

СУЧАСНИЙ ПОГЛЯД НА РОЛЬ ФІЗІОЛОГІЧНИХ ТА ГЕНЕТИЧНИХ ЧИННИКІВ У РОЗВИТКУ АРТЕРІАЛЬНОЇ ГІПЕРТЕНЗІЇ

ВДНЗ України «Українська медична стоматологічна академія», м. Полтава

Значні успіхи генетики, розшифровка структури генома людини дозволили досягти значного прогресу в розумінні природи і механізму виникнення ряду захворювань. При цьому дослідження поліморфізму генів ряду факторів, що грають роль при різних патологіях, все більш враховуються в теперішній час. Ці дослідження допомагають визначати показання для окремих лікарських препаратів, вказують на ймовірний прогноз захворювань. Розвиток генетики та геноміки ставлять все нові задачі перед дослідниками, відкривають нові перспективи вивчення патогенезу захворювань.

Ключові слова: фізіологія, генетика, артеріальна гіпертензія

Велике значення в дослідженні артеріальної гіпертензії має фізіологічна геноміка [1]. Фізіологія - це наука, яка вивчає регулюючі та гомеостатичні процеси, що вміщує дослідження на системному, органному і клітинному рівнях. Розуміння нормальної фізіології забезпечує основу для пояснення патофізіології хвороби, наприклад артеріальної гіпертензії. Дослідження артеріальної гіпертензії просунулось завдяки вивченню її фізіологічної регуляції. Завдяки дослідженням у фізіології накопичена багата інформація про процеси, що керують кров'яним тиском, та про те, як порушення регуляції цих процесів може вносити вклад у розвиток патофізіології артеріальної гіпертензії [2]. Однак, фундаментальні причини артеріальної гіпертензії в значній мірі досить не з'ясовані. До теперішнього часу зусилля, що прикладалися у вивченні генетичних аспектів людської артеріальної гіпертензії, давали важливу, але обмежену інформацію. З завершенням розшифровки людського геному, дослідники артеріальної гіпертензії мають безпрецедентну можливість в одержанні глибокого, глобального розуміння усіх генів, які регулюють кров'яний тиск та їх потенційний вклад в етіологію есенційної артеріальної гіпертензії. Щоб проілюструвати цей потенціал, покажемо, що людський геном складається з 50 000 генів, але до теперішнього часу дослідники артеріальної гіпертензії зосередили дослідження тільки на 1000 з них. Таким чином, багато генів, які мають важливе значення в регуляції кров'яного тиску та можуть бути причиною розвитку артеріальної гіпертензії, повинні бути винайдені і досліджені. Існують напрямлення, що розвиваються в фізіології, які об'єднуються з генетикою та шляхи фізіологічної генетики, які можуть бути використані для дослідження складної генетики артеріальної гіпертензії і серцево-судинних захворювань. Сучасна молекулярна біологія і генетика повернула фізіологію від вивчення системних та місцевих гомеостатичних процесів до вивчення генетичних взаємодій, що забезпечують клітини і тканини, які відповідальні за ці процеси. Ці паралелі перетворили генетику, метод вивчення якої безпосередньо змінився, як в її можливостях, так і в напрямленнях [3]. Традиційно біомедичні дослідження базуються на підходах "передової генетики", щоб показати генетичне обґрунтування певних захворювань. При чому, дослідники спочатку характеризують фізіологічні дефекти даного стану. З вивченням патофізіології стає можливим ідентифікація генів, продукти яких регулюють нормальні біологічні процеси і порушення цієї регуляції може привести до захворювання. Роль цього гену-

кандидату може бути перевірена з використанням нокаут-мутантних ліній організмів, фармакологічних агентів або антисмислових технологій, що блокують їх функції. Були встановлені зв'язки між специфічними генами-кандидатами і захворюваннями [4]. При встановленні цих зв'язків дослідники використовують складні проби генів *in vitro* та *in vivo*; візуальний дво-гібридний скринінг; розшифровку поліморфізмів в алейному ряді, щоб ідентифікувати специфічні генетичні мутації, які відповідають за змінену функцію та послідовний розвиток захворювання. Такі дослідження можуть розкрити біохімічні і клітинні взаємодії, що є перехресними у підтримці нормальної фізіології та в свою чергу надають подальші можливості для дослідження [5].

Під цією парадигмою дослідники просуваються від макро до мікро в пошуках певних цілей, які демонструють свій внесок в розвиток хвороб з відомою генетичною основою. Технології, що розвинулись за останні два десятиліття, роблять можливим, для вчених, використання "зворотньої генетики". У цьому випадку виділяється новий охарактеризований ген, який може бути супутником хвороби. Це веде за собою оцінку хвороб-супутних фенотипів, за допомогою ланцюгової полімеразної реакції (ЛПР) - основний метод аналізу послідовностей генома. Цей підхід закінчився відкриттям відомих, а також нових неохарактеризованих генів, які пов'язані з певними захворюваннями. Незважаючи на різну відправну крапку, цей метод у кінцевому розрахунку з'єднує гени з захворюванням. Прискорені та повністю змінені генетичні методи розширюють розуміння вчених про шляхи взаємодії тканин, що включає також і фізіологію.

Як і у вивченні генетики, класичне вивчення фізіології переміщується від макrorівня (загальна фізіологічна реакція) до мікро (рівень, на якому продукти гену впливають на гомеостаз). Технології дослідження, що перетворили класичну генетику, також перетворюють та виводять на новий рівень і класичну фізіологію. Фізіологічна геноміка, або функціональна геноміка з'явилася від цього перетворення та є новим напрямком у дослідженні фізіології. Це мультидисциплінарне вивчення генетичних шляхів і білкових взаємодій, що беруть участь у фізіологічних реакціях [6,7]. Таким чином, перший аспект фізіологічної геноміки -- використання мультифакторної стратегії на молекулярному, клітинному і загальному рівнях для вивчення нещодавно знайдених генів. Друга парадигма повинна сумістити молекулярну біологію, генетику і медицину, щоб з'єднати індивідуальні регулюючі проце-

си з більш глобальними для отримання більш всебічного розуміння генетичних і молекулярних основ норми та хвороби. У фізіологічній геноміці, як і в оберненої генетики, вивчаються набори генів, щоб визначити генетичні шляхи, що беруть участь у фізіологічній геноміці. Ці результати можуть допомогти досліднику в розумінні специфічної хвороби. Від генів до органів, від геноміки до фізіології - це направлення дослідження характеризує все більш та більш розповсюджену парадигму фізіології та медицини [8].

Також, як фізіологія охоплює чисельну кількість методологічних досліджень для вивчення гомеостатичних процесів, так і фізіологічна геноміка охоплює різні рівні дослідження і технології. Інтегративний аспект фізіологічної геноміки розповсюджується від здатності вивчити роль індивідуальних білків від клітини до організму. Відповідно, можливо спочатку ідентифікувати гени, диференціально регулюючи стан між нормою та хворобою. Фізіологічна геноміка включає розділення ролі специфічних білків у міжклітинних взаємодіях, ДНК зв'язуючий ефект транскрипційної регуляції або передавання сигналів за специфічним шляхом. В подальшому дослідження можуть підійти до тканинного та органного рівней, використовуючи більш класичні фізіологічні методи, що пов'язані з генетикою, наприклад використання генетичних рис або хірургічних, фармакологічних втручань для виявлення дії генетичного продукту, що розглядається. Таким чином, вклад генів у хворобу може бути простежений назад в оберненому генетичному підході, на відміну від більш класичного підходу, в якому певний ген з відомою функцією досліджується, щоб виявити його роль у певній фізіологічній функції [9]. Вивчення великої кількості змінних одночасно, розширює можливості класичного дослідження фізіології. Також великий потенціал відкривається завдяки вивченню мутагенезу тварин в прискоренні темпів відкриття і розпізнавання великої кількості мутантів з різними фенотипами. Таким чином, найбільша перспектива фізіологічної геноміки - розширення можливостей, що можуть відкривати дослідникам перехрест спектру дисциплін фізіології та медицини [10].

Фізіологічна геноміка використовує методи класичної фізіології також як і сучасної молекулярної генетики. Ці методологічні підходи роблять можливим дослідження зв'язку між генами і захворюваннями в обох напрямках. Що головним чином відрізняє фізіологічну геноміку від класичної фізіології? - здатність до дослідження з високою продуктивністю багатоконтактних генів, транскрипції та білків одночасно, що надає реальну можливість доступу до багатствакладів генетичної інформації. Стандартні методи молекулярної генетики, класичні фізіологічні моделі захворювань на тваринах і трансгенетичні технології підвищуються завдяки використанню копіювання експресії через багаточисленні мікроаналізи і SAGE (послідовний аналіз експресії гена). Розвиток білкової технології дозволить дослідникам перевірити багатоконтактні білок-білкові взаємодії. Паралельні зусилля дослідження геноміки, як людської, так і в модельних системах на щурах і мишах, відкривають та повідомляють одне одному порівняльні підходи [11].

Методи фізіологічної геноміки включають різні дослідження: визначення кількості багатоконтактних генів, проведення і пошук великих мутацій в невелич-

кому об'ємі, кореляція досліджень між генотипом і фенотипом у людей та організмах, що використовуються для дослідження, вивчення взаємодії нуклеїнових кислот та білків, експериментальне управління окремими генами та цілими хромосомами. Використовується досить широко полімеразна ланцюгова реакція (ПЛР) та отримані в подальшому ПЛР-технології, що надають можливість охарактеризувати розповсюдження і різновид форм транскрипції одразу. Методом SAGE отримані послідовності з різних тканин порівнюються одночасно та гени, що диференційовано експресуються можуть бути ідентифіковані [6]. Короткі послідовності від 10 до 14 пар нуклеотидів, отримують від мРНК за допомогою оберненої транскрипції кДНК, що супроводжується рестрикцією ферменту обмеження. Ряд певної транскрипції може бути клонований та секвенований, щоб ідентифікувати РНК даного зразку тканини. Проводиться аналіз певної відмінної ознаки шляхом комбінації гібридизації з ПЛР.

Цей та інший метод молекулярної біології – рестрикція – усе ширше використовуються у клінічних умовах для аналізу генотипу, діагностики вірусних і бактеріальних інфекцій [12].

В останній час значна кількість досліджень присвячена пошуку спадкових факторів, що повертають до несприятливої течії серцево-судинних захворювань, в тому числі артеріальної гіпертензії. Один із основних напрямків у цих дослідженнях – це пошук так званих генів-кандидатів [13]. Якщо продукт експресії гену (фермент, гормон, рецептор, структурний або транспортний білок) може прямо або посередньо брати участь у розвитку хвороби, що вивчається, то цей ген прийнято називати "геном-кандидатом". Сьогодні використання поліморфних маркерів, що розташовані усередині або поряд з різними генами-кандидатами, є основним підходом у вивченні генетичної схильності до несприятливої течії різних захворювань, особливо серцево-судинної патології.

Від генетичних особливостей (алелей генів) може залежати реакція хворого на ліки, що обумовлюється наступними факторами:

- всмоктування препарату,
- його розподілення,
- його метаболізм,
- виділення його з організму,
- його концентрацію в органі-мішені,
- кількість і особливість рецепторів у тканинах.

Успіхи генетики дозволяють профільтрувати значимість цих варіабільних факторів. При цьому, можливо, вдасться заздалегідь виділити пацієнтів, що будуть добре або погано реагувати на певні ліки. Відомі також приклади, в яких реакція на лікування була пов'язана з варіантом гену, що обумовлює основний фармакологічний ефект [14].

Визначення генних варіантів артеріальної гіпертензії буде вимагати подальшого індивідуального лікування, чільне місце посядуть блокатори рецепторів ангіотензину II (з урахуванням генного поліморфізму рецепторів) та нові препарати з групи регуляторних пептидів.

Таким чином, реалізація на практиці результатів геномних проектів робить доступною більш широкую оцінку генетичного поліморфізму у окремих хворих. Карта генів, поліморфізм яких вже ідентифіковано,

може бути використана для виявлення алелей, які важливі для розвитку різних захворювань і реакцій пацієнтів на певне лікування.

Література

1. Lander E.S. The new genomics: global views of biology / E.S.Lander // Science. - 1996. - №274. - P.536-539.
2. Risch N. The future of genetic studies of complex human diseases/ N. Risch, K. Merikangas // Science. - 1996. - №273. - P.1516-1517.
3. Cargill M. Characterization of single-nucleotide polymorphisms in coding regions of human genes / M Cargill, D. Altshuler, J. Ireland [et al.] // Nat Genet. - 1999. - №22. - P.231-238.
4. Collins A. Genetic epidemiology of single-nucleotide polymorphisms / A. Collins, C. Lonjou, N. Morton // Proc. Natl. Acad. Sci USA. - 1999. - №96. - P.15173-15177.
5. Zietkiewicz E. Genetic structure of the ancestral population of modern humans / E. Zietkiewicz, V.Yotova, M. Jarnik [et al.] // J Mol Ecol. - 1998 - №47. - P.146-155.
6. Velculescu V.E. Serial analysis of gene expression / V.E. Velculescu, L. Zhang, B. Vogelstein, K. W. Kinzler // Science. - 1995. - №270. - P.484-487.
7. Kozian D.H. Comparative gene-expression analysis / D.H. Kozian, B.J. Kirschbaum // Trends Biotechnol. - 1999. - №17. - P.73-78.
8. Cecconi F. Gene trap: a way to identify novel genes and unravel their biological function / F. Cecconi, B.I. Meyer // FEBS Lett. - 2000. - №480. - P.63-71.
9. Doris P. Hypertension genetics, single nucleotide polymorphisms and the common disease: common variant hypothesis / P. Doris // Hypertension. - 2002. - №39. - P.323-340.
10. Susan B. Physiological Genomics: Implications In Hypertension Research / B. Susan, V.J. Dzau // Hypertension. - 2002. - №39. - P. 310-323.
11. Rathkolb B. Large-scale N-ethyl-N-nitrosourea mutagenesis of mice: from phenotypes to genes/ B. Rathkolb, E. Fuchs, H.J. Kolb [et al] // Exp Physiol. - 2000. - №85. - P.635-644.
12. Молекулярная клиническая диагностика. Методы /Под ред. С.Херрингтона, Дж. Макги. - М.: «Мир», 1999. - 558 с.
13. Моисеев В.С. Сердечная недостаточность и достижения генетики / В.С.Моисеев // Сердечная недостаточность. - 2000. - Т.1, №4. - С. 121-131.
14. Леонова М.В. Клиническая фармакология антагонистов рецепторов ангиотензина II / М.В. Леонова // Фарматека. - № 12. - 2003. - С.42-46.

Реферат

СОВРЕМЕННЫЙ ВЗГЛЯД НА РОЛЬ ФИЗИОЛОГИЧЕСКИХ И ГЕНЕТИЧЕСКИХ ФАКТОРОВ В РАЗВИТИИ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ

Шлыкова О.А.

Ключевые слова: физиология, генетика, артериальная гипертензия

Значительные успехи генетики, расшифровка структуры генома человека позволили достичь большого прогресса в понимании природы и механизма возникновения ряда заболеваний. При этом изучение полиморфизма генов ряда факторов, играющих роль при различных патологиях, все больше учитываются в настоящее время. Эти исследования помогают определить показания для отдельных лекарственных препаратов, указывают на вероятный прогноз заболеваний. Развитие генетики и геномики ставит все новые задачи перед исследователями, открывают новые перспективы изучения патогенеза заболеваний.

Summary

MODERN LOOK AT THE ROLE OF PHYSIOLOGICAL AND GENETIC FACTORS IN THE DEVELOPMENT OF ARTERIAL HYPERTENSION

Shlykova OA

Key words: physiology, genetics, arterial hypertension

Significant advances of genetics, deciphering of the structure of the human genome have led to great progress in understanding the nature and mechanism of several diseases. The study of genetic polymorphism of several factors that play a part in various pathologies, is progressively taken into account. These studies help to evaluate the indications for individual drugs, indicate the likely prognosis of the disease. Development of genetics and genomics raises new challenges for researchers, new prospects for studying the pathogenesis of disease.