

Молекулярно-генетические маркеры в патогенезе и лечении эссенциальной артериальной гипертензии

А.А.Свистунов*, О.В.Шевченко**, В.Б.Бородулин***, А.Н.Леванов**

* *Московская медицинская академия им. И.М.Сеченова, Москва*

** *Саратовский Государственный медицинский университет им. В.И.Разумовского, Саратов*

*** *ООО «Геночип», Саратов*

На сегодняшний день доказано, что генетический фактор можно считать основным в развитии эссенциальной артериальной гипертензии (АГ). Важная роль в этом процессе принадлежит генам, продукты которых участвуют в регуляции артериального давления – адренергической, ренин-ангиотензин-альдостероновой, гомоцистеиновой и брадикининовой систем. Эти системы тесно сопряжены последовательными и параллельными химическими реакциями, что позволяет с помощью генетического тестирования определить состояние всей системы в целом. Исследования ренин-ангиотензинового каскада не малочисленны, но в основном касаются единичных генов, контролирующих отдельные биохимические звенья этого сложного процесса. Анализ полиморфных маркеров разных групп генов, кодирующих элементы ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, а также генов, ответственных за метаболизм ЛС, дает важную информацию о генетически обусловленной индивидуальной реакции организма на фармакологический препарат. Использование биологических микрочипов, как метода анализа генома, очень удобно для изучения генети-

ческой предрасположенности к данному заболеванию, а также дает важную информацию о способности организма пациента метаболизировать антигипертензивные препараты разных фармакологических групп.

Цель. Разработать принципы эффективной персонализированной антигипертензивной терапии на основе комплексного изучения молекулярно-генетических и биохимических маркеров эссенциальной артериальной гипертензии.

Материалы и методы

В настоящее время проводится анализ ДНК 70 больных эссенциальной АГ, в возрасте от 20 до 60 лет. Полиморфизмы генов изучаются посредством реакции гибридизации на гидрогелевых биочипах (взаимодействие флуоресцентно-меченых продуктов ПЦР с зондами на биочипе и анализ флуоресценции элементов биочипа с использованием универсального аппаратно-программного комплекса – методика ИМБ им.В.А.Энгельгардта РАН). ДНК-биочипы высоко экономичны, информативны и удобны в работе. Исследование

биохимических показателей сыворотки и плазмы крови проводится на иммунохемилюминесцентном биохимическом анализаторе «Immulite» с использованием реактивов фирмы «Siemens».

Многофакторный молекулярно-генетический анализ сложного патогенетического механизма развития эссенциальной АГ и реакций ответа на фармакотерапию возможен при изучении максимального количества генов, продукты которых участвуют в различных патогенетических цепях, биохимических показателей, отражающих напряжение соответствующих патогенетических цепей, а также генов ферментов биотрансформации лекарственных препаратов. В ряде случаев дисбаланс происходит внутри симпатической нервной системы, что изучено и убедительно доказано в большом количестве многоцентровых исследований с применением β -адреноблокаторов. Данные по полиморфизмам генов, ответственных за фармакокинетику и фармакодинамику β -адреноблокаторов, противоречивы. Активно изучаются полиморфизмы генов, которые влияют на активность ренин-ангиотензин-альдостероновой системы – ген ангиотензинпревращающего фермента (ACE), гены рецепторов I-II типов ангиотензина II (AGTR1, AGTR2), ген ангиотензиногена (AGT), ген ренина (REN), ген альдостерона. Функциональная значимость ренин-ангиотензин-альдостероновой системы в процессе развития АГ с позиций молекулярной генетики может определяться уровнем продукции ангиотензина II, который зависит от генов ренина, ангиотензиногена и ангиотензинпревращающего фермента (АПФ), а также плотностью и функциональной активностью ангиотензиновых рецепторов. Под действием

АПФ увеличивается выработка альдостерона, который приводит к усилению реабсорбции натрия в почечных канальцах. АПФ также участвует в инактивации брадикинина, который опосредует свое действие через брадикининовые рецепторы 2-го типа (продукт гена BKR2). Брадикинин в свою очередь стимулирует выделение эндотелием NO (основного эндотелиального фактора релаксации). К увеличению концентрации гомоцистеина в плазме крови ведет мутация гена 5,10-метилентетрагидрофолатредуктазы, которая обуславливает дефект витамин-B12-зависимого реметилирования гомоцистеина в метионин. Возможно оценить влияние гипергомоцистеинемии на вазодилатирующую активность NO и продукцию чрезвычайно реакционноспособного метаболита пероксинитрила ONOO°. Изучая полиморфные варианты генов 5,10-метилентетрагидрофолатредуктазы (MTHFR), NO-синтазы 3-го типа (NOS3), появляется возможность сопоставлять эти данные с уровнем гомоцистеина плазмы крови.

Из биохимических показателей оцениваются уровень альдостерона, гомоцистеина, триглицеридов, ангиотензинпревращающего фермента, кортизола, продуктов ПОЛ, активность ренина плазмы и т.д. Очевидно, что биохимические показатели отражают напряжение соответствующих патогенетических цепей заболевания и могут быть сопоставимы с полиморфными вариантами генов, участвующими в продукции соответствующих метаболитов.

Изучаются полиморфные варианты генов системы биотрансформации цитохрома P450 – CYP2D6, CYP2C9 у больных эссенциальной АГ до лечения и на фоне терапии бета-адреноблокаторами и блокаторами ангиотензиновых рецеп-

торов соответственно. Для этих генов характерен высокий уровень полиморфизма, что может приводить к изменению скорости биотрансформации ряда антигипертензивных препаратов. Становится возможным разрабатывать новые молекулярно-генетически и биохимически обоснованные способы подбора доз антигипертензивных препаратов с помощью анализа полиморфизма в генах системы биотрансформации цитохрома P450 в ассоциации с генами, кодирующими элементы различных патогенетических цепей АГ.

Выводы

Подобный комплексный анализ патогенеза эссенциальной АГ дает толчок для развития персонализированной антигипертензивной терапии, так как многофакторный молекулярно-генетический анализ позволяет определить, с одной стороны, роль каждого из патогенетических факторов АГ в развитии заболевания, а, с другой стороны, наметить выбор фармакологического препарата в зависимости от патогенетического дизайна АГ.

Список литературы

1. **Пузырев В.П.** Генетика артериальной гипертензии (современные исследовательские парадигмы) / Пузырев В.П. // Клиническая медицина. – 2003. – № 1. – С.12-18.
2. **Глотов А.С.** Разработка и апробация тест-систем на основе гелевых биочипов для изучения генетического полиморфизма человека: Автореф. дис. ... канд. биол. наук. – СПб., 2006. – 18с.
3. **Lifton, R.P.** Molecular mechanisms of human hypertension / Lifton R.P., Gharavi A.G., Geller D.S. // Cell. – 2001. – Vol. 104, № 4. – P. 545-556.
4. **Naber, C.K.** Genetics of human arterial hypertension / Naber C.K., Siffert W // Minerva. Med. – 2004. – Vol. 95, № 5. – P. 347-356.
5. The methylenetetrahydrofolate reductase gene variant (C677T) as a risk factor for essential hypertension in Caucasians / **Heux S., Morin F., Lea R.A.** // Hypertens. Res. – 2004. – Vol. 27, № 9. – P. 663-667.