

КАРДИОГЕНЕТИКА ГИПЕРТОНИЯ



ДНК-ТЕХНОЛОГИЯ

КАРДИОГЕНЕТИКА ГИПЕРТОНИЯ

НАБОР РЕАГЕНТОВ ДЛЯ ОПРЕДЕЛЕНИЯ ГЕНЕТИЧЕСКИХ ПОЛИМОРФИЗМОВ,
АССОЦИИРОВАННЫХ С РИСКОМ РАЗВИТИЯ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ,
МЕТОДОМ ПЦР В РЕЖИМЕ РЕАЛЬНОГО ВРЕМЕНИ

КАРДИОГЕНЕТИКА ГИПЕРТОНИЯ № ФСР 2010/08414 от 22 ноября 2016 года



Артериальная гипертензия (АГ) — это совокупность состояний, которым сопутствует длительное повышение гидростатического давления в артериях большого круга кровообращения.

Артериальная гипертензия является самым распространенным заболеванием среди взрослого населения развитых стран мира. В России повышенный уровень артериального давления встречается среди 39,2% мужчин и 41,1%, женщин — то есть минимум у каждого третьего, а у 12–15% людей развивается стойкая артериальная гипертензия.

Гипертензия лежит в основе таких грозных заболеваний, как инфаркт миокарда и острое нарушение мозгового кровообращения (в России ежегодно регистрируется до 400 000 случаев инсульта), а также может вызывать стойкие поражения различных органов-мишеней, приводя к хроническим заболеваниям почек, глаз, сердца и головного мозга. Продолжительность жизни пациентов среднего возраста, страдающих артериальной гипертензией, не превышает 20–30 лет, а при высоком риске — 10 лет, поэтому для улучшения качества и продолжительности жизни необходимы ранняя диагностика и своевременно начатое лечение.

Различают вторичную (симптоматическую) и первичную (эссенциальную) артериальную гипертензию. Причинами симптоматической гипертензии могут являться различные эндокринные расстройства, заболевания почек, органические поражения центральной нервной системы (травмы, опухоли), реже — пороки развития сердца и сосудов, лекарственные и токсические поражения. И только после исключения всех вторичных гипертензий говорят о гипертонической болезни.

На данный момент выделяют **три основных этиологических фактора** риска развития эссенциальной АГ:

- ❖ **семейная полигенная предрасположенность:**
 - **генетические факторы (около 30%), ассоциированные с функционированием ренин-ангиотензиновой системы;**
 - врожденные нарушения липидного обмена у самого больного и у его родителей;
 - сахарный диабет у пациента и его родителей;
 - заболевания почек;

❖ **адаптационные факторы:**

- пол и возраст (у мужчин в возрасте 20–29 лет — 9,4% случаев, в 40–49 лет — 35% случаев, 60–69 лет — до 50%. У женщин гипертоническая болезнь развивается в 60% случаев в климактерический период);
- ожирение (риск развития гипертонии увеличивается в 5 раз. Более 85% больных с АГ имеют индекс массы тела >25);
- злоупотребление алкоголем;
- избыточное употребление поваренной соли;
- гиподинамия;
- курение;

❖ **внешние средовые факторы:**

- стресс, психическое перенапряжение.

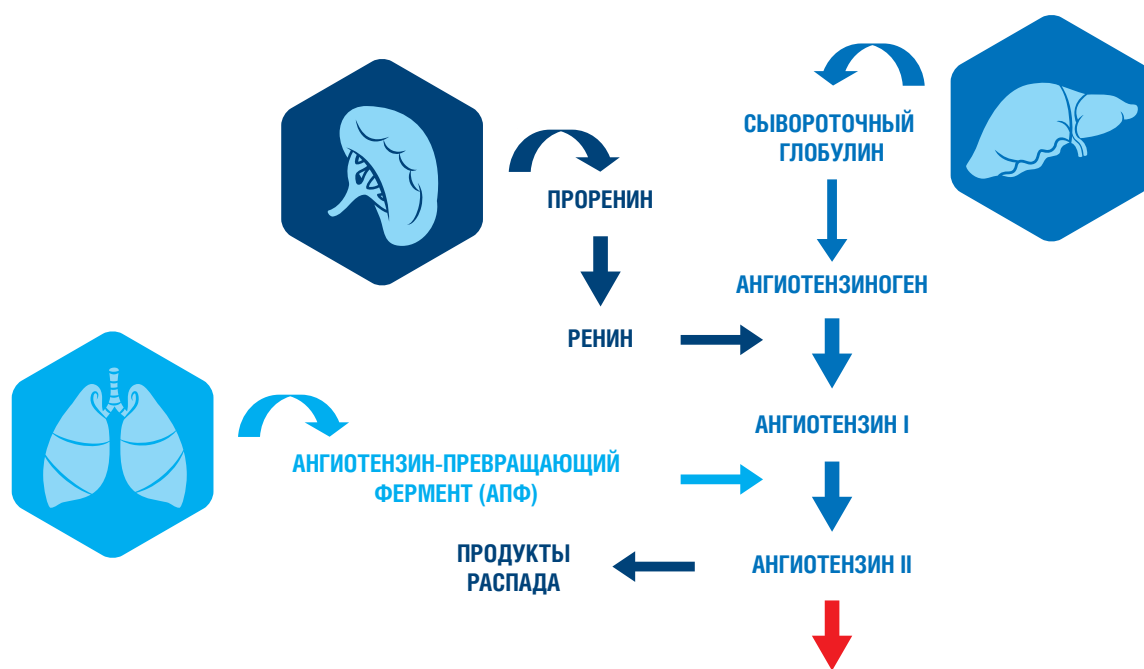
Установление этиологии эссенциальной АГ позволяет оценить суммарный риск развития патологического состояния, своевременно назначить профилактические и лечебные мероприятия, что в совокупности дает возможность существенно ограничить негативное влияние заболевания на качество жизни пациента.

Гипертоническая болезнь (эссенциальная гипертензия) — мультифакторное заболевание, в основе которого лежит генетический полигенный структурный дефект, обуславливающий высокую активность прессорных механизмов длительного действия.

При этом наибольшую актуальность приобретает выявление генетических полиморфизмов в генах ключевых факторов регуляции сердечно-сосудистой системы, в первую очередь, ассоциированных с функционированием **ренин-ангиотензиновой системы**.

Ренин-ангиотензиновая система (РАС) или ренин-ангиотензин-альдостероновая система (РААС) — система ферментов и гормонов, регулирующих артериальное давление, электролитный и водный баланс у млекопитающих.

Ренин-ангиотензин-альдостероновый каскад начинается с гликозилирования **проренина**, который переходит в активную форму — **ренин** (фермент пептидазу, секретируемый почками в кровеносное русло в ответ на стрессовую ситуацию). Ренин отщепляет от **ангиотензиногена** N-концевой сегмент для формирования биологически инертного **ангиотензина I**. Неактивный ангиотензин I гидролизуется **ангиотензин-конвертирующим ферментом** (АПФ), который отщепляет C-концевой дипептид, и таким образом формируется биологически активный **ангиотензин II**.



ПОВЫШЕНИЕ АРТЕРИАЛЬНОГО ДАВЛЕНИЯ, СТИМУЛЯЦИЯ СИНТЕЗА АЛЬДОСТЕРОНА, ВАЗОПРЕСИНА, КАТЕХОЛАМИНА, АКТ ПОДДЕРЖАНИЯ ВОДНО-СОЛЕВОГО ГОМЕОСТАЗА И ПРОЦЕССОВ ОБМЕНА Na⁺

На данный момент установлены наиболее прогностически неблагоприятные полиморфные аллели генов РААС, а также других факторов, отвечающих за внутриклеточный транспорт ионов, регуляцию синтеза альдостерона и тонуса гладкой мускулатуры.

Показания к генетическому анализу:

- ❖ артериальная гипертензия не менее чем у двух родственников первой и второй линии родства;
- ❖ семейный анамнез ранних сердечно-сосудистых заболеваний (инфаркт миокарда, ишемический инсульт в возрасте до 50 лет);
- ❖ развитие артериальной гипертензии в возрасте до 45 лет;
- ❖ повышение давления при отсутствии причин симптоматической гипертензии (заболевания почек, эндокринной системы, пороков сердца и сосудов);
- ❖ ишемическая болезнь сердца (ИБС);
- ❖ острый инфаркт миокарда;
- ❖ ишемический инсульт;
- ❖ диабетическая нефропатия;
- ❖ венозная тромбоэмболия;
- ❖ нарушения плацентарной функции;
- ❖ нарушения микроциркуляции и сосудистого тонуса;
- ❖ сахарный диабет;
- ❖ подбор лекарственных препаратов при гипертонии;
- ❖ при наличии дополнительных факторов риска:
 - пожилой возраст: мужчины старше 55 лет и женщины старше 65 лет;
 - курение;
 - избыточная масса тела, абдоминальное ожирение: объем талии >102 см для мужчин и >88 см для женщин;
 - низкая физическая активность, гиподинамия;
 - психоэмоциональные стрессовые ситуации;
 - избыточное потребление поваренной соли;
 - злоупотребление алкоголем;
 - уровень общего холестерина в сыворотке крови более 6,5 ммоль/л (250 мг/дл).

Технология анализа генетических полиморфизмов (single nucleotide polymorphisms — SNPs)

В случае возникновения замены в нуклеотидной последовательности ДНК возможно обнаружение трех вариантов генотипа: *гомозиготы с исходной последовательностью нуклеотидов, гетерозиготы и гомозиготы с заменой в последовательности нуклеотидов.*

Технология **ПЦР с анализом кривых плавления** дает возможность идентифицировать фрагменты ДНК путем детекции изменений в уровне флуоресценции комплекса *фрагмент–проба* (меченный флуорофором олигонуклеотидный зонд) на этапе его денатурации и последующего построения графика кривой плавления.

Технология включает следующие этапы:

- ❖ амплификация искомой последовательности ДНК;
- ❖ гибридизация ампликонов с олигонуклеотидами (*пробами*), меченными флуорофорами;
- ❖ образование *комплементарных* и *частично комплементарных* дуплексов;
- ❖ плавление (денатурация) дуплексов;
- ❖ детекция флуоресценции с последующим построением и анализом кривых плавления.

Для определения нуклеотидной последовательности, образовавшейся в процессе амплификации, используют *метод примающихся проб (kissing probes или резонансный перенос энергии).*

В его основе лежит использование двух типов олигонуклеотидов (проб), гибридизующихся на матрицу при низкой температуре в непосредственной близости друг от друга. Один из олигонуклеотидов метят флуоресцентным донором, другой — акцептором (гасителем). Идентификация нуклеотидной последовательности образца

осуществляется в процессе *плавления дуплексов* (результат гибридизации фрагментов ДНК и олигонуклеотидных зондов), которое происходит при последовательном увеличении температуры реакционной смеси.

Преимуществом данного подхода является *использование специфических флуорофоров*, снижающих риск детектирования неспецифических продуктов амплификации, как при использовании интеркалирующих красителей.

Компания «ДНК-Технология» предлагает уникальную технологию выявления и идентификации SNP методом ПЦР с анализом кривых плавления.

Преимущества данной технологии являются:

- ❖ **Использование Taq-полимеразы, блокированной специфическими антителами**, на этапе амплификации искомого участка ДНК с праймерами, общими для обоих вариантов последовательности:
 - реализация «горячего старта» без применения парафина;
 - предотвращение неспецифического отжига праймеров;
 - повышение чувствительности комплектов реагентов.
- ❖ Для повышения надежности типирования компания «ДНК-Технология» использует **модификацию метода примыкающих проб**:
 - сиквенс-специфичные типизирующие олигонуклеотиды;
 - одновременная гибридизация с двумя альтернативными типизирующими зондами, мечеными различными флуорофорами, что позволяет определять оба варианта искомой последовательности в одной пробирке, в отличие от систем с интеркалирующими красителями, где для определения одного SNP необходимо использовать 2 пробирки для разделения аллельных вариантов.
- ❖ **Автоматическое генотипирование и интерпретация результатов в режиме реального времени** с использованием специализированного программного обеспечения.
- ❖ **Возможность визуальной интерпретации результатов** за счет определения разницы температур плавления не менее 4–5 °С для аллельных вариантов одного гена.

Компания «ДНК-Технология» разработала набор реагентов для определения генетических полиморфизмов, ассоциированных с риском развития артериальной гипертензии, методом ПЦР в режиме реального времени «КардиоГенетика Гипертония».

Технические характеристики и состав набора реагентов

Количество тестов в наборе	48 тестов
Формат реагентов	Нераскапанный
Taq-АТ-полимераза	1 пробирка (216 мкл)
ПЦР-буфер	1 флакон (4,32 мл)
Масло минеральное	1 флакон (8,64 мл)
Определяемые полиморфизмы	1 пробирка ADD1: 1378 G>T — 960 мкл 1 пробирка AGT: 704 T>C — 960 мкл 1 пробирка AGT: 521 C>T — 960 мкл 1 пробирка AGTR1: 1166 A>C — 960 мкл 1 пробирка AGTR2: 1675 G>A — 960 мкл 1 пробирка CYP11B2: -344 C>T — 960 мкл 1 пробирка GNB3: 825 C>T — 960 мкл 1 пробирка NOS3: -786 T>C — 960 мкл 1 пробирка NOS3: 894 G>T — 960 мкл
Материал для анализа	Периферическая кровь
Срок годности	6 месяцев
Температура хранения	+2... +8 °С -20 °С (для Taq-АТ-полимеразы)

Технология:

- ПЦР-плавление;
- использование других технологических платформ не допускается.

Реагенты для выделения ДНК:

- «ПРОБА-РАПИД-ГЕНЕТИКА»;
- «ПРОБА-ГС-ГЕНЕТИКА».

Минимальное количество ДНК для анализа:

1,0 нг на амплификационную пробирку.

Для проведения анализа необходимы следующие расходные материалы и оборудование:

- микропробирки (или микропробирки в стрипах) объемом 0,2 мл для ПЦР-анализа, адаптированные для работы с термоциклером в режиме реального времени;
- штатив и насадка на микроцентрифугу (вортекс) для стрипованного пластика.

Преимущества использования набора реагентов для определения генетических полиморфизмов, ассоциированных с риском развития артериальной гипертензии, методом ПЦР в режиме реального времени:

- технологичность (стандартные методики ПЦР с детекцией результатов в режиме реального времени);
- высокая скорость (для определения генотипа пациента требуется не более суток);
- автоматическая выдача результатов (для приборов серии «ДТ»);
- низкая стоимость анализа;
- высокая чувствительность (технология позволяет достоверно отличать аллельные состояния гена друг от друга);
- одновременная детекция — в одной пробирке определяются два аллельных варианта гена;
- внутренний контроль (ВК) — позволяет оценить количество ДНК в амплификационной пробирке и исключить ошибки генотипирования.

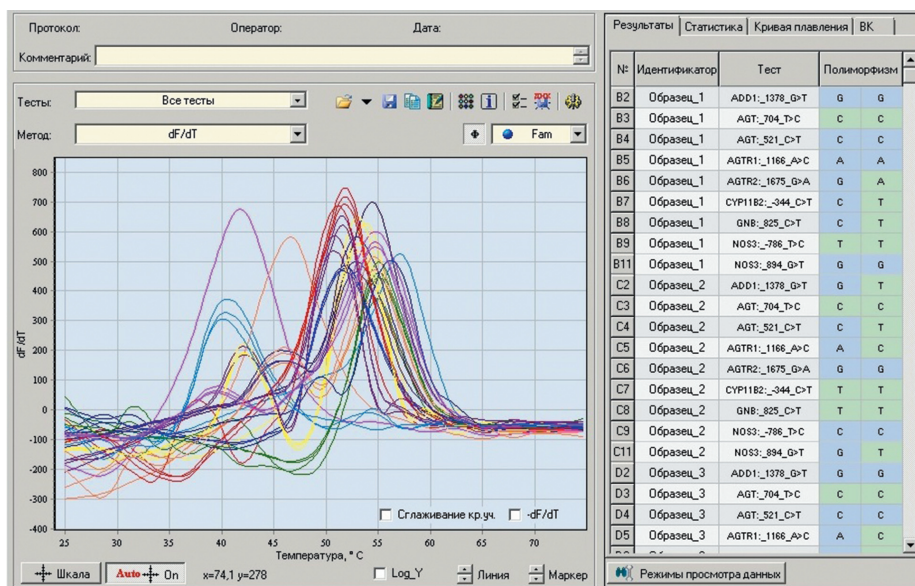
Оборудование, необходимое для проведения анализа

Набор реагентов предназначен для использования в лабораториях, оснащенных **детектирующими амплификаторами для ПЦР с детекцией результатов в режиме реального времени (приборы серии «ДТ» производства ООО «НПО ДНК-Технология»): «ДТлайт», «ДТпрайм» и «ДТ-96» (рис. 1).**

Приборы **серии «ДТ»** оснащены специально разработанным русскоязычным программным обеспечением, поддерживающим **автоматическую** обработку данных и выдачу результатов исследования в удобной для интерпретации форме. Уникальные технические характеристики приборов позволяют сократить время амплификации до 1 часа 20 минут, а общее время проведения анализа — до 2 часов 30 минут. Это значительно экономит время исследования и обеспечивает высокую пропускную способность лаборатории.



Рис. 1. Приборы производства компании «ДНК-Технология»



Кроме того, программа позволяет выдавать результаты в **удобной и наглядной форме** для анализа полученных данных врачами-клиницистами.

Определение генетического полиморфизма

Дата
 Номер пробирки
 Ф.И.О. пациента
 Пол
 Возраст
 Организация
 Врач
 Примечание

Логотип

Информация о лаборатории

Идентификатор образца: Образец_1

№	Наименование исследования	Результаты	
		Генотип	
1	ADD1:_1378_G>T	G	G
2	AGT:_704_T>C	C	C
3	AGT:_521_C>T	C	C
4	AGTR1:_1166_A>C	A	A
5	AGTR2:_1675_G>A	G	A
6	CYP11B2:_-344_C>T	C	T
7	GNB3:_825_C>T	C	T
8	NOS3:_-786_T>C	T	T
9	NOS:_894_G>T	G	G

Исследование выполнил

Дата:
Подпись:

Рис. 2. Результаты анализа в формате Rt (приборы серии ДТ) с использованием набора реагентов для определения генетических полиморфизмов, ассоциированных с риском развития артериальной гипертензии, «КардиоГенетика Гипертония»:
А — анализ оптических измерений (канал Fam)
Б — бланк выдачи результатов

Дополнительные исследования:

- измерение АД на обеих руках, ногах (у лиц моложе 45 лет);
- общий анализ крови;
- общий анализ мочи (неоднократно);
- биохимическое исследование крови;
- ЭКГ;
- консультация офтальмолога (включая офтальмоскопию глазного дна);
- эхокардиография;
- консультация невропатолога и других специалистов — по показаниям.

Тактика ведения в зависимости от исходного уровня АД:

- АД не превышает 130 и 85 мм рт. ст. — обследование у специалистов каждые 2 года.
- Диапазон АД 130–139 и/или 85–89 мм рт. ст. — ежегодный контроль.
- Диапазон АД: 140–159 мм рт. ст. и/или 90–99 мм рт. ст. — необходимость подтверждения наличия гипертензии в течение 2 месяцев, с одной стороны, и коррекция образа жизни — с другой.
- Диапазон АД 160–179 и/или 100–109 мм рт. ст. — требуется верификация артериальной гипертензии и начала лечения в срок до 1 месяца.
- АД 180 и 110 мм рт. ст. и выше — безусловное наличие артериальной гипертензии и необходимость проведения терапии.

Мероприятия по изменению образа жизни:

- отказ от курения;
- нормализация массы тела;
- увеличение физических нагрузок;
- снижение потребления поваренной соли до 5 г/сут.;
- увеличение потребления растительной пищи, уменьшение потребления животных жиров, увеличение в рационе калия, кальция, содержащихся в овощах, фруктах, зерновых, и магния, содержащегося в молочных продуктах;
- снижение потребления алкогольных напитков.

Генетические полиморфизмы, ассоциированные с риском развития артериальной гипертензии

Ген	Функция гена	Полиморфизм	Идентификатор*	Возможные генотипы	Возможные риски	Возможные рекомендации
ADD1 — α-аддуктин	Белок цитоскелета, участвует в транспорте ионов через клеточную мембрану	1378 G>T (Gly460Trp)	rs4961	G/G	Без особенностей	<ul style="list-style-type: none"> Носители аллельных вариантов GT и TT вызывают положительную динамику при снижении суточного потребления поваренной соли до 2–5 г. Более высокая эффективность применения тиазидных диуретиков в составе основной терапии у пациентов — гетерозигот GT по сравнению с пациентами — гомозиготами GG. Не рекомендуется назначение блокаторов кальциевых каналов в составе антигипертензивной терапии.
				G/T	<ul style="list-style-type: none"> Ассоциирован с высокой чувствительностью к изменениям натриевого баланса, связь с солезависимой формой артериальной гипертензии. [4] 	
				T/T		
AGT — ангиотензиноген	Предшественник ангиотензина II, оказывающего сильное сосудосуживающее действие и повышающего общее периферическое сопротивление сосудов, что вызывает быстрое повышение артериального давления	704 T>C (Met235Thr)	rs699	T/T	Без особенностей	<ul style="list-style-type: none"> Диапазон АД не превышает 130 и 85 мм рт. ст.: ежегодный контроль уровня ренина (ангиотензина I) в крови. Диапазон АД — 130–139 и/или 85–89 мм рт. ст.: контроль уровня ренина (ангиотензина I) в крови 1 раз в 6 месяцев. При повышении уровня ангиотензина I выше 88 пг/мл и повышении уровня ренина в плазме выше 4,3 нг/мл в 1 час: рассмотрение вопроса о назначении терапии ингибиторами ангиотензин-превращающего фермента. Для лечения мягкой и умеренной артериальной гипертензии может быть рекомендовано назначение ингибиторов ренина, после первого приема которых, как правило, отсутствует гипотензивная реакция (эффект первой дозы) и не наблюдается синдрома «рикошета» после отмены. Женщинам-носителям: мониторинг артериального давления при беременности. У носителей T-аллеля в сочетании с полиморфизмами в генах AGTR1 и CYP11B2 возможна устойчивость к стандартной антигипертензивной терапии.
				T/C	<ul style="list-style-type: none"> Повышение концентрации ангиотензиногена на 5%, которое ведет к увеличению содержания ангиотензина II и развитию артериальной гипертензии. У гомозигот CC — раннее начало гипертонической болезни сердца. У женщин — риски преэклампсии и гипертонии при беременности. Гиперпродукция провоспалительных цитокинов (например, ИЛ-6) при атеросклерозе, сахарном диабете II типа или инфекционных заболеваниях провоцирует существенное увеличение уровня AGT в почках. Это приводит к накоплению ангиотензина II и, как следствие, реабсорбции соли в нефронах — наблюдается устойчивое повышение артериального давления и прогрессирующая травма тканей мочевыделительной системы. Системное повышение уровня AGT — один из факторов рефрактерной АГ. [7, 11, 13, 17] 	
				C/C		

Ген	Функция гена	Полиморфизм	Идентификатор*	Возможные геноотипы	Возможные риски	Возможные рекомендации
AGTR1 – рецептор 1-го типа для ангиотензина II	Рецептор типа I ангиотензина II обуславливает основные кардиоваскулярные эффекты ангиотензина II: вазоконстрикция, стимуляция синтеза и секреции альдостерона, реабсорбция натрия в почечных канальцах и т.д.	521 C>T (Thr174Met)	rs4762	C/C C/T T/T	<p><i>Без особенностей</i></p> <ul style="list-style-type: none"> Повышение концентрации ангиотензина более чем 10%, которое ведет к увеличению содержания ангиотензина II и развитию артериальной гипертензии. У носителей T-аллеля в гене ангиотензиногена в сочетании с полиморфизмами в генах AGTR1 и CYP11B2 возможна устойчивость к стандартной антигипертензивной терапии. 	<ul style="list-style-type: none"> При CC генотипе пациентам рекомендуется следующая тактика ведения в зависимости от исходного уровня АД: <ul style="list-style-type: none"> – АД не превышает 130 и 85 мм рт. ст. — ежегодное обследование у специалистов; – диапазон АД: 130–139 и/или 85–89 мм рт. ст. — обследование 1 раз в 6 месяцев (с обязательным проведением эхокардиографии, ЭКГ и офтальмоскопией глазного дна); – диапазон АД: 140–159 мм рт. ст. и/или 90–99 мм рт. ст. – мониторинг в течение 2 месяцев для подтверждения или исключения артериальной гипертензии и коррекция образа жизни; – диапазон АД: 160–179 и/или 100–109 мм рт. ст. также требуют верификации артериальной гипертензии и начала лечения в срок до 1 месяца; – АД 180 и 110 мм рт. ст. и выше — безусловное наличие артериальной гипертензии, необходимость проведения терапии (в зависимости от клинической ситуации — немедленно или в течение недели).
		1166 A>C	rs5186	A/A A/C C/C	<p><i>Без особенностей</i></p> <ul style="list-style-type: none"> Вероятность развития эссенциальной гипертензии у носителей аллелей C в 7 раз выше, чем у людей без C-аллелей. Повышается в основном диастолическое давление. Гиперэкспрессия гена и увеличение плотности рецепторов к ангиотензину II — повышается в основном диастолическое давление. Гипертрофия левого желудочка. Является фактором риска гипертрофической кардиомиопатии вне зависимости от уровня ангиотензина II. У носителей AC-аллеля в сочетании с полиморфизмами в генах CYP11B2 и AGT возможна устойчивость к стандартной антигипертензивной терапии и снижение ответа на терапию статинами. [3, 19] 	

Ген	Функция гена	Полиморфизм	Идентификатор*	Возможные генотипы	Возможные риски	Возможные рекомендации
						<ul style="list-style-type: none"> • При SA или AA генотипах риск развития артериальной гипертензии повышен незначительно, таким пациентам рекомендуется тактика в соответствии с рекомендациями ESH/ESC (пациентам с низким сердечно-сосудистым риском и мягкой степенью повышения артериального давления рекомендовано контрольное обследование не реже 2 раз в год, тогда как пациентам с более высоким уровнем начального артериального давления или высоким или очень высоким сердечно-сосудистым риском желательнее проходить обследование чаще). • Наличие C-аллеля является фактором риска гипертрофической кардиомиопатии вне зависимости от уровня ангиотензина II, поэтому таким пациентам необходимо выполнение эхокардиографии для оценки состояния миокарда. • У носителей C-аллеля возможно снижение ответа на терапию статинами, при подборе терапии необходимо контроль уровня холестерина каждые 2–4 недели. • У носителей 1166A-аллеля в гене рецептора 1-го типа для ангиотензина II в сочетании с полиморфизмами в генах CYP11B2 и AGT возможна устойчивость к стандартной антигипертензивной терапии.

Ген	Функция гена	Полиморфизм	Идентификатор*	Возможные генотипы	Возможные риски	Возможные рекомендации
AGTR2 — рецептор 2-го типа для ангиотензина II	Ген рецептора II типа к ангиотензину II участвует в регуляции продукции NO. Ангиотензин II является основным регулятором синтеза альдостерона	1675 G>A	rs1403543	G/G G/A A/A	<p><i>Без особенностей</i></p> <ul style="list-style-type: none"> У носителей низкофункциональных вариантов GA и AA наблюдается снижение количества рецепторов 2-го типа и частичная потеря ими функции (участие в продукции NO, дилатация сосудов), что и способствует увеличению риска развития артериальной гипертензии. Повышенная чувствительность рецептора к ангиотензину II, связь с солезависимой формой гипертензии. Ассоциация с хронической сердечной недостаточностью и более высоким риском эссенциальной гипертензии. Необходимость использования более высоких дозировок ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ). У женщин — гомозигот AA отмечается высокий риск осложненного прееклампсии. [1, 2, 3, 9] 	У носителей A-аллеля назначение низкосолевой диеты (до 2–5 грамм в сутки) дает положительную динамику в направлении стабилизации АД.

Ген	Функция гена	Полиморфизм	Идентификатор*	Возможные генотипы	Возможные риски	Возможные рекомендации
CYP11B2 — цитохром 11b2 — альдостерон-синтаза	Митохондриальный фермент человека, принадлежит к суперсемейству цитохрома P450 и регулирует синтез гормона альдостерона (АЛ)	-344 C>T	rs1799998	C/C	<p>Без особенностей</p> <ul style="list-style-type: none"> Повышение экспрессии гена и увеличение базальной продукции альдостерона (регуляции водно-солевого обмена, увеличении объема циркулирующей крови, повышении артериального давления). Аллельные варианты СТ и ТТ ассоциированы с кардиоваскулярной и эндокринной патологиями: <ul style="list-style-type: none"> высокий риск АГ, в том числе рефрактерной; гипертрофия левого желудочка; нарушение структурного и электрического ремоделирования левого предсердия — высокий риск фибрилляции предсердий; высокий риск риска постинфарктного кардиосклероза. Влияние на глюкозный гомеостаз организма — нарушение толерантности к глюкозе. Дополнительные факторы риска, влияющие на повышение уровня альдостерона (АЛ): <ul style="list-style-type: none"> высокосолевая диета; мочегонные; слабительные; калий; физическая нагрузка, стресс. <p>[5, 6, 10, 12, 15, 16]</p>	<ul style="list-style-type: none"> Носители Т-аллеля: назначение низкосолевой диеты, сокращение потребления поваренной соли до 2–5 грамм в сутки. Коррекция уровня АЛ: блокаторы АТ1-рецепторов, ингибиторы ренина, длительный прием гепарина, β-блокаторов, кортикостероидов. Носителям генотипов СТ и ТТ рекомендована следующая тактика обследования: <ul style="list-style-type: none"> АД не превышает 130 и 85 мм рт. ст. — ежегодный контроль уровня альдостерона в крови; диапазон АД: 130–139 и/или 85–89 мм рт. ст. — контроль уровня альдостерона в крови 1 раз в 6 месяцев; при повышении уровня альдостерона выше 400 пмоль/л (15 нг/дл) — возможна терапия малыми дозами блокаторов альдостерона (курсами по 4–8 недель). У носителей Т-аллеля в гене альдостерон-синтазы в сочетании с полиморфизмами в генах AGTR1 и AGT возможна устойчивость к стандартной антигипертензивной терапии. В таких случаях, а также при верифицированной артериальной гипертензии и повышенной секреции альдостерона рекомендуется добавление к основной терапии блокаторов альдостерона в сочетании с салуретиками тиазидного ряда.
				T/T		

Ген	Функция гена	Полиморфизм	Идентификатор*	Возможные генотипы	Возможные риски	Возможные рекомендации
GNB3 — бета 3 субъединица G-белка — гуанин-связывающий белок	Гуанинсвязывающий протеин 3, белок бета-3 или G-белок, β -субъединица. Играет важную роль в передаче сигналов внутрь клетки	825 C>T	rs5443	C/C	<i>Без особенностей</i>	<ul style="list-style-type: none"> • Гомозиготы 825TT — хороший ответ на терапию диуретиками. • Носители 825T-аллеля — хороший ответ на терапию нитроглицерином. • Носители 825T-аллеля — назначение статинов при наличии гиперлипидемии, статины при данном генотипе снижают риск развития инфаркта миокарда.
				C/T	<ul style="list-style-type: none"> • Повышенная пролиферативная активность и вазоконстрикция. • Увеличение активности Na-H⁺-обмена. • Полиморфные варианты T ассоциированы с пониженной перфузией крови через сердце и кожные покровы, ожирением и резистентностью к инсулину. • Высокий риск сердечно-сосудистых осложнений. • Артериальная гипертензия. • Гипертрофия левого желудочка, мерцательная аритмия. • Ишемическая болезнь сердца (инфаркт миокарда). [14] 	
NOS3 — синтаза окиси азота	Синтаза оксида азота эндотелиальных клеток участвует в синтезе оксида азота (NO) эндотелием и, следовательно, в регуляции сосудистого тонуса, кровотока и артериального давления	-786 T>C	rs2070744	T/T	<i>Без особенностей</i>	<ul style="list-style-type: none"> • Гомозиготы CC и гетерозиготы CT: выраженный профилактический эффект низкосолевой диеты, можно рекомендовать снижение соли в рационе до 1–3 грамм в сутки. • Гомозиготы CC: <ul style="list-style-type: none"> – назначение статинов при наличии гиперлипидемии. Оказывают выраженный противовоспалительный эффект; – возможна устойчивость к стандартной антигипертензивной терапии.
				T/C	<ul style="list-style-type: none"> • Снижение активности гена NOS3 приводит к снижению синтеза и высвобождения оксида азота, дисфункции эндотелия. Это может служить основой для развития ИБС и острого коронарного синдрома. • При избыточном потреблении соли — риск развития гипертензии увеличивается — более чем в 6 раз, в то время как при бессолевой диете уровень артериального давления у носителей аллельного варианта CC остается стабильным. [18] 	
				C/C	<i>Без особенностей</i>	
				G/G	<i>Без особенностей</i>	
		894 G>T (Glu298Asp)	rs1799983	G/T	Риск артериальной гипертензии при увеличении плазменного пула общего холестерина плазмы крови выше 209 мг/дл. У женщин — риск преэклампсии. [8, 20]	
				T/T		

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Фетисова И. Н. и др. Генетические факторы развития преэклампсии // Вестник Ивановской медицинской академии. — 2015. — Т. 20. — № 3. — С. 13–16.
2. Хохлов А. Л. и др. Особенности клинического значения полиморфных вариантов генов ENOSи AGTR2 у пациентов с ИБС // Архив внутренней медицины. — 2016. — Т. 29. — № 3. — С. 53–58.
3. Chung W. K., et al. Polymorphism in the Angiotensin II Type 1 Receptor (AGTR1) is Associated with Age at Diagnosis in Pulmonary Arterial Hypertension // J Heart Lung Transplant. — 2009. — Vol. 28. — № 4. — P. 373–379.
4. Doaei S., Gholamalizadeh M. The association of genetic variations with sensitivity of blood pressure to dietary salt: A narrative literature review // ARYA Atheroscler. — 2014. — Vol. 10. — № 3. — P. 169–174.
5. Fu X., et al. Relationship between CYP11B2-344T>C polymorphism and atrial fibrillation: A meta-analysis // J. Renin Angiotensin Aldosterone Syst. — 2015. — Vol. 16. — № 1. — P. 185–188.
6. Garg R. Aldosterone and the Mineralocorticoid Receptor: Risk Factors for Cardiometabolic Disorders // Curr. Hypertens. Rep. — 2015. — Vol. 17. — № 7. — P. 52.
7. Hong Lu, et al. Structure and functions of angiotensinogen // Hypertension Research. — 2016. — Vol. 39. — P. 492–500.
8. Kingah PL., et al. Association of NOS3 Glu298Asp SNP with hypertension and possible effect modification of dietary fat intake in the ARIC study // Hypertens Res. — 2010. — Vol. 33. — № 2. — P. 165–169.
9. Li Y., et al. Angiotensin II type-2 receptor-specific effects on the cardiovascular system // Cardiovasc Diagn Ther. — 2012. — Vol. 2. — № 1. — P. 56–62.
10. Nejatizadeh A., et al. CYP11B2 gene haplotypes independently and in concurrence with aldosterone and aldosterone to renin ratio increase the risk of hypertension // Clin. Biochem. — 2010. — Vol. 43 (1–2). — P. 136–141.
11. Ortlepp J. R., et al. Relation between the angiotensinogen (AGT) M235T gene polymorphism and blood pressure in a large, homogeneous study population // Journal of Human Hypertension. — 2003. — Vol. 17. — P. 555–559.
12. Ruhs S., et al. 30 years of the mineralocorticoid receptor: Nongenomic effects via the mineralocorticoid receptor // J. Endocrinol. — 2017. — № 234 (1). — P. 107–124.
13. Satou R., Shao W., Navar L. G. Role of stimulated intrarenal angiotensinogen in hypertension // Ther Adv Cardiovasc Dis. — 2015. — Vol. 9. — № 4. — P. 181–190.
14. Semplicini A., et al. G-Protein β 3-Subunit Gene C825T Polymorphism and Cardiovascular Risk: An Updated Review // High Blood Press Cardiovasc Prev. — 2015. — Vol. 22. — № 3. — P. 225–232.
15. Sun X., et al. Relationship between -344T/C polymorphism in the aldosterone synthase gene and atrial fibrillation in patients with essential hypertension // J. Renin Angiotensin Aldosterone Syst. — 2011. — Vol. 12 (4). — P. 557–563.
16. Whaley-Connell A., et al. Aldosterone: role in the cardiometabolic syndrome and resistant hypertension // Prog. Cardiovasc. Dis. — 2010. — Vol. 52. — P. 401–409.
17. Williams B. Drug discovery in renin–angiotensin system intervention: past and future // Ther Adv Cardiovasc Dis. — 2016. — Vol. 10, № 3. — P. 118–125.
18. Xie X., et al. Endothelial nitric oxide synthase gene single nucleotide polymorphisms and the risk of hypertension: A meta-analysis involving 63,258 subjects // Clin Exp Hypertens. — 2017. — Vol. 39, № 2. — P. 175–182.
19. Yu J. Y., Pearl P. L. Metabolic Causes of Epileptic Encephalopathy // Epilepsy Res Treat. — 2013. — № 2013: 124934.
20. Zhang X., et al. Pharmacogenetic association of NOS3 variants with cardiovascular disease in patients with hypertension: the GenHAT study // PLoS One. — 2012.



Контакты офиса:

ООО «ДНК-Технология» Адрес: Москва, Варшавское шоссе, д. 125 Ж, корп. 6
Тел./факс: +7 (495) 640-17-71 www.dna-technology.ru, mail@dna-technology.ru

Телефон горячей линии:

8 800 200-75-16 (звонок по России бесплатный)