

**МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ
УЗБЕКИСТАН
АССОЦИАЦИЯ ТЕРАПЕВТОВ УЗБЕКИСТАНА
АО «РЕСПУБЛИКАНСКИЙ СПЕЦИАЛИЗИРОВАННЫЙ
НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ МЕДИЦИНСКИЙ ЦЕНТР ТЕРАПИИ
И МЕДИЦИНСКОЙ РЕАБИЛИТАЦИИ»**

«СОГЛАСОВАНО»

**Начальник Отдела по координации
научных исследований
Набиев Т.А.**

«У Т В Е Р Ж Д А Ю»

**Начальник Главного Управления
науки и учебных заведений
Исмаилов У.С.**

« ____ » _____ 2016 г.

« ____ » _____ 2016 г.

**Сердечно-сосудистые заболевания с позиций
генетических исследований
(функциональное и клиническое значение полиморфизмов генов)
(методическое пособие)**

Ташкент – 2016 год

СОСТАВИТЕЛИ:

1. АЛЯВИ А.Л. – д.м.н., профессор директор АО «РСНПМЦТ и МР»
2. САБИРЖАНОВА З.Т. – к.м.н., доцент кафедры факультетских и госпитальных внутренних болезней ТашПМИ
3. ТУРДИКУЛОВА Ш.У. – д.б.н., центр высоких технологий АН РУз
4. ТУЛЯГАНОВА Д.К. - к.м.н., старший научный сотрудник АО «РСНПМЦТ и МР»
5. РАДЖАБОВА Д.И. - младший научный сотрудник АО «РСНПМЦТ и МР»
6. ТОШЕВ Б.Б. - младший научный сотрудник АО «РСНПМЦТ и МР»

Рецензенты:

1. Мухамедов Р.С. – заведующий лаборатории геномики ИБОХ АН РУз, профессор
2. Абдуллаев А.Х. – Главный научный сотрудник АО «РСНПМЦТ и МР», д.м.н.

Методическое пособие рассмотрено и утверждено на проблемной комиссии от «25» октября 2016 г., протокол № 1 и на Ученом совете АО «РСНПМЦТ и МР от «31» октября 2016 г. протокол № 10

Директор по научной работе, д.м.н., профессор _____ Камилова У.К.

Учёный секретарь, к.м.н., с.н.с. _____ Расулова З.Д.

Методическое пособие предназначено для терапевтов, кардиологов, врачей общей практики, магистров и клинических ординаторов по специальностям «терапия» и «кардиология»

По данным ВОЗ, сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) являются прямой причиной, по крайней мере, одной трети всех смертей на земном шаре. Основные типы сердечно-сосудистых заболеваний включают цереброваскулярные заболевания, атеросклероз, ишемическую болезнь сердца (ИБС), гипертонию, тромбозы, врождённые пороки сердца и ревматические заболевания сердца. Процессы атеросклероза, тромбоза и гипертонии являются наиболее распространёнными патологиеми сердечно-сосудистой системы, а инсульт и ишемическая болезнь сердца наиболее частыми ССЗ, приводящими к смертельному исходу. За исключением достаточно редко встречающихся моногенных заболеваний, этиология заболеваний сердечно-сосудистой системы, в общем случае, чрезвычайно сложна. С эпидемиологической точки зрения, этиология заболевания включает комплексное взаимодействие между многочисленными факторами окружающей среды (климатом, диетой, физической активностью, микробиологическими, психологическими и другими факторами) и генетическими факторами [3]. Согласно ВОЗ, установлено свыше 300 факторов риска, связанных с ИБС и инсультом. Факторы риска, установленные ВОЗ как «главные», должны удовлетворять трём критериям:

- иметь высокую частоту встречаемости в различных популяциях;
- оказывать значимое и независимое влияние на этиологию / протекание заболевания;
- должны иметься непосредственные подтверждения того, что изменение данных факторов (или, по крайней мере, их учёт) при лечении / профилактике приводит к уменьшению риска заболевания.

В настоящее время следующие четыре категории сердечно-сосудистых факторов риска значимы во всех популяциях [3]:

- а) основные модифицируемые факторы риска (высокое артериальное давление, измененный липидный профиль, курение, гиподинамия, ожирение, нездоровая диета);
- б) другие модифицируемые факторы риска (социально-экономический статус, психические расстройства, эмоциональное напряжение, алкоголь, определённые медикаменты);
- в) немодифицируемые факторы риска (возраст, национальность, наследственность, пол);
- г) «новые» факторы риска (гипергомоцистеинемия, воспаление, нарушения свертывания крови).

Генетические факторы принадлежат к основным немодифицируемым факторам риска. Им уделяется всё больше и больше внимания в клинических исследованиях сосудистых заболеваний.

Современное направление медицины - генетическая кардиология – использует технологии молекулярной генетики для исследования этиологии, патогенеза и механизмов клинического полиморфизма сердечно-сосудистых заболеваний человека [8,21].

Полиморфными принято называть гены, которые представлены в популяции несколькими разновидностями - аллелями, что обуславливает разнообразие признаков внутри вида.

Генетический полиморфизм (*genetic polymorphism*, греч. *genetikos* — относящийся к рождению, происхождению; греч. *polys* — многий и *morphe* — вид, форма, образ) - разнообразие частот аллелей гомозигот. Различия между аллелями одного и того же гена, как правило, заключаются в незначительных вариациях его «генетического» кода. Большую долю в генетический полиморфизм вносят замены одного нуклеотида на другой и изменения числа повторяющихся фрагментов ДНК, которые осуществляются во всех структурных элементах генома: экзонах, интронах, регуляторных участках и т. д. Масштабы генетического полиморфизма у человека таковы, что между последовательностями ДНК двух людей, если только они не однойцевые близнецы, существуют миллионы различий. Эти различия подразделяют на четыре основные категории:

- а) фенотипически не выраженные (напр., полиморфные участки ДНК, используемые для идентификации личности молекулярно-генетическими методами);
- б) вызывающие фенотипические различия (напр., в цвете волос или росте), но не предрасположенность к заболеванию;
- в) играющие основную роль в развитии заболевания (например, при моногенных болезнях).
- г) играющие некоторую роль в патогенезе заболевания (например, при полигенных болезнях).

Известно, что ССЗ являются полигенными заболеваниями, в основе которых лежит сложный патогенез, определяющий формирование фенотипа, основанного на взаимодействии генетических факторов с модифицируемыми факторами внешней среды. Понимание роли генетических факторов в развитии и прогрессировании ССЗ позволяет по новому взглянуть на вопросы этиологии и патогенеза этих заболеваний. Наконец, генетические исследования, доступные в настоящее время для кардиологической практики, позволяют объективно оценить перспективы и

эффективность лечения, тем самым открывая новые возможности фармакогенетики и фармакогеномики, способных обеспечить улучшение качества жизни и выживаемость больных.

ИБС относят к многофакторным заболеваниям, развитие которых является результатом комплексного взаимодействия наследственной предрасположенности и факторов внешней среды. Так как наследственность является самостоятельным фактором риска заболевания, необходимость включения генетических маркеров в расчеты по прогнозированию риска развития ИБС в настоящее время становится очевидной. Генетические ассоциативные исследования и анализ генов кандидатов выявили ряд полиморфных вариантов генов, предрасполагающих к развитию ИБС. Результаты этих исследований противоречивы, и отсутствует консенсус по их применению. Кроме того, существуют расовые и этнические различия полиморфизма генов, что объясняет актуальность исследования в узбекской популяции. Анализ ассоциации гена с заболеванием и последующая оценка индивидуального генетического риска имеют важное значение для разработки дифференцированного подхода к профилактике и лечению заболеваний, в частности ИБС и ее осложнения – ХСН, в зависимости от наследственной предрасположенности конкретного пациента. Разработка стратегии ранней доклинической диагностики на сегодняшний момент является одним из наиболее актуальных прогрессивных подходов, определяющим перспективы и возможности прогнозирования и проведения превентивной терапии с использованием генетических предикторов.

Однако, молекулярно-генетические механизмы, лежащие в основе ремоделирования ишемизированного миокарда и развития ХСН, до конца не ясны, что затрудняет внедрение персонализированных технологий лечения больных с данной патологией, воздействующих на молекулярные мишени развития заболевания у конкретного пациента. Кроме того, на сегодняшний день имеет место ограниченность идентификации молекулярных маркеров предрасположенности к развитию ХСН, что затрудняет определение факторов риска прогрессирования патологии и предотвращение развития неблагоприятных кардиологических событий путем ранней, донозологической диагностики, создающих основу предиктивной медицины [1,9].

Вместе с тем, сведений о механизмах генетического контроля предрасположенности к сердечно-сосудистой патологии явно недостаточно. Имеющиеся данные клинико-генетических исследований о полиморфизмах кандидатных генов, ответственных за развитие такой мультифакториальной патологии

как ИБС, ишемической дисфункции миокарда, ишемического ремоделирования сердца и развитие коронарной и сердечной недостаточности, противоречивы. Не изучена прогностическая ценность установленных полиморфных маркеров генов структурных белков, а также роль апоптоза у больных ХСН, развившейся на фоне ишемического и/или постинфарктного ремоделирования миокарда. Эти сложные в теоретическом и практическом отношении вопросы отражают перспективность и актуальность исследований в данном направлении.

Решение указанной проблемы возможно при условии интеграции кардиологических и молекулярно-генетических подходов. Выбор патогенетически обоснованных молекулярных мишеней развития ХСН, опирается на оценку полиморфизма комплекса генов апоптоза, нейрогуморальной, цитокиновой и антиоксидантной систем, молекулярно-генетические механизмы ишемического ремоделирования миокарда, разработку инновационных научно-обоснованных подходов к ранней диагностике, профилактике и терапии ХСН у больных ИБС, отягощенной ишемической и/или постинфарктной дисфункцией миокарда [23].

Раскрытие роли генетических факторов в формировании и прогрессировании ХСН оказывает значительное влияние на понимание ее патофизиологии.

Одним из крупных достижений фундаментальной и практической кардиологии конца XX века, явилось открытие системы натрийуретических пептидов (НУП), что существенно расширило представления о патофизиологии многих сердечно-сосудистых поражений. Появляется все больше фактов, указывающих на достаточно важное участие НУП в развитии инфаркта миокарда и, вообще, в регуляции всей сердечно-сосудистой системы [24]. Определение НУП для диагностики и определения прогноза сердечно-сосудистых заболеваний в последние годы стало очень актуальной темой в клинической кардиологии.

Натрийуретические пептиды - это семейство пептидных гормонов, участвующих в регуляции артериального давления, водно-электролитного обмена, объема циркулирующей крови, а также роста и пролиферации клеток. Его основными представителями являются натрийуретический пептид предсердий (ANP, *Atrial Natriuretic Peptide*), натрийуретический пептида мозга (BNP, *Brain Natriuretic Peptide*) и натрийуретический пептид С-типа (CNP). В названии первых двух фигурируют ткани (Atrium – *предсердие* и Brain - *мозг* соответственно), из которых эти пептиды были впервые выделены, а “имя” третьего (С – третья буква латинского алфавита) отражает очередность его открытия.

Каждый натрийуретический пептид кодируется своим геном [25]. При этом гены *ANP*, *BNP* и *CNP* имеют сходную организацию и содержат три экзона и два интрона.

Экспрессия гена ANP обнаружена главным образом в предсердиях. Кроме того, получены данные в пользу синтеза ANP и в других органах: в лёгких, почках, желудочно-кишечном тракте, вилочковой железе. В ряде областей мозга, особенно в гипоталамусе, передней доле гипофиза, стволе и лимбических структурах мозга обнаружены нейроны, содержащие ANP. Это дало основание предположить, что в центральной нервной системе ANP может действовать в качестве нейромедиатора [2, 25]. Однако следует отметить, что содержание ANP в перечисленных тканях намного меньше, чем в предсердиях. Несмотря на название, главным местом синтеза BNP служит не мозг, а желудочки сердца. CNP синтезируется преимущественно в мозге. Продукт транскрипции гена CNP был обнаружен в сердце. Образование этого пептида было также обнаружено в ткани грудного отдела аорты и клетках эндотелия сосудов. Последнее позволило предположить участие CNP в регуляции тонуса сосудов или роста клеток [25].

У человека гены натрийуретических пептидов кодируют препро-ANP, препро-BNP и препро-CNP, насчитывающие 151, 134 и 126 аминокислотных остатков (а.о.) соответственно [25]. После отщепления лидерных последовательностей в ходе транспорта препрогормонов в аппарат Гольджи про-ANP (126 а.о.), про-BNP (108 а.о.) и про-CNP (103 а.о.) поступают в секреторные гранулы. Дальнейшее созревание натрийуретических пептидов может происходить как в гранулах, так и в процессе секреции в кровь. В результате ограниченного протеолиза этих прогормонов образуются зрелые формы ANP, BNP и CNP.

Все натрийуретические пептиды имеют общую структурную организацию, основу которой составляет 17-членное кольцо, стабилизированное одной дисульфидной связью (рис.1) [2].

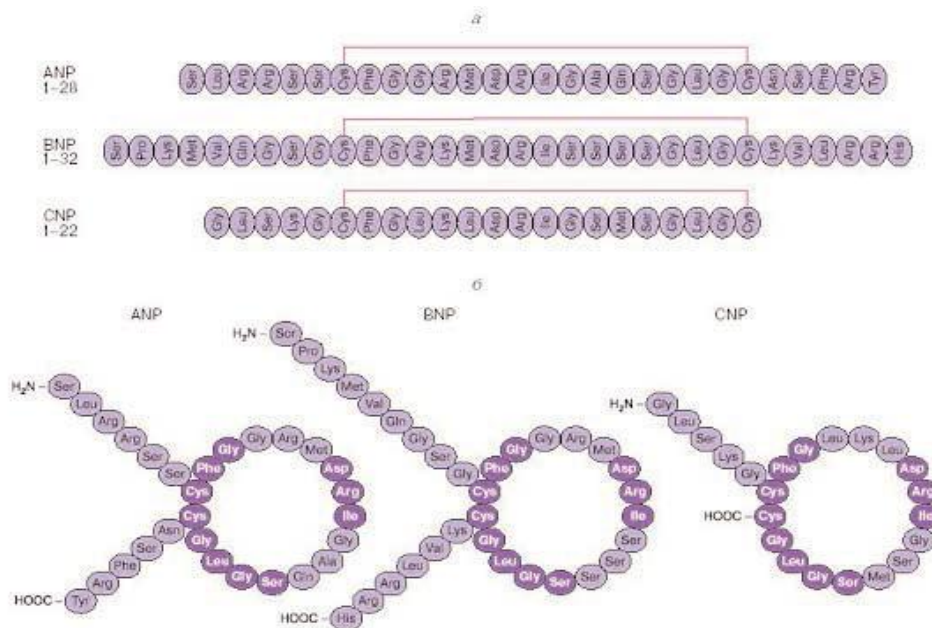


Рисунок 1.

Структура натрийуретических пептидов: а) аминокислотная последовательность; б) кольцо с N- и С- концевыми последовательностями различной длины. Прямыми линиями соединены аминокислотные остатки, участвующие в образовании кольца.

Подобно остальным белково-пептидным гормонам натрийуретические пептиды реализуют свои эффекты через рецепторы, расположенные на поверхности плазматической мембраны клеток [20,25]. У млекопитающих обнаружены три типа рецепторов натрийуретических пептидов, обозначаемых NPR-A, NPR-B и NPR-C (от англ. Natriuretic Peptide Receptor). Они представляют собой гомодимеры, образованные двумя одинаковыми полипептидными цепями [21,23].

NPR-A и NPR-B связаны с внутриклеточным цГМФ-зависимым сигнальным каскадом. Через эти типы рецепторов и происходит реализация регуляторных эффектов натрийуретических пептидов.

Факторами, влияющими на синтез и секрецию натрийуретических пептидов, являются изменение объема циркулирующей крови и содержание Na^+ в плазме. Снижение объема циркулирующей крови и концентрации Na^+ вызывает снижение синтеза натрийуретических пептидов в сердце и их поступление в кровь [22,19].

При увеличении объема циркулирующей крови (особенно на фоне высокосолевого питания) отмечается усиление секреции натрийуретических пептидов в кровь. Это приводит к значительному увеличению экскреции натрия и воды с мочой.

Увеличению синтеза ANP и BNP в сердце и секреции этих гормонов в кровь способствуют гипертрофии сердца различного генеза (в том числе и при гипертонической болезни).

Влияние гормонов на секрецию натрийуретических пептидов может осуществляться двумя путями. Катехоламины, а также синтетические агонисты $\alpha 1$ -адренорецепторов (фенилэфрин) могут прямо действовать на $\alpha 1$ -адренорецепторы предсердий и стимулировать секрецию ANP. Кроме того, катехоламины, а также другие прессорные гормоны (например, вазопрессин, ангиотензин II) стимулируют секрецию натрийуретических пептидов опосредованно, путем “растягивания” предсердий, изменения гемодинамики или давления [15].

В регуляции обмена натрия важную роль играет антеровентральная область третьего желудочка мозга, в которой обнаружены ANP-содержащие нейроны. При ее стимуляции агонистом M1-холинергических рецепторов происходит 15-кратное увеличение ANP в плазме крови. Разрушение этой области у экспериментальных животных приводит к значительному снижению ANP в плазме и значительно меньшей секреции ANP в кровь в ответ на увеличение водно-солевой нагрузки организма.

Основные мишени натрийуретических пептидов сосредоточены в сердечно-сосудистой системе, почках, эндокринных органах и центральной нервной системе.

Сердечно-сосудистая система. ANP и BNP вызывают развитие гипотонии, которая обусловлена как снижением сердечного выброса, так и расширением сосудов. ANP вызывает увеличение проницаемости капиллярного русла, что способствует переходу жидкости в ткани. В гладкой мускулатуре сосудов ANP усиливает поступление в клетки ионов Na^+ , K^+ и Cl^- и способствует снижению концентрации Ca^{2+} . В различных тканях сердечно-сосудистой системы натрийуретические пептиды тормозят пролиферацию клеток, включая фибробласты сердца, гладкомышечные и эпителиальные клетки сосудов. ANP также тормозит синтез коллагена фибробластами сердца.

Почки являются важной мишенью действия натрийуретических пептидов, где эти гормоны увеличивают почечный кровоток и клубочковую фильтрацию. Действуя на рецепторы почечных канальцев, клубочков натрийуретические пептиды стимулируют экскрецию натрия, калия и воды. Натрийуретические пептиды также тормозят действие альдостерона— гормона коры надпочечников, способствующего задержке Na^+ в организме.

Влияние на эндокринную систему. Натрийуретические пептиды тормозят активность гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы, воздействуя на ключевые компоненты этой системы. Они ингибируют секрецию кортиколиберина, адренокортикотропного гормона и кортизола. Натрийуретические пептиды также

тормозят секрецию антидиуретического гормона, альдостерона, тиреоидных гормонов или тиреоглобулина (транспортного белка, переносящего тиреоидные гормоны в крови). Тормозя секрецию ренина почками, они препятствуют образованию ангиотензина II – гормона, стимулирующего сокращение мускулатуры сосудов и повышающего артериальное давление.

Влияние на нервную систему. Циркулирующие в крови натрийуретические пептиды не проникают через гемато-энцефалический барьер, однако все они (особенно CNP) образуются в мозге. ANP подавляет прессорные эффекты агонистов α -адренорецепторов, тормозит синтез катехоламинов и их выделение из нервных окончаний. При введении в мозг ANP оказывает центральный гипотензивный эффект. Все натрийуретические пептиды влияют на поведенческие реакции: они снижают реакцию тревоги и страха (анксиолитический эффект), улучшают обучаемость животных в эксперименте и процессы памяти [2].

Натрийуретические пептиды при сердечной недостаточности и инфаркте миокарда. У пациентов с недостаточностью кровообращения в крови обнаруживают высокие концентрации и ANP, и BNP, которые являются прогностически неблагоприятным признаком прогрессирования болезни. При этом у больных с недостаточностью кровообращения BNP оказывается значительно более эффективным регулятором экскреции натрия и сердечного выброса, чем ANP [16].

При инфаркте миокарда может происходить 60-кратное увеличение содержания BNP в плазме крови, которое постепенно возвращается к норме. Последующий (менее выраженный) подъем может свидетельствовать о нарушении сократительной функции левого желудочка.

В ряде крупных исследований (FAST, GUSTO IV, TACTICS-TIMI 18, FRISC-II и др.) было показано, что уровень NT-проBNP в сыворотке крови является прогностическим предиктором выживаемости больных с острым коронарным синдромом без подъема сегмента ST в ближайший и отдаленный периоды, независимо от других факторов плохого прогноза (возраст, сахарный диабет, перенесенный ранее инфаркт миокарда, электрокардиографические изменения, сердечная недостаточность, уровни тропонина T, C-реактивного белка, интерлейкина-6, клиренса креатинина).

NPPA ген и его полиморфизм. Предшественник A натрийуретического пептида (NPPA) гена человеческого ANP, находится на хромосоме 1p36.2, в тесной близости к натрийуретическому пептиду предшественнику B (NPPB) гена BNP. Ген ANP, как ген BNP, содержит 3 экзона и 2 интрона. Коды экзона 1 - для первых 16 остатков, коды

экзона 2 - для остальных аминокислотных последовательностей, за исключением С-терминального тирозина [14].

С начала 1990-х годов стали изучаться многочисленные варианты полиморфизмов данного гена и их связь с различными изменениями [14]. Полученные результаты стали большим прогрессом в области сердечно-сосудистых заболеваний. В большинстве исследований наблюдались больные с наличием артериальной гипертензии, диабетической нефропатии и ишемического инсульта. Наиболее изученным является SNP T2238C в гене ANP, который вводит стоп-кодон и приводит к росту белка с 28 по 30 аминокислоты путем добавления 2 аргининов. Этот вариант был обнаружен у лиц с нефатальным инфарктом миокарда, инсультом, ишемической болезнью сердца, гипертонией и гипертрофией левого желудочка. Функциональное значение полиморфизма T2238C не было полностью описано, однако и нет четких доказательств, что малая С-аллель связана со снижением в плазме концентрации ANP [11].

Недавнее многоцентровое рандомизированное клиническое исследование, проводившееся 38462 больным с артериальной гипертензией показало фармакогенетическую ассоциацию предшественника гена ANP варианта T2238C с клиническими результатами лечения. В частности, пациенты, которые были носителями малой С-аллели имели лучший прогноз при приёме мочегонных, в то время как у пациентов, несущих ТТ было меньше побочных эффектов при приёме блокаторов кальциевых каналов [24]. Эти данные позволяют предположить, что люди с генотипом более высокого риска будут иметь более благоприятные результаты при применении диуретиков по сравнению с лицами, принимающих другие классы антигипертензивных препаратов [14].

Дальнейшие исследования должны быть направлены на определение взаимосвязи физиологических эффектов T2238C с развитием ишемических событий. И необходимо решить вопрос о необходимости определения данных генов предшественников для уточнения прогноза заболевания и тактики лечения.

NPPВ ген и его полиморфизм. Ген человеческого BNP, NPPВ, находится на хромосоме 1р36.2 и содержит 3 экзона и 2 интрона. Полная последовательность нуклеотидов BNP была впервые описана в конце 1980-х годов [13]. Экзон 1 человеческого гена BNP закодирован на 5' UTR и части ргерго-BNP (сигнальный пептид 26 - аминокислоты и первые 18 аминокислот про BNP); экзон 2, аминокислоты

кислоты с 45 по 129; и экзон 3, 5 терминальных аминокислот (со 130 по 134) и 3' UTR [13].

В прошлом, очень немногие исследования изучили роль SNP гена BNP в патогенезе и развитии сердечно-сосудистых заболеваний. В 2000 году исследование CARDIGENE оценило возможную связь между нуклеотидом C-1563T в гене BNP и предрасположенностью развития идиопатической дилатационной кардиомиопатии, но результаты исследований не показывают конкретную взаимосвязь между данным SNP и восприимчивостью к развитию ДКМП.

Совсем недавнее исследование оценивало связь между T-381C полиморфизмом гена BNP и риском развития сахарного диабета 2 типа и метаболического синдрома у отдельных групп населения. Исследование включало участников исследования MONICA (Monitoring Trends and Determinants in Cardiovascular Disease) и 4 других исследований случай-контроль. Исследовано всего 3593 пациента, а 6646 лиц составили контрольную группу. Результаты показали, что лица, несущие -381CC генотип имеют более низкие концентрации глюкозы в плазме и низкий риск развития диабета 2 типа. Кроме того, -381C аллель была связана с более высокой концентрацией BNP и высокой активностью BNP в гене-передатчике. Восемь полиморфизмов NPPВ, в том числе T-381C вариант, и их связь с концентрациями BNP оценивались также в большой популяции японских лиц, у которых была выявлена выраженная ассоциация между различными показателями концентрации BNP. В этом исследовании, как одиночный SNP анализ, так и гаплотип анализ выявили связь между наличием полиморфизмов NPPВ с циркулирующей концентрацией BNP в крови. Промоутер SNP T-381C показал кодоминантные эффекты малой C-аллели на подъем плазменной концентрации BNP. Эти данные свидетельствуют о функциональной роли T-381C варианта, который может предсказывать прогноз больных и может быть использован с диагностической целью.

Рецептор С натрийуретического пептида / гуанилатциклаза (NPR3) - ген, локализованный на хромосоме 5p14-p13. Он охватывает около 70 Кб, и содержит 8 экзонов и 7 интронов. Были описаны некоторые полиморфизмы в гене NPR3, в том числе C (-55) A полиморфизм в промоторной области гена NPR3 и VNTR полиморфизм, состоящий из 6-нуклеотидных последовательностей. [11]. Установлено, что C (-55)A и полиморфизм VNTR связаны с гипертонией и ожирением; C (-55) также связаны с более низкими значениями концентрации ANP и высоким систолическим и средним давлением. Кроме того, обнаружено, что носители C-аллели в общей

популяции в меньшей степени имеют избыточный вес, ожирение и абдоминальное ожирение по сравнению с носителями А(-55) аллели. С (-55) аллель гена NPR3 также имеет связь наследственной предрасположенности к гипертонии[13].

Рецептор А натрийуретического пептида / ген гуанилатциклазы А (рецептор А антинатрийуретического пептида (NPR1) расположен на хромосоме 1q21-22 и имеет аналогичную структуру с рецептором В натрийуретического пептида / гена гуанилатциклазы В (рецептор В антинатрийуретического пептида) (NPR2), последний расположен в 9p21-p12. Эти гены состоявляют около 16 Кб в длину, они состоят из 22 экзонов каждый.

Ген, кодирующий CNP, С- предшественник натрийуретического пептида (NPPC), локализуется во 2 хромосоме человека и состоит из 2 экзонов, разделенных 1 интроном [13]. Некоторые полиморфные аллели, определены в гене NPR1.

У японского населения делеция 8-ВР в 5' фланкирующей зоне NPR1 связана с гипертонической болезнью и гипертрофией левого желудочка [23]. В другом исследовании тех же авторов, мутация М341i, проявляющаяся заменой метионина на изолейциновую субстанцию в нуклеотиде 1023 в экзоне 3, было идентифицировано и показана связь с гипертонической болезнью. Интересно, что М341i SNP также связан с более высоким риском развития инфаркта миокарда в японской популяции.

Похожее исследование проводилось и у лиц итальянского населения, в котором установлено, что маркеры гена NPR1 в значительной степени связаны с индексом массы миокарда левого желудочка и толщиной МЖП. В связи с этим имеется предположение, что мутантные аллели могут быть связаны со снижением активности А - рецептора НУП. Была изучена структура человеческого гена NPR2 и несколько полиморфных аллелей в ней, в том числе полиморфизм GT в интроне 2, С2077Т экзоне 11, и делеция 9-ВР в интроне 18 [18]. Эти исследования показали, что полиморфизм GT-аллели был связан с эссенциальной гипертонией, в то время как делеция I / D не показала существенной взаимосвязи с ГБ и инсультом.

В целом, появляется все больше доказательств того, что конкретные генетические факторы могут привести к изменению свойств в системе генов НУП, которые влияют на риск сердечно-сосудистых заболеваний и / или на ответ проводимого медикаментозного лечения.

В проспективном исследовании Amanda A. Fox с соавт. (2009) изучалась взаимосвязь системы генов натрийуретического пептида с дисфункцией левого желудочка после АКШ [4]. Обследовалось 1164 пациента, которым было проведено

АКШ с искусственным кровообращением в двух учреждениях. После определенных исключений, были проанализированы 697 пациентов (76 с желудочковой дисфункцией). Желудочковая дисфункция определяла необходимость ≥ 2 инотропных препаратов и / или механической поддержки желудочков после коронарного шунтирования. Было исследовано и сравнено внутри каждого гена, семь НУП NPPA / NPPB (rs632793, rs6668352, rs549596, rs198388, rs198389, rs6676300, rs1009592). Эти гены были связаны со снижением риска послеоперационной желудочковой дисфункции (аддитивной модели; отношение шансов 0.44-0.55; $P = 0.010-0.036$), и четыре NPR3 НУП (rs700923, rs16890196, rs765199, rs700926) были связаны с повышенным риском послеоперационной желудочковой дисфункции (рецессивный модели; отношение шансов 3.89-4.28; $P = 0.007-0.034$). Генетическая изменчивость в NPPA / NPPB и NPR3 генов связана с риском развития и прогрессирования желудочковой дисфункции после первичного АКШ. Знание таких генотипических предсказателей может привести к лучшему пониманию молекулярных механизмов, лежащих в основе послеоперационной желудочковой дисфункции.

Таким образом, очень важно интегрировать доказательства различных исследований. Учитывая то, что большинство исследований проводилось в основном у больных ГБ и ХСН, имеется мало данных о взаимосвязи данных генов с лицами, страдающими ИБС. Не было изучено влияние данных генов на зоны жизнеспособного миокарда - оглушенного и гибернирующего миокарда. При обзоре проведенных исследования нет работ, изучающих прогностическую значимость определения данных генов у лиц, которым было проведено стентирование коронарных артерий и ангиопластика. Поэтому, мы считаем изучение данного вопроса актуальным.

Целью нашего исследования явилось изучение связи ремоделирования миокарда с полиморфизмом генов системы натрийуретических пептидов.

Исследования проведены в группе из 96 больных ИБС, из них мужчин - 66 (94,2%), женщин - 4 (5,7 %). Средний возраст больных составил $56,8 \pm 5,3$ лет.

Состояние ремоделирования сердца определяли методом ЭхоКГ и доплер-ЭхоКГ. Исследования проводили на ультразвуковом аппарате Samsung medison «Acuson.V20» (Корея) с использованием секторного датчика с цветным режимом и импульсно-волновым, непрерывно-волновым режимом с частотой 2-4 МГц в стандартных эхокардиографических позициях в М- и В-режимах согласно рекомендациям Американского эхокардиографического общества (ASE) (Schiller N.B. et al., 1989).

Состояние коронарных артерий изучали методом селективной коронарографии по Джадкинсу [Judkins M., 1967] и по Соунсу [Sones F. M., 1959] при помощи ангиографической установки «General Electric» (США).

Для изучения однонуклеотидных мутаций (SNP) генов NPPA и NPPB, были выбраны 48 полиморфизмов. Исследования проводились с помощью GeneAmp® ПЦР – амплификатора Applied Biosystems 9700; генетического анализатора ABI PRISM 310; геномного анализатора нового поколения MiSeq (Illumina). Материалом для ДНК служила венозная кровь из локтевой вены.

Исследование полиморфных локусов генов NPPA и NPPB показали, что 91 пациент имел гомозиготный CC генотип по rs5068 аллелю гена NPPA, в 5 образцах обнаружен гетерозиготный CT генотип, гомозиготный генотип TT не обнаружен ни в одном образце. Не было обнаружено статистически достоверных ассоциаций по t-тесту между двумя генотипами в отношении пола, индекса массы тела, возраста, гипертонии. В соответствии с данными эхокардиографии была обнаружена ассоциация данного SNP с гипертрофией левого желудочка у пациентов с гипертонией, при толщине межжелудочковых перегородок более 12 мм, гипертрофии умеренного и выраженного типа, кроме того выявлена ассоциация с множественными поражениями сосудов – два и более.

Аллель rs198388 гена NPPB была обнаружена большей частью у пациентов с ИБС, гипертонической болезнью третьей степени, однако с нормальной функцией левого желудочка, что позволяет говорить, что скорее всего данная мутация либо не оказывает влияния на дисфункцию левого желудочка, либо выступает в роли протективного действия при формировании хронической сердечной недостаточности. Необходимо проведение дополнительного исследования в контрольной группе больных на предмет выявления частоты данного генотипа.

Несмотря на выявление мутантного аллеля T381C (rs198389) не обнаружено статистически достоверных ассоциаций данного генотипа ни с одним из исследованных параметров, однако в литературе имеются сведения, что для Европейской популяции данный полиморфизм строго ассоциирован с гипертонической болезнью, сахарным диабетом и ИБС. Так, как вся исследованная группа имеет в анамнезе либо хроническую сердечную недостаточность, либо инфаркт миокарда мы не можем судить об ассоциации данного генотипа без дополнительных исследований контрольной популяционной выборки.

Исследование результатов генотипирования группы больных перенесших инфаркт миокарда показал, что в данной группе 8 пациентов имели гетерозиготную мутацию TC полиморфизма T2238C (rs5065) по гену NPPA, а 3 пациента TT гомозиготную аллель этого гена. Данный вариант полиморфизма располагается в 3 экзоне гена NPPA, и приводит к образованию преждевременного стоп кодона и синтезу белка ANP-RR с двумя лишними Аргининами на С-конце протеина. Обнаруженная минорная C-аллель описана в качестве ассоциированной с высоким риском гипертонии (Niu, 2011), инсульта (Rubattu et al., 2004), ИБС (Barbato et al., 2012a) и инфарктом миокарда (Cannone et al., 2013b). Последние исследования показали, что ANP-RR вариант усиливает сигнальный путь NPR-C, приводя к эндотелиальной дисфункции (Cannone et al., 2013b; Sciarretta et al., 2013).

Минорная аллель гена NPPB rs632793 была ассоциирована у трех пациентов с увеличенным конечно-диастолическим объемом левого желудочка (~216-218) и сниженной фракцией выброса (~37-43) в целом с гипертрофией левого желудочка.

Исследование превалирования генотипов по аллели A2843G показало распределение генотипов GG (1 образец), AG (18 образцов) и AA (77 образцов). Распределение было в соответствии с равновесием Харди Вайнберга. Мутантная G аллель данного гена ассоциирована с гипертонией и дисфункцией левого желудочка, как в гомозиготном так и в гетерозиготном варианте. В разных исследованиях показано, что GG гомозиготный полиморфизм в 2,2 раза увеличивает риск развития дисфункции левого желудочка и является общепринятым кардиоваскулярным риск фактором. Обнаружение данной ассоциации в нашей выборке больных подтверждает данный факт.

Данные по всем полиморфизмам с выявленными ассоциациями представлены в Таблице 1.

Таблица 1. Частота встречаемости аллельных генотипов SNP генов NPPA и NPPB в исследованной группе

SNP	Гетерозиготная аллель	Доминантная аллель (n)	Гомозиготная минорная аллель
rs5068	CT (5) - 5,2%	CC (91) – 94,8%	TT (0)
rs198388	CT (8) - 8,3%	CC (87) – 90,6%	TT (1) – 1,1%
rs198389	TC (7) – 7,3%	TT (89) – 92,7%	CC (0)
rs5065	TC (10) – 10,4%	CC (85) – 85,4%	TT (3) – 3,1%
rs632793	AG (3) – 3,1%	AA (93) – 96,9 %	GG (0)
rs198358	AG (18) – 18,8%	AA (77) -80,2 %	GG (1) – 1,1%

Таким образом, в качестве риск-фактора в развитии дисфункции левого желудочка должны рассматриваться аллельные полиморфизмы rs5068, rs632793 и rs198358, ассоциированные с гипертрофией левого желудочка у пациентов с гипертензией.

Полиморфизм ТС полиморфизма T2238C (rs5065) обнаружил ассоциацию с инфарктом миокарда и может служить прогностическим риск-фактором в группе больных с кардио-васкулярными заболеваниями.

Аллель rs198388 гена NPPВ была обнаружена большей частью у пациентов с ИБС, гипертонической болезнью третьей степени, имеющих нормальную функцию левого желудочка. Возможно данная мутация связана с низким риском развития гипертрофии левого желудочка.

Список литературы:

1. Всемирная организация здравоохранения. Информационный бюллетень [Электронный ресурс]: Десять причин смерти в мире. – 2014.
2. Медведев А.Е. Натрийуретические пептиды //Биомедицинская химия, 2007, том 53, вып. 5, с. 476-487.
3. Торшин И.Ю., Громова О.А.. Сосудистые заболевания сердца, мозга и молекулярные гены. Ассоциативные исследования и патофизиология сосудистых заболеваний //Трудный пациент- 2008 №4
4. Amanda A. Fox, Charles D. Collard et al. Natriuretic peptide system gene variants are associated with ventricular dysfunction after coronary artery bypass grafting. // Anesthesiology. 2009 April ; 110(4): 738–747.
5. Amanda A. Fox, Charles D. Collard et al. Natriuretic peptide system gene variants are associated with ventricular dysfunction after coronary artery bypass grafting. // Anesthesiology. 2009 April ; 110(4): 738–747.
6. BiondiZoccai G., Lotrionte M., Moretti C. et al.Percutaneous coronary intervention with everolimuseluting stents (Xience V): systematic review and directindirect comparison metaanalises with paclitaxeeluting stents (Taxus) and sirolimuseluting stents (Cypher). Minerva Cardioangiol. 2008, 56 (1), 55–65.
7. Buszman, P. E. Acute and late outcomes of unprotected left main stenting in comparison with surgical revascularization / P. E. Buszman, S. R. Kiesz, A. Bochenek et al. // J. Am. Coll. Cardiol. – 2008. – Vol. 51. – P. 538–545.
8. Cambien F., Tiret L. Genetics of cardiovascular diseases // Circulation. — 2007. — Vol. 116. — P. 1714–1724.peptides
9. Clerico A, Recchia FA, Passino C, Emdin M. Cardiac endocrine function is an essential component of the homeostatic regulation network: physiological and clinical implications. Am J Physiol Heart Circ Physiol 2006;290:H17–29.
10. Cohen, D. Three-year SYNTAX results extend CABG advantage to intermediate-risk patients / D. Cohen, A. P. Kappetein. – 2010 // <http://www.Theheart.org>
11. Cook, N.R. Statistical evaluation of prognostic versus diagnostic models beyond the ROC curve/ N.R. Cook // Clin Chem. – 2008. - № 54. – P. 17–23.

12. Cook, N.R. Statistical evaluation of prognostic versus diagnostic models beyond the ROC curve/ N.R. Cook // Clin Chem. – 2008. - № 54. – P. 17–23.
13. Iemitsu M, Maeda S, Otsuki T, Sugawara J, Kuno S, Ajisaka R, Matsuda M. Arterial stiffness, physical activity, and atrial natriuretic peptide gene polymorphism in older subjects. *Hypertens Res* 2008;31:767–74.
14. Lanfear DE, Stolker JM, Marsh S, Rich MW, McLeod HL. Genetic variation in the B-type natriuretic peptide pathway affects BNP levels. *Cardiovasc Drugs Ther* 2007;21:55– 62
15. Levin E.R., Gardner D., Samson W. (1998) *New Engl. J. Med.*, 339, 321-328.
16. McCullough P.A., Joseph K., Mathur V.S. (2003) *Rev. Cardiovasc. Med.*, 4, Suppl. 7, S3-S12
17. Medvedev A., Igosheva N., Crumeyrolle-Arias M., Glover V. (2005) *Stress*, 8, 175–183.
18. Meirhaeghe A, Sandhu MS, McCarthy MI, de Groote P, Cottel D, Arveiler D, et al. Association between the T-381C polymorphism of the brain natriuretic peptide gene and risk of type 2 diabetes in human populations. *Hum Mol Genet* 2007;16:1343–50.
19. Pandey K.N. (2005) *Peptides*, 26, 901–932.
20. Potter L.R., Abbey-Hosch S., Dickey D.M. (2006) *Endocrine Rev.*, 27, 47–72.
21. Schwartz K. On the pulse of genetic cardiology // *Nat.Genet.* — 1994. — Vol. 8. — P. 110–111.
22. Silberbach M., Roberts C.T. Jr. (2001) *Cell. Signalling*, 14, 221-231.
23. Takeishi Y, Toriyama S, Takabatake N, Shibata Y, Konta T, Emi M, et al. Linkage disequilibrium analyses of natriuretic peptide precursor B locus reveal risk haplotype conferring high plasma BNP levels. *Biochem Biophys Res Commun* 2007;362:480–4.
24. Weber M, Burian M, Dragutinovic I, Moellmann H, Nef H, Elsaesser A, et al. Genetic polymorphism of the type A human natriuretic peptide receptor (NPR-A) gene contributes to the interindividual variability in the BNP system. *Eur J Heart Fail* 2008;10:482–9.
25. Yandle T.G. (1994) *J. Intern. Med.*, 235, 561-576.