

# Опыт применения результатов молекулярно-генетического анализа в лечении артериальной гипертензии

Пунгина М.Ю. – к.м.н., старший научный сотрудник отделения биохимических методов ФГУ «НИИ ОММ Росмедтехнологий», г. Екатеринбург  
Третьякова Т.Б. - к.м.н., старший научный сотрудник отдела генетических исследований клинично-диагностической лаборатории ФГУ «НИИ ОММ Росмедтехнологий», г. Екатеринбург

## Experience of the using results of molecular-genetic analysis in treatment arterial hypertension

Pungina M.Y., Tretiakova T.B.

### Резюме

Цель исследования: Изучение эффективности применения методов молекулярно-генетического типирования в дифференциальной диагностике гипертонической болезни и оценка возможности антигипертензивной терапии с учетом индивидуальных генотипических особенностей. В исследование были включены 5 больных, резистентных к антигипертензивной терапии. Всем больным проведено молекулярно-генетическое типирование аллельных полиморфизмов, ассоциированных с риском развития гипертонии. У всех обследуемых пациентов обнаружены генетические маркеры, для которых установлены значимые ассоциации с развитием артериальной гипертензии, ведущая роль в патогенезе которой отводится ренин-ангиотензин-альдостероновой системе. Больным, включенным в исследование, был рекомендован блокатор системы ренин-ангиотензин-альдостерон валсартан в комбинации с гидрохлортиазидом (Ко-диован), что привело к нормализации давления с первых дней терапии. Таким образом, метод определения генетических полиморфизмов, ассоциированных с риском развития артериальной гипертензии, должен широко внедряться в практическое здравоохранение и может применяться с целью дифференциальной диагностики причин артериальной гипертензии и наиболее адекватного подбора антигипертензивной терапии.  
**Ключевые слова:** молекулярно-генетический анализ, гипертоническая болезнь, антигипертензивная терапия.

### Summary

The purpose of research: Studying of efficiency of application of methods molecular-genetic typing in differential diagnostics of hypertension illness and an estimation of an opportunity antihypertension therapies in view of individual genotypical features. Five patients were included in research, resistant to traditional antihypertension therapies. All patients were molecular-genetic typing of allele polymorphism associated with risk of development of a hypertension. Genetic markers with significant associations with development hypertension were established for all patients. The leading role of rennin-angiotensin-aldosterone system markers were found. The patient included in research were prescribed AC-blocker – valsartan in a combination with diovan. That had resulted in normalization of BP since the first days of therapy. Therefore, genetic polymorphism determination of hypertension risk is a valuable method of differentiation diagnostics of the hypertension causes and selection the appropriate treatment.  
**Key words:** molecular - genetic analysis, hypertension illness, antihypertension therapies.

### Введение

Современная фармацевтическая промышленность предлагает большой выбор антигипертензивных средств, однако остается категория больных, плохо отвечающих на лекарственную терапию. Несмотря на лечебные мероприятия, включающие комбинацию из трех – четы-

рех антигипертензивных средств. Нельзя не принимать во внимание и экономические, и психологические факторы, ведь больному приходится покупать, а затем и принимать, не один препарат, а несколько сразу. Кроме того, при приеме большого количества таблетированных лекарственных средств врачу всегда приходится помнить о высокой вероятности проявления побочных действий препаратов, возможности идиосинкразии к лекарству и формированию лекарственного гепатита [1].

Согласно исследованиям последнего десятилетия, гипертоническая болезнь является полигенным мультифакторальным заболеванием [2]. Основу АГ, или пер-

---

Ответственный за ведение переписки -  
Третьякова Татьяна Борисовна.  
620028, Екатеринбург, ул. Репина, д. 1.  
Marina – pun @ yandex.ru

вичной (эссенциальной гипертонии) составляет большое число генов, каждый из которых вносит определенный вклад в формирование клинической картины болезни. В настоящее время установлены 93 гена кандидата, контролирующего уровень АД и развитие АГ, а также более 200 аллельных вариантов данных генов [3,4].

Однако многие вопросы, связанные с оценкой влияния отдельных генных мутаций и их сочетаний на те или иные клинические проявления болезни, требуют дальнейшего изучения. Поэтому нами была предпринята попытка анализа ассоциаций аллельных вариантов генокандидатов, контролирующих уровень АД, с клиническими проявлениями артериальной гипертензии (АГ). Возможно применение метода молекулярного исследования генетических полиморфизмов, ассоциированных с риском развития гипертонии, позволит с высокой степенью точности определить механизм развития артериальной гипертензии у больного и на основании выявленных генных мутаций подобрать антигипертензивную терапию.

#### **Цель исследования:**

Изучение эффективности применения методов молекулярно-генетического типирования в дифференциальной диагностике гипертонической болезни и оценка возможности антигипертензивной терапии с учетом индивидуальных генотипических особенностей.

## **Материал и методы**

В исследование были включены 5 больных, резистентных к традиционной антигипертензивной терапии. Средний возраст больных составил 42 ± 5 лет.

Критериями включения в исследование были:

1. Наличие артериальной гипертензии 2 ст. с уровнем систолического АД 140-179 мм. рт. ст. с высоким и крайне высоким риском развития сердечно-сосудистых осложнений;
2. Пациенты, которые не менее 3-х лет до первого визита принимали ИАПФ, блокаторы кальциевых каналов, бета-блокаторы, тиазидные диуретики.
3. Пациенты, у которых на фоне антигипертензивной терапии АД составляло не ниже 140/100 мм рт.ст.
4. Мужской пол.

Критериями исключения являлись:

1. Идиосинкразия к лозартану, валсартану, тиазидным диуретикам;
2. Наличие сердечной недостаточности;
3. Наличие хронической почечной недостаточности;
4. Наличие полиорганной недостаточности
5. Наличие нестабильной стенокардии;
6. Наличие острых инфекционных заболеваний;
7. Алкоголизм.

Каждый больной до первого визита получал комбинацию не менее, чем из 3-х препаратов:

1. Ингибитор АПФ + диуретик + антагонист кальция – 2 человека;
2. Бета - блокатор + антагонист кальция + диуретик - 2 человека;
3. Ингибитор АПФ + диуретик + антагонист кальция

+ бета-блокатор - 1 человек.

Тем не менее, стабилизации артериального давления на нормальном уровне (до 130/90) ни в одном из случаев достигнуто не было.

Всем больным проведено молекулярно-генетическое типирование аллельных полиморфизмов, ассоциированных с риском развития гипертонии: генов PAAC (AGT, AGTR1, AGTR2, CYP11B2). Исследование проводилось методом ПЦР в режиме «реального времени» с использованием стандартизованных комплектов реагентов производства НПФ «ДНК-Технология».

Определяли следующие полиморфизмы (маркеры):

1.704 T>C (Met235Thr) и 521 T>C (T174M) в гене AGT, локализованном в длинном плече I хромосомы (1q42-q43), продуктом которого является ангиотензиноген – важнейший компонент ренин-ангиотензиновой системы, предшественник ангиотензина II;

2.A1166C в гене AGTR1 –рецептора типа I ангиотензина II, локализованном в длинном плече 3 хромосомы (3 q21- q25);

3.G1675A в гене AGTR2, локализованном на длинном плече X хромосомы Xq22-q23. Продуктом гена является рецептор типа II ангиотензина II;

4.-344C/T в промоторной области гена CYP11B2, локализованном на 8 хромосоме (8q21), продуктом которого является синтаза альдостерона.

## **Результаты и обсуждение**

В результате обследования у всех пациентов было выявлено наличие С-аллеля при исследовании полиморфизма 704 T>C и Т-аллеля при анализе полиморфизма 521 C>T в гене AGT, что, по мнению ряда авторов, сопровождается повышением уровня ангиотензина в плазме крови [5]. При этом только у одного больного эти полиморфизмы выявлялись в сочетании друг с другом, в остальных случаях имел место либо СС, либо ТТ генотип. Так как ангиотензин является предшественником ангиотензина II, то артериальная гипертензия у носителей данных полиморфизмов ассоциирована с повышением содержания ангиотензина II в плазме[5,6].

Поскольку практически все эффекты ангиотензина II опосредуются через ангиотензин I и ангиотензин II рецепторы, нами были проведены исследования полиморфизма A1166C в гене рецептора типа I ангиотензина II (AGTR1) и полиморфизма G1675A в гене AGTR2 у этой группы больных. При исследовании полиморфизма A1166C в гене AGTR1 в 3 случаях были выявлены носители варианта С, при котором отмечается повышенная чувствительность рецепторов к ангиотензину II [7]. При этом имело место сочетание полиморфизма A1166C с носительством полиморфизмов AGT: 704 T>C, что, по мнению ряда авторов, связано с устойчивостью к антигипертензивной терапии [8]. Все 3 носителя полиморфизма A1166C имели разные аллели одного локуса, т.е. были гетерозиготами. По современным литературным данным, риск развития эссенциальной гипертонии у гетерозигот составляет 1,4[10]. Кроме того, носители С-аллеля обладают сниженным эндотелиальным ответом на терапию статинами [8,9].

У двух других пациентов было выявлено наличие А- аллеля при исследовании полиморфизма G1675A в гене AGTR2, при котором также отмечается повышенная чувствительность рецепторов к ангиотензину II. Наличие полиморфизма ассоциируется с развитием солезависимой гипертензии [9].

Считается, что одним из главных эффектов действия ангиотензина II является потенцирование активности других гормональных систем, в частности, альдостерона. Для оценки реализации этого механизма нами проведены исследования полиморфизма -344C/T в промоторной области гена CYP11B2. У 3 из 5 обследованных пациентов обнаружен вариант Т, что, по мнению большинства авторов, сопровождается повышением базальной продукции альдостерона и ассоциируется с развитием солезависимой гипертензии (OR=2,21) [5, 10]. При этом в одном случае был выявлен гомозиготный по данному локусу генотип, а в двух других- гетерозиготный, и у всех имело место сочетание носительства Т аллеля с полиморфизмами 704 T>C или 521C>T в гене AGT (ангиотензиногена). Такая комбинация мутаций, по современным литературным данным, обуславливает устойчи-

вость к антигипертензивной терапии [10]. Два других пациента имели генотип СС.

Таким образом, у всех обследуемых пациентов обнаружены генетические маркеры, для которых установлены значимые ассоциации с развитием артериальной гипертензии, ведущая роль в патогенезе которой отводится ренин – ангиотензин - альдостероновой системе.

Больным, включенным в исследование, мы рекомендовали блокатор системы ренин-ангиотензин-альдостерон валсартан в комбинации с гидрохлортиазидом (Ко-диован). Все другие антигипертензивные средства отменили. С первых дней терапии нормализовалось артериальное давление у всех пациентов.

## Выводы

Таким образом, метод определения генетических полиморфизмов, ассоциированных с риском развития артериальной гипертензии, должен широко внедряться в практическое здравоохранение и может применяться с целью дифференциальной диагностики причин артериальной гипертензии и наиболее адекватного подбора антигипертензивной терапии. ■

---

## Литература:

1. Диагностика и лечение артериальной гипертензии, рекомендации РМОАГ и ВНОК2008, третий пересмотр. Кардиоваскулярная терапия и профилактика, 2008, 7 (6), приложение 2.
2. Бочков Н.П. Генетика в современной кардиологии. Вестн. РАМН 2004; 5: 7-13.
3. Бочков Н.П., Пузырев К.В. Современные генетические технологии в диагностике и лечении сердечно-сосудистых заболеваний. Вестн. РАМН 2003; 11: 38-43.
4. Пузырев В.Л. Генетика артериальной гипертензии (современные исследовательские парадигмы). Клини. медицина. 2003; 1: 12-8.
5. Pibrow A.P. Angiotensinogen M235 T and T174M gene polymorphisms in combination doubles the risk of mortality in heart failure. Hypertension 2007; 49(2): 322-7.
6. Mollsten A., Stegmayr B., Wiklund P. Genetic polymorphisms in the rennin-angiotensin system confer increased risk of stroke independently of blood pressure: a nested case-control study. J Hypertens 2008 ; 26(7): 1367-72.
7. Sethi A.A. Angiotensinogen polymorphisms and elevated blood pressure in the general population: the Copenhagen City Heart Study. Hypertension 2001; 37(3): 875-81.
8. Sethi A.A. Angiotensinogen mutations and risk for ischemic heart disease, myocardial infarction, and ischemic cerebrovascular disease. Six case-control studies from the Copenhagen City Heart Study. Ann Intern Med 2001; 134 (10): 941-54.
9. Kuznetsova T. Left ventricular mass in relation to genetic variation in angiotensin II receptors, rennin system genes, and sodium excretion. Circulation 2004; 110 (17): 2644-50.
10. Freitas S. Analysis of rennin-angiotensin-aldosterone system gene polymorphisms resistant hypertension. Braz J Med Biol Res 2007; 40(3):309-16.