

Сорокина В. Н., Павлющук Е. А., Теплоухова Ю. С.

**РОЛЬ ПОЛИМОРФИЗМА ГЕНОВ
АНГИОТЕНЗИНПРЕВРАЩАЮЩЕГО ФЕРМЕНТА В ПАТОГЕНЕЗЕ
ЭССЕНЦИАЛЬНОЙ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ**

Белорусский государственный медицинский университет

Кафедра клинической фармакологии

Институт биоорганической химии НАН Беларуси

Лаборатория фармакогенетики

Эссенциальная артериальная гипертензия (ЭАГ) является многофакторным заболеванием, в развитии которого ведущую роль играет взаимодействие генетических факторов и неблагоприятных факторов внешней

среды. Изучение роли отдельных генов в развитии АГ было связано с определением «генов-кандидатов», т. е. тех генов, в которых описан функционально значимый структурный полиморфизм. Среди генов-кандидатов развития АГ значительное место занимают гены, кодирующие компоненты РААС.

Ведущую роль в развитии эссенциальной АГ отводят полиморфизму следующих генов: REN (ген ренина), ACE (ген ангиотензинпревращающего фермента), AGT (ген ангиотензиногена), AGTR1 (ген рецептора 1-го типа к ангиотензину II), AGTR2 (ген рецептора 2-го типа к ангиотензину II), VKR2 (ген брадикининового рецептора 2 типа), ADRB1 (ген β 1-адренорецептора), ADRB2 (ген β 2-адренорецептора), MTHFR (ген 5,10-метилентетрагидрофолатредуктазы), NO S3 (ген NO-синтазы 3 типа). Продукты этих генов обеспечивают различные этапы одной метаболической цепи.

Одним из ведущих генов-кандидатов АГ является ген ангиотензинпревращающего фермента (АПФ), который расположен на 17-й хромосоме (17q23). Известен полиморфизм гена АПФ типа I/D (insertion/deletion) в 16-м интроне, заключающийся либо в отсутствии (удаление, deletion, D), либо в наличии (вставка, insertion, I) фрагмента ДНК размером 287 пар нуклеотидов. Следовательно, существуют аллели гена АПФ — аллель I и D и генотипы II, ID, DD [1–9]. В. Rigat и соавторы установили, что полиморфизм гена АПФ обуславливает содержание АПФ в крови: у лиц-носителей генотипа II имеется низкая активность АПФ; у носителей генотипа DD активность АПФ наиболее высокая [9]. К фенотипическим проявлениям данного генотипа относятся: артериальная гипертензия, гипертрофия миокарда левого желудочка (ЛЖ), более частое развитие и тяжелое течение поражений почек, высокий риск внезапной смерти. Аллель I и генотип II, напротив, являются факторами, защищающими от развития артериальной гипертензии [1].

Материалы и методы

Обследовано 73 пациента мужского пола в возрасте от 31 до 67 лет (средний возраст — $48 \pm 8,5$), страдающие АГ и МС. В исследование отбирались пациенты с АГ II и III стадии. Критериями исключения являлись женский пол, подтвержденный симптоматический характер АГ, наличие осложнений, таких как ОНМК, острый коронарный синдром, ХСН, ХПН, хроническая печеночная недостаточность, нарушения ритма, стенокардия ФК III–IV.

Всем участникам исследования проводили тщательное медицинское обследование, которое включало сбор анамнеза и клинический осмотр (возраст, характер трудовой деятельности, оценка таких факторов риска развития АГ, как наследственность, курение, ожирение, употребление алкоголя); электрокардиограмму в покое.

Анализ полиморфных маркеров получали в ходе ПЦР на базе Института биоорганической химии НАН Беларуси.

Результаты и обсуждение

В нашей работе в группе пациентов мужского пола с АГ чаще встречался полиморфизм I/D — 32 пациента (43,8 %), полиморфизм DD — у 21 (28,8 %), полиморфизм II — у 20 человек (27,4 %). В аналогичном исследовании генетического полиморфизма ACE у белорусских пациентов мужского и женского пола приводятся такие результаты: II генотип выявлен у 22 человек (18,0 %), ID-генотип — 66 (54,1 %), DD-генотип — 34 (27,9 %), I-аллель — 110 (45,1 %) и D-аллель — 134 (54,9 %), что статистически значимо не отличалось от группы контроля. В исследовании здоровых людей русской национальности было выявлено, что уровень АПФ в сыворотке у гомозиготных по D-аллелю (30 % людей имеют генотип D/D) в 2 раза выше, чем у гомозигот по I-аллелю (23 % людей), и имеет среднее значение у гетерозигот (47 %) [7]. Данные литературы о распространенности в популяции того или иного гена, генотипа или даже аллеля весьма противоречивы. Практически все исследователи отмечают необходимость исследования генотипов АГ с учетом географического региона проживания, национальных, этнических и расовых различий и полового диморфизма пациента.

Вывод. Полученные результаты свидетельствуют о необходимости не только популяционного, но и клинико-генетического подхода к исследованию полиморфизма генов системы ACE с учетом клинических вариантов заболевания.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Багмет, А. Д.* I/D полиморфизм гена ангиотензинпревращающего фермента, морфо-функциональное состояние сердца и суточный профиль артериального давления у молодых мужчин с артериальной гипертензией / А. Д. Багмет // Терапевт. арх. 2006. № 9. С. 5–12.
2. *Бойцов, С. А.* Молекулярная организация генов ангиотензинпревращающего фермента и рецепторов 1-го типа ангиотензина II и состояние регионарной гемодинамики при артериальной гипертензии 1-й степени у молодых мужчин / С. А. Бойцов, Р. М. Линчак // Кардиология. 2003. № 43(5). Р. 37–41.
3. *Курбанова, Д. Р.* Клинико-генетические аспекты гипертрофии левого желудочка и фармакогенетика ее регрессии у больных эссенциальной гипертензией узбекской национальности : дис. / Д. Р. Курбанова. 2010.
4. *Линчак, Р. М.* Морфофункциональное состояние сердечно-сосудистой системы молекулярно-генетические особенности ренин-ангиотензин альдостероновой системы при пограничной артериальной гипертензии у молодых мужчин : дис. / Р. М. Линчак. 2000.
5. *Полиморфизм генов ренин-ангиотензиновой системы у белорусских пациентов с эссенциальной артериальной гипертензией / О. С. Павлова [и др.] // Артериальная гипертензия: от А. Л. Мясникова до наших дней : тез. конф. С. 89–90.*
6. *Сильвестрова, Г. А.* Полиморфизм генов ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, гена NO-синтазы и гена метилентетрагидрофолатредуктазы у русских мужчин с артериальной гипертензией (Центральный регион России) : дис. / Г. А. Сильвестрова. 2008.

7. *Генетические основы патогенеза эссенциальной артериальной гипертензии (обзор)* / О. В. Шевченко [и др.] // Саратовский научно-медицинский журнал. 2011. Т. 7, № 1. С. 83–87.

8. *Шулутко, Б. И. Артериальная гипертензия 2000* / Б. И. Шулуток. СПб : РЕНКОР, 2001. 382 с.

9. *An insertion/deletion polymorphism in the angiotensin-I-converting enzyme gene accounting for half the variance of serum enzyme levels* / B. Rigat [et al.] // J. Clin. Invest. 1990. № 86. P. 1343–1346.

Sarokina V., Pavlyushchik O., Tseplavukhava Y.

The role of the ACE gene polymorphism in the pathogenesis of essential hypertension

Important role in the development of essential arterial hypertension belongs to the genes whose products are involved in regulating blood pressure — adrenergic, renin-angiotensin-aldosterone, and homocyclic bradykinin systems. Results of study of genetic markers of arterial hypertension in Belarussian male persons are presented.