

ТЕРАПІЯ

УДК 616.379-008.64:616.12-008.331.1

П.Г. Кравчун, Д.В. Ольховський, О.І. Кадикова
Харківський національний медичний університет

ГЕНЕТИЧНІ АСПЕКТИ ПАТОГЕНЕЗУ АРТЕРІАЛЬНОЇ ГІПЕРТЕНЗІЇ У ХВОРИХ НА ЦУКРОВИЙ ДІАБЕТ

Артеріальна гіпертензія є однією з основних проблем сучасної кардіології в усіх розвинутих країнах світу. Маркер ризику артеріальної гіпертензії – цукровий діабет. У багатьох дослідженнях встановлено важливу роль у патогенезі артеріальної гіпертензії та цукрового діабету мутацій у генах. Велике значення в патогенезі артеріальної гіпертензії можуть мати гени, продукти яких беруть участь у регуляції тонуусу судин.

Ключові слова: артеріальна гіпертензія, цукровий діабет, гени.

У формуванні сучасних негативних медико-демографічних тенденцій в Україні провідну роль відіграють серцево-судинні захворювання. Саме вони істотно впливають на основні показники здоров'я: захворюваність, смертність, інвалідність, тривалість і якість життя населення [1, 2].

Серед усіх серцево-судинних хвороб, які призводять до розвитку та прогресування хронічної серцевої недостатності, особливе місце посідає артеріальна гіпертензія (АГ) [3, 4].

Есенціальна артеріальна гіпертензія (ЕАГ) є захворюванням, у розвитку якого головне значення має взаємодія генетичних факторів та несприятливих екзогенних впливів – факторів зовнішнього середовища [5].

Цукровий діабет (ЦД) також є фактором ризику розвитку АГ. У рекомендаціях ESC і EASD значну увагу приділено епідеміологічним і патофізіологічним проблемам, пов'язаним із АГ у пацієнтів із ЦД, питанням взаємовпливу цих захворювань на загальний серцево-судинний ризик, визначенню цільового рівня артеріального тиску (АТ) та вибору гіпотензивного засобу у хворих з цією поєднаною патологією.

На цей час проводяться численні дослідження по вивченню ролі різноманітних генів у розвитку АГ у хворих на ЦД [6]. Схильність до розвитку різних захворювань, в тому числі АГ, асоціюється з поліморфізмом певних генів. Під поліморфізмом розуміють послідовність декількох варіантів (алелей) одного й того ж гену. Поліморфізм гену певним чином, позитивно чи негативно, пов'язаний із клінічними визначеннями захворювання (фенотипом).

Мета роботи – проаналізувати сучасні знання про значення поліморфізму генів у патогенезі артеріальної гіпертензії у хворих на цукровий діабет.

Матеріали дослідження – опубліковані результати досліджень проблеми поліморфізму генів у хворих на артеріальну гіпертензію та цукровий діабет.

Результати та їх обговорення. Артеріальна гіпертензія – одне з найпоширеніших захворювань серцево-судинної системи. Низький контроль АТ свідчить, що лікування АГ є актуальною проблемою в Україні та світі, особливо у тих хворих, які мають супутній ЦД [7]. Пацієнти з АГ у 90–95 % ви-

© П.Г. Кравчун, Д.В. Ольховський, О.І. Кадикова, 2012

падків змушені все життя вживати антигіпертензивні ліки, а частота призначення адекватного лікування навіть у високорозвинутих країнах не досягає 50 %. Низька схильність хворих до лікування, а також супутня патологія, особливо ЦД, зменшують ефективність терапії та можливості вторинної профілактики.

Пандемічний характер АГ зумовлений у 35–69 % генетичними особливостями, у 31–50 % залежить від способу життя індивідуума, у 10–15 % – від чинників зовнішнього середовища, які реалізуються через генотип. Мутації у генах, котрі кодують основні системи контролю АГ, активно вивчаються в усьому світі, однак їх роль у патогенезі ЕАГ є не до кінця з'ясованою, а результати таких досліджень суперечливі і вагомо відрізняються в окремих популяціях.

Дискутабельним є вплив поліморфізму генів на фенотипові прояви АГ, пенетрантність у гіробандів та сибсів, молекулярно-клітинні механізми ураження органів-мішеней і появи ускладнень, зміни метаболізму вуглеводів і ліпідів, вплив на прогноз тощо. Не повністю розкриті наріжні питання ранньої діагностики АГ та формування груп ризику, які базуються на визначенні індивідуального генетичного поліморфізму.

Малодослідженими є питання низької схильності та чутливості хворих на АГ до антигіпертензивної терапії, які, за даними літератури, не перевищують 25–50 %, певною мірою визначаються індивідуальною фармакогенетикою та фармакогеномікою препаратів.

Немає відомостей використання індивідуального генотипу у додатку до традиційних ризик-факторів у прогнозуванні АГ, її перебігу та можливих наслідків.

Виявлення генетичних факторів розвитку АГ значною мірою ускладнене у зв'язку з тим, що АГ відноситься до багатфакторних, полігенних захворювань.

На сьогодні виявлено багато поліморфних маркерів потенційних генів-кандидатів, що мають значення у патогенезі АГ (таблиця).

Згідно з гемодинамічною концепцією розвитку АГ важливу роль у формуванні підвищеного тиску відіграє дисбаланс в дії агентів, звужуючих і розширюючих судини. Отже, велике значення в патогенезі АГ можуть мати гени, продукти яких беруть участь у регуляції тонуусу судин.

Перш за все, це гени РАС. Не торкаючись альдостеронової гілки цієї системи, спрощено її можна представити таким чином: ангіотензіноген > АТ I > АТ II > рецептори АТ II > ефекти. Ангіотензіноген розщеплюється утворенням неактивного пептиду АТ I. Інший фермент, розташований на поверхні клітин ендотелію, діпептидилкарбоксіпептидаза 1 (DCEP-1), часто іменована ферментом, що перетворює АТ I (АПФ), розщеплює неактивний АТ I до вазоактивного октапептиду АТ II.

До трьох інших генів, продукти яких також беруть участь у регуляції тонуусу судин, безумовно, належать ген хімази серця, відповідальний за альтернативний шлях біосинтезу АТ II, ген ендотеліальної NO-синтетази, що забезпечує синтез NO, і ген синтетази альдостерону, що кодує фермент, який здійснює останню стадію синтезу альдостерону. Таким чином, гени РАС, хімази серця, ендотеліальної NO-синтетази та синтетази альдостерону цілком можуть розглядатися як гени-кандидати, залучених до розвитку АГ.

Найбільш часто для аналізу асоціації гена ACE із захворюваннями використовується поліморфний маркер I/D, розташований в інтроні 16. Даний поліморфізм обумовлений наявністю (I) або відсутністю (D) вставки мобільного елемента Alu, довжина якого складає 287 п. н. Важливо відзначити, що існує кореляція між генотипами цього поліморфного маркера і концентрацією в сироватці крові ферменту, що перетворює АТ I [8]. Генотип II асоційований з низьким рівнем АПФ, у той час як генотип DD асоційований із високим рівнем АПФ, генотип ID займає проміжне становище.

У кількох дослідженнях отримані суперечливі результати щодо асоціації поліморфного маркера I/D з АГ. Метааналіз, проведений Стессеном і співавт. [9], в який були включені дані 145 незалежних досліджень 49 959 індивідів, не дозволив виявити незалежної асоціації поліморфного маркера I/D гена ACE з АГ. Цей негативний результат був підтверджений нещодавно в ще одному метааналізі, в який були включені дані 46 досліджень 32 715 індивідів європеїдної раси [10]. Тим не менш авторам вдалося підтвердити кореляцію між генотипами цього поліморфного маркера і концентрацією в сироватці крові ферменту, що перетворює АТ I.

*Поліморфні маркери потенційних генів-кандидатів
для вивчення генетичної схильності до АГ*

Тип системи	Гени-кандидати	Поліморфні маркери	Хромосома	Джерело
Регуляція тонуусу судин	Фермент, перетворюючий АТ1 (АСЕ)	I/D	17q23	4–6
	Ангіотензиноген (АГТ)	Thr174Met Met 235Thr C (–532) T G (–60) A	1q42–q43	7–17
	Рецептор АТ II типу 1 (АТ2R1)	A1166C A (–153) G	3q21–q25	18–25
	Хімаза клітин серця (СМА1)	A (–1903) G	14q11.2	27–29
	NO-синтетаза клітин ендотелію судин (NOS3)	еcNOS4a/4b Glu298Asp T (–786)C	7q36	37–41
	Синтетаза альдостерона (СYP11B2)	T (–344)C	8q21	43–46
Сигнальна система G-протеїну	Субодинаця β_3 протеїну G (GNB3)	C825T	12p13	52–69
Адуцини	α -адуцин (ADD1)	Gly460Trp	4p16.3	73–82
	β -адуцин (ADD2)	C1797T	2p14–p13	75,83
	γ -адуцин (ADD3)	A386G	10q24.2	75
СНС	Адренергичний рецептор типу β_1 (ADRB1)	Ser49Gly Arg389Gly	10q24–q26	89,90
	Адренергичний рецептор типу β_2 (ADRB2)	Arg16Gly Gln27Gly T (–49)C	5q31–5q34	92–97
	Адренергичний рецептор типу β_3 (ADRB3)	Thr64Arg	8p12–p11.2	98–101
	Адренергичний рецептор типу α_{1b} (ADRA1B)	Arg492Cys	5q31–5q34	102
	Адренергичний рецептор типу α_{2b} (ADRA2B)	I/D	2	103–105
Система обміну ліпідів	Аполіпопротеїн В	I/D	2p23–p24	106,107
	Аполіпопротеїн Е	$\epsilon_2/\epsilon_3/\epsilon_4$	19q13.2	108
	Ліпаза ліпопротеїдів (LPL)	Ser447Ter	8p22	109,110

Виходячи з цього, ген ACE не робить істотного внеску у формування генетичної схильності до АГ. Однак, оскільки поліморфізм I/D гена ACE або сам – функціонально важливий, або ж знаходиться у нерівновазі по зчепленню з іншим функціонально важливим поліморфізмом, слід враховувати можливість як міжгенних взаємодій, так і взаємодії цього гена з навколишнім середовищем.

Зокрема, в дослідженні Уільямсу і співавт. [11] вивчали асоціації з АГ 13 поліморфних маркерів, розташованих у 8 генах-кандидатах, а використання полілокусного аналізу дозволило розробити двулокусну програму, що враховує алелі і генотипи гена ACE і гена, що кодує кіназу рецептора, пов'язаного з G-білком (GKR4). Ця програма дає можливість правильно передбачати рівень кров'яного тиску в 70,5 % випадків. З точки зору авторів [11], ці дані ще раз підтверджують той факт, що АГ відноситься до полігенних захворювань і для маніфестації захворювання необхідна взаємодія факторів, які належать до декількох метаболічних шляхів.

Для гена AGT описано більше 15 різних поліморфних ділянок, з них найбільш часто використовуються два, розташовані в положенні 620 (ACG або ATG) і 743 (ATG або ACG) від 5'-кінця екзона 2 [12]. Цьому однонуклеотидному поліморфізму відповідають поліморфізми амінокислотних залишків (треонін або метіонін) в положеннях 174 і 235 амінокислотної послідовності ангіотензиногена [13]. У ряді робіт була показана асоціація цих поліморфних маркерів з АГ. Однак в інших роботах такої асоціації виявлено не було [14].

Метааналіз, проведений Стессеном і співавт. в 1999 р. [15], до якого було включено дані 69 незалежних досліджень 27 906 індивідів, дозволив виявити асоціацію поліморфного маркера M235T гена AGT з АГ у європейців, але не у монголоїдів і негрів. Через 4 роки був проведений ще один метааналіз, до якого було включено дані 127 незалежних досліджень 45 267 індивідів і було показано, що алель 235T поліморфного маркера M235T гена AGT асоційований з підвищеним рівнем ангіотензиногену в європейців. Крім того, автори виявили, що, як і у випадку попереднього метааналізу, алель 235T асоційований з АГ у європейців, причому рівень ОР зале-

жить від дози алелі 235T, досягаючи максимального значення у носіїв гомозиготного генотипу. Однак на відміну від метааналізу, проведеного Стессеном і співавт. [15], у цьому дослідженні було виявлено, що алель 235T також достовірно асоційований з АГ і у монголоїдів.

Дані про асоціацію алелі 235T з АГ у монголоїдів підтвердили раніше отримані дані іншого метааналізу, проведеного Като і співавт. [16], з використанням результатів 6 досліджень кількох японських популяцій. Аналіз асоціації кількох поліморфних маркерів гена AGT з АГ виявив, що поліморфний маркер M235T знаходиться в повній нерівновазі по зчепленню з поліморфним маркером G (-6) A, розташованим в промоторній ділянці гена AGT. Крім того, було показано, що алелі 235T і (-6) A поліморфних маркерів M235T і G (~6) A достовірно асоційовані САГ.

Цікаві результати отримані в роботі Бранда-Херманна і співавт. [17], у якій була використана група з 212 індивідів, раніше не піддавалися медикаментозному лікуванню з приводу АГ. Авторами проведено аналіз асоціації з АГ алелів і гаплотипів 4 поліморфних маркерів: C (-532) T у A (-20) C, C (~18) T і G (-6) A, розташованих в промоторній області гена AGT, і було встановлено, що носії алелів (~532) T і (-6) A мають вірогідно більш високі значення САГ і ДАТ у порівнянні з індивідами, що не мають цих алелей.

Авторами також було проведено аналіз асоціації гаплотипів цих 4 маркерів із рівнем тиску крові та встановлено, що тільки комбінації алелів двох маркерів C (-532) T і G (-6) A були достовірно асоційовані з рівнем тиску крові. Носії гаплотипу (-532) T і (-6) A мали найбільш високий рівень тиску крові, в той час як у носіїв гаплотипу (-532) C і (-6) G був найнижчий рівень тиску крові, у носіїв гаплотипу (-532) C і (-6) A – проміжний рівень. Мінімальний рівень тиску було виявлено у гомозиготних носіїв гаплотипу (-532) C/(-20) A/(-18) C/(-6) G, що дозволило авторам зробити висновок про рецесивний тип успадкування у випадку ЕАГ.

Для гена AT2R1 описано не менше 16 поліморфних ділянок, з них для вивчення асоціації з полігенними спадковими захворюваннями найбільш часто використовували три: дінуклеотидний мікро в 3"-нетрансльованій

ділянці гена і однонуклеотидний поліморфізм Т/С в положенні 573 (Т573С) і А/С в положенні 1166 (А1166С) нуклеотидної послідовності гена АТ2R1. У жодного з цих поліморфізмів не було виявлено статистично достовірної асоціації з АГ. Більше того, у роботі французьких авторів, в якій використовували 5 поліморфних маркерів (Т573С, А1062G, А1166С, G1517Т, А1878G) та 267 сібсових пар, що відбуваються від 138 родоводів, також не виявлено жодного зчеплення з АГ. Не відмічено асоціації з АГ поліморфного маркера А1166С і в японській популяції [18].

Всього 2 роботи присвячені вивченню асоціації з АГ нового поліморфного маркера А (-153) G, розташованого в промоторній ділянці гена АТ2R1. В обох роботах виявлена достовірна асоціація цього маркера з АГ в китайській [19] і російській популяціях [20] і показано, що носії алелі А та генотипу АА мали істотно вищий ризик розвитку АГ, ніж носії алелі G та генотипу GG. Можна припустити, що всі раніше вивчені поліморфізми гена АТ2R1 не тільки не є функціонально важливими, але і не перебувають у нерівновазі по зчепленню з поліморфізмом А (-153) G, алелі якого визначають різні рівні експресії гена АТ2R1, що і пояснює асоціацію цього гена з АГ.

Ген ендотеліальної NO-синтетази (NOS3). NO, спочатку описаний як ендотеліальний фактор релаксації, відноситься до вільних радикалів, має дуже короткий період життя, але при цьому виконує в організмі важливі функції. NO інгібує скоротливу функцію гладкої мускулатури судин, розслабляючи їх, пригнічує проліферацію міоцитів, агрегацію та адгезію тромбоцитів, взаємодіє з ХС ЛПНЩ. Індукована NO-синтетаза, продукт гена NOS2, синтезується головним чином в макрофагах. Безсумнівно, при вивченні судинної патології найбільш важливий фермент, який є продуктом гена NOS3, експресованого в клітинах ендотелію кровеносних судин. Цей ген може розглядатися як кандидат на асоціацію з АГ.

Ген NOS3 складається з 26 екзонів. У екзонів й інтронів виявлений ряд поліморфних ділянок, з яких в більшості досліджень використовували 3. Перший з них розташований у екзоні 7 – це однонуклеотидний поліморфізм (GAG або GAT), який кодує ділянки гена NOS3 у позиції 894 (послідовність кДНК)

або 7164 (геномна послідовність), і йому відповідає амінокислотний поліморфізм (залишки глутамінової або аспарагінової кислоти) в положенні 298 амінокислотного ланцюга [21]. Друга поліморфна ділянка розташована в інтроні 4 і належить до тандемних повторів із змінним числом копій (VNTR). Цей поліморфний маркер (eсNOS4a/4b) представлений двома алелями – алелем 4a, в якому є 4 повторюваних фрагменти, і алелем 4b, в якому таких повторів 5. Третя поліморфна ділянка Т (-786) С розташована в промоторній ділянці гена в положенні -786 від ділянки ініціації транскрипції і являє собою однонуклеотидний поліморфізм Т/С.

У разі поліморфного маркера eсNOS4a/4b виявлена кореляція між генотипами і рівнем нітратів і нітритів у крові, безпосередньо пов'язана зі швидкістю утворення NO ендотелієм судин. Носії генотипу 4b/4b мають рівень нітратів і нітритів у крові на 25 % вище, ніж носії генотипу 4a/4a. Таким чином, можна говорити про потенційну генетичну роль генотипу 4a/4a як фактора ризику розвитку атеросклерозу і захворювань, що призводять до порушення нормального утворення NO [21].

Нещодавно отримано експериментальні дані, що хоча ізоферменти з залишками глутамінової та аспарагінової кислоти в положенні 298 мають однакову питому активність, ізофермент типу Asp398 більш схильний до протеолізу всередині клітин і, отже, ефективна концентрація цього ізоферменту нижче. Ці дані дозволяють пояснити раніше виявлену асоціацію алеля Asp398 з підвищеним ризиком такої судинної патології, як АГ, інфаркт міокарда та ішемічна хвороба серця.

Проте аналіз всіх наявних на сьогоднішній день даних про асоціацію різних поліморфних маркерів гена NOS3 з АГ показує суперечливість отриманих результатів. Наприклад, серед європейців, які мешкають у Канаді, була виявлена асоціація поліморфного маркера Т (-786) С з АГ, але цей же маркер не був асоційований з АГ у двох японських популяціях. Безсумнівно, одним із логічних пояснень цих протиріч може бути існування істотних генетичних відмінностей між расами, однак і при порівнянні даних, отриманих всередині ряду європейських і азіатських популяцій, також виявляються суперечності.

Більш логічним видається інше пояснення, яке можна зробити на підставі дослідження, проведеного з використанням ПЗ дискордантних сібсових пар із Фландрії [22]. Автори використовували 4 поліморфних маркери гена NOS3 (Glu298Asp, ecNOS4a/4b, T(-786) C і мікро-(CA) n в інtronі 13), причому перевагою даної роботи є те, що використання сібсів дозволило простежити успадкування не тільки алелів, а й гаплотипів цих поліморфних маркерів. Жоден із маркерів не показав асоціації з АГ, проте високо достовірна асоціація була виявлена, коли для аналізу асоціації використовували гаплотипи гена NOS3. Результати даного дослідження говорять про те, що ген NOS3 робить істотний внесок до формування схильності до АГ, однак при вивченні вкладу цього гена в розвиток АГ і будь-яких інших полігенних захворювань слід враховувати, що функціонально важливими є кілька поліморфізмів даного гена. Тому саме гаплотипи, а не алелі окремих маркерів цього гена повинні розглядатися при визначенні ризику розвитку АГ.

Ген синтетази альдостерона (CYP11B2). Ген CYP11B2 кодує фермент, що відноситься до групи цитохромів P450 і здійснює останню стадію біосинтезу альдостерону. Інтерес до цього гену і дослідження його асоціації з АГ пов'язані з тим, що перебудови хромосомної ділянки, де розташований цей ген, призводять до глюкокортикоїдного гіперальдостеронізму, при якому спостерігається надмірна секреція альдостерону та АГ [23].

Список літератури

1. Булашова О. В. Ранняя диагностика хронической сердечной недостаточности / О. В. Булашова, А. И. Абдрахманова // Рос. кардиол. журн. — 2003. — № 4 (42). — С. 24–27.
2. Воронков Л. Г. Хроническая сердечная недостаточность как иммунопатологический и дисметаболический синдром / Л. Г. Воронков // Укр. терапевт. журн. — 2007. — № 1. — С. 17–20.
3. Малая Л. Т. Хроническая сердечная недостаточность: достижения, проблемы, перспективы / Л. Т. Малая, Ю. Г. Горб. — Харьков : Торсинг, 2002. — 768 с.
4. Коваленко В. М. Серцева недостатність : нозологічний чи синдромальний принцип лікування? (Огляд літератури та власних досліджень) / В. М. Коваленко // Журн. АМН України. — 2003. — Т. 9, № 1. — С. 37–51.
5. Essential hypertension // J. A. Staessen, J. G. Wang, G. Bianchi, W. H. Birkenhager // Lancet. — 2003. — № 361. — P. 1629–1641.
6. Клинико-генетические детерминанты нарушений углеводного обмена у больных с артериальной гипертонией и избыточной массой тела // [Ж. Д. Кобалава, В. В. Носиков, В. В. Толкачева и др.]. — М. : Медиа Сфера, 2005. — 350 с.
7. Палій І. Артеріальна гіпертензія та метаболічний синдром, ускладнені патологією нирок: вибір гіпотензивного препарату / І. Палій, І. Шіфірц // Ліки України. — 2004. — № 1. — С. 40–42.

У промоторній ділянці гена CYP11B2 було виявлено однонуклеотидний поліморфізм Т/С в положенні –344. Саме поліморфний маркер Т(–344) 3 гена CYP11B2 використовували при вивченні асоціації цього гена з АГ. У двох роботах відзначено, що у хворих фінського походження вдалося виявити асоціацію цього поліморфного маркера з АГ, розміром і масою лівого шлуночка (ЛШ), а також у хворих з інфарктом міокарда, у той час як в роботах, виконаних пізніше, у хворих німецького походження не вдалося виявити асоціації поліморфного маркера Т(–344) 3 гена CYP11B2 зі структурою і функцією ЛШ [24].

Висновки

1. Дискутабельним є вплив поліморфізму генів на фенотипові прояви АГ та ЦД, пенетрантність у гіробандів та сібсів, молекулярно-клітинні механізми ураження органівмішеної і появи ускладнень, зміни метаболізму вуглеводів і ліпідів, вплив на прогноз тощо.

2. У багатьох дослідженнях встановлено важливу роль у патогенезі АГ мутацій у генах, котрі кодують основні системи контролю АГ, а результати таких досліджень суперечливі і вагомо відрізняються в окремих популяціях.

3. Згідно з гемодинамічною концепцією розвитку АГ важливу роль у формуванні підвищеного тиску відіграє дисбаланс в дії агентів, звужуючих і розширюючих судини. Отже, велике значення в патогенезі АГ можуть мати гени, продукти яких беруть участь у регуляції тонуусу судин.

8. An insertion/deletion polymorphism in the angiotensin-I-converting enzyme gene accounting for half the variance of serum enzyme levels / [B. Rigat, C. Hubert, R. Alhenc-Gelas et al.] // *J. Clin. Invest.* — 2002. — № 86. — P. 1343–1346.
9. The deletion/insertion polymorphism of the angiotensin converting enzyme gene and cardiovascular-renal risk / [J. A. Staessen, J. G. Wang, G. Ginocchio et al.] // *Hypertension.* — 2003. — № 15 (12), Pt 2. — P. 1579–1592.
10. *Agerholm-Larsen B.* ACE gene polymorphism in cardiovascular disease: meta-analysis of small and large studies in whites / B. Agerholm-Larsen, B. G. Nordestgaard A. Tybjarg-Hansen // *Athero-scler. thromb. vasc. biol.* — 2001. — № 20. — P. 484–492.
11. Multilocus analysis of hypertension: a hierarchical approach / [S. M. Williams, M. D. Ritchie, J. A. Phillips 3rd et al.] // *Hum. Hered.* — 2004. — № 57. — P. 28–38.
12. *Hixson J. E.* Detection and characterization of new mutations in the human angiotensinogen gene (AGT) / J. E. Hixson, P. K. Powers // *Hum. Genet.* — 2005. — № 96. — P. 110–112.
13. Role of beta adrenergic receptor polymorphisms in heart failure: systematic review and meta-analysis / A. Muthumala, F. Drenos, P. M. Elliott, S. E. Humphries // *Eur. J. Heart. Fail.* — 2008. — Vol. 10 (1). — P. 3–13.
14. Effects of the angiotensinogen gene M235T and A(-6) G variants on blood pressure and other vascular risk factors in a Spanish population / [J. G. Rodriguez-Perez, F. Rodriguez-Esparragon, O. Hernandez-Perera et al.] // *J. Hum. Hypertension.* — 2000. — № 14. — P. 789–793.
15. M235T angiotensinogen polymorphism and cardiovascular and renal risk / [J. A. Staessen, T. Kuznetsova, J. G. Wang et al.] // *Hypertension.* — 2003. — № 17. — P. 9–17.
16. Angiotensinogen gene and essential hypertension in the Japanese: extensive association study and meta-analysis on six reported studies / [N. Kato, T. Sugiyama, H. Morita et al.] // *Hypertension.* — 2007. — № 17. — P. 757–763.
17. Angiotensinogen promoter haplotypes are associated with blood pressure in untreated hypertensives [S.M. Brand-Herrmann, K. Kopke F. Reichenberger et al.] // *Hypertension.* — 2004. — № 22. — P. 1289–1297.
18. Association between angiotensin II type 1 receptor gene polymorphism and essential hypertension: the Ohasama Study / [K. Sugimoto, T. Katsuya, T. Ohkubo et al.] // *Hypertension Res.* — 2004. — № 27 (8). — P. 551–556.
19. Association of angiotensin II receptor type 1 gene single nucleotide polymorphism with Chinese essential hypertension complicated with coronary heart disease / [K. X. Zhonghua Zhang, T. B. Liu, Q.X. Xu et al.] // *Xin Xue Guan Bing Za Zhi.* — 2005. — № 33 (8). — P. 720–723.
20. Полиморфный маркер A(-153) G гена рецептора АТ II типа 1: ассоциация с артериальной гипертонией / [Л. О. Минушкина, Н. Б. Бабунова, Д. А. Затеищikov и др.] // *Матер. Рос. нац. конгр. кардиологов «Российская кардиология: от центра к регионам».* — Томск, 2004. — С. 322.
21. Evidence of association of the eNOS gene polymorphism with plasma NO metabolite levels in humans / [T. Tsukada, K. Yokoyama, T. Arai et al.] // *Biochem. biophys. Res. Commun.* — 2008. — № 245. — P. 190–193.
22. The T-786>C mutation in endothelial nitric oxide synthase is associated with hypertension / [M. E. Hyndman, H. G. Parsons, S. Verma et al.] // *Hypertension.* — 2002. — № 39 (4). — P. 919–922.
23. Associations between human aldosterone synthase (CYP11B2) gene polymorphisms and left ventricular size, mass, and function / [M. Kupari, A. Hautanen, L. Lankinen et al.] // *Circulation.* — 2008. — № 97 (6). — P. 569–575.
24. Joint effects of an aldosterone synthase (CYP11B2) gene polymorphism and classic risk factors on risk of myocardial infarction / [A. Hautanen, P. Toivanen, M. Manttari et al.] // *Circulation.* — 2009. — № 100 (22). — P. 2213–2218.
25. Evaluation of the aldosterone synthase (CYP11B2) gene polymorphism in patients with myocardial infarction / [C. Hengstenberg, S. R. Holmer, B. Mayer et al.] // *Hypertension.* — 2010. — № 35 (3). — P. 704–709.

П.Г. Кравчун, Д.В. Ольховский, О.И. Кадыкова

**ГЕНЕТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ПАТОГЕНЕЗА АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ
У БОЛЬНЫХ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ**

Артериальная гипертензия является одной из основных проблем современной кардиологии во всех развитых странах мира. Маркер риска артериальной гипертензии – сахарный диабет. Во многих исследованиях выявлена важная роль в патогенезе артериальной гипертензии и сахарного диабета мутаций в генах. Большое значение в патогенезе артериальной гипертензии могут иметь гены, продукты которых участвуют в регуляции тонуса сосудов.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, сахарный диабет, гены.

P.G. Kravchun, D.V. Olhovsky, O.I. Kadykova

**GENETIC ASPECTS OF THE PATHOGENESIS OF ARTERIAL HYPERTENSION
IN PATIENTS WITH DIABETES MELLITUS**

Arterial hypertension is one of the major problems of modern cardiology in all advanced countries of the world. The diabetes mellitus is a marker of risk of arterial hypertension. In many studies have an important role in the pathogenesis of hypertension genes mutations. Important in the pathogenesis of hypertension and diabetes mellitus may play the genes whose products are involved in the regulation of vascular tone.

Key words: arterial hypertension, diabetes mellitus, genes.

Поступила 15.03.12