

Кроме того, необходимо отметить высокую практическую значимость применения метода анализа ВСР, и прежде всего нового параметра СВВР, в целях ранней диагностики начальных признаков кардиальной нейропатии у лиц с МС и НТГ.

#### Библиографический список

1. Балаболкин М.И. Диабетическая невропатия // Журнал неврологии и психиатрии. 2003. № 10. С. 57-65.
2. Соколов Е.И. Диабетическое сердце. М.: Медицина, 2002. 416 с.
3. Диабетическая кардиальная нейропатия / Г.Н. Гороховская [и др.]. М., 2006. 48 с.
4. Верткин А.Л., Зорина С.А. Диабетическая автономная нейропатия: распространенность, патогенез, лечение // Русский медицинский журнал. 2005. № 20. С. 28-34.

5. Диагностика и лечение метаболического синдрома (рекомандации ВНОК) // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2007. № 6. С. 2-26.

6. Рябыкина Г.В., Соболев А.В. Вариабельность ритма сердца. М.: Стар Ко, 1998. 200 с.

7. Соболев А.В. Использование средневзвешенной вариации ритмограммы в оценке динамики функционального состояния пациента. М., 2006. 20 с.

8. Рябыкина Г.В., Соболев А.В. Мониторирование ЭКГ с анализом вариабельности ритма сердца. М.: Медпрактика-М, 2005. 224 с.

9. Соболев А.В. Анализ вариабельности сердечного ритма на длительных промежутках времени // Функциональная диагностика. 2006. № 2. С. 14-15.

10. Котов С.В., Калинин А.П., Рудакова И.Г. Диабетическая нейропатия. М.: Медицина, 2000. 232 с.

УДК 616.12-008.331-092

Обзор

### ГЕНЕТИЧЕСКИЕ ОСНОВЫ ПАТОГЕНЕЗА ЭССЕНЦИАЛЬНОЙ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ (ОБЗОР)

**О.В. Шевченко** – ГОУ ВПО Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского Минздравсоцразвития России, доцент кафедры фармакологии, кандидат медицинских наук; **А.А. Свистунов** – ГОУ ВПО Первый Московский ГМУ им. И.М. Сеченова Минздравсоцразвития России, профессор, доктор медицинских наук; **В.Б. Бородулин** – ГОУ ВПО Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского Минздравсоцразвития России, профессор, доктор медицинских наук; **А.В. Рута** – ГОУ ВПО Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского Минздравсоцразвития России, ассистент кафедры фармакологии, кандидат медицинских наук; **Е.Н. Бычков** – ГОУ ВПО Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского Минздравсоцразвития России, доцент кафедры психиатрии и наркологии.

#### GENETIC PATHOGENESIS OF ESSENTIAL ARTERIAL HYPERTENSION (THE REVIEW)

**O.V. Shevchenko** – Saratov State Medical University n.a. V.I. Razumovsky, Department of Pharmacology, Assistant Professor, Candidate of Medical Science; **A.A. Svistunov** – I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Professor, Doctor of Medical Science; **V.B. Borodulin** – Saratov State Medical University n.a. V.I. Razumovsky, Professor, Doctor of Medical Science; **A.V. Ruta** – Saratov State Medical University n.a. V.I. Razumovsky, Department of Pharmacology, Assistant, Candidate of Medical Science; **E.N. Bychkov** – Saratov State Medical University n.a. V.I. Razumovsky, Department of Psychiatry and Narcology, Assistant Professor, Candidate of Medical Science.

Дата поступления – 30.10.2010 г.

Дата принятия в печать – 24.02.2011 г.

**Шевченко О.В., Свистунов А.А., Бородулин В.Б., Рута А.В., Бычков Е.Н.** Генетические основы патогенеза эссенциальной артериальной гипертензии (обзор) // Саратовский научно-медицинский журнал. 2011. Т. 7, № 1. С. 83-87.

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. Анализ полиморфных маркеров разных групп генов, кодирующих элементы ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, позволяет определить роль каждого из патогенетических факторов АГ в развитии заболевания.

**Ключевые слова:** артериальная гипертензия, полиморфизм, ренин-ангиотензин-альдостероновая система.

**Shevchenko O.V., Svistunov A.A., Borodulin V.B., Ruta A.V., Bychkov E.N.** Genetic pathogenesis of essential arterial hypertension (the review) // Saratov Journal of Medical Scientific Research. 2011. Vol. 7, № 1. P. 83-87.

It is proved that genetic factors may be considered as fundamental in the development of essential arterial hypertension (AH). Important role in this process belongs to the genes whose products are involved in regulating blood pressure – adrenergic, renin-angiotensin-aldosterone, and homocyclic bradykinin systems. These systems are closely connected by serial and parallel chemical reactions that enable to use genetic testing to determine the state of the whole system. Analysis of polymorphic markers of different groups of genes encoding components of the renin-angiotensin-aldosterone system allows to define the role of each of the pathogenic factor of hypertension in the development of the disease.

**Key words:** hypertension, polymorphism, renin-angiotensin-aldosterone system.

Первая обобщенная информация о роли наследственного фактора в развитии эссенциальной артериальной гипертензии (АГ) появилась к 20-30-м годам XX в. [1]. Эссенциальная АГ – полиэтиологичное заболевание, которое является результатом взаимодействия многих генов, факторов риска пациента и воздействия окружающей среды. Известно, что в большинстве случаев мультифакториальная природа эссенциальной АГ обусловлена генетическим

полиморфизмом ренин-ангиотензин-альдостероновой и брадикининовой систем [2]. Эти заключения основываются на многочисленных исследованиях по изучению ассоциации АГ с полиморфными вариантами соответствующих генов [2-4]. Исследования ренин-ангиотензинового каскада в генезе АГ немалочисленны и в основном касаются единичных генов, контролирующих отдельные биохимические звенья этого сложного процесса. Подобный анализ не позволяет судить о молекулярных причинах заболевания. Вполне логично, что особое внимание молекулярных генетиков сегодня сосредоточено на изучении тех генетических детерминант, которые оперируют в фи-

**Ответственный автор** – Шевченко Ольга Валерьевна.  
Адрес: 410012, г. Саратов, ул. Б. Казачья, 112.  
Тел.: 8905.369.1513, 66-98-40.  
E-mail: shevchenkoov@inbox.ru

зиологических системах, ответственных за поддержание артериального давления. Представленный обзор посвящен роли полиморфизма генов адренергической, ренин-ангиотензин-альдостероновой и брадикининовой систем в формировании того или иного патогенетического варианта эссенциальной АГ.

Генетический полиморфизм определяют как наличие двух и более альтернативных вариантов гена, встречающихся в популяции с частотой не менее 1-5%. В геноме человека полиморфизм генов в большинстве случаев обусловлен однонуклеотидными заменами – SNP (от англ. single nucleotide polymorphism). 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  $\beta$ 1-адренорецептора), ADRB2 (ген  $\beta$ 2-адренорецептора), MTHFR (ген 5,10-метилентетрагидрофолатредуктазы), NOS3 (ген NO-синтазы 3 типа) [5-7]. Продукты этих генов обеспечивают различные этапы одной метаболической цепи. Системный подход к изучению генов ренин-ангиотензин-альдостероновой системы позволяет более адекватно оценить роль каждого полиморфного аллеля в формировании патогенетического варианта эссенциальной АГ.

Ренин-ангиотензин-альдостероновая, брадикининовая и гомоцистеиновая системы представляют собой сложную цепь биохимических реакций, участвующих в регуляции артериального давления. Клетки юкстагломерулярного аппарата почки выделяют в кровь фермент ренин (продукт гена REN), который, воздействуя на ангиотензиноген (продукт гена AGT), превращает его в ангиотензин I [4]. Этот пептид, в свою очередь, служит субстратом для ангиотензинпревращающего фермента (продукт гена ACE), конвертирующего ангиотензин I (AT1) в ангиотензин II (AT2). Ангиотензин II действует через ангиотензиновые рецепторы клеток и является одним из самых мощных вазоконстрикторов. Связываясь с ангиотензиновыми рецепторами (AT1 – продукт гена AGTR1; AT2 – продукт гена AGTR2), ангиотензин II вызывает сужение сосудов, способствуя повышению артериального давления [8]. Под действием ангиотензинпревращающего фермента (продукта гена ACE) увеличивается выработка альдостерона, который усиливает реабсорбцию ионов натрия в канальцах почек. Кроме того, ангиотензинпревращающий фермент, опосредуя свое действие через брадикининовые рецепторы 2-го типа (продукт гена VKR2), участвует в инактивации брадикинина и тормозит образование NO – мощного фактора вазодилатации.

Таким образом, продукты ренин-ангиотензин-альдостероновой и брадикининовой систем, объединенные в единую биохимическую цепь, одновременно участвуют в регуляции артериального давления.

**Ренин.** Синтез ренина в почках происходит в юкстагломерулярном аппарате почек, а также в проксимальных почечных канальцах. Ренин высвобождается в кровь под влиянием активации  $\beta$ 1- и  $\beta$ 2-адренорецепторов на мембранах клеток ЮГА, снижения давления в афферентных артериолах почечных клубочков, уменьшения содержания ионов хлора и натрия в клубочковом фильтрате, вазоактивного интестинального пептида. Предсердный натрийуретический пептид, оксид азота, эстрогены, повышенное потребление поваренной соли тормозят секрецию ре-

нина. Ген ренина (REN) находится на длинном плече 1-й хромосомы, в локусе 1q32, содержит 9 экзонов. Ренин является одним из основных регуляторов артериального давления – катализирует превращение ангиотензиногена в ангиотензин, то есть активирует ренин-ангиотензиновый каскад. [8-10]. В гене REN имеется несколько сайтов полиморфизма: HindIII, BglI1, Mbol, HinfI. Для двух из них (BglI1, Mbol) показана ассоциация с АГ [11]. В арабской популяции [12] при анализе полиморфизма Mbol (замена G>A) было показано, что частота генотипа A/A существенно выше в группе пациентов, имеющих повышенное артериальное давление, чем в группе здорового контроля (34,7 и 14,0% соответственно). Также было установлено, что данный полиморфизм оказывает влияние на развитие стабильной формы АГ у детей [7].

**Ангиотензиноген.** Ген ангиотензиногена (AGT) локализован на длинном плече 1-й хромосомы (1q42-q43), содержит 5 экзонов. Под действием ренина от ангиотензиногена отщепляется декапептид ангиотензин I, из которого затем образуется ангиотензин II. Различные генетические варианты ангиотензиногена обуславливают различную физиологическую активность ангиотензина II. Известно более трех десятков полиморфных вариантов гена AGT, из которых наиболее изученными являются M235T и T174M [13]. Частота встречаемости в европейских популяциях генотипа T174M – 10-15%, генотипа M235T – 15-20%. Многие из доступных литературных источников демонстрируют ассоциацию генотипа T/T с артериальной гипертензией. А.С. Pereira (2003) и соавт. установили, что полиморфизм M235T и генотип T/T ассоциированы с повышенным уровнем артериального давления [14]. Есть исследования, показывающие, что данный полиморфизм преимущественно влияет на диастолическое, а не на систолическое артериальное давление [15]. В рамках Фрамингемского исследования было показано, что больные с генотипом T/T по гену AGT имеют статистически значимо более высокие показатели диастолического АД (76,1 мм рт. ст. против 71,4 мм рт. ст.) по сравнению с носителями M-аллеля. С помощью лабораторных тестов установлено, что у носителей T-аллеля уровень ангиотензина I в плазме крови повышен на 20% в сравнении с нормой [16]. Исследование полиморфизма T174M у больных артериальной гипертензией и здоровых доноров показало, что частота встречаемости генотипа T174M была в 3-5 раз выше у больных артериальной гипертензией старше 45 лет. При исследовании большой выборки больных АГ было установлено, что наличие гомозиготного генотипа M235T (T/T) приводит к повышенному содержанию ангиотензиногена в крови и повышенному уровню артериального давления. Показано, что риск заболеть АГ у людей с генотипом T/T увеличивается в 1,3 раза [14]. Исследователи из Дании продемонстрировали, что данное заболевание встречается в 1,6 раза чаще у пациенток, имеющих генотип T/T и проходящих заместительную гормонотерапию. В работе A. Mondry и соавт. (2005) обнаружилось гендерное различие: женщины со слабым генотипом T/T достоверно реже заболевают АГ, чем мужчины с таким же генотипом [15]. Примечательно также то, что полиморфизм M235T ассоциирован с определенным видом физической нагрузки, то есть имеет непосредственное отношение к высоким спортивным достижениям [16].

**Ангиотензинпревращающий фермент.** Ген ангиотензинпревращающего фермента (АПФ) локализован в длинном плече 17-й хромосомы в локусе

17q23. АПФ кодирует два изоэнома: соматический ACE, который экспрессируется в эндотелии, эпителии почек и других органах, и тестикулярный – только в семенниках. Ангиотензинпревращающий фермент (ACE) гидролизует декапептидный прекурсор ангиотензин-I в вазопрессор ангиотензин-II, играет важную роль в регуляции артериального давления и поддержании баланса электролитов, а также влияет на фибринолиз, активацию и агрегацию тромбоцитов. Кроме того, АПФ осуществляет инактивацию брадикинина до неактивных метаболитов. Брадикинин же является одним из стимуляторов выделения эндотелием NO – основного эндотелиального фактора релаксации. Следовательно, АПФ – ключевое звено в поддержании равновесия между факторами вазоконстрикции и вазодилатации. В настоящее время известно более двух десятков полиморфных вариантов гена ACE, однако функционально наиболее значимым является инсерционно-делеционный полиморфизм в 16-м интроне (I/D), который обусловлен наличием или отсутствием Alu-повтора. Показано, что уровень АПФ в сыворотке у здоровых людей, 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%). Следовательно, инсерция Alu-повтора приводит к пониженной экспрессии гена ACE. На сегодняшний день накоплено много данных об ассоциации полиморфизма гена АПФ с инфарктом миокарда, артериальной гипертензией, гипертрофией левого желудочка, гипертрофической кардиомиопатией, заболеваниями почек и сосудистыми осложнениями сахарного диабета. [6, 17]. Так, при обследовании большой популяции (3145 человек) в рамках Фрамингемского исследования выявлено, что наличие D-аллеля гена АПФ ассоциируется с более высоким уровнем АД у мужчин, особенно выражена связь D-аллеля с уровнем диастолического давления. Для женщин таких закономерностей не обнаружено [16]. Высокие уровни артериального давления у носителей генотипа D/D обуславливают прогрессию гипертонической болезни, инициируя гипертрофические изменения левых отделов сердца. У носителей генотипа D/D заболевание отличается тяжелым течением с развитием таких состояний, как инфаркт миокарда, аритмия и т.д., а период реабилитации у таких больных затягивается. Генотип I/I в этом случае является защитным, характеризуя низкий риск развития сердечно-сосудистых катастроф. В то же время огромное число работ не подтверждают предположение о возможной связи полиморфизма гена ACE с артериальной гипертензией [17]. Японские ученые, обследуя большую (1919 человек) популяцию – 762 больных гипертензией и 1157 здоровых лиц – не выявили связи гена АПФ с уровнем АД, но показали ассоциацию D-аллеля гена АПФ с большей массой миокарда левого желудочка у женщин-гипертоников. Для гена ACE (как и для гена AGT) обнаружена связь с лучшей переносимостью тяжелых физических нагрузок у спортсменов высокого уровня, что детально изучается в спорте высоких достижений.

*Рецептор 1-го типа к ангиотензину II.* Ген рецептора 1 к ангиотензину II (AGTR1) локализован на длинном плече 3-й хромосомы, содержит 5 экзонов. Существуют два подтипа рецепторов, имеющих 98% гомологию по аминокислотному составу: AT1a и AT1b. AT1a синтезируется почти во всех тканях, AT1b – только в плаценте, легких и печени. Ангиотензин II является одним из самых мощных вазоконстрикторов,

а также опосредует увеличение экспрессии таких факторов пролиферации, как тромбоцит-зависимый фактор роста и основной фактор роста фибробластов. Изменение структуры рецептора ангиотензина II за счет полиморфизма его гена может приводить к изменению регуляции сосудистого тонуса и пролиферации элементов сосудистой стенки. Известно более двух десятков полиморфных вариантов гена AGTR1. Один из наиболее изученных полиморфизмов представляет собой замену аденина на цитозин в позиции 1166 (1166A>C) [18-20]. Вариант 1166C встречается с частотой 30-40% в европейских популяциях. Частота C-аллеля A1166C полиморфизма достоверно выше в группах больных артериальной гипертензией (в белой европейской популяции) и здоровых людей, имеющих родственников, больных гипертензией. Также показана ассоциация CC генотипа с артериальной гипертензией в китайской популяции. В последующем было установлено, что данный полиморфизм не является функционально значимым. Как оказалось, он тесно сцеплен с 810T>A вариантом в промоторной области гена AGTR1, влияющим на присоединение транскрипционных факторов [21]. Во многих исследованиях показана ассоциация генотипа C/C гена AGTR1 с предрасположенностью к АГ [18] и другим кардиоваскулярным заболеваниям, однако не все работы подтверждают такую зависимость [19].

*Рецептор 2-го типа к ангиотензину II.* В последние годы интерес многих исследователей сосредоточился на функции 2-го типа рецепторов к АП II, которые локализируются не только в репродуктивной системе, как полагали раньше, но и представлены практически во всех тканях, в особенности в эндотелии сосудов. Ген рецептора 2-го типа к ангиотензину II (AGTR2) располагается на длинном плече X-хромосомы в локусе Xq22-q23, содержит 3 экзона. Ген AGTR2 экспрессируется главным образом под контролем эстрогенов. Подобно AGTR1, AGTR2 также участвует в ангиотензин II опосредованных реакциях, но, являясь его антагонистом, контролирует преимущественно вазодилатирующие функции. Описано 5 полиморфных вариантов гена AGTR2 [22]. Наиболее изученным является полиморфизм 3123C>A, сцепленный с вариантом +1675G>A в интроне 1, влияющим на начало транскрипции. Показана ассоциация 3123A варианта с АГ у взрослых женщин и у мальчиков, больных АГ [7].

*Рецептор 2-го типа к брадикинину.* Брадикинин – главный эффекторный пептид калликреин-кининовой системы. Эффекты кининов опосредуются их связыванием с B2 рецепторами брадикинина, которые в свою очередь опосредуют сокращение или расслабление гладкой мускулатуры, синтез коллагена, повышение сосудистой проницаемости, кардиопротективное действие, стимуляцию высвобождения оксида азота. Ген рецептора 2-го типа к брадикинину (BKR2) расположен на длинном плече 14-й хромосомы в локусе 14q32.1-q32.2, содержит 3 экзона. Ген BKR2 экспрессируется в эндотелии, а также в других органах и тканях. Стимулируя выработку эндотелиальной NO-синтазы, указанный ген участвует в релаксации сосудов. В настоящее время изучаются два полиморфных варианта в гене BKR2: замена в –58-й позиции тимина на цитозин (-58T>C) и инсерция /делеция девяти нуклеотидов в 1-м экзоне (I/D полиморфизм). Существуют работы, показывающие, что у носителей как T-, так и D-аллелей ген экспрессируется лучше, чем у носителей C- или I-аллелей. Активная экспрессия гена BKR2 приводит к возникно-

вению большего числа рецепторов на клетке и ассоциируется с выраженной вазодилатацией [23].

Следует учесть, что активность калликреин-кининовой системы может существенно снижаться на фоне гиперактивности симпатoadренальной системы и РААС. Развивается дисфункция эндотелия с дисбалансом синтеза в нем вазодилатирующих и вазоконстрикторных агентов, а также нарушается депрессорная функция почек, что приводит к прогрессированию АГ.

**Гомоцистеин.** Согласно последним данным, гипергомоцистеинемия (ГГ) ассоциирована с высоким риском АГ и других сердечно-сосудистых заболеваний [24]. Это обусловлено способностью гомоцистеина вызывать окислительный стресс, пролиферацию гладкомышечных клеток сосудов, нарушать функции эндотелия. Гомоцистеин в плазме подвергается окислению, в процессе которого образуются свободные радикалы (супероксиддисмутаза, пероксинитрил и др.), токсичные для клеток эндотелия. Следствием повреждения эндотелиальной выстилки сосудов является пролиферация гладкомышечных клеток, а также стимуляция тромбоцитов и лейкоцитов [25]. W. Fu и соавт. доказали, что гомоцистеин влияет на образование и чувствительность тканей к оксиду азота (NO). По данным A. Tawakol и соавт., острая ГГ вызывала нарушение дилатации артерий, связанное со снижением биодоступности NO [26]. Вероятно, этот эффект обусловлен окислительным стрессом, развитию которого способствует ГГ [27]. Это может объяснить тот факт, что у людей с ГГ отмечается снижение вазодилатирующего эффекта NO-содержащих препаратов.

Гипергомоцистеинемия может быть обусловлена дефектами в генах, обеспечивающих процесс обмена гомоцистеина. Наиболее изученные генетические поломки – мутации генов цистатионин-β-синтазы и 5,10-метилентетрагидрофолатредуктазы (продукт гена MTHFR). MTHFR катализирует восстановление 5,10-метилентетрагидрофолата в 5-метилтетрагидрофолат. Последний является активной формой фолиевой кислоты, необходимой для синтеза метионина из гомоцистеина и далее – образования S-аденозилметионина – главного участника метилирования ДНК. В настоящее время известно около двух десятков мутаций этого гена, нарушающих функцию фермента. Наиболее изучена мутация, в которой нуклеотид цитозин (С) в позиции 677 заменен тимидином (Т). Наличие гомозиготы 677Т/Т выявлено у 10–16% европейцев, носителями гетерозиготного варианта (677С/Т) этого гена являются 56% обследованных лиц. Показано, что у пациентов с Т/Т генотипом уровень гомоцистеина в крови, как правило, на 25% выше, чем у лиц с С/С генотипом [28]. Продемонстрирована также зависимость этой мутации от этнических факторов. Так, в японской популяции отмечена высокая частота встречаемости данной мутации у больных сердечно-сосудистыми заболеваниями [29].

**NO-синтаза.** Оксид азота образуется из L-аргинина с помощью семейства ферментов NO-синтаз путем окисления терминального атома азота гуанидина. Среди генов, кодирующих NO-синтазу, наиболее вероятным кандидатом на участие в развитии сердечно-сосудистых заболеваний является ген NOS3, расположенный на хромосоме 7q36. NO-синтаза 3-го типа (эндотелиальная) участвует в синтезе NO эндотелием и, следовательно, в регуляции сосудистого тонуса, артериального давления. Это позволяет исследователям предполагать наличие связи полиморфизма гена NO-синтазы 3-го типа с развитием АГ и других сердечно-сосудистых заболе-

ваний. Активно изучаются 4 полиморфных маркера гена NOS3: интрон 18 локус A27C; интрон 23 локус G10T; интрон 4 eNOS4a/b полиморфизм и аксон 7 Glu298Asp полиморфизм (структурный).

Из описанных полиморфных вариантов гена NOS3 к настоящему времени наиболее изученным является полиморфизм по интрону 4, который представлен двумя аллелями: *b*, в котором имеется 5 повторяющихся фрагментов (27bp), и *a*, в котором 4 таких повтора. Аллель *b* более распространен в Европейской белой популяции. Распределение частот аллелей в популяции составляет соответственно *bb* – 0,41; *ba* – 0,46; *aa* – 0,13. Результаты исследования, проведенного на 428 здоровых людях, показали, что *aa*-генотипу соответствует максимальный уровень базального NO, у людей с *bb*-генотипом уровень NO примерно в 2 раза ниже, а гетерозиготы занимают промежуточное положение (Wang, 1997). Опубликован ряд исследований, демонстрирующих достоверно большую частоту аллеля *a* у больных инфарктом миокарда, ИБС. При анализе частот аллелей в группах больных артериальной гипертензией и здоровых людей достоверных различий обнаружено не было. Однако при выделении группы больных с АГ и гипертрофией миокарда левого желудочка частота встречаемости аллеля *a* была достоверно выше, чем в группе здоровых лиц. Исследования полиморфизма гена NOS3 по интронам 18 и 23, а также аксона 7 на Европейской популяции не показали связи этих полиморфизмов с АГ [6].

**Альдостеронсинтаза.** Между РААС и секрецией альдостерона клубочковой зоной надпочечников имеются тесные взаимоотношения. Альдостерон – гормон, участвующий в контроле артериального давления посредством регуляции гомеостаза калия, натрия и объема внеклеточной жидкости. Под его влиянием усиливается канальцевая реабсорбция катионов натрия, анионов хлора и воды, а также канальцевая экскреция катионов калия и повышается гидрофильность тканей, что способствует переходу в них из сосудистого русла жидкости и ионов натрия, увеличению объема циркулирующей крови и повышению АД. Кроме того, альдостерон повышает чувствительность гладких мышц сосудов к вазоконстрикторным агентам, усиливая действие ангиотензина II, и увеличивает количество **ангиотензиновых рецепторов** в сердечно-сосудистой системе, потенцируя эффекты РААС.

В современной литературе приводятся данные по изучению гена альдостеронсинтазы, который катализирует последнюю стадию синтеза альдостерона из дезоксикортикостерона. Ген альдостеронсинтазы (CYP11B2) расположен в области g21 8-й хромосомы, состоит из девяти экзонов и восьми интронов. На сегодняшний день известно несколько мутаций этого гена. Наиболее полно исследован полиморфизм 5-го участка данного гена, проявляющийся заменой цитозина на тимин в 344-м положении нуклеотидной последовательности. Этот участок является сайтом связывания стероидогенного фактора транскрипции SF-1, регулятора экспрессии гена альдостеронсинтазы. Нуклеотидный полиморфизм, согласно последним исследованиям, воздействует на уровень альдостерон-ренинового соотношения: 344Т-аллель гена CYP11B2 ассоциирован с повышением альдостерон-рениновой активности в плазме. Проводились исследования по выявлению взаимосвязи полиморфизма гена CYP11B2 с АГ и поражением органов-мишеней. Одними авторами обнаружена ассоциация носительства аллеля С CYP11B2 с массой миокарда, объемом полости левого желудочка у здо-

ровых лиц [30], а в исследовании Н. Schunker и соавт. не выявлено корреляции указанного полиморфизма ни с АГ, ни с уровнем альдостерона, ни с поражением органов-мишеней [31].

Таким образом, не вызывает сомнений, что мультифакториальная природа АГ обусловлена генетическим полиморфизмом ренин-ангиотензин-альдостероновой, гомоцистеиновой и кинин-брадикининовой систем. Несмотря на то что до сих пор не удалось обнаружить гены эссенциальной АГ с ярко выраженным и значительным гипертензивным эффектом, результаты многочисленных исследований по изучению ассоциации АГ с полиморфными вариантами соответствующих генов-кандидатов представляют большой интерес. В настоящее время необходимо внедрение в клиническую медицину популяционного генетического анализа, дающего возможность выяснения вовлеченности различных генетических локусов в развитие того или иного патогенетического варианта эссенциальной АГ.

### Библиографический список

1. Пузырев В.П. Генетика артериальной гипертензии (современные исследовательские парадигмы) // Клиническая медицина. 2003. № 1. С. 12-18.
2. Naber C.K., Siffer W. Genetics of human arterial hypertension // *Minerva. Med.* 2004. Vol. 5, № 5. P. 347-356.
3. Genetics of human coronary vasomotion / C.K. Naber, W. Siffer, R. Erbel, G. Heusch // *Arch. Mal. Coeur. Vaiss.* 2004. Vol. 97, № 3. P. 255-260.
4. Lifton R.P., Gharavi A.G., Geller D.S. Molecular mechanisms of human hypertension // *Cell.* 2001. Vol. 104, № 4. P. 545-556.
5. Furruck S., Malik M. Renin-angiotensin system: genes to bedside // *Am. Heart. J.* 1997. Vol. 134, № 3. P. 514-527.
6. Мишушкина Л.О. Гены ангиотензинпревращающего фермента, NO-синтетазы и эндотелина-1 и гипертрофия миокарда левого желудочка у больных гипертонической болезнью коренных жителей Якутии // *Кардиология.* 2005. № 1. С. 41-44.
7. Зависимость между возникновением стабильной артериальной гипертензией у детей и полиморфизмом генов ренин-ангиотензиновой и кинин-брадикининовой систем / А.С. Глозов, Т.Э. Иващенко, Г.И. Образцова [и др.] // *Молекулярная биология.* 2007. Т. 41, № 1. С. 18-25.
8. Rupert J.L., Kidd K.K., Norman L.E. Genetic polymorphisms in the Renin-Angiotensin system in high-altitude and low-altitude Native American population // *Ann. Hum. Genet.* 2003. Vol. 67, № 1. P. 17-25.
9. Dufour C., Casane D., Denton D. Human-chimpanzee DNA sequence variation in the four major genes of the renin angiotensin system // *Genomics.* 2000. Vol. 69, № 1. P. 14-26.
10. Fu Y., Katsuya T., Asai T. Lack of the correlation between Mbo I restriction fragment length polymorphisms of renin gene and essential hypertension in Japanese // *Hypertens. Res.* 2001. Vol. 24, № 3. P. 295-298.
11. Frossard P.M., Lestringant G.G., Malloy M. Human renin gene BglI dimorphism associated with hypertension in two independent populations // *Clin. Genet.* 1999. Vol. 56., № 6. P.428-433.
12. Strong association of a renin intronic dimorphism with essential hypertension / U.Ahmad, D. Saleheed, A. Bokhari, P.M. Frossard // *Hypertens. Res.* 2005. Vol. 28, № 4. P. 339-344.
13. A microarray minisequencing system for pharmacogenetic profiling of antihypertensive drug response / U. Liljedahl, J. Karlsson, H. Melhus [et al.] // *Pharmacogenetics.* 2003. Vol. 13, № 1. P.7-17.
14. Angiotensinogen 235T allele «dosage» is associated with blood pressure phenotypes / A.C. Pereira, G.F. Mota, R.S. Cunha [et al.] // *Hypertension.* 2003. Vol. 41, № 1. P.25-30.
15. Polymorphism of the insertion / deletion ACE and M235T AGT genes and hypertension: surprising new findings and meta-analysis of data / A. Mondry, M. Loh, P. Lui [et al.] // *M. BMC. Nephrol.* 2005. Vol. 6. P. 11.
16. Genomewide Linkage Analysis of Weight Change in the Framingham Heart Study / C.S. Fox, N.L. Heard-Costa, R.S. Vasan [et al.] // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2005. Vol. 15. P. 3197-3201.
17. Полиморфные маркеры I/D и G7831A гена фермента, превращающего ангиотензин 1, и гипертрофия миокарда у больных артериальной гипертензией / В.А. Бражник [и др.] // *Кардиология.* 2003. № 2. С. 44-49.
18. Effects of ACE I/D and AT1R-A1166C polymorphisms on blood pressure in a healthy normotensive primary care population: first results of the Hippocrates study / L.H. Henskens, W. Spiering, H.E. Stoffers [et al.] // *J. Hypertens.* 2003. Vol. 21., № 1. P. 81-86.
19. A/C1166 gene polymorphism of the angiotensin II type 1 receptor (AT1) and ambulatory blood pressure: the Ohasama Study / M. Kikuya, K. Sugimoto, T. Katsuya [et al.] // *Hypertens. Res.* 2003. Vol. 26, № 2. P. 141-145.
20. Полиморфизм гена сосудистого рецептора ангиотензина II и сердечно-сосудистые заболевания / Д.А. Чистяков [и др.] // *Тер. архив.* 2001. № 1. С. 27-30.
21. Beijing Atherosclerosis Study. Angiotensin II type I receptor gene and myocardial infarction: tagging SNPs and haplotype based association study. The Beijing atherosclerosis study / S. Su, J. Chen, J. Zhao [et al.] // *Pharmacogenetics.* 2004. Vol. 14, № 10. P. 673-681.
22. Jin J.J., Nakura J., Wu Z. Association of angiotensin II type 2 receptor gene variant with hypertension // *Hypertens. Res.* 2003. Vol. 26, № 7. P. 547-552.
23. Bradykinin receptor gene variant and human physical performance / A.G. Williams, S.S. Dhamrait, P.T. Wootton [et al.] // *J. Appl. Physiol.* 2004. Vol. 96, № 3. P. 938-942.
24. Welch G., Upchurch G., Loscalzo J. Hyperhomocysteinemia and atherothrombosis // *Ann. NY Acad. Sci.* 1997. Vol. 811. P. 48-58.
25. Warren C. Emergent cardiovascular risk factor: Homocysteine // *Prog. Cardiovasc. Nurs.* 2002. Vol. 17. P. 35-41.
26. Homocysteine impairs coronary microvascular dilator function in humans / A. Tawakol, M. Forgiore, M. Stuehlinger [et al.] // *JACC.* 2002. Vol. 40, № 6. P. 1051-1058.
27. Loscalzo J. The oxidant stress of hyperhomocysteinemia // *J. Clin. Invest.* 1996. № 98. P. 5.
28. Homocysteine, endothelial dysfunction and oxidative stress in type 1 diabetes mellitus / F. Wotherspoon, D. Laight, K. Shaw, M. Cummings // *Br. J. Diabetes Vasc. Dis.* 2003. Vol. 3 (5). P. 334-340.
29. Polymorphism of the methionine synthase gene: association with homocysteine metabolism and late-onset vascular disease in the Japanese population / H. Morita, H. Kurihara, T. Sugiyama [et al.] // *Arterioscler Thromb. Vasc. Biol.* 1999. Vol. 19. P. 298-302.
30. Kupari M., Hautanen A., Lankinen L. Association between human aldosterone synthase (CYP11B2) gene polymorphism and left ventricular size, mass and function // *Circulation.* 1998. Vol. 97. P. 569-575.
31. Lack of association between polymorphism of the aldosterone synthase gene and left ventricular structure / H.Schunkert, C.Hengstenberg, S.R. Holmer [et al.] // *Circulation.* 1999. Vol. 99. P. 2225-2260.

УДК 616.37-002-036.12-06:616.379-008.64]039.38-036.868(045)

Оригинальная статья

## ОСОБЕННОСТИ КЛИНИЧЕСКОГО ТЕЧЕНИЯ И КАЧЕСТВА ЖИЗНИ БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКИМ ПАНКРЕАТИТОМ ПРИ РАЗВИТИИ САХАРНОГО ДИАБЕТА

**М.А. Куницына** – ГОУ ВПО Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского Минздрава России, доцент кафедры госпитальной терапии лечебного факультета, кандидат медицинских наук; **Е.И. Кашкина** – ГОУ ВПО Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского Минздрава России, профессор кафедры госпитальной терапии лечебного факультета, доктор медицинских наук.