

Молекулярно-биологические аспекты I гипертонической болезни: роль полиморфизма белков ренин-ангиотензиновой системы и рецепторов, активирующих пролиферацию пероксисом

И.П. Кайдашев, В.М. Ждан, М.С. Расин, Л.Г. Савченко, Н.И. Дегтярь, О.А. Борзых, И.А. Мормоль, Н.Д. Герасименко, О.А. Шлыкова, Л.И. Якимичина

Украинская медицинская стоматологическая академия, г. Полтава

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: гипертоническая болезнь, полиморфизм, белки ренин-ангиотензиновой системы, рецепторы, пролиферация пероксисом

Эпидемиологические исследования указывают на сложное взаимодействие генетических и природных факторов в происхождении гипертонии. Генетические факторы, по мнению большинства ученых, ответственны за 30–50 % всех случаев заболевания. Такие особенности образа жизни, как чрезмерное потребление поваренной соли, алкоголя, избыточная масса тела, частые ситуации нервно-психического напряжения в сочетании с определенными вариациями в структуре генов, известными под названием «генетический полиморфизм», являются причиной этой распространенной патологии [1].

Поиски в геноме человека полиморфизма отдельных генов или локусов, которые были бы характерны для всех больных с эссенциальной гипертонией (ЭГ) пока что не дали ощутимых результатов. Положительные находки касались, главным образом, редких форм артериальной гипертонии (АГ), которые мы обозначаем, как «симптоматическую» (вторичную), хотя следует ожидать, что, по мере расшифровки молекулярных основ гетерогенной группы ЭГ, количество таких гипертоний будет увеличиваться [16].

Известно более 100 заболеваний, вызванных заменой одного нуклеотида в ДНК, так называемый «моноклеотидный полиморфизм», в том числе, несколько форм АГ, наследуемой по аутосомно-доминантному типу. Расшифровка этих, так называемых «менделевских», АГ внесла много нового в знания о регуляции артери-

ального давления (АД). Разрабатываются генно-инженерные подходы к их лечению [18].

Гораздо сложнее решается вопрос с заболеваниями, имеющими полигенную природу, к которым относятся наиболее распространенные болезни: АГ, атеросклероз, сахарный диабет (СД) и ряд других [7].

В клиническом изучении генетических основ ЭГ пока приходится идти методом сравнения у здоровых и больных наличия мутаций отдельных генов, продукты которых, как мы знаем, играют определенную роль в патогенезе изучаемой болезни. Такие полиморфные гены называются «генами-кандидатами» [4].

Уже на этом этапе исследования генетического полиморфизма приносят определенные плоды, так как позволяют выделить отдельные группы пациентов, более подверженных данной патологии и ее осложнениям, то есть более обоснованно подходить к прогнозу и профилактике заболеваний. Этой проблемой занимается медицинская геномика [19].

Не менее важным является изучение реакции на лекарственные препараты у лиц с различными полиморфными вариантами генов, которые кодируют те белки, на которые действует данный препарат. Это проблема фармакогеномики (или фармакогенетики) [14].

Фармакогенетика занимает все более прочное место в определении терапевтической тактики. Идентификация врожденных особенно

стей реакции на медикаменты – новый метод прогнозирования эффективности лечения [19].

Генотипические отличия в реакциях на широко применяемые препараты отмечены для ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (АПФ) [24], холестеринснижающего эффекта правастатина в зависимости от транспортного протеина эфиров холестерина, и для формотерола в зависимости от генотипа β_2 -адренорецепторов. Более того, у пациентов с астмой резистентность к терапии лейкотриенами зависит от генотипа промотора ALOX5, и полиморфизм в области промотора и кодона гена 5-HT2A рецептора обуславливает различный терапевтический эффект клозапина.

Достигнуты успехи в определении генов, ответственных за эффективность гидрохлоротиазида [23]. Реакция на атенолол определяется полиморфизмом генов α_1 - и β_2 -адренорецепторов, а на ирбесартан – полиморфизмом ангиотензиногена, АПФ и рецептора ангиотензина II первого типа (AT2P1) [16].

Несмотря на создание все новых фармакологических препаратов и разработки новых стратегий лечения АГ адекватно контролируют уровень артериального давления (АД) лишь 8,1 % сельских и 18,7 % городских жителей, имеющих АГ [5]. Одной из причин этого является отсутствие у врача данных об индивидуальных особенностях системы регуляции АД у конкретного больного. Эти особенности обусловлены индивидуальным набором генов, обеспечивающих активность протеинов, участвующих в регуляции АД. Вот почему генетика гипертонии привлекает огромное внимание ученых всего мира.

В настоящее время лечение АГ любого генеза, сердечной недостаточности, СД как 1-го, так и 2-го типа немыслимо без применения блокаторов различных эффекторных звеньев ренин-ангиотензиновой системы (РАС) [1].

Функция РАС обеспечивается группой белков: ангиотензиногеном, АПФ и рецепторами ангиотензина II. Одним из основных направлений поиска наследственных факторов, предрасполагающих к неблагоприятному течению сердечно-сосудистых заболеваний, является изучение полиморфизма генов, продуктами экспрессии которых являются белки РАС [4, 17].

Наиболее интенсивно изучается полиморфизм генов ангиотензиногена, АПФ и рецептора ангиотензина II 1-го типа (AT2P1).

Описано более 10 видов различного полиморфизма AT2P1. Наиболее часто изучается нонсенс-мутация A1166C, то есть замена аденина в 1166 положении на цитозин.

В ряде работ обнаружена ассоциация наличия аллеля C AT2P1 с развитием ЭГ, инфаркта миокарда, риском раннего развития ишемической болезни сердца (ИБС), показателями дисфункции эндотелия [4, 17]. Эти данные неоднозначны и значительно отличаются в различных исследованиях. В исследовании ECTIM [9] была показана ассоциация полиморфизма этого типа с инфарктом миокарда. В той же работе выявлен синергизм взаимодействия аллеля C1166 и аллеля D гена АПФ как генетических факторов риска развития инфаркта миокарда. Подобная ассоциация была выявлена и в исследовании REGRESS, где риск развития инфаркта миокарда оценивался по данным двухлетнего наблюдения за 782 мужчинами со стабильной стенокардией, получающих терапию правастатином. Частота развития инфаркта миокарда оказалась достоверно выше у больных с генотипом DD гена АПФ и у пациентов имеющих одновременно генотип DD гена АПФ и генотип CC AT2P1 [6].

Проблема полиморфизма генов РАС имеет непосредственное отношение к фармакотерапии ЭГ. Положительно зарекомендовавшие себя ингибиторы АПФ широко применяются в клинической практике. Имеются данные о наличии связи полиморфизма генов АПФ с эффектом его ингибиторов. Открытие полиморфизма AT2P1 поставило вопрос о значении генотипов в варибельности действия блокаторов этих рецепторов (сартанов) [3, 4]. Небольшие различия в структуре и конформации рецептора, могут существенно влиять на эффективность этой группы препаратов [3].

Известно, что ЭГ, составляющая 95 % всех АГ, в более 80 % случаев связана с развитием метаболического синдрома (МС). В генезе этого заболевания в последние годы наиболее важным фактором считается состояние ядерных транскрипционных факторов: рецепторов, активирующих пролиферацию пероксисом- γ (PPAR γ), которые также имеют полиморфные варианты [21]. Это группа внутриядерных белков, относящихся к семейству ядерных гормональных рецепторов, открыты относительно недавно, а их важная роль в физиологии и патологии – результат исследований последних 5–10 лет. Важнейшим результатом этих исследований

явилось признание PPAR γ в качестве центральных регуляторов энергетического гомеостаза организма животных и человека [21]. Это автоматически поставило PPAR γ в центр современной неинфекционной патологии человечества, прежде всего, связанной с развитием МС и его производных: СД 2-го типа, атеросклероза и ЭГ.

Установлено, что PPAR γ ингибируют продукцию ангиотензина жировой тканью и транскрипцию гена AT2P1; телмисартан, ирбесартан являются активаторами PPAR γ [22]. Мутации в лигандсвязывающем домене PPAR γ с полной потерей функции ведет к развитию тяжелой АГ, гиперлипидемии и липодистрофии [12]; полиморфизм в 12-м кодоне боковой цепи Про12Ала препятствует развитию инсулинорезистентности и СД 2-го типа.

Менее исследовано влияние сочетания различных полиморфизмов на течение АГ и значение их для выбора оптимальной фармакотерапии.

В Украине в рамках выполнения Программы профилактики и лечения артериальной гипертензии комплексное изучение этой проблемы начато нами впервые в популяции Полтавского региона.

Цель работы – изучить распространение генотипов AT2P1 (A1199C), АПФ (I/D) и PPAR γ 2 (Про12Ала) у здоровых мужчин и больных с ЭГ и ренопаренхиматозной гипертензией. Выяснить особенности эффекта гипотензивных препаратов, действие которых связано с определенными белками РААС, у лиц с различными генотипами и их сочетаниями.

Материал и методы

Контрольную группу составили 79 здоровых мужчин в возрасте 21–52 года (средний возраст $42,0 \pm 3,1$) года) с нормальным АД; группу наблюдения – 179 мужчин со стойкой АГ в возрасте 20–59 лет (средний возраст $44,0 \pm 2,8$) года).

Все больные прошли тщательное клиническое, лабораторное и инструментальное обследование. У 128 установлен в соответствии с общепринятыми критериями диагноз ЭГ, у 51 – ренопаренхиматозной АГ (РПАГ) на почве хронического пиелонефрита. Диагноз РПАГ устанавливали на основании общепринятых стандартов диагностики (наличие хронического пиелонефрита (ХПН) по данным анамнеза, медицинской документации) и обследования в усло-

Таблица 1

Распределение частот генотипов и аллелей гена рецептора AT2P1 в различных популяциях, %

Генотип, аллель	Популяции				
	Полтавы	Москвы	Дании	Франции	Кореи
AA	51	66	51	46	66
AC	34	27	42	47	28
CC	15	7,0	7,0	7,0	6,0
A	68	80	72	69	80
C	32	20	40	44	20

виях терапевтического отделения стационара или амбулаторно. При установлении диагноза ХПН использовали классификацию болезней почек согласно приказу МОЗ и АМН Украины от 30 сентября 2003 г. с учетом классификации ВОЗ в 1985 г. согласно МКБ 10 пересмотра. Критерии степеней ХПН определяли согласно упомянутой выше классификации. С целью изучения степени поражения органов-мишеней больным основной группы назначали общепринятое обследование.

У 81 больного с ЭГ проведено исследование влияния полиморфизма AT2P1 (A1199C) на эффект блокатора этого рецептора – кандесартана (кандесартан цилексетил, «Ranbaxy»). У больных РПАГ изучены особенности фармакогенетических эффектов кандесартана и лизиноприла. Подробная клиническая характеристика этих групп больных приведена нами ранее [2]. Больных обследовали каждый день в течение 2 нед, потом 1 раз в месяц в течение 12 мес.

У 30 больных с РПАГ проведено изучение полиморфизма AT2P1 (A1199C) и влияния кандесартана у больных с разными генотипами. У 21 больного этой группы изучен полиморфизм гена АПФ (I/D) и влияние лизиноприла.

Отдельно исследовано влияние сочетания полиморфизма AT2P1 (A1199C) и PPAR γ 2 (Про12Ала) на клиническое течение и эффект кандесартана в группе из 47 больных ЭГ, у которых диагностирован МС. У них отмечалось сочетание повышенного индекса массы тела (ИМТ > 30 кг/м²), АД > 140/90 мм рт. ст., общего холестерина > 6,2 ммоль/л, холестерина липопротеинов высокой плотности < 1,30 ммоль/л и триглицеридов плазмы крови > 1,8 ммоль/л, что соответствует модифицированным критериям МС Американской ассоциации сердца и легких. Средний уровень гликемии в этой группе был $5,6 \pm 0,6$. У 22 из них отмечено нарушение толерантности к углеводам в глюкозотолерантном

Таблица 2
Распределение генотипов и аллелей гена AT2P1 у больных с ЭГ

Генотип/ аллель	Вся когорта больных	ЭГ I-II стадии	ЭГ III стадии	Легкая ЭГ (АД 160/100 мм рт. ст.)	ЭГ средней тяже- сти (АД < 180/110 мм рт. ст.)	Тяжелая ЭГ (АД > 180/110 мм рт. ст.)
AA	23 (18 %)	26 (16 %)	10 (2 %)	60 (3 %)	28 (13 %)	7 (2 %)
AC	52 (41 %)	51 (31 %)	53 (10 %)	20 (1 %)	48 (22 %)	64 (18 %)
CC	25 (20 %)	23 (13 %)	37 (7 %)	20 (1 %)	24 (11 %)	29 (8 %)
A	44	52	37	70	48	39
C	56	48	63	30	52	61

Таблица 3
Распределение частот генотипов и аллелей гена AT2P1 у больных РПАГ полтавской популяции

Генотип, аллель	Вся когорта обследованных (n=30)	Средний возраст	Возраст возникновения повышенного АД	Длительность заболевания почек
AA	9 (29,2 %)	41,63±3,50	51,9±4,3	14,7±3,8
AC	19 (66,6 %)	35,6±2,6	41,9±6,5	25,9±4,7
CC	2 (4,2 %)	40,0±5,0	44,3±2,6	36,8±3,4
A	28 (93,3 %)	37,42±2,24	49,8±4,2	11,60±1,77
C	21 (70 %)	36,22±2,38	41,2±3,4	10,00±1,71

тесте, у 2 диагностирован СД 2-го типа в легкой форме.

Генотипирование проводилось с помощью полимеразной цепной реакции с последующим рестрикционным анализом [2]. Результаты генетических исследований обработаны статистически с помощью критерия χ^2 с определением достоверности точным методом Фишера, остальные показатели – с помощью t-критерия с использованием статистической компьютерной программы Statistica (США).

Результаты и их обсуждение

Распределение частот генотипов и аллелей у здоровых мужчин с нормальным АД по сравнению с аналогичными показателями в других популяциях (по данным литературы) представлено в табл. 1.

Приведенные данные указывают на значительную вариабельность частот генотипов и аллелей полиморфного гена A1166C в различных популяциях. Во всех исследованиях отмечено преобладание у здоровых лиц аллеля А и генотипа АА, однако в московской и корейской популяциях его частота существенно превышает таковую в полтавской, датской и французской. Обращает на себя внимание относительно большее, в 2–2,5 раза число лиц с генотипом СС в полтавской популяции, чем во всех остальных ($P < 0,001$).

Данные, полученные при изучении группы больных с ЭГ, представлены в табл. 2. В целом, в группе больных ЭГ, по сравнению со здоровыми лицами, отмечается увеличение в 2 раза частоты генотипа СС и в 1,5 раза – АС и уменьшение почти в 3 раза – генотипа АА ($P < 0,01$).

У 30 больных с РПАГ (табл. 3) частота генотипов гена AT2P1 была такой: АА – 29,2 %, АС – 66,6 %, СС – 4,2 %, аллель А – 93,3 %, аллель С – 70 %. Таким образом, генотип АС встречается в 2 раза чаще, по сравнению со здоровыми лицами, генотип АА – в 1,7 раза реже, а генотип СС – в 3,6 раза реже. Аллель С у больных РПАГ встречается в 1,4 раза чаще, чем у здоровых, частота аллеля А существенно не отличается ($P < 0,05$). Следует отметить отличия в распределении генотипов при РПАГ от ЭГ. При РПАГ: значительно меньше количество лиц с генотипом СС и больше с генотипом АС ($\chi^2 = 5,7$, $P < 0,05$).

Имеются определенные генетически детерминированные отличия в клиническом течении АГ при ЭГ и РПАГ.

Больные с генотипом АА преобладают в группе легкой ЭГ. Тяжелая и средней тяжести ЭГ почти полностью ассоциируется с генотипами АС и СС. Как следует из приведенных данных, среди больных с тяжелой ЭГ частота аллеля С была вдвое выше, чем в группе ЭГ легкого течения. При этом тяжелая ЭГ в 29 % случаев развивается у пациентов с генотипом СС.

таблица 4
Клинические и лабораторные показатели больных РПАГ с разными генотипами

Генотип, аллель	Проба Реберга		Креатинин, мкмоль/л	Толщина паренхимы, см		Масса миокарда левого желудочка, г	Конкременты, %
	реабсорбция %	фильтрация, мл/мин		правая почка	левая почка		
AA	94,88±1,23	104,42±14,17	109,0±7,9	1,86±0,70	2,09±0,12	173,50±10,68	11,11
AC	94,85±0,83	119,98±24,96 P<0,05	122,40±15,21 P<0,05	1,70±0,08 P<0,05	1,71±0,07 P<0,05	154,04±5,49 P<0,05	10,53
CC	98,1±0,1	109,3±61,7	106,0±12,0	1,7±0,1	1,80±0,01	156,79±13,13	100
A	94,86±0,67	121,4±19,4	118,76±10,63	1,75±0,06	1,82±0,07	160,39±5,34	10,7
C	95,20±0,78	118,85±24,96	120,53±13,65	1,70±0,07	1,72±0,06	154,33±5,00	19,05

Примечание. P – достоверность различий при сравнении с показателями группы AA.

Таблица 5
Зависимость уровня АД от генотипа у больных РПАГ

Генотип, аллель	Легкая степень АГ, % (n=9)	Умеренная степень АГ, % (n=7)	Тяжелое течение АГ, % (n=13)	Максимальные показатели АД, мм рт. ст.		АД в начале лечения, мм рт. ст.	
				САТ	ДАТ	САТ	ДАТ
AA	11,11 (1)	11,11 (1)	58,33 (7)	201,11±9,64 P<0,05	121,11±4,62	158,67±9,35	103,33±2,89
AC	88,89 (8)	66,67 (6)	38,46 (5)	190,0±9,5 P<0,05	115,0±5,8 P<0,05	157,94±9,72	99,38±4,02 P<0,05
CC	11,11 (1)	0	8,33 (1)	215,0±35,0 P<0,05 P ₁ <0,05	150,0±30,0 P<0,05 P ₁ <0,01	162,5±17,5	105,0±9,0 P ₁ <0,01
A	100 (9)	77,78 (7)	41,67 (12)	190,71±6,46	115,71±3,77	158,04±4,13	101,07±1,88
C	100 (9)	66,67 (6)	66,67 (6)	183,33±9,52 P ₂ <0,05	116,50±5,32	156,19±4,88	100,95±2,28

Примечание. P – достоверность различий по сравнению с показателями группы AA; P₁ – достоверность различий по сравнению с показателями группы AC; P₂ – достоверность различий при сравнении показателей аллелей A и C.

У больных с генотипом AA повышенное АД возникает относительно в старшем возрасте, чем у лиц с генотипом CC. Длительность заболевания почек больше у больных с генотипом CC (в 2,5 раза), по сравнению с генотипом AA.

Анализ полученных данных показал, что у больных РПАГ с генотипом AA больше масса миокарда левого желудочка и толщина паренхимы левой и правой почек, а также снижена клубочковая фильтрация. Группа с генотипом AC занимает во всех изученных показателях среднее положение между AA и CC группами (табл. 4).

Таким образом, результаты наших наблюдений у больных ЭГ в трех полиморфных группах по гену AT2P1 свидетельствуют о наличии связи между аллелем C и более тяжелым клиническим течением ЭГ, тогда как при РПАГ более тяжелое течение отмечалось при генотипе AA (табл. 5).

В табл. 6 представлены данные наблюдений над больными ЭГ, получавшими терапию кандесартаном. Наибольший эффект монотерапии

наблюдался в группе с генотипом CC: 70 % больных с этим генотипом достигали клинического эффекта при монотерапии, тогда как в группах с генотипом AA и AC – только 50 %. Побочных действий и осложнений при применении кандесартана мы не наблюдали. Лишь один больной не смог принимать кандесартан из-за появляющейся после приема препарата боли в области сердца.

Всем пациентам с РПАГ назначали кандесартан в дозе 8–24 мг на сутки, однократно утром в виде монотерапии, и при недостаточной эффективности совмещали с гидрохлоротиазидом (25 мг) или амлодипином (5–10 мг). Через две недели приема кандесартана САД у пациентов снизилось на 7,2; 7,01; 6,82 % соответственно в AA, AC, CC группах. ДАД снизилось соответственно на 12,3 и 2,5 % в группах AA и AC. Обследование через 4 мес лечения кандесартаном показало, что САД снизилось на 29,4; 21,5; 17,7 % соответственно у лиц с AA, AC, CC генотипами. Эти данные еще раз подтверждают, что

Таблиця 6

Влияние генотипа рецептора ангиотензина II первого типа на дозы кандесартана и необходимость включения дополнительных гипотензивных препаратов в процессе лечения артериальной гипертензии

Гено-тип	Доза кандесартана, мг		Моно-терапия, %	Количество дополнительных препаратов, % больных	
	8	24		1	2
AA	37,5	12,5	50	37,5	12,5
AC	56,8	11,8	53	35,3	11,8
CC	70	10	70	20	10

наибольший эффект гипотензивного лечения наблюдался у пациентов с генотипом AA, затем AC и CC. Нами определено статистически достоверное снижение САД во всех группах больных, больше всего – в AC группе и в тех, которые имеют аллель A. В отношении ДАД отмечено достоверное снижение в группах из AA и AC генотипами (см. табл. 6).

Применение кандесартана в виде монотерапии позволило достичь целевых значений у всех пациентов с генотипом AC и CC, два больных с генотипом AA нуждались в комбинированной терапии (добавляли гидрохлоротиазид 25 мг/сут – 1 случай, амлодипин в дозе 5 мг/сут – 1 случай). Кандесартан был эффективен у больных с генотипами AC и CC в дозе 4–8 мг, доза 12–24 мг была необходима у больных с генотипом AA, поскольку они имели преимущественно тяжелое течение АГ, высшие показатели максимального АД, большую массу миокарда левого желудочка и большую толщину паренхимы почек.

Все больные хорошо переносили лечение, адекватная коррекция АД достигнута на протяжении 14 дней у 71,6 % больных, на протяжении 4 мес – у 92,8 % больных. Ухудшение состояния, непереносимость препарата, неэффективность лечения не отмечали ни в одном случае.

Мы считаем, что определение полиморфизма гена AT2P1, в частности, мутации A1166C, можно рекомендовать для определения групп риска развития ЭГ, дифференциальной диагностики и прогноза развития заболевания, а также индивидуального подбора блокаторов AT2P1.

Проблема эффективности ренопротективной и гипотензивной терапии при заболеваниях почек недиабетической этиологии у больных с разными вариантами генотипа АПФ заслуживает особенного внимания. Обнаружена достовер-

ная связь аллеля D со стойкой к терапии ингибиторами АПФ протеинурией. Не обнаружено ассоциации между генотипом DD и быстрым или медленным ренопротекторным ответом на использование ингибиторов АПФ. Вопреки приведенным данным, есть наблюдения о наличии большей чувствительности больных с аллелем D к терапии. Полиморфизм гена АПФ не влияет на антигипертензивный эффект селективных бета-адреноблокаторов (атенолол) и антагонистов кальция (нифедипин). При исследовании связи полиморфизма генов АПФ с возникновением сухого кашля при лечении ингибиторами АПФ закономерностей не обнаружено [17].

С целью изучения особенностей клинического течения РПАГ и клинической эффективности ингибитора АПФ лизиноприла у больных с АГ в результате хронического пиелонефрита (ХП) и оценки антигипертензивной активности лизиноприла в зависимости от полиморфизма гена АПФ нами обследован 21 мужчина в возрасте 25–56 лет.

Больным назначали лизиноприл (лизиноприл-ратиофарм, Германия) в начальной дозе 5–10 мг, на протяжении 2 нед проводили титрование дозы при необходимости. Больных осматривали на протяжении первых двух недель после назначения лечения ежедневно, потом ежемесячно (чаще по показаниям) на протяжении 4 мес. В качестве критерия оценки гипотензивного эффекта препарата использовали динамику САД и ДАД, дополнительно оценивали субъективную и объективную переносимость препарата, устранения субъективных неприятных проявлений болезни (головная боль, головокружение, утомляемость, снижение работоспособности).

По результатам проведенного клинико-генетического исследования генотип ID обнаружен у 43,75 % больных, DD – в 31,25 %, II – у 25 % больных. Аллель D присутствует в генотипе 75 %, аллель I – у 68,75 % больных РПАГ в результате ХП. При сравнении полученных данных с результатами обследования здоровых лиц отмечен больший процент больных, которые имеют генотип II и меньшее количество лиц, которые имеют аллель D ($P < 0,05$) среди больных РПАГ.

Анализ клинического течения болезни в зависимости от генотипа показал, что у больных с генотипом ID и DD гипертензия развилась в более молодом возрасте, отмечен более высокий уровень САД у больных с генотипом II и ДАД

у больных с генотипом II (базового уровня) и ID (максимального уровня). При анализе динамики АД у больных всех групп наблюдалась позитивная динамика как САД, так и ДАД. Через 2 нед лечения достигнут наилучший эффект в группе ID, через месяц достигнут целевой уровень АД в группе ID и значительная позитивная динамика в группах DD, в меньшей степени II. Через 4 мес достигнут целевой уровень АД во всех группах, однако нами отмечен более медленный ответ на лечение в группе пациентов с генотипом II. Относительно клинических проявлений болезни, на фоне терапии наблюдалось улучшение общего состояния, устранение головокружения, головной боли, боли в сердце, сердцебиения, слабости, утомляемости среди пациентов всех групп.

При сравнении дозы лизиноприла, в которой нуждались больные в процессе лечения, оказалось, что в группе с генотипом II больные нуждались в назначении 5–15 мг препарата (в среднем – 9 мг), в группе с генотипом ID – 7,5–20 мг (в среднем – 10,35), в группе DD – 12,5–20 мг (в среднем – 16,25) соответственно, один больной из группы ID и 3 больных из группы с генотипом DD нуждались в комбинированной терапии. Назначали дополнительно торасемид, кандесартан. Умеренная чувствительность к ингибиторам АПФ у больных из генотипом DD может быть объяснена высшим уровнем АПФ и большей его активностью в плазме крови, чем у лиц с генотипом ID и II.

Проведенное исследование демонстрирует высокую клиническую эффективность лизиноприла, который обеспечил достижение целевого уровня АД у 85,7 % больных РПАГ. Важно отметить удовлетворительную переносимость препарата – на протяжении 4 мес наблюдения не отмечен побочных эффектов, ни в одном случае не был отменен препарат. При этом доказывалась необходимость фармакогенетических исследований терапевтического эффекта лизиноприла.

Известно, что у больных, которые страдают заболеванием почек, АГ является самостоятельным фактором прогресса заболевания и способствует ускорению развития ХП. Среди этой группы больных особенно важна ранняя, досимптомная идентификация маркеров неблагоприятного течения и прогноза заболевания. Использование клиничко-генетического подхода к выбору лечебной тактики и определения про-

Таблица 7

Распределение частот генотипов и аллелей гена PPAR γ 2 Про12Ала у здоровых украинцев мужского пола

Генетический маркер	Украинцы (n=46)
Про12Про	63,0 (29 %)
Про12Ала	32,6 (15 %)
Ала12Ала	4,4 (2 %)
Про	79,3
Ала	20,7

Таблица 8

Сравнительный анализ распределения частот генотипов и аллелей гена PPAR γ 2 в различных популяциях, %

Популяция	Генотипы			Аллели	
	Про/Про	Про/Ала	Ала/Ала	Про	Ала
Украинцы	63,0	32,6	4,4	79,3	20,7
Чехи	62,8	30,5	6,7	79,3	21,8
Поляки	72,2	25,5	2,3	83,5	16,5
Американцы-европеиды	75,5	23,0	1,5	87,0	13,0
Коренные американцы	90	9,0	1,0	94,5	5,5
Японоамериканцы	82,3	6,84	0,86	90,7	9,3
Самоанцы	84	5,4	0,6	92	8,0
Японцы	92	7,84	0,16	96	4,0
Афроамериканцы	94	5,01	0,09	97	3,0
Китайцы	98	1,99	0,01	99	1,0

гноза у больных РПАГ дает возможность максимально сократить время для выбора вида и дозы лечебного препарата, способствует своевременному и эффективному проведению профилактики сердечно-сосудистых и мозговых нарушений.

Как указывалось выше, имеется тесная связь между состоянием PАС и ядерными транскрипционными факторами – рецепторами, которые активируют пролиферацию пероксисом- γ 2 (PPAR γ 2).

Нами изучено распределение частот генотипов и аллелей гена PPAR γ 2 Про12Ала в группе из 95 лиц мужского пола: 49 больных с МС и 46 – с нормальным АД без признаков МС, обследованных в ходе совместного с сотрудниками ННЦ «Институт кардиологии им. Н.Д. Стражеско» эпидемиологического исследования в Диканьском и Полтавском районах Полтавской области [19]. Данные, полученные у здоровых лиц, представлены в табл. 7.

В изученной нами популяционной выборке у здоровых украинцев мужского пола преоблада-

Таблиця 9
Распределение частот генотипов и аллелей гена PPAR γ 2 Про12Ала у украинцев мужского пола с явлениями МС

Генетический маркер	Украинцы (n=49)
Про12Про	39 (79,9 %)
Про12Ала	8 (16,3 %)
Ала12Ала	2 (3,8 %)
Про	88,1
Ала	11,9

Таблиця 10
Сравнительный анализ распределения частот аллелей и генотипов гена PPAR γ 2 в различных популяциях лиц с явлениями метаболического синдрома*, %

Популяция	Генотипы			Аллели	
	Про/Про	Про/Ала	Ала/Ала	Про	Ала
Украинцы	79,9	16,3	3,8	88,1	88,1
Чехи	74,4	23,3	2,3	86,1	86,1
Поляки	71,4	26,35	2,25	84,5	15,5
Американцы-европеоиды	80,7	18,6	0,7	90,0	10,0
Японоамериканцы	95,5	4,0	0,05	97,8	2,2

Примечание. * Все данные, кроме украинской популяции, содержат сведения о больных СД 2-го типа, который, как указывалось выше, является «конечной точкой» развития МС – инсулинорезистентности. В скобках – число обследованных.

ет аллель –12Про – (72,1 %) и гомозиготы Про12Про (29 человек). Аллель 12Ала был найден у 17 человек (27,9 %) из них у 2 в форме гомозигот (4,4 %). Распределение частот аллелей соответствовало закону Харди – Вайнберга.

В табл. 8 представлены данные литературы о распределении частот генотипов и аллелей гена PPAR γ 2 Про12Ала в различных популяциях. Значительное преобладание генотипа Про12Про характерно для всех популяций. Отмечены существенные отличия в распространении аллеля 12Ала в отдельных расовых и этнических группах (табл. 9) (дополнительные данные и литературу см. [2]). Наибольшее распространение аллель 12Ала имеет в европейской и североамериканской европеоидной популяциях, наименьшее – у китайцев. В Украине распространение полиморфизма Про12Ала на момент начала наших исследований не было установлено. Согласно полученным нами данным, в украинской популяции, как и в чешской, величины несколько превышают средние показатели европейских популяций.

Во всех популяциях частота гомозигот невелика (0,01–6 %), что затрудняет анализ влияния

12Ала аллеля на физиологические и патофизиологические процессы. Данные, полученные у больных с явлениями АГ и МС, представлены в табл. 9.

В украинской популяции в группе больных с явлениями АГ и МС выше число лиц с генотипом Про12Про и меньше гетерозигот ($\chi^2=6,12$, $P<0,05$). Также у больных с явлениями МС имеется тенденция к более низкой частоте 12Ала аллеля ($\chi^2=5,19$, $P=0,092$).

Сравнение данных табл. 7 и 9 указывает на то, что у лиц с явлениями МС реже встречается аллель 12Ала. Во всех приведенных популяциях это статистически значимо, кроме польской популяции. Однако авторы, изучавшие польскую популяцию, отметили, что в подгруппе больных с СД 2-го типа, у которых СД был диагностирован в возрасте старше 50 лет, также отмечено больше носителей аллеля 12Ала (36,2 % по сравнению с 27 % у здоровых лиц) [2].

Из данных, приведенных в табл. 10 и 11, также следует, что у здоровых лиц преобладает генотип Про-Про/АА (37 %), тогда как у больных – Про-Про/АС (40 %) ($\chi^2=25,17$, $P<0,001$). У здоровых наличие одновременно аллелей Про и А достигает почти 90 %, а аллелей Про и С только 50 %, тогда как у больных значительно больше сочетания Про и С – 80 % и вдвое меньше сочетания Ала и С (31,3 % у больных по сравнению с 66,6 % у здоровых) ($\chi^2=7,2$, $P<0,01$).

Выше нами показано, что наличие аллеля С гена АТ2Р1 сочетается с более ранним проявлением и более тяжелым течением ГБ. На этом основании была высказана гипотеза о протективном действии аллеля А и негативном влиянии аллеля С в отношении ГБ. В рамках данной работы нами найдено, что распространение аллеля 12Ала гена PPAR γ среди больных МС меньше, чем у здоровых лиц. Ранее показано, что этот аллель оказывает протективный эффект в отношении развития СД 2-го типа [21].

ЭГ является одним из компонентов МС, поэтому логично предположить, что наличие этого аллеля может оказывать протективный эффект в отношении МС и ГБ. С этих позиций полученные нами результаты, по нашему мнению, подтверждают эту гипотезу. Действительно, неблагоприятное сочетание аллелей Про и С значительно чаще встречается у больных, чем у здоровых, а более благоприятные сочетания Про и А и Ала и С чаще наблюдается у здоровых лиц.

Таблиця 11

Распределение генотипов и аллелей генов AT2P1 (по вертикали) и Про12Ала (по горизонтали), количество наблюдений и соотношение генотипов и аллелей у здоровых лиц

Генотип, аллель	АА	АС	СС	Всего	А	С
Про-Про	14 (37 %)	8 (21 %)	2 (5,2 %)	24 (63 %)	22 (57,9 %)	10 (26,3 %)
Про-Ала	4 (10,5 %)	4 (10,5 %)	4 (10,5 %)	12 (31,5 %)	8 (21 %)	8 (21 %)
Ала-Ала	2 (5,2 %)	–	–	2 (100 %)	2 (100 %)	–
Про	18 (47,4 %)	12 (31,6 %)	6 (15,6 %)	36 (94,7 %)	32/36 (88,8 %)	18/36 (50 %)
Ала	6 (15,6 %)	4 (11 %)	2 (5,2 %)	12 (31,8 %)	32/12 (37,5 %)	18/12 (66,6 %)
Всего	20 (52,6 %)	12 (31,5 %)	6 (15,9 %)	38 (100 %)	36/38 (94,7 %)	18/38 (47,3 %)

О молекулярных механизмах влияния данных генотипических вариантов на фенотипические проявления патологии существует ряд гипотез. Так, известно, что аллель С гена AT2P1 обуславливает большее сродство ангиотензина II с рецептором, что может быть причиной более тяжелого течения ЭГ у лиц, обладающих этим аллелем. Показано, что некоторые блокаторы AT2P1 (телмисартан и ирбисартан) одновременно являются агонистами PPAR γ [8]. В то же время, доминантно-негативные мутации гена PPAR γ сопровождаются тяжелой АГ, а мощные активаторы PPAR γ – тиазолидиндионы (глитазоны) и статины – имеют определенный гипотензивный эффект [12]. Это объясняют подавлением транскрипционной активности гена AT2P1 PPAR γ [22]. Эти парадоксы связаны с особыми свойствами PPAR γ , который называют «триггерным» геном, транскрипционная активность которого может меняться в зависимости от участка его молекулы, который изменяется при полиморфизме [12]. Важны полученные не так давно результаты, раскрывающие молекулярно-биологические аспекты значения нонсенс-мутации A1166C. Эта мутация связана с функционированием малой интерферирующей РНК, регулирующей экспрессию гена AT2P1. Проведенные исследования фармакогенетических эффектов кандесартана показывают полное соответствие глубинным молекулярно-генетическим основам регуляции PАС. Полученные данные указывают на перспективность изучения индивидуальных сочетаний «генов-кандидатов» для целей прогнозирования и выбора индивидуальных методов терапии.

Выполнение данной работы привело к созданию клиничко-генетической базы данных, включающей более 3000 индивидуумов. База включает генеалогические данные пациентов,

результаты клинического общетерапевтического, кардиологического и неврологического обследования, данные лабораторных исследований, а также сведения о полиморфизме генов рецептора ангиотензина II 1-го типа, АПФ, PPAR γ и 6 генов обмена холестерина.

В рамках проекта выполнены исследования ассоциации отдельных полиморфизмов с ИБС, гипертонической дисциркуляторной энцефалопатией, МС. Проведено исследование фармакогенетических аспектов действия тиазолидиндионов (на примере пиоглитазона) и статинов (на примере аторвастатина) на активность моноцитов/макрофагов.

Проведение работ по фармакогенетике артериальной гипертензии и сопутствующей патологии позволило создать Научно-исследовательский институт генетических и иммунологических основ развития патологии и фармакогенетики в структуре Украинской медицинской стоматологической академии.

Практические перспективы использования полученных результатов исследования заключаются в возможности прогнозирования течения ЭГ, МС и РПАГ у конкретного больного с учетом генотипа, семейного анамнеза и факторов риска, в возможности дифференцированного подбора терапии и создания в будущем схем лечения, которые совмещают традиционные подходы и использование генетических детерминант.

Несомненно, что продолжение функционирования подобной программы в будущем существенно повысит как эффективность профилактики и лечения артериальной гипертензии, так и углубит наше понимание молекулярно-генетических аспектов патогенеза заболевания и механизмов терапевтических эффектов лекарственных препаратов.

Литература

1. Бабак О.Я. Артериальная гипертензия и ишемическая болезнь сердца – эндотелиальная дисфункция: современное состояние вопроса / Бабак О.Я., Шапошникова Ю.Н., Немцова В.Д. // Укр. терапевт. журн. – 2004. – № 1. – С. 14-21.
2. Кайдашев И.П. Полиморфизм гена рецептора ангиотензина первого типа в связи с развитием эссенциальной артериальной гипертензии / Кайдашев И.П., Савченко Л.Г., Расин М.С., Ножинова О.А., Якимшина Л.И. // XV съезд терапевтов Украины. – К., 2004. – С. 171-175.
3. Леонова М.В. Клиническая фармакология антагонистов рецепторов ангиотензина II // Фарматека. – № 12. – 2003. – С. 42-46.
4. Минушкина Л.О. Гены эндотелиальных факторов и артериальная гипертензия // Рус. мед. сервер. – Новости кардиологии. – 2003.
5. Рекомендації Української асоціації кардіологів з профілактики та лікування артеріальної гіпертензії / Під ред. Є.П. Свіщенко. – К., 2004. – 86 с.
6. Чистяков Д.А. Полиморфизм гена сосудистого рецептора ангиотензина и сердечно-сосудистые заболевания / Чистяков Д.А., Ж.Д. Кабалова, С.Н. Терещенко // Терапевт. арх. – 2000. – № 4. – С. 27-30.
7. Целуйко В.Й., Чернишов В.А. Генетика артеріальної гіпертензії / Целуйко В.Й., Чернишов В.А. // Журн. АМН України. – 2000. – Т. 6, № 4. – С. 666-676.
8. Benson S. Identification of Telmisartan as a Unique Angiotensin II Receptor Antagonist With Selective PPAR γ – Modulating Activity / Benson S., Harrihar A., Pershadsingh C.I. et al. // Hypertension. – 2004. – Vol. 43. – P. 993.
9. Bonnardeaux A. Synergistic effects on angiotensin-converting enzyme and angiotensin II receptor gene polymorphisms on risk of myocardial infarction. Bonnardeaux A, Tiret L., Poirier O. et al. // Lancet. – 1994. – Vol. 344. – P. 910-913.
10. Caulfield M. Genome-wide mapping of human loci for essential hypertension / Caulfield M., Munroe P., Pembroke J. et al. // Lancet. – Vol. 361. – P. 2118–2123.
11. Desvergne B. Peroxisome proliferator-activated receptors: nuclear control of metabolism / Desvergne B., Wahli W. // Endocr Rev. – 1999. – Vol. 20. – P. 649–688.
12. Gurnell M. The Metabolic Syndrome: Peroxisome Proliferator-Activated Receptor γ and Its Therapeutic Modulation / Gurnell M., David B. Savage, V. et al. // J. Clin. Endocr. Met. – 2003. – Vol. 88, № 6. – P. 2412-2421.
13. Lichter J.B. The impact of pharmacogenetics on the future of healthcare / Lichter J.B., Kurth J.H. // Curr. Opin. Biotechnol. – 1997. – Vol. 8. – P. 692-695.
14. Lifton R.P. A chimaeric 11 beta-hydroxylase/aldosterone synthase gene causes glucocorticoid-remediable aldosteronism and human hypertension / Lifton R.P., Dluhy R.G., Powers M. et al. // Nature. – 1992. – Vol. 355. – P. 262–265.
15. Liljedahl U. A microarray minisequencing system for pharmacogenetic profiling of antihypertensive drug response / Liljedahl U., Karlsson J., Melhus H. et al. // Pharmacogenetics. – 2003. – Vol. 13. – P. 7–17.
16. Matsubara H. Pathophysiological role of angiotensin II type 2 receptor in cardiovascular and renal diseases // Circ. Res. – 1998. – Vol. 83. – P. 1182–1191.
17. Mein C.A. Human Molecular Genetics / C.A. Mein, M.J. Caulfield, R.J. Dobson, P.B. Munroe // Genetics of essential hypertension. – 2004. – Vol. 13. – P. 169-175.
18. Roses A.D. Pharmacogenetics and the practice of medicine // Nature. – 2000. – Vol. 405. – P. 857–865.
19. Schuster H. Severe autosomal dominant hypertension and brachydactyly in a unique Turkish kindred maps to human chromosome 12 / Schuster H., Wienker T.E., Bähring S. // Nat. Genet. – 1996. – Vol. 13. – P. 98–100.
20. Stumvoll M. The Peroxisome proliferator-activated receptor- γ Pro12Ala Polymorphism – Perspectives in Diabetes / Stumvoll M., Haring H. // Diabetes. – 2002. – № 8. – P. 3-14.
21. Sugawara A. Transcriptional Suppression of Type 1 Angiotensin II Receptor Gene Expression by Peroxisome Proliferator-Activated Receptor- γ in Vascular Smooth Muscle Cells // Endocrinology. – 2001. – Vol. 142. – № 7. – P. 3125-3134.
22. Turner S.T. Effects of endothelial nitric oxide synthase, alpha-adducin, and other candidate gene polymorphisms on blood pressure response to hydrochlorothiazide / Turner S.T., Chapman A.B., Schwartz G.L., Boerwinkle E. // Amer. J. Hypertens. – 2003. – Vol. 16. – P. 834–838.
23. Van der Kleij F.G. Angiotensin converting enzyme insertion/deletion polymorphism and short-term renal response to ACE inhibition: role of sodium status / Van der Kleij F.G., Schmidt A., Navis G.J. et al. // Kidney Int. – 1997. – Suppl. 63. – P. 23-26.
24. Van Geel P. Synergistic effects of angiotensin converting enzyme and angiotensin-II type 1 receptor gene polymorphisms on ischaemic events // XX Congress of the European society of Cardiology / Van Geel P.P., Y.M. Pinto, A.H. Zwinderman et al. – 2001. – Abstract 386.
25. Wilson F.H. Human hypertension caused by mutations in WNK kinases / Wilson F.H., Disse-Nicodeme S., Choate K.A. et al. // Science. – 2001. – Vol. 293. – P. 1107–1112.

Поступила 19.12.2010 г.