

## ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

УДК 616.12-008.331.1:575

# ГЕНЕТИЧЕСКАЯ ПРЕДРАСПОЛОЖЕННОСТЬ К АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ: ФАКТЫ И ПРОТИВОРЕЧИЯ



Десярева Анна Эдуардовна,  
an\_home@mail.ru

Десярева А.Э.<sup>1</sup>, Хайтович Н.В.<sup>2</sup>, Натрус Л.В.<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Институт нейрохирургии им. акад. А.П. Ромоданова, г. Киев, Украина

<sup>2</sup>НМУ имени А.А. Богомольца, г. Киев, Украина

**Ключевые слова:** гены-кандидаты, генный полиморфизм, экзогенные факторы, ренин-ангиотензин-альдостероновая система

Артериальная гипертензия (АГ) представляет собой одну из ключевых проблем современной медицины. Являясь ведущим фактором риска множества сердечно-сосудистых заболеваний, АГ длительно удерживает лидирующие позиции среди причин трудопотерь, инвалидизации и смертности населения Украины. Согласно данным эпидемиологических исследований, у каждого третьего жителя нашей страны регистрируется повышенный уровень артериального давления (АД) [45,46].

В настоящее время не вызывает сомнения тот факт, что истоки эссенциальной АГ в большинстве случаев берут начало в детском и подростковом возрасте [2]. Это подтверждается рядом исследований, которые показали, что длительные отклонения АД у подростков часто трансформируются в ГБ взрослых [43].

Эпидемиологические данные свидетельствуют, что распространенность АГ среди детей до 10 лет составляет около 10%, а среди подростков этот показатель возрастает до 35% [43]. При этом, если в первые годы жизни стойкое повышение АД у детей в большинстве случаев связано с заболеваниями почек, то в препубертатном и особенно в подростковом возрасте отмечается преимущественно эссенциальная (первичная) АГ [47]. Увеличение распространенности АГ именно в подростковом возрасте, вероятно, объясняется максимальной скоростью процессов роста организма, дисбалансом регуляции структурных и функциональных изменений сердечно-сосудистой системы, повышенной чувствительностью организма к факторам внешней и внутренней среды [1]. Что же происходит

после? Согласно данным литературы, у 40% детей страдающих АГ к 17-18 годам происходит нормализация артериального давления, у 50% – оно сохраняется повышенным, а у 10% заболевание прогрессирует. Чем обусловлена такая тенденция, спорный вопрос среди специалистов [40].

Известно, что эссенциальная АГ является мультифакторным заболеванием. В ее формировании принимают участие факторы риска, генетическая предрасположенность и их сочетанное взаимодействие [27].

Факторы риска, способствующие развитию АГ, условно делятся на немодифицируемые и модифицируемые. К первым можно отнести особенности созревания и развития организма, рост, пол, личностные характеристики, сопутствующие заболевания (нарушение липидного спектра крови, сахарный диабет и др.), а ко вторым – особенности рациона питания, массу тела, низкую физическую активность, психоэмоциональное напряжение, курение, повышенное потребление поваренной соли и др. [30].

Выявление высокой положительной корреляции между величинами АД родителей и детей повлекло за собой повышенный интерес ученых к изучению наследственной предрасположенности к развитию заболевания [41]. Более детальное рассмотрение этого вопроса показало, что в 20-40% случаев АГ у детей является генетически детерминированной [10]. Выявлено, что у разных людей в одних и тех же участках хромосом (так называемых локусах) находятся различные азотистые основания. Показано, что определенные вариации нуклеотидов можно связать с развитием

и прогрессированием различных заболеваний. Эти вариации получили название “точечных однонуклеотидных полиморфизмов”. Гены, которые имели переменные нуклеотидные последовательности и продукты которых (гормоны, рецепторы, структурные и транспортные белки) предположительно могли участвовать в развитии заболевания, получили название гены-кандидаты [41]. С тех пор изучение генного полиморфизма, а именно его связь с развитием патологии, стало перспективным и многообещающим направлением в медицине.

Наибольший прогресс в понимании роли наследственной предрасположенности к сердечно-сосудистым заболеваниям, в том числе к АГ, достигнут при изучении изменений генов ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) – гена ангиотензинпревращающего фермента (АПФ), ген ангиотензиногена, гена рецептора 1-го типа к ангиотензину II – что обусловлено центральной ролью РААС в регуляции АД.

Одним из первых был описан полиморфизм гена АПФ, расположенного на 17 хромосоме. Продукт этого гена – АПФ – участвует в преобразовании ангиотензина I в активный вазоконстриктор ангиотензин II (АП II). Вариативность гена заключается в наличии (Insertion) или отсутствии (Deletion) участка из 287 пар нуклеотидов в 16-м интроне – так называемый Insertion/Deletion (I/D) полиморфизм. Не смотря на то, что I/D полиморфизм располагается в интроне – участке ДНК, который не содержит информации о последовательности аминокислот в белке, определена взаимосвязь между вариативностью данного гена и риском возникновения АГ. Описаны три варианта генотипа по данному гену – II, ID, DD. Согласно данным литературы, гомозиготы по D аллелю (DD генотип) имеют самый высокий уровень циркулирующего АПФ. У больных с генотипом II отмечается самый низкий уровень этого фермента. Носители генотипа ID характеризуются промежуточными уровнями циркулирующего АПФ [8]. Известно, что повышенная концентрация АПФ приводит к усиленному образованию АП II и влечет за собой повышение АД. Это отчетливо демонстрируется в многочисленных исследованиях, где была выявлена прямопорциональная взаимосвязь аллеля D с риском развития АГ [2, 6]. Данная патогенетическая взаимосвязь показана и в исследовании Heidari F., с соавт. [11]. Авторы также отмечают, что пациенты с DD генотипом демонстрировали более выраженное снижение АД при приеме ингибиторов АПФ (эналаприла и лизиноприла), чем пациенты с генотипами ID или DD.

Некоторые авторы объясняют развитие АГ у пациентов с генотипом DD высоким уровнем альдостерона плазмы крови [19]. В то же время чешские ученые установили тесную ассоциацию данного генотипа с повышенным уровнем ренина [12].

Казалось бы, DD-генотип может однозначно расцениваться как фактор риска возникновения эссенциальной АГ и необходимо лишь уточнить патогенетические звенья развития гипертензии. В то же время при всей очевидности указанной патогенетической связи роль данного генотипа в формировании АГ не всегда подтверждается [21,7]. Так, например, некоторые авторы полагают,

что генотип DD имеет большее значение в развитии АГ только у лиц молодого возраста [39]. Другие в большей степени связывают данный полиморфизм не с развитием АГ, а с повышенным риском заболевания коронарных сосудов, возникновением инфаркта миокарда, диабетической нефропатией [31].

Подобные противоречия, вероятно, обуславливаются и тем, что проявление полиморфизмов генома, в том числе и данного гена неоднозначно для лиц различных национальностей [7]. Уже доказано, что данные, полученные при обследовании населения Китая или Украины, неприменимы для оценки вероятности развития АГ у жителей Турции [20, 48]. Кроме того, во внимание должен приниматься пол пациента и географический регион его проживания.

Таким образом, довольно спорные сведения, полученные в результате исследований зарубежных и отечественных авторов, пока не позволяют с уверенностью ответить на вопрос, является ли полиморфизм гена АПФ однозначно определяющим возникновение АГ. Тем не менее, можно утверждать, что полиморфизм DD этого гена все же оказывает значительное влияние на развитие АГ в некоторых популяциях.

Еще одним полиморфизмом, привлекающим внимание исследователей, является вариативность гена ангиотензиногена [16]. Известно, что ангиотензиноген вырабатывается в клетках печени, откуда выходит в системное кровообращение. Под воздействием почечного ренина, белок ангиотензиноген расщепляется до АП I. Последний в результате ряда химических трансформаций превращается в мощный вазоконстриктор АП II, который является одним из ключевых субстратов в формировании АГ.

Ген ангиотензиногена локализуется в локусе 1q42 короткого плеча первой хромосомы. В настоящее время описано более 10 вариантов этого гена. Наиболее изучен полиморфизм M235T (замена метионина треонином в положении 235) и T174M (замена треонина метионином в положении 174), которые в большей степени ассоциируются с повышенным риском возникновения АГ.

Два независимых метаанализа [5, 17], проведенных в Китае, отчетливо продемонстрировали повреждающий эффект T-аллеля полиморфизма M235T. Было обнаружено, что наличие одного или двух T-аллелей приводило к существенному повышению уровня ангиотензиногена в плазме, что влекло за собой увеличение содержания АП II и, как следствие, повышение АД. Показано, что риск возникновения АГ у людей с генотипом 235TT увеличивается в 1,3 раза по сравнению с таковым у лиц с MT или MM аллелями [26].

Испанские ученые отметили более частую встречаемость полиморфизмов гена ангиотензиногена 174TT и 235TT среди лиц с отягощенной семейной наследственностью по АГ, в связи с чем также расценивали данные генотипы, как фактор риска развития гипертензии [48].

В то же время в крупномасштабном исследовании Copenhagen City Heart Study с участием более 9 тыс человек было обнаружено, что несмотря на высокую концентрацию ангиотензиногена в плазме крови пациентов с сочетанием аллелей 174TT и 235TT, повышенный риск

развития АГ отмечался только у женщин [29]. В тоже время работа A. Mondry опровергает эти сведения, и показывает, что среди лиц с генотипом 235 ТТ больший риск развития АГ зарегистрирован среди мужчин [23].

Выявлено, что корреляция между Т- аллелем и разнообразными формами АГ была отчетливо выявлена в европейских популяциях и у азиатов [29], а среди афроамериканцев указанная взаимосвязь не прослеживалась [4]. Данный факт демонстрирует этническую и географическую особенность экспрессии полиморфизмов.

Сведения о гене **рецептора 1-го типа к АТII** появились еще в 1994 году [3]. Было выявлено, что различия его аминокислотной последовательности оказывают влияние на эффективность связывания АП, регуляцию сосудистого тонуса и пролиферацию элементов сосудистой стенки.

Ген рецептора 1-го типа к АТII локализован на 3-й хромосоме и содержит 5 полиморфных участков. Наибольший интерес при изучении структурного состояния данного гена представляет полиморфизм А1166С, который заключается в точечной замене азотистого основания аденина (аллель А) на цитозин (аллель С) в 1166 положении. Ряд работ демонстрируют взаимосвязь данного полиморфизма с развитием АГ. Аллель А и генотип АА снижают риск ее возникновения, при этом аллель С, наоборот, способствуя повышенной экспрессии гена и образованию большего количества рецепторов, приводит к усиленному связыванию АТ2. В результате развивается вазоконстрикция, гиперсекреция альдостерона, пролиферация гладкомышечных клеток сосудов, что ассоциируется с формированием сосудодвигательной дисфункции эндотелия и повышением АД [15]. Исследователями также описано существенное отличие распределения вариаций гена рецептора 1-го типа к АТ2 среди разных этнических групп. Так, например, в европейской популяции отмечается более частая встречаемость С-аллеля, чем в азиатской популяции и у афроамериканцев [9, 22]. Среди европейцев частота встречаемости С-аллеля составляет около 30–40% с преимущественным распространением среди пациентов с АГ и здоровых людей с отягощенным по АГ семейным анамнезом [49]. Интересной оказалась работа Stankovic A. et al., в которой полиморфизм А1166С ассоциировался с АГ только у мужчин [32]. В то же время далеко не все авторы выявляют даже эту взаимосвязь [22].

Известно, что помимо РААС, в патогенезе формирования АГ важную роль играют нарушение активности и взаимодействия различных систем регуляции сосудистого тонуса. Ранним предиктором этих нарушений является эндотелиальная дисфункция, к наиболее важным маркерам которой относят уровень оксида азота [43]. При “нормальной” функции эндотелия баланс всегда сдвинут в сторону поддержания вазодилатации, который обеспечивается, в том числе, и за счёт достаточной экспрессии эндотелиальной синтазы оксида азота – фермента, участвующего в синтезе NO а, следовательно, в регуляции сосудистого тонуса и АД. В связи с этим, большой интерес с точки зрения предрасположенности к сердечно-сосудистым заболеваниям представляет ген, кодирующий эндотелиальную синтазу оксида азота (eNOS). На сегодняшний день известно 11 полиморфных участков данного

гена, 8 из которых ассоциируются с риском развития сердечно-сосудистой патологии. Наибольший интерес, представляют следующие полиморфные маркеры гена: **4a/b полиморфизм, Glu298Asp полиморфизм, мутация T786-C** [38].

Из описанных полиморфизмов гена eNOS наиболее изученным является полиморфизм по интрону 4 (4a/b полиморфизм), который может быть представлен двумя аллелями, состоящими из 4 (аллель 4a) или 5 (аллель 4b) повторяющихся фрагментов. По данным литературы, аллель 4a расценивается, как мутантная, и приводит к нарушению выработки оксида азота и, как следствие, нарушению регуляции сосудистого тонуса [36].

В японской популяции обнаружена достоверно большая частота встречаемости аллеля 4a у пациентов с эссенциальной гипертонией по сравнению со здоровыми японцами. В исследовании российских ученых, которое проводилось с участием 400 подростков Сибири, были также выявлены статистически значимые различия частоты встречаемости гомозиготного генотипа 4a/4a гена eNOS у больных АГ, по сравнению с группой здоровых людей [37]. Наиболее крупным является исследование H.Zhu [5], проведенное в США, где у 579 подростков – представителей негроидной и европеоидной расы – была выявлена взаимосвязь между полиморфизмом гена eNOS 4a/b и развитием АГ, причем генотип “aa” коррелировал с более низким ДАД у мужчин, но более высоким ДАД у женщин. В то же время некоторые исследования отечественных и зарубежных ученых не выявили взаимосвязи между АГ и аллельным вариантом 4b/a [42]. Таким образом, учитывая противоречивые данные литературы, вопрос реализации аллеля 4a в фенотип и патогенез АГ, требует дальнейшего изучения.

Полиморфизм экзона 7 характеризуется заменой гуанина тимидином в 894-й позиции гена NOS3, что в конечном итоге сопровождается заменой глутамина аспарагином в 298-й позиции самого фермента. Таким образом, полиморфизм, по данным литературы, описывается как **G894T** (варианты GG, GT и TT) или вариант **Glu298Asp**. Полагают, что вариабельность гена связана со снижением продукции NO и уменьшением реактивности сосудов [26]. Согласно данным литературы, гомозиготы Asp/Asp характеризуются более низкой активностью eNOS по сравнению с генотипом Glu/Glu, и, соответственно, имеют больший риск повышения АД. Это также подтверждается статистически значимым увеличением распространенности аллеля 298Asp у японцев с АГ по сравнению со здоровыми лицами этой же национальности [22].

Мутация **T786-C** в 5-конце гена NOS-3 приводит к значительному угнетению промоторной активности гена и, соответственно, к снижению синтеза эндотелиального оксида азота [44]. Ряд исследователей показали, что полиморфизм С-786Т ассоциирован с повышенным риском возникновения эссенциальной АГ у европейцев. Патологический генотип СС в 3,5 раза чаще встречался у юношей европеоидной расы, имеющих гипертоническую реакцию на нагрузку, которая чаще всего отмечается у лиц со сбоям регуляторных механизмов поддержания тонуса сосудов, у гипертоников или предгипертоников

[30, 38]. Подобным примером патологического влияния данного полиморфизма также является исследование с участием лиц уроженцев Кавказа, где риск развития АГ был достоверно выше в группе носителей 786С аллеля по сравнению с лицами с ТТ генотипом [14]. В то же время еще в одном исследовании с большей выборкой пациентов статистически значимой разницы выявлено не было [35].

Таким образом, не смотря на то, что данный аллельный вариант гена также может рассматриваться как значительный фактор риска развития периферической вазоконстрикции и повышенного АД, необходимо проведение большего количества исследований для уточнения роли данного гена в развитии АГ.

К известным моногенным причинам возникновения АГ также принято относить дефекты генов кортикостероидогенеза [24, 25], мутации в генах эпителиального натриевого канала, генах кодирующих серин-треонин киназы WNK и др [34].

В то же время, мы считаем, что развитие АГ нельзя связывать с полиморфизмом сугубо одного гена. Вероятнее всего, имеет место полигенный тип наследования. Это предположение подтверждается выявлением наличия полиморфизмов одновременно в двух генах – АПФ и ангиотензиногена, что ассоциировалось с большим риском развития АГ, чем при наличии патологической изменчивости каждого из генов по отдельности [8]. Это дает основание оценивать не отдельный полиморфизм, а их комбинацию при выделении групп риска по АГ.

В связи с вышесказанным, вполне объясним значительный интерес исследователей к идентификации различных полиморфизмов, ассоциации их с развитием АГ, поиск комбинаций вариации нуклеотидов, выделение групп риска в популяции и т.д. Однако, на наш взгляд не менее интересным является вопрос: почему же у одних пациентов, врожденная “генетическая поломка” трансформируется в заболевание, а другие не знают о проблеме на протяжении всей жизни? Оказывается, “мутантные” полиморфизмы не всегда приводят к развитию патологии.

Возможно, определяя патогенетическую цепь развития заболевания, генетические факторы не играют ключевой **этиологической** роли в его возникновении. И здесь генотип “уступает место” индукторам (пейскемерам) экспрессии генов – факторам внешней среды и особенностям жизнедеятельности фенотипа. В настоящее время накапливаются доказательства того, что генетические предпосылки, всего лишь обуславливают индивидуальную восприимчивость организма к развитию мультифакторного заболевания, которым является АГ. Большое значение придается экзогенным факторам – ожирение, потребление поваренной соли и алкоголя, стресс, нарушение метаболизма, низкая физическая активность и др. Именно они, в силу определенных обстоятельств, могут инициировать или ускорять экспрессию генов-кандидатов в фенотип [28].

Есть убедительные данные, что полиморфизмы генов могут иметь минимальный эффект на риск возникновения заболевания у пациентов с низким влиянием факто-

ров внешней среды и, наоборот, оказывать максимальное воздействие при их избыточной активности [33]. Хотя, пока еще в литературе незначительное количество работ, посвященных изучению и систематизации процессов, способных оказывать влияние на активность генов. Так, например, в работе японских ученых, продемонстрировано, что риск развития АГ среди пациентов с гиподинамией выше в популяции с генотипом 4aa и 4ba eNOS, по сравнению с лицами с bb генотипом [18]. Кроме того, обследуя жителей Индии, было выявлено, что среди людей с 4aa и 786СС аллелями гена eNOS, АГ чаще развивается у лиц, которые злоупотребляют курением и алкоголем [35]. В пользу влияния факторов риска на активацию генов-кандидатов свидетельствует еще одна работа с участием 248 молодых пациентов (20-28 лет), где было обнаружено, что курение значительно понижает артериальную вазодилатацию у больных с полиморфизмом 298Asp гена eNOS, что способствует более высокому риску возникновению АГ в этой популяции.

Интересными оказались данные работы Barbalіж М., выявившей сочетанное взаимодействие генных полиморфизмов и факторов риска. Авторы показали, что повышенный индекс массы тела (ИМТ) способствовал развитию АГ в раннем возрасте независимо от полиморфизма гена АПФ. В то же время, присутствие последнего и увеличение ИМТ свыше 30 кг/м<sup>2</sup> увеличивало риск развития АГ на 86% [2].

Исследование китайских ученых [13], проведенное в Тайване с участием более 1300 сотрудников авиакомпании выявило взаимосвязь между геном ангиотензиногена, шумовым воздействием и АГ. Так, не смотря на то, что ТТ-аллель и чрезмерное шумовое воздействие являются независимыми предикторами АГ, риск возникновения последней существенно увеличивался при воздействии шума у ТТ гомозигот, но не среди тех, у кого в генотипе был хотя бы один М аллель.

Таким образом, на наш взгляд, нет сомнений, что мультифакторная природа АГ обусловлена полиморфизмами различных генов, участвующих в реализации множества молекулярных патогенетических механизмов. Однако не стоит преуменьшать влияние факторов внешней среды, которые, являясь своеобразными триггерами, позволяют генетическим поломкам трансформироваться в клинические проявления. Вероятно, именно воздействие экзогенных механизмов и приводит к развитию и прогрессированию АГ у одних подростков и нормализации АД у других.

Полученные данные и высказанные предположения, несомненно, требует дальнейшего подтверждения в ходе исследования генома человека, поиска новых генов-кандидатов, а также изучение их взаимосвязи с факторами внешней среды. Все это поможет пролить свет на пути и причины реализации генотипа в фенотип, развитие и течение АГ, что, несомненно, позволит персонализированной предиктивной терапии сделать значительный качественный шаг в решение серьезной проблемы современной медицины.

Рецензент: член-кор. НАМН України, д.мед.н., профессор Нетяженко В.З.

## ЛІТЕРАТУРА

1. Anyaegbu E.I., Vikas R. Dharnidharka Hypertension in the teenager // *Pediatric Clinics*. – 2014. – Vol.61. – P.131-151.
2. Barbalic M., Skaric-Juric T., Cambien F., Barbaux S., Poirier O., Turek S., Vrhovski-Hebrang D., Cubrilo-Turek M., Rudan I., Rudan P., Narancic N.S. Gene polymorphisms of the renin-angiotensin system and early development of hypertension // *Am J Hypertens*. – 2006. – Vol.19. – P. 837-842.
3. Bonnardeaux A., Davies E., Jeunemaitre X., Fűry I., Charru A., Clauser E., Tiret L., Cambien F., Corvol P., Soubrier F. Angiotensin II type 1 receptor gene polymorphisms in human essential hypertension // *Hypertension*. – 1994. – Vol.24. – P.63–69.
4. Bouzekri N., Zhu X., Jiang Y., McKenzie C.A., Luke A., Forrester T., Adeyemo A., Kan D., Farrall M., Anderson S., Cooper R.S., Ward R. Angiotensin I-converting enzyme polymorphisms, ACE level and blood pressure among Nigerians, Jamaicans and African-Americans // *Eur J Hum Genet*. – 2004. – Vol.12(6). – P.460-468.
5. Cheng J-L., Wang A-L., Wan J. Association between the M235T polymorphism of the AGT gene and cytokines in patients with hypertension // *Experimental and Therapeutic Medicine*. – 2012. – Vol.3. – P.509–512.
6. Companioni Nőpoles O., Sautiő Castellanos M., Leal L., Casavilla R., Camacho H., Ferrer A., Cintado A., Villareal A., Benitez J.V., Nazabal M., Velasco J.G., Cabalő B., Novoa L.I., Duecas M. ACE I/D polymorphism study in a Cuban hypertensive population // *Clin Chim Acta*. – 2007. – Vol. 378. – P. 112-116.
7. Czarnecka D., Kawecka-Jaszcz K., Stolarz K., Olszanecka A., Kieж-Wilk B., Dembicka-Kiec A. Genetic factors in hypertension. Angiotensin-converting enzyme polymorphism // *Kardiol. Pol.* – 2004. – Vol.61. – P. 1-10.
8. Dhanachandra Kh. Singh, Ajay Jajodia, Harpreet Kaur, Ritushree Kukreti, Muthusamy Karthikeyan Gender Specific Association of RAS Gene Polymorphism with Essential Hypertension: A Case-Control Study // *Biomed Res Int*. – 2014. – P.76-81.
9. Gainer J.V., Hunley T.E., Kon V. et al. Angiotensin II type I receptor polymorphism in African Americans lower frequency of the C-1166 variant // *Biochem. Mol. Biol. Int.* – 1997. – Vol. 43. – P. 227–231.
10. Goldstein I.B., Shapiro D., Weiss R.E. How family history and risk factors for hypertension relate to ambulatory blood pressure in healthy adults // *Journal of hypertension*. – 2008. – Vol.26. – P.276–283.
11. Heidari F., Vasudevan R., Mohd Ali S.Z., Ismail P., Etemad A., Pishva S.R., Othman F., Bakar S.A. Association of insertion/deletion polymorphism of angiotensin-converting enzyme gene among Malay male hypertensive subjects in response to ACE inhibitors // *J Renin Angiotensin Aldosterone Syst*. – 2014. – P.113-118.
12. Horkő K., Bultas J., Jőchymovő M., Jindra A., Savlnkovő J., Peleska J., Umnerovő V., Jarolm M., Stolba P. Metabolic and humoral characteristics of normotensive offspring in a family with a history of essential hypertension // *Vnitř Lek*. – 1993. – Vol.39. – P. 4-14.
13. Hwang B.F., Chang T.Y., Cheng K.Y., Liu C.S. Gene-environment interaction between angiotensinogen and chronic exposure to occupational noise contribute to hypertension // *Occup Environ Med*. – 2012. – Vol.69. – P.236-242.
14. Hyndman M.E., Parsons H.G., Verma S. et al. The T-786/C mutation in endothelial nitric oxide synthase is associated with hypertension // *Hypertension*. – 2002. – Vol.39. – P.919–922.
15. Ingelfinger J.R. Angiotensin-converting enzyme 2: implications for blood pressure and kidney disease // *Current Opinion in Nephrology and Hypertension*. – 2009. – Vol.18. – P.79–84.
16. Jeunemaitre X., Soubrier F., Kotelevtsev Y.V., Lifton R.P., Williams C.S., Charru A., Hunt S.C., Hopkins P.N., Williams R.R., Lalouel J.M. Molecular basis of human hypertension: role of angiotensinogen // *Cell*. – 1992. – Vol. 71. – P.169-180
17. Ji L-D., Zhang L-N., Shen P. et al. Association of angiotensinogen gene M235T and angiotensin-converting enzyme gene I/D polymorphisms with essential hypertension in Han Chinese population: a meta-analysis // *Journal of Hypertension*. – 2010. – Vol.28. – P.419–428.
18. Kimura T., Yokoyama T., Matsumura Y., Yoshiike N., Date C., Muramatsu M., Tanaka H. NOS3 genotype-dependent correlation between blood pressure and physical activity // *Hypertension*. – 2003. – Vol.41. – P. 355-360.
19. Kleij F.G., de Jong P.E., Henning R.H. et al. Enhanced responses of blood pressure, renal function, and aldosterone to angiotensin I in the DD genotype are blunted by low sodium intake. // *J. Amer.Soc. Nephrology*. – 2002. – Vol. 12, №4. – P. 1025–1033.
20. Kulah E., Dursun A., Aktunc E., Acikgoz S., Aydin M., Can M., Dursun A. Effects of angiotensin-converting enzyme gene polymorphism and serum vitamin D levels on ambulatory blood pressure measurement and left ventricular mass in Turkish hypertensive population // *Blood Press Monit*. – 2007. – Vol. 12. – P. 207-13.
21. Li Y. Angiotensin-converting enzyme gene insertion/deletion polymorphism and essential hypertension in the Chinese population: a meta-analysis including 21,058 participants // *Intern Med J*. – 2012. – P.439-444.
22. Liu Y., Zhuoma C., Shan G., Cui C., Hou S., Qin W., Cai D., Gesang L., Xiao Z., Pingcuo Z., Zheng H., Wu Z., Zhou W., Qiu C. A1166C polymorphism of the angiotensin II type 1 receptor gene and essential hypertension in Han, Tibetan and Yi populations // *Hypertension Research*. – 2002. – Vol.25(4). – P.515–521.
23. Mondry A., Loh M., Lui P. Polymorphism of the insertion / deletion ACE and M235T AGT genes and hypertension: surprising new findings and metaanalysis of data // *M. BMC. Nephrol*. – 2005. – Vol. 6. – P. 11-17.
24. Mongia A., Vecker R., George M., Pandey A., Tawadrous H., Schoeneman M., Muneyirci-Delale O., Nacharaju V., Ten S., Bhangoo A. Role of 11betaHSD type 2 enzyme activity in essential hypertension and children with chronic kidney disease (CKD) // *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. – 2012. – Vol.97. – P. 3622–3629.
25. Nguyen K.D., Pihur V., Ganesh SK, Rakha A, Cooper RS, Hunt SC, Freedman BI, Coresh J, Kao WH, Morrison AC, Boerwinkle E, Ehret GB, Chakravarti A. Effects of rare and common blood pressure gene variants on essential hypertension: results from the Family Blood Pressure Program, CLUE, and Atherosclerosis Risk in Communities studies. *Circulation research*. 2013;112:318–26.
26. Pereira A.C. 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.
27. Priyanka Shankarishan Prasanta Kumar Borah, Giasuddin Ahmed, Jagadish Mahanta Endothelial Nitric Oxide Synthase Gene Polymorphisms and the Risk of Hypertension in an Indian Population *Biomed Res Int*. 2014.
28. Sarzynski M.A., Rankinen T., Sternfeld B., Fornage M., Sidney S., Bouchar C. SNP-by-fitness and SNP-by-BMI interactions from seven candidate genes and incident hypertension after 20 years of follow-up: The CARDIA Fitness Study // *J Hum Hypertens*. – 2011. – Vol, 25(8). – P. 509–518.
29. Sethi AA, Nordestgaard BG, Grunholdt ML, Steffensen R, Jensen G, Tybjaerg-Hansen A Angiotensinogen single nucleotide polymorphisms, elevated blood pressure, and risk of cardiovascular disease. *Hypertension*. 2003 Jun; 41(6):1202-11.
30. Sinha M.D. Evaluation of blood pressure in children// *Curr.Opin.Nephrol.Hypertens*. – 2007. – № 6. – P.577-584.
31. Staessen J.A., Asmar R., De Buyzere M. et al. Task Force II: blood pressure measurement and cardiovascular outcome. // *Blood Press. Monit*. – 2001. – Vol. 6, № 6. – P. 355–357.
32. Stankovic A., Zivkovic M., Djuric T., Alavantic D. Angiotensin II type 1 receptor gene polymorphism and essential hypertension in Serbian population // *Clin. Chim. Acta.* – 2003. – Vol. 327. – P. 181–185.
33. Talmud P.J. How to identify gene-environment interactions in a multifactorial disease: CHD as an example // *Proc Nutr Soc*. – 2004. – Vol.63(1). – P.5-10.
34. Toka H.R., Luft F.C. Monogenic forms of human hypertension. *Seminars in nephrology*. – 2002. – Vol.22. – P.81–88.
35. Tsujita Y, Baba S, Yamauchi R, Mannami T, Kinoshita M, Yamamoto R, Katsuya T, Higaki J, Ogihara T, Ogata J, Iwai N. Association analyses between genetic polymorphisms of endothelial nitric oxide synthase gene and hypertension in Japanese: The Suita Study// *J Hypertens* – 2001. – Vol.19. – P.1941–1948.
36. Ахминеева А.Х., Полунина О.С., Севостьянова И.В., Воронина Л.П. Роль VNTR полиморфизма гена эндотелиальной синтазы оксида азота в развитии респираторно-кардиальной коморбидности // *Курский научно-практический вестник “Человек и его здоровье”*. – № 3 2014 стр 10-15
37. Баурова Т.А., Долгих В.В. Взаимосвязь VNTR полиморфизма гена эндотелиальной синтазы оксида азота и эссенциальной артериальной гипертензии в популяции Восточной Сибири // *Бюллетень Восточно-Сибирского научного центра СО РАМН*. – 2007. – № 3. – С.64-65.
38. Бебякова Н.А., Хромова А.В., Феликсова О.М. Взаимосвязь периферической вазоконстрикции с полиморфизмом

T-786C гена эндотелиальной синтазы оксида азота // Фундаментальные исследования. – 2013. – № 12, ч.2. – С. 176-179.

39. Бойцов С.А. Десять лет поиска генетической основы гипертонической болезни: трудности и перспективы // Артериальная гипертензия. – 2002. – Т.8. – №5. – С.22-30.

40. Давидко Л.Н. Артериальная гипертензия: проблема взрослых или детей? [Электронный ресурс] / Л.Н.Давидко // Журнал: 3 турботою про Дитину – 2010. Режим доступа: <http://www.likar.info/pro/article-43669-arterialnaya-gipertenziya-problema-vzroslyih-ili-detey/>

41. Колесникова Л.И., Долгих В.В., Беляева Е.В. Роль a1166c полиморфизма гена agt1 в реализации артериальной гипертензии у детей с гломерулонефритом // Бюллетень ВСНЦ СО РАМН. – № 3. – 2011. – С.17-22

42. Косянкова Т.В. Гены синтазы оксида азота: полиморфизмы в сибирских популяциях и их функциональное значение: Автореф. дис. канд. биол. наук. – Томск, 2012. – 22 с.

43. Мищенко Л.А. Артериальная гипертензия у детей и подростков // Новости медицины и фармации. – 2013. – 16 (467). – с. 112-117.

44. Пархоменко А.Н., Кожухов С.Н., Лутай Я.М., Мойбенко А.А., Досенко В.Е. Полиморфизм T-786C промотора гена эндотелиальной NO-синтазы: связь с эффективностью тромболитической терапии у пациентов с острым инфарктом миокарда // Укр. мед. часопис. – 2008. – № 4 (66). – С. 7-8.

45. Рекомендации по профилактике, диагностике и лечению артериальной гипертензии // Кардиоваскулярная терапия и профилактика, 2009. – № 4, Приложение. – 32 с.

46. Сіренко Ю.М. Виконання Програми профілактики і лікування артеріальної гіпертензії в Україні (1999–2007 роки) // Артеріальна гіпертензія, 2008. – № 2(2). – С.30-35.

47. Хайтович М.В., Солозуб Г.С. Ремоделирование судин у підлітків з первинною артеріальною гіпертензією // Педіатрія, акушерство та гінекологія. – 2007. – № 4. – С. 20-26.

48. Целуйко В.І., Яковлева Л.М. Генетичні аспекти артеріальної гіпертензії у хворих на ішемічну хворобу серця // Артеріальна гіпертензія. – № 5. – 2013. – С.98-106.

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

## ГЕНЕТИЧНА СХИЛЬНІСТЬ ДО АРТЕРІАЛЬНОЇ ГІПЕРТЕНЗІЇ: ФАКТИ ТА ПРОТИРІЧЧЯ

Десятьорова Г.Е., Хайтович М.В., Натрус Л.В.

<sup>1</sup>Інститут нейрохірургії

імені акад. А.П. Ромоданова, м. Київ, Україна

<sup>2</sup>Національний медичний університет

імені О.О. Богомольця, м. Київ, Україна

**Резюме.** В огляді літератури обговорюються причини виникнення есенціальної артеріальної гіпертензії (АГ) у осіб молодого віку. Розглянуто основні патогенетичні аспекти розвитку захворювання – дисбаланс-ангіотензин-альдостеронової системи та взаємодія різних систем регуляції судинного тону. Особливі акценти зроблено на роль генетичної схильності до захворювання. Докладно описані деякі гени-кандидати, поліморфізми яких можуть трансформуватися в клінічні прояви АГ. На протипагу генетичної детермінації обговорюється вплив факторів зовнішнього середовища та їх взаємодія з поліморфізмом генома. Переліковані тригерні фактори, здатні ініціювати реалізацію генотипу в фенотип.

**Ключові слова:** гени-кандидати, генний поліморфізм, екзогенні фактори, ренін-ангіотензин-альдостеронова система.

## GENETIC PREDISPOSITION TO HYPERTENSION: FACTS AND CONTROVERSIES

G.E. Degtiarova, M.V. Khaitovych, L.V. Natrus

<sup>1</sup>Institute of Neurosurgery acad. A.P. Romodanov, Kiev, Ukraine

<sup>2</sup>Bogomolets National Medical University, Kiev, Ukraine

**Summary.** The review provides information about the causes of onset of essential hypertension in young people. The main pathogenetic aspects of the disease – an imbalance of the renin-angiotensin-aldosterone system and the interaction of the various systems of regulation of vascular tone – are described. Particular emphasis is put on the role of genetic predisposition, especially to the single nucleotide polymorphisms. Some of the candidate genes, which polymorphisms can lead to the clinical manifestations of hypertension, are described in details. Great association was found between variability of ACE, AGT, AGTR1, NOS3 genes and increased blood pressure. Analysis of the role of single nucleotide polymorphism in pathogenesis of essential hypertension leads to the conclusion that the disease has multigenic character. Study of only one single nucleotide polymorphism as predisposing to essential hypertension cannot be conclusive. That's why only complex evaluation of different variable genes can give the answer about the endogenous predisposition to disease. Moreover, the influence of environmental factors and their interaction with the genome polymorphism are presented. It can't be excluded that genetic factors do not play a key etiological role in the onset of the essential hypertension. Accumulated evidence suggests that genetic background only causes individual susceptibility to development of multifactor diseases such as essential hypertension. Great importance is put on trigger factors such as obesity, salt and alcohol intake, stress, metabolism disorders, low physical activity, and others. Only they under certain circumstances can initiate or accelerate the expression of candidate genes in phenotype. There is strong evidence that polymorphisms of genes may have a minimal effect on the risk of disease in patients with low influence of environmental factors or on the other hand, have the greatest impact in those who are exposed to the excessive activity of triggers.

**Key words:** candidate genes, gene polymorphism, environmental factors, renin-angiotensin-aldosterone system.