Кобелев И.М., Тулубенская А.И., Щербинина Е.С.

Вклад полиморфизма генов AGT, ACE и AGTR1 в предрасположенность к развитию сердечно-сосудистых заболеваний

ФГБОУ ВО «Северный государственный медицинский университет»

(Россия, Архангельск)

doi: 10.18411/lj-05-2021-48

Научный руководитель

Бебякова Н.А.

Аннотация

По результатам многих исследований была выявлена взаимосвязь между наличием мутантных полиморфизмов генов *AGT*, *ACE* и *AGTR1* и развитием сердечно-сосудистых заболеваний. Рассматриваемые полиморфизмы могут служить молекулярно-генетическими маркерами для ранней диагностики болезней системы кровообращения (БСК), и их определение может предотвратить развитие распространённых заболеваний сердечно-сосудистой системы, в частности, инфаркта миокарда, инсульта, стенокардии и гипертензии.

Ключевые слова: полиморфизмы, *AGT*, *ACE*, *AGTR1*, сердечно-сосудистые заболевания, артериальная гипертензия.

Abstract

According to the results of many studies, a relationship has been revealed between the presence of mutant polymorphisms of the *AGT*, *ACE* and *AGTR1* genes and the development of cardiovascular diseases. The considered polymorphisms can serve as molecular genetic markers for early diagnosis of diseases of the circulatory system (DCS), and their determination can prevent the development of common diseases of the cardiovascular system, in particular, myocardial infarction, stroke, angina pectoris and hypertension.

Key words: polymorphisms, *AGT*, *ACE*, *AGTR1*, cardiovascular diseases, arterial hypertension.

Поиск предикторов наследственной предрасположенности к возникновению сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) является актуальным направлением в современной медицине, потому что кардиоваскулярная патология каждый год диагностируется у всё большего количества людей, её доля увеличивается в группе молодых трудоспособных людей 25-35 лет, она бесспорно занимает первое место в мире среди причин смерти населения, на лечение людей от ССЗ государством тратятся большие денежные средства. И не последнюю роль в развитии ССЗ занимает наследственность, доля которой составляет около 20% среди всех факторов, влияющих на жизнь человека. Молекулярно-генетические маркеры БСК имеют существенное значение в ранней диагностике кардиоваскулярной патологии и в своевременном предотвращении развития заболеваний данной группы и их осложнений.

Артериальная гипертензия (АГ) является одним из важных факторов риска возникновения хронической болезни почек, инсульта, ишемической болезни сердца и сердечно-сосудистой смертности [2].

Полиморфизм гена ACE. Множество исследований посвящены изучению связи между АГ и полиморфизма I/D гена *ACE* [4]. Ген *ACE* расположен в локусе 17q23.3 17-ой хромосомы (1) и отвечает за образование ангиотензин-превращающего фермента (АПФ), ответственного за регуляцию АД и баланса электролитов. АПФ синтезируется в легочных и почечных клетках эндотелия и влияет на превращение ангиотензина I в ангиотензин II, который в свою очередь является сильным вазопрессором и альдостеронстимулирующим веществом. При этом фермент способствует инактивации брадикинина, который является вазодилататором [3].

Известно, что ренин-ангиотензин-альдостероновая система участвует в развитии различных воспалительных процессов, в том числе и способствует развитию атеросклеротических бляшек. При этом моноциты, циркулирующие в крови и содержащие АПФ, способны прикрепляться к поврежденным эндотелиальным клеткам и затем дифференцироваться в макрофаг, который также будет содержать АПФ, или же специализироваться в пенистые клетки, способные локально синтезировать повышенный уровень АПФ и ангиотензина II. Соответственно, внутри сосудистой стенки ангиотензин II решает важную роль в нестабильности состояния бляшки, стимулируя при этом различные факторы роста, множество молекул адгезии и хемотоксических белков, цитокинов, окисленных белков, липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) и матриксных металлопротеаз [15].

По данным исследований Мики Т, Кита Х, Миура Т. имеется связь между генотипом DD гена АПФ и инфарктом миокарда. Данный генотип является фактором риска развития этой патологии. Они предположили, что АПФ участвует в развитии коронарных бляшек и в формировании острого коронарного синдрома [8].

Хэ Ф, Ван Х, Рен Х, Юань М, Сун Л, установили с помощью мета-анализа, что генотипы DD и II гена АПФ коррелируют со стенозом сонной артерии. Статистический анализ показал, что к основным биологическим процессам, вовлеченным в функционирование гена *ACE*, относятся: процедура перехода ангиотензиногена в ангиотензин; опосредование с помощью ангиотензина реакции мозга на жажду или употребление алкоголя; различные химические реакции, регулирующие ангиотензин; процесс катализа, ответственного за высвобождение С-концевого полипептида из полипептидной цепи [12].

Несколько групп исследователей сходятся во мнении, что важную роль в активности АПФ играет наличие или отсутствие 287 оснований в 16 интроне и определяются как делеция (потеря D) или вставка (инсерция I) нуклеотидов. Этот полиморфизм обозначают rs4340 (Alu I / D) и равен 47% от всей фенотипической дисперсии АПФ в плазме крови. Соответственно, у людей с генотипом DD концентрация самая высокая, у варианта ID – средний уровень и II особи – имеют самые низкие концентрации. Так же авторы пришли к мнению, что генотип способен определять активность тканевых ферментов, то есть при определённых условиях уровень активности АПФ определяется как лимитирующая стадия образования ангиотензина II [7,11,13].

Много различных исследований выявили связь варианта DD с формированием гипертонической болезни у людей [3].

Полиморфизм гена *AGT*. Множество исследований посвящено гену ангиотензиногена *AGT*. Продукт этого гена является мощным вазоконстриктором, который играет важнейшую роль не только в регуляции системного артериального давления, но и в основных физиологических механизмах, поддерживающих в пределах нормы гомеостаз организма [9].

Ген *AGT*, который экспрессируется с образованием ангиотензиногена, располагается в 1-й хромосоме (1q42). Ангиотензиноген – это сывороточный глобулин, который образуется в клетках печени. Из него под действием ренина формируется ангиотензин 1, являющийся предшественником ангиотензина 2, сильного вазоконстриктора. На данный момент известно более 15 полиморфизмов гена, большинство из которых ведут к аминокислотным заменам [3].

В настоящее время лучше остальных изучен полиморфизм гена *AGT*, который представляет собой однонуклеотидную замену (C704T или C>T, rs699) в кодирующей области 2 экзона. Результатом этой замены является замещение метионина на треонин в 235 кодоне последовательности аминокислот (Met235Thr или M235T) предшественника ангиотензина 2. В международных базах данных («PubMed» на период 1995-2016 года; «The ALlele FREquency Database» на 1999-2016 гда; «The

HuGeNET» на 2002-2016 года) представлена информация подтверждающая взаимосвязь рассматриваемого полиморфизма с риском развития ССЗ в различных группах, но для квалифицированных спортсменов похожие исследования не были проведены. Исследование связи Met235/235Thr аллелей гена *AGT* с ССЗ у профессиональных спортсменов может представлять не только научный, но и практический интерес в донозологическом обнаружении болезней системы кровообращения (БСК).

Муженя Д.В. и соавт. хотели исследовать взаимосвязь Met235Thr полиморфизмов гена *AGT* с ССЗ на примере профессиональных спортсменов из Республики Адыгея. Было исследовано распределение Met235/235Thr полиморфных вариантов гена *AGT* адыгов и русских. По результатам исследования был установлен факт того, что аллель 235Thr и генотип Thr235Thr гена *AGT* (rs699) связаны с риском развития ишемического инсульта (ИИ), ишемической болезни сердца (ИБС) и других ССЗ у квалифицированных спортсменов. [9].

По результатам исследования Elis KL, et al. 4 генов РААС, которые связаны с риском появления ранней смерти от ИМ среди жителей, населяющих Новую Зеландию (n=1186), было также установлена наибольшая прогностическая значимость аллели Т и генотипа ТТ гена *AGT* по сравнению с другими полиморфизмами генов. В исследовании Joshi PH, et al. 27 биомаркёров, 15 полиморфизмов 12-ти генов у 100 человек, которые перенесли ИМ на фоне наследственной отягощённости, было установлено люди, имеющие аллель Т и генотип ТТ, имеют повышенный риск ИМ. В свою очередь, Hara M, et al. в течение 5 лет наблюдали за пациентами, которые перенесли инфаркт миокарда (n=3149), и выявили более низкий процент выживаемости лиц с мутантным генотипом T235T по сравнению с нормальным M235M генотипом.

Мутация в гене *AGT*, приводящая к замене метионина на треонин в 235 положении полипептидной цепи, ведёт к нарушению концентрации ангиотензиногена в плазме крови. Этот фактор обуславливает повышенный риск ССЗ у профессиональных спортсменов в условиях высоких физических нагрузок.

В трёх крупных исследованиях (Liang X, et al., 2013, Sui X, et al., 2013, Wang YI, et al., 2014), которые проводились авторами в течение 2013-2014 гг., отражено влияние полиморфизмов гена ангиотензиногена на риск развития сердечно-сосудистых заболеваний в различных этнических группах. На основе результатов 75 работ, которые включали 28109 жителей Юго-Восточной Азии с подтверждёнными болезнями сердечного континуума, выяснено, что мутантный генотип T235T увеличивает риск развития ИМ примерно в 3 раза по сравнению с диким вариантом M235M. У европейцев данная закономерность не прослеживается.

В базе данных “The Allele Frequency Database” в мировых популяциях наиболее часто мутантный 235T аллель гена *AGT* встречается у датчан (0,593) и ирландцев (0,585), а реже всех встречается в популяциях Восточной Азии (0,176) [10].

Также хорошо исследован аллельный вариант мутации, связанный с заменой треонина на метионин в 174 кодоне (Thr174Met, C>T) гена *AGT*. В отношении этого полиморфизма известно, что наличие С аллеля ведет к повышенному уровню ангиотензина II, а, значит, и к повышенному риску развития АГ [5].

В крови с уровнем ангиотензиногена ассоциированы следующие полиморфизмы гена *AGT*: T207M C>T (rs4762) – замена нуклеотида цитозина на тимин, которая приводит к замещению аминокислоты треонина на метионин в 207 положении белка, и M268T, T>C, (rs699) – замена нуклеотида тимина на цитозин, которая приводит к замещению аминокислоты метионина на треонин в 268 положении белка. Данные полиморфизмы встречаются в популяции с частотой 34-43%, и наличие их в генотипе человека связано с повышенной экспрессией ангиотензиногена и развитием гипертонии. Также имеются данные, подтверждающие взаимосвязь аллелей 207M и 268T с другими сердечно-сосудистыми заболеваниями (облитерирующим атеросклерозом сосудов нижних конечностей, мозговым инсультом, хронической

сердечной недостаточностью, ишемической болезнью сердца), а также с сосудистыми осложнениями при беременности и гормонзаместительной терапии (так как в ответ на действие этинилэстрадиола повышается экспрессия гена *AGT*).

Полиморфизм 268Т гена *AGT* определяет эффективность ингибиторов АПФ при лечении гипертензии и застойной сердечной недостаточности. Имеются данные об ассоциации данного полиморфизма с развитием почечной тубулярной дискенезии, с формированием и степенью тяжести портальной гипертензии у больных гепатитом С, риском развития диабетической нефропатии у азиатов [3].

Полиморфизм гена *AGTR1*. Важную роль в развитии АГ играет ген ангиотензина II типа I - *AGTR1*. Два различных подтипа рецепторов ангиотензина-2 (*ARB1* и *AGT1R*) являются посредниками в действии ренин-ангиотензиновой системы. Ген, кодирующий рецептор типа I (*AGT1R*), расположен в локусе q21-3q25 хромосомы 3. Особый полиморфизм гена (A1166C) в 3' нетранслируемой области представлен для определения экспрессии рецепторов и был связан с гипертензией. В частности, наличие аллеля 1166C устраняет определенное микроРНК (mir-155) связывающее место и препятствует снижению экспрессии гена, что происходит в аллели A1166. В соответствии с этими наблюдениями, аллель 1166C был связан с гипертензией [1].

Полиморфизм A1166C гена *AGTR1* модулирует фармакологические реакции и оказывает значительное влияние на выживание, связанное с сердечной деятельностью. Однако не следует ожидать, что один полиморфизм определяет выживаемость, учитывая, что несколько генных продуктов и факторов окружающей среды способствуют патогенезу сердечной недостаточности. [1].

Сочетание полиморфизмов в генах системы РААС.

Высокий уровень артериального давления может реализоваться фенотипически при совокупности экспрессии неблагоприятных аллелей генов РААС: гена *AGT* ангиотензиногена (полиморфизм T207M (C>T) и M268T (T>C)) и гена *AGTR1* (полиморфизм A1666C (A>C)) рецептора 1 типа ангиотензина-II [6].

Другие исследования показали, что мутантные аллели полиморфизма M268T гена *AGT* и «мутантный» аллель A1666C (A>C) гена *AGTR1*, отвечающие за развитие и предрасположенность к артериальной гипертензии (АГ), имеет каждый второй пациент с маскированной артериальной гипертензией (МАГ) и стабильной АГ. Лица с МАГ и стабильной АГ имеют изменения по поведенческим особенностям и кардиоваскулярным факторам риска, которые формируют фенотипическое проявление данного заболевания [8].

Таким образом, на основании представленных данных очевидна важная и несомненная роль полиморфизмов генов РААС в развитии гипертензии, которая является одним из важных факторов риска возникновения инсульта, ишемической болезни сердца и сердечно-сосудистой смертности. Кроме того, показано, что изученные полиморфные варианты генов РААС участвуют в развитии атеросклероза и связанных с ним заболеваний [3]. Рассматриваемые полиморфизмы могут служить молекулярно-генетическими маркерами для ранней диагностики БСК. Их использование на практике может иметь важное значение в современной медицине, так как ССЗ являются основной причиной смерти и инвалидизации населения во всем мире. Если врачи будут знать о наличии у пациентов мутантных полиморфизмов, предрасполагающих к развитию ССЗ, то смогут своевременно назначить меры первичной профилактики и предотвратить развитие кардиоваскулярных заболеваний, тем самым укрепив здоровье нации.

Для оценки взаимосвязи полиморфизмов генов с предрасположенностью к АГ и ССЗ необходимо совокупно учитывать изменения в генах с историко-географическими

особенностями исследуемой популяции и факторами риска развития этих заболеваний [14].

1. Альберто Ж Алвес, Нир Эйнон, Хосе Оливейра, и Эхуд Голдхаммер / RAAS и адренергические гены при сердечной недостаточности: функция, предрасположенность и последствия выживания//Мир J Кардиол. – 26.07.2010–С.187-197.
2. Дашиева Е.Б., Петрова М.М., Каскаева Д.С. Артериальная гипертензия у лиц молодого возраста: основные факторы риска развития// Сибирское медицинское обозрение. – 2020. - № 4. – С. 12-19.
3. Елькина А.Ю., Акимов Н.С., Шварц Ю.Г. Полиморфные варианты генов ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, ассоциированные с риском развития артериальной гипертензии (обзор)// Саратовский научно-медицинский журнал. – 2020. - № 3. – С. 724-728.
4. Кузьмина С.В., Мутафьян О.А., Ларионова В.И. Полиморфизм генов ренин-ангиотензин-альдостероновой системы у детей и подростков с артериальной гипертензией // Артериальная гипертензия. – 2009. - № 4. – С. 475-480.
5. Кускаева А.В., Никулина С.Ю., Чернова А.А., Аксютин Н.В. Генетические предикторы фибрилляции предсердий // Рациональная фармакотерапия в кардиологии – 12 – 2016 г. С. 331-336.
6. Лямина Н.П., Наливаева А.В., Сенчихин В.Н., Липчанская Т.П., Шварц Ю.Г., Елькина А.Ю.. Полиморфизм генов AGT, AGTR1 и выраженность кардиоваскулярных факторов риска в молодом возрасте при маскированной и стабильной формах артериальной гипертензии. //Современные проблемы науки и образования. – 2016 – № 4.
7. Майер Г. Генотип АПФ и ответ ингибитора АПФ при заболевании почек: перспектива // Am J Kidney Dis. – 2002. - №2. – С. 227-235.
8. Мики Т, Кита Х, Миура Т. Применение ингибиторов АПФ у пациентов с острым коронарным синдромом // Нихон Риншо. – 1998. - №10. - С. 2601-2606.
9. Муженя Д. В., Тугуз А. Р., Шумилов Д. С., Смольков И. В., Ашканова Т. М., Пшидаток А. Р., Кушу Л. Т., Татаркова Е. А. Использование 235Thr полиморфизма гена AGT в донозологической диагностике сердечно-сосудистых заболеваний у квалифицированных спортсменов // Евразийский кардиологический журнал – 2016 г. С.86-87.
10. Муженя Д. В., Тугуз А. Р., Ашканова Т. М., Пшидаток А. Р., Смольков И. В., Шумилов Д. С. Прогностическая роль Met235/235Thr полиморфизмов гена AGT в развитии сердечно-сосудистых заболеваний у квалифицированных спортсменов // Российский кардиологический журнал – 10 – 2016 г. С. 48-52.
11. Рахими З. Полиморфизм инсерции / делеции АПФ (I / D) и диабетическая нефропатия // J Nephropathol. – 2012. -№ 3. – С.143-151.
12. Хэ Ф, Ван Х, Рен Х, Юань М, Сун Л. Связь между полиморфизмом гена АПФ и стенозом сонной артерии и построением связанных регуляторных сетей генов // Saudi J Biol Sci. – 2019. - №8. – С. 2000-2005.
13. Цинфан Хэ, Чунхонг Фань, Мин Ю, Джина Валлар, Цзо-Фэн Чжан, Лисинь Ван, Синьвэй Чжан, Жуй Ху. Связь полиморфизма вставки / делеции гена АПФ, активности АПФ и экспрессии мРНК АПФ с артериальной гипертензией в китайской популяции // PLoS One. – 2013. - №10.
14. Шаханова А.Т., Аукенов Н.Е., Нуртазина А.У. Полиморфизмы генов при артериальной гипертензии: ренин - ангиотензин - альдостероновая система. Обзор литературы // Наука и здравоохранение. - 2018. - №1. С.116-130.
15. Шёлкенс Б.А., Ландграф В. Фенотипирование АПФ в сердце человека // J Physiol Pharmacol. – 2002. - №4. – С. 354-359.

Козонова З.Г.

Листья подорожника. Лечебные свойства

*Северо-Осетинский государственный университет им. К.Л.Хетагурова
(Россия, Владикавказ)*

doi: 10.18411/lj-05-2021-49

Аннотация

Подорожник растет вдоль тропинок, деревенских, дорог, во дворах .Это многолетнее, травянистое растение с короткими корневищами и мочковатыми корнями с сочными листьями в форме эллипса. Цвести подорожник начинает уже весной,