотипом II. Кроме того II генотип также ассоциировался с более частым развитием кашля во время терапии ингибиторами АПФ [39].

Не менее важной составляющей РААС является белок – ангиотензиноген (АТГ). Описано несколько полиморфных состояний гена, кодирующего ангиотензиноген (AGT), однако наиболее значимыми являются полиморфные варианты M235T и T174M, связанные с уровнем активности АТГ плазмы крови, содержанием ангиотензина II и, следовательно, с риском сердечно-сосудистых заболеваний [23, 24, 41]. По данным литературы наличие в аллеля риска 174M гена AGT гораздо чаще встречается у пациентов с ИБС, перенесенным инфарктом миокарда и гипертрофией левого желудочка [13, 24]. При изучении M235T полиморфизма установлено, что вариант 235T является независимым фактором риска развития инфаркта, фактором риска ишемической болезни сердца [29]. Кроме того, было обнаружено, что наличие одного или двух T аллелей приводило к существенному повышению уровня АТГ в плазме, что вело к увеличению содержания ангиотензина II, чем многие авторы объясняют ассоциацию этого полиморфизма с артериальной гипертензией [204, 35]. Sethi A. et al. был проведен метаанализ, цель которого заключалась в изучении связи M235T полиморфизма гена АТГ 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 европеоидной расы отмечалось повышение концентрации АТГ в плазме крови на 5 % у МТ гетерозигот и на 11 % у гомозигот по 235Т аллелю по сравнению с носителями ММ генотипа. M235T полиморфизм гена АТГ 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 [13, 36].

Ген, кодирующий рецептор типа I ангиотензина II (AGTR1), расположен на 3 хромосоме (3q24). Наиболее активно изучается полиморфизм 1166C, приводящий к замене аденина (A) на цитозин (C) в 1166 положении гена AGTR1. A. Bonnardeaux и соавт. доказали, что мутация именно в 1166-м положении нуклеотидной последовательности гена АТР 1 влияет на функциональную активность рецептора и ангиотензина II [20]. Другими авторами

установлено, что генотип С116б ассоциирован с более высокой активностью ангиотензина II у пациентов с ИБС, и с жесткостью сосудистой стенки у пациентов с АГ [21, 22, 40]. Кроме того, выявлена связь данного полиморфного варианта гена АТР 1 с развитием ИБС в более молодом возрасте [19].

Данные о влиянии полиморфизмов генов AGT и AGTR1 на течение ХСН также малочисленны и противоречивы. В некоторых исследованиях показано, что данные полиморфизмы являются детерминантами повышенного риска развития ХСН у больных ИБС [6]. В то же время другие авторы не выявили значимых различий в развитии и прогрессировании ХСН в зависимости от полиморфных вариантов вышеуказанных генов [3]. Данные противоречия, вероятно, можно связать с отсутствием крупных проспективных исследований в этой области.

Таким образом, обзор отечественной и зарубежной литературы показывает, что результаты исследований полиморфизма генов РААС у пациентов с различной кардиоваскулярной патологией достаточно противоречивы, поэтому их определение до настоящего времени не входит в алгоритмы диагностики кардиологических пациентов. Во многом это связано с малочисленностью и клинической неоднородностью исследуемых выборок пациентов. Кроме того, до настоящего времени ни для одного ССЗ не удалось выявить все гены («генная сеть» заболевания), участвующие в формировании наследственной предрасположенности, а исследование отдельных генов не решает проблему «недостающей» («исчезающей») наследственности [2]. Также стоит отметить, что накапливается все больше фактов, свидетельствующих о значимой роли в формировании наследственной предрасположенности эпигенетической изменчивости, которая обуславливает не только активность, но и взаимодействие генов между собой. Тем не менее, составление «генной сети», идентификация внея центральных генов и генов-модификаторов, исследование межгенных и ген-средовых взаимодействий, разработка на этой основе комплекса профилактических и лечебных мероприятий индивидуальны для каждого пациента, несомненно, составляют стратегическую основу нового, быстро развивающегося направления, получившего название предиктивная медицина [4].

### **Список литературы**

1. Акимова Н.С., Персашвили Д.Г., Шварц Ю.Г. и др. Когнитивные расстройства и состояние серого вещества головного мозга при ХСН на фоне ИБС // Сердечная недостаточность. – 2011. – Т. 12. – № 5. – С. 282-285.

2. Баранов В.С. Геном человека, «недостающая» наследственность и генетический паспорт // Медицинская генетика. – 2011. – № 9 (111). – С. 3-10.
3. Гандалоева М.А. Клинико-генетические детерминанты хронической сердечной недостаточности у больных ишемической болезнью сердца: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. – Ростов-на-Дону, 2009. – 135 с.
4. Горбунова В.И. Медицинская генетика. Учебник для студентов медицинских вузов и слушателей последипломного образования. – СПб.: СПбГПУ. – С. 279-282.
5. Иванов С.Г., Ситникова М.Ю., Шляхто Е.В. Роль оксидативного стресса в развитии и прогрессировании хронической сердечной недостаточности: актуальность и возможность его коррекции // Кардиология СНГ. – 2006. – № 4. – С. 267-270.
6. Дорофеева Н.П., Кастанаян А.А., Шлык С.В. и др. Полиморфизм генов ренин-ангиотензиновой системы у больных артериальной гипертензией и ишемической болезнью сердца, осложненной хронической сердечной недостаточностью // Артериальная гипертензия. – 2005. – Т. 11. – № 4. – С. 235-238.
7. Кириченко П.Ю. Роль гемодинамических, конституционных и генетических факторов в формировании хронической недостаточности кровообращения: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. – СПб., 2001. – 137 с.
8. Мареев В.Ю., Агеев Ф.Т., Арутюнов Г.П. и др. Национальные рекомендации ВНОК и ОССН по диагностике и лечению ХСН (III пересмотр) // Сердечная недостаточность. – 2010. – № 1 (57).
9. Наумова Е.А., Шварц Ю.Г. Выполнение больными врачебных назначений: эффективны ли вмешательства, направленные на улучшение этого показателя? // Международный журнал медицинской практики. – 2006. – № 1. – С. 48.
10. Олейников В.Э., Матросова И.Б., Сергацкая Н.В. и др. Диагностическая ценность и клиническая значимость метода оценки артериальной жесткости сердечно-лодыжечного сосудистого индекса // Терапевтический архив. – 2010. – Т. 82. – № 9. – С. 68-72.
11. Олейников В.Э., Матросова И.Б., Ястребова Е.И., Фадеева С.С. Влияние гипертензии и метаболического синдрома на структуру и функции артерий // Международный медицинский журнал. Клиника. Диагностика. Лечение. – 2008. – № 1. – С. 56.
12. Стрекалов Д.Л. Молекулярные основы патогенеза сердечно-сосудистых заболеваний // Учебное пособие. – СПбГПМА, 2004. – 21 с.
13. Нгуен Тхи Чанг. Исследование ассоциации T174M и M235T гена ангиотензиногена с ишемической болезнью сердца в Ростовской популяции // Фундаментальные исследования. – 2010. – № 3. – С. 114-121.

14. Новиков П.В. ДНК-тестирование: моногенные и мультифакториальные болезни. РМЖ. – 2011. – № 12. [http://www.rmj.ru/articles\\_7715.htm](http://www.rmj.ru/articles_7715.htm).
15. Шварц Ю.Г., Маршалкина Н.А., Федотов Э.А. Инфекционные факторы риска у больных ишемической болезнью сердца в сочетании с сердечной недостаточностью и пароксизмальной мерцательной аритмией // Журнал сердечная недостаточность. – 2004. – № 5. – С. 22.
16. Abbas S.<sup>1</sup>, Raza S.T., Chandra et al. Association of ACE, FABP2 and GST genes polymorphism with essential hypertension risk among a North Indian population. AAnn Hum Biol. 2014 Oct 30:1–9.
17. Bai Y., Wang L., Hu S., Wei Y. Association of angiotensin-converting enzyme I/D polymorphism with heart failure: a meta-analysis. Mol Cell Biochem. 2012 Feb; 361(1-2):297–304. Epub 2011. Oct. 21.
18. 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; 94:698–703.
19. Bloem L.J., Manatunga A.K., Takeda R. The Serum angiotensinogen concentration and the angiotensinogen gene in white and black children. J Clin Invest 1995; 95: 948–53.
20. Bonnardeaux A., Davies E., Jeunemaitre X. Angiotensin II type 1 receptor gene polymorphisms in human essential hypertension. Hypertension 1994; 24: 63–9.
21. Buraczyńska M., Pijanowski Z., Spasiewicz D. et al. Renin-angiotensin system gene polymorphisms: assessment of the risk of coronary heart disease. Kardiol Pol. 2003 Jan; 58(1):1–9.
22. Danser A.H., Schunkert H. Renin-angiotensin system gene polymorphisms: Potential mechanisms for their association with cardiovascular diseases. Eur J Pharmacol. 2000; 410:303–316.
23. Dieguez-Lucena J.L., Aranda-Lara P., Ruiz-Galdon M. et al. Angiotensin I-converting enzyme genotypes and angiotensin II receptors. Response to therapy. Hypertension. 1996; 28:98–103.
24. Dickson M.E., Sigmund C.D. Genetic basis of hypertension: revisiting angiotensinogen. Hypertension. - 2007; 48:14–20.
25. Fatini C., Abbate R., Pepe G. et al. Searching for a better assessment of the individual coronary risk profile: the role of angiotensin-converting enzyme, angiotensin II type 1 receptor and angiotensinogen gene polymorphisms. Eur Heart J 2000; 21: 633–8.
26. Forstermann U., Munzel T. Endothelial nitric oxide synthase in vascular disease: from marvel to menace. Circulation 2006; 113:1708-1714.

27. Lechin M., Quicones M.A., Omran A. et al. Angiotensin-I-converting enzyme genotypes and left ventricular hypertrophy in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation* 1995; 92: 1808–12.
28. Kondo H.<sup>1</sup>, Ninomiya T., Hata J. et al. Angiotensin I-Converting Enzyme Gene Polymorphism Enhances the Effect of Hypercholesterolemia on the Risk of Coronary Heart Disease in a General Japanese Population: The Hisayama Study. *J AtherosclerThromb.* 2014 Oct 23.
29. Katsuya T., Koike G., Yee T., Sharpe N., Jackson R., Norton R., Horiuchi M., Pratt R., Dzau V. // *Lancet.* – 1995. – V. 345. – P. 1600-1603.
30. Margues G.M.D., Krieger J.E., Casarini D.E. Angiotensin-converting enzyme: a possible genetic marker of hypertension – *Hypertension.* – 2002. – Vol. 20 (Suppl. 4). – P. 263.
31. Mulder H.J., van Geel P.P., Schaliij M.J. et al. PREFACE trial. DD ACE gene polymorphism is associated with increased coronary artery endothelial dysfunction: the PREFACE trial. *Heart* 2003; 89; 557–8.
32. Pereira S.B., Velloso M.W., Chermont S. et al.  $\beta$ -adrenergic receptor polymorphisms in susceptibility, response to treatment and prognosis in heart failure: Implication of ethnicity. *Mol Med Report.* 2012 Oct 9. doi: 10.3892/mmr.2012.1120.
33. Prasad A., Narayanan S., Husain S. et al. Insertion-deletion polymorphism of the ACE gene modulates reversibility of endothelial dysfunction with ACE inhibition. *Circulation.* 2000; 102:35–41.
34. Sakhteh M.<sup>1</sup>, Poopak B.<sup>2</sup>, Amirizadeh N. et al. Polymorphism and synergism of angiotensin-converting enzyme (ACE) and plasminogen activator inhibitor-1 (PAI-1) genes in coronary artery disease. *J Renin Angiotensin Aldosterone Syst.* 2014 Dec 12. pii: 1470320314561247.
35. 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 Mar; 37(3):875-81.].
36. Sethi A.A., Nordestgaard B.G., Gronholdt M.L., et al. Angiotensinogen single nucleotide polymorphisms, elevated blood pressure, and risk of cardiovascular disease. *Hypertension.* – 2003. Jun; 41(6):1202-11. Epub 2003. May 12.
37. Song G.G., Lee Y.H. Angiotensin-converting enzyme insertion/deletion polymorphism and susceptibility to systemic sclerosis: a meta-analysis. *Genet Mol Res.* 2014 Oct 7; 13(4):8174-83. doi: 10.4238/2014.October.7.12.
38. Stavroulakis G.A., Makris T.K. et al. Predicting response to chronic antihypertensive treatment with fosinopril: the role of angiotensin-converting enzyme gene polymorphism. *CardiovascDrugsTher.* 2000; 14:427–32.

39. Takahashi T., Yamaguchi E., Furuya K. et al. The ACE gene polymorphism and cough threshold for capsaicin after cilazapril usage. *Respir Med.* 2001; 95:130–5.
40. 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; 35:717–21.
41. Wang Q.S., Li Y.G., Chen X.D., Yu J.F., Wang J., Sun J., Lu S.B., Jin L., Wang X.F. Angiotensinogen polymorphisms and acquired atrial fibrillation in Chinese // *J Electrocardiol.* 2009. No. 20. [Epub ahead of print].

**Рецензенты:**

Довгалецкий П.Я., д.м.н., профессор, директор «Саратовский НИИ кардиологии» ГБОУ ВПО «Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского» Минздрава России, г. Саратов;  
Козлова И.В., д.м.н., профессор, заведующая кафедрой терапии педиатрического и стоматологического факультетов ГБОУ ВПО «Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского» Минздрава России, г. Саратов.