

ГИПЕРТОНИЧЕСКАЯ БОЛЕЗНЬ: ГЕНЕТИКА, КЛИНИКА, ЭКСПЕРИМЕНТ

Маркель А. Л.^{1,2}

Материал лекции посвящен рассмотрению генетико-физиологических механизмов гипертонической болезни (ГБ). Дается очень краткая историческая справка о первоначальном формировании клинических представлений о ГБ. Приводятся рассуждения об этиологии ГБ, рассмотрены ее эволюционно-генетические корни в связи с формированием основных систем регуляции АД. Более подробно излагаются сведения о генетической основе гипертонических состояний и ГБ. Отдельно говорится о моногенных формах артериальной гипертонии и о полигенной основе ГБ, которой представлено подавляющее число случаев гипертонических состояний человека. Рассмотрены современные методы выявления генетических основ ГБ и подчеркивается важность установления основных этиологических факторов — генетических, эпигенетических и средовых — и их взаимодействия для разработки рациональных методов терапии и профилактики ГБ.

Российский кардиологический журнал 2017, 10 (150): 133–139
<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2017-10-133-139>

Ключевые слова: гипертоническая болезнь, клинические сведения, эволюционное происхождение, генетическая детерминация.

¹ФИЦ Институт цитологии и генетики СО РАН, Новосибирск; ²Новосибирский Государственный университет, Новосибирск, Россия.

Маркель А. Л. — зав. лабораторией эволюционной генетики.

Автор, ответственный за переписку (Corresponding author): markel@bionet.nsc.ru

ГБ — гипертоническая болезнь, АД — артериальное давление, АГ — артериальная гипертония, SNP — single nucleotide polymorphisms.

Рукопись получена 13.05.2017

Рецензия получена 19.05.2017

Принята к публикации 04.09.2017

ESSENTIAL SYSTEMIC HYPERTENSION: GENETICS, CLINICS, EXPERIMENT

Markel A. L.^{1,2}

The lecture is focused on the exploration of genetic and physiological mechanisms of essential systemic hypertension (ESH). A very brief historic review is provided on the first clinical meanings of the ESH. Then some speculation provided, on its etiology, evolutionary-genetic roots regarding the formation of the main BP regulation systems. More detailed, the data is shown on genetic base of hypertensive conditions and ESH. Also, some discussion given on the monogenic forms of arterial hypertension and polygenic fundamentals of ESH, which is the most among hypertension conditions of human. Modern methods considered for genetic origins of ESH evaluation, and a necessity is underlined for the main etiological factors revealing — as of their interrelation for development of rational treatment and prevention methods against ESH.

Russ J Cardiol 2017, 10 (150): 133–139

<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2017-10-133-139>

Key words: essential hypertension, clinical data, evolution origin, genetic determination.

¹FRC Institute of Cytology and Genetics SD RAS, Novosibirsk; ²Novosibirsk State University, Novosibirsk, Russia.

Гипертоническая болезнь (ГБ) — это комплексное мультифакториальное заболевание, основным симптомом которого является стойкое повышение артериального давления (АД). Практически все статьи, посвященные ГБ, начинаются с описаний чрезвычайной распространенности данного заболевания и его губительных последствий для здоровья, поэтому я ограничусь только подтверждением этого неоспоримого факта. Несмотря на то, что ГБ имеет тысячелетнюю историю (она является спутником цивилизации), достоверные сведения о ней появились после того, как врачами Сципионом Рива-Роччи (Scipione Riva-Rocci) и Николаем Сергеевичем Коротковым были разработаны надежные методы измерения АД. Впервые термин “эссенциальная гипертония” (Essentielle Hypertonie) упоминается в работе немецкого врача-нефролога Эриха Франка [1]. Со времен выдающегося английского врача-терапевта Ричарда Брайта (Richard Bright), описавшего в 1827г тяжелое заболевание почек — гломерулонефрит, и экспериментов Гарри Гольдблатта (Harry Goldblatt), создав-

шего в 1934г первую экспериментальную модель артериальной гипертонии у собак путем сужения почечных артерий, утвердилось мнение о тесной связи ГБ с патологией почек. Отсюда крылатые слова: “Blood pressure follows the kidney” (артериальное давление следует за почкой) [2]. Главным апологетом почечного происхождения ГБ был выдающийся физиолог Артур Гайтон (Artur Guyton). Однако уже Эрихом Франком [1] было установлено, что подавляющее число случаев ГБ не обязано своим появлением почечной патологии, отсюда и появилось в его статье название — эссенциальная гипертония (Essentielle Hypertonie). Гипертонии, развивающиеся по причине почечных или некоторых других патологий, таких как болезни эндокринной системы, получили название вторичных, в отличие от первичной или эссенциальной ГБ. До настоящего времени существует единое мнение, что этиология (исходная причина) ГБ неизвестна. Есть много так называемых факторов риска, но они не рассматриваются в качестве первоначальных причин. “Отсутствие” видимой

причины может объясняться двумя обстоятельствами. Во-первых, причина может быть столь естественной (натуральной), что говорить о ней как о причине болезни просто не приходит в голову, да и сама болезнь тогда предстает в образе некоторого естественного процесса. Можно провести аналогию со старостью — можно ли говорить о старости как о болезни и можно ли вылечиться от нее? Конечно, на скорость старения влияет множество факторов и ее наступление может замедляться или ускоряться и протекать совершенно в разных формах, но по сути она является естественным и неизбежным итогом жизни, предваряющим ее завершение. Кстати, развитие ГБ также связано с естественным старением. Во-вторых, допустима такая ситуация, когда у ГБ нет единой причины, а их несколько. Причем, каждая из них в одиночку не приводит к заболеванию, но сочетаясь разными способами у разных людей они могут приводить к единому результату — повышению АД. Хотя пути достижения этого результата могут быть различными, конечные звенья патогенеза — повышение сосудистого сопротивления и/или массы циркулирующей крови и сердечной производительности — будут едины для всех случаев и вариантов ГБ. Но можно ли на основании общности конечных звеньев развития ГБ, при наличии различных патогенетических путей повышения АД, объединять их под названием единой нозологической формы — ГБ? Ведь если лечение адресовать к начальным звеньям патогенеза, которые могут различаться у разных больных, то и лечение должно быть разным (что на самом деле и происходит). Попыткой ответа на этот и связанные с ним вопросы является предлагаемая лекция.

В 1933г Эдгар Хайнс [3] представил первую довольно полную клиническую классификацию гипертензивных состояний, согласно которой они разделяются на две главные формы: первичную или эссенциальную и вторичную, включающую несколько видов патологий способных вызвать повышение АД (заболевания почек, атеросклероз, коарктация аорты, некоторые сердечные пороки, эндокринные заболевания и повреждения мозга). Эта классификация с рядом уточнений и дополнений используется и в настоящее время [4].

Основываясь на широких популяционных и клинических исследованиях, международное врачебное сообщество пришло к заключению, что нормальными величинами АД следует признать 120/80 (систолическое/диастолическое) мм рт.ст. Повышение этих величин до 140/90 мм рт.ст. — еще не гипертензия, но уже предгипертензивное состояние. Если же АД поднимается выше уровня 140/90 до 160/100 мм рт.ст. — это первая степень ГБ, а выше 160/100 — вторая степень [5]. Правда, в недавно опубликованной работе Qaseem A, et al. [6] для людей старше 60 лет даются другие границы повышения АД, достижение которых

является показанием для начала терапии. У таких пациентов лекарственное лечение целесообразно начинать при достижении систолическим АД 150 мм рт.ст. и выше. Однако, если в анамнезе таких пациентов имеется перенесенный мозговой инсульт или коронарная болезнь, а также при наличии высокого риска возможных осложнений целевой уровень для снижения систолического АД должен опускаться ниже 140 мм рт.ст. Выдающийся эпидемиолог Джеффри Роуз [7] считал, что терапию ГБ следует начинать при таких уровнях АД, при которых препараты и вызванное ими снижение АД приносят больше пользы, чем вреда. Тем не менее, границу 140/90 принято считать (и это подтверждается клинической практикой) красной линией между нормо- и гипертензией.

Итак, широкое распространение ГБ и отсутствие для этого видимых причин, создают впечатление, что развитие ГБ является неким фатальным событием, для которого характерна природная предопределенность, составляющая как бы сущность человека. Недаром ГБ дано определение эссенциальная (*essentia* — сущность, лат.). А наша исходная сущность — это наш геном. Конечно, формирование фенотипа происходит при взаимодействии генотипа со средой, и изменяя среду, образ жизни, диету, род занятий, социальное окружение, меняя вредные привычки и т.д., можно как способствовать, так и препятствовать проявлению генетически предопределенных свойств. Но успех или неуспех средовых модификаций также зависит от силы генетических влияний на проявления признака. В прошлом у меня состоялся короткий, но знаменательный разговор с одним из ведущих ученых, занимающихся проблемой гипертонии, профессором Детлефом Гантеном (Detlev Ganten), в то время Президентом Всемирной Лиги Гипертонии (President of the World Hypertension League — *Charité Universitätsmedizin and the Max Delbrück Center, Berlin-Buch*). Я спросил: “Уважаемый профессор, сколько генов, по вашему мнению ответственны за формирование ГБ?” Д. Гантен ответил коротко, но исчерпывающе: “Все гены!”. Конечно, не все в равной степени, но тем не менее — весь геном. Отчего же наш геном так невзлюбил нас (или, скорее, мы его), что обрек нас на гипертонию? Отвечая на этот вопрос, позвольте мне сослаться на некоторые положения моей статьи из журнала Генетика [8].

Прежде всего хотелось бы начать, как и в этой статье, со знаменитой фразы выдающегося американского генетика русского происхождения Феодосия Григорьевича Добжанского: “Nothing in biology makes sense except in the light of evolution” (Смысл в биологии раскрывается только в свете эволюции). Эта рекомендация дает ключ к пониманию природы ГБ, так как именно рассмотрение эволюционных корней помогает объяснить широкое распростране-

ние ГБ в мире и ее генетическую сущность. Дело в том, что человеческий род (род *Homo*) эволюционировал на протяжении миллионов лет. От момента появления *Homo habilis* (человек умелый) до начала неолитической революции и нашей цивилизации прошло более 2 млн лет. На это “доисторическое” время приходится 99,5% от общего числа сменившихся поколений рода *Homo* и лишь 0,5% приходится на период от неолита до наших дней [9]. Отсюда следует, что эволюционное формирование генома человека происходило задолго до наступления эпохи цивилизации, которая насчитывает около 10-15 тыс. лет — период в эволюционном масштабе ничтожный. Таким образом, основные генетико-физиологические системы адаптации человека сформировались в соответствии с условиями среды в которой жили наши доисторические предки. Древние люди жили в жарком африканском климате и в их диете преобладала бедная солью растительная пища. Жаркий климат требовал усиленной отдачи тепла главным образом путем повышенного потоотделения, которое по расчетам днем должно было составлять около 2 л/час. Это приводило к значительным потерям соли и воды, что компенсировалось благодаря повышенному солевому аппетиту и созданию мощной системы задержки натрия и воды почками [10]. Повышенная способность сохранять соль в организме стала важнейшим адаптивным механизмом. Усиленное потоотделение в дневные часы приводит к значительным суточным колебаниям массы внеклеточной жидкости и циркулирующей крови. Поэтому для поддержания стабильного АД необходимо было в широких пределах осуществлять регуляцию сосудистого тонуса. Далее, сон и бодрствование древних людей согласовывались с естественным циклом ночь-день. Стрессы, как правило, носили острый, но не хронический характер. Практически все занятия древних людей — добывание пищи и воды, избегание хищников, постройка жилья и социальные взаимодействия — были связаны с физической активностью. Человек питался свежими, зачастую сырыми продуктами. Именно к таким условиям жизни был приспособлен древний человек, и он передал это наследство современным людям практически в неизменном виде. Развитие цивилизации резко изменило среду обитания человека — изменилась психосоциальная организация, питание — свободный доступ к соли, обилие сахара и других углеводов, жирная и высокообработанная пища. Получили распространение малоподвижный образ жизни, урбанизация и хронический стресс. Эволюция генома не поспевает за эволюцией цивилизации, и это противоречие приводит к развитию так называемых болезней цивилизации, таких как ГБ, диабет, ожирение. В этом отношении интересны сведения, приведенные в обзоре Carrera Bastos P, et al. [9] об индейцах Амазонии и жителях

островов Тихого океана и некоторых областей Африки, живущих в примитивных условиях, добывающих пропитание охотой и собирательством и практически изолированных от “благ” современной цивилизации. У этих людей АД на протяжении практически всей их жизни (исследованы люди от первых лет жизни и до возраста старше 50 лет, мужчины и женщины) не превышает 120/80 мм рт.ст. Эти цифры АД, несмотря на использование всех новейших медицинских технологий, являются недостижимой целью для современных людей старше 50 лет, живущих в развитых цивилизованных странах. Конечно, со времени выхода людей из Африки (60-70 тыс. лет назад) и их расселения на Евро-Азиатских просторах в разных популяциях могли измениться частоты аллелей, в том числе генов, регулирующих АД и имеющих адаптивную ценность. Наличие или отсутствие этих мутаций вносит, очевидно, вклад в индивидуальные, популяционные и этнические различия по предрасположенности к ГБ [11]. Так, афро-американцы имеют повышенную вероятность заболеть ГБ, так как время их адаптации с момента перемещения из Африки на Американский континент около 300-350 лет. Много также зависит от того, как человек способен избегать действия неблагоприятных средовых факторов. Показано, что уменьшение потребления соли приводит к снижению АД на 7 мм рт.ст. у здоровых людей и на 11 мм рт.ст. у больных ГБ [12].

Итак, очевидно, мы имеем дело с единой высокоинтегрированной генетико-физиологической системой, включающей множество взаимодействующих генов, детерминирующих функцию общеорганизменных систем, участвующих в регуляции функции сердечно-сосудистой системы и АД. Можно выделить как минимум четыре основных регуляторных системы, определяющих величину АД:

1) Нервная регуляция со стороны симпатического и парасимпатического отделов нервной системы, функция которых, в свою очередь, интегрируется высшими нервными центрами;

2) Почечный контроль, осуществляющий регуляцию водно-электролитного баланса организма и, следовательно, таких важных констант как масса циркулирующей плазмы и концентрация натрия и калия, что оказывает непосредственное влияние на систему кровообращения и АД;

3) Контроль со стороны эндокринной системы. Такие гормоны как адреналин, вазопрессин, тироксин, натриуретический пептид, ангиотензин, альдостерон, кортизол, адреномедуллин и др. играют как самостоятельную роль, так и участвуют в осуществлении нервной и почечной регуляции АД;

4) Наконец, большой вклад делают локальные регуляторы сосудистого тонуса: оксид азота и один из самых эффективных вазоконстрикторов — эндоте-

лин, и множество других тканевых метаболитов и локально синтезируемых факторов.

Такая сложная и многоуровневая система контроля АД, действительно, предполагает наличие обширной генетической базы, определяющей функцию всех регуляторных систем, и утверждение о том, что практически все гены принимают участие в регуляции АД, наверное, отражает действительную картину. Однако, дело в том, что влияние разных генов далеко не равнозначно. Есть гены, влияние которых на АД столь ничтожно, что обнаружить его практически невозможно, но с другой стороны имеется ряд генов, мутации которых приводят к резко выраженным изменениям АД и эти случаи фактически являются моногенными патологиями. Правда, частота таких мутаций очень мала и число моногенных форм АГ составляет доли процента от всех случаев ГБ. Но эти варианты гипертонии чрезвычайно показательны, так как мутации генов, обуславливающие моногенные формы АГ, изменяют функцию почек и/или надпочечников, что подчеркивает особое значение этих органов в формировании ГБ. Более подробное и полное описание этих и других моногенных гипертоний можно найти в обзорах [13, 14]. Хотя сами мутации, приводящие к развитию моногенных форм гипертонии, не имеют прямого отношения к патогенезу эссенциальной гипертонии, они все-таки представляют значительный интерес, так как они маркируют гены, имеющие ряд полиморфных аллелей, которые скорее всего не оказывают самостоятельного выраженного эффекта, но в сочетании с аллельными вариантами других генов могут участвовать в формировании сложной полигенной структуры, лежащей в основе эссенциальной гипертонии [15].

Что касается раскрытия генетической базы собственно эссенциальной гипертонии, то в настоящее время проводятся интенсивные исследования с использованием полногеномного поиска ассоциаций маркированных локусов генома с АД. Именно такой подход, позволяющий оценить вклад множества генов в детерминацию ГБ, рассматривается в качестве метода выбора при изучении генетики ГБ. Два исследования по полногеномному анализу ассоциаций, сделанные в 2009г, каждое из которых охватило примерно по 25 тыс. европейцев, помогли выявить ассоциации 13-и генетических локусов с систолическим и диастолическим давлением и с гипертонией как таковой [16, 17]. Обширное исследование, сделанное Международным консорциумом в 2011г [18], охватило в общей сложности 203056 человек европейского происхождения, которые были генотипированы с помощью 2,5 млн однонуклеотидных полиморфных маркеров (SNP — single nucleotide polymorphisms). Обнаружено 29 SNP достоверно ассоциированных с АД (систолическим, диа-

столическим или с тем и другим). Из них ассоциацию 16-и SNP авторы обнаружили впервые. Два маркера были расположены рядом с генами *FURIN* (кодирует про-протеин конвертазу) и *GOSR2* (кодирует транспортный белок аппарата Гольджи, имеются сведения, что он связан с семейными случаями ГБ), которые ранее были охарактеризованы как ассоциированные с гипертонией [19, 20]. Также выявлен ряд генов (*NPR3*, *GUCY1A3-GUCY1B3*, *ADM*, *GNAS-EDN3*, *NPPA-NPPB* и *CYP17A1*), которые включены в метаболические пути, связанные с регуляцией АД. В то же время, 22 локуса, ассоциированные с АД, ранее не значились в таком качестве и не считались генами-кандидатами. Авторы пишут, что, как и ожидалось, на основании опыта предыдущих исследований, вклад обнаруженных локусов в дисперсию уровней АД оказался очень небольшим. Единственным геном, который мог существенно повлиять на величину АД, был ген цитохрома *CYP17A1*, принимающего участие в стероидогенезе. Этот ген причастен к формированию наследственной гиперплазии надпочечника, а его мутантный аллель является редким вариантом и оказывает сильное влияние на АД [21]. Авторы проделали такое же, как на европейцах, исследование небольших популяций из Восточной Азии (n=29719), Южной Азии (n=23977) и Африки (n=19775). Ассоциации использованных SNP с АД были обнаружены для 9 локусов в Восточной Азии, для 6 — в популяции из Южной Азии, и практически не было найдено достоверных ассоциаций в африканской популяции. Авторы объясняют отсутствие согласования европейских данных с азиатскими и африканскими очевидной генетической гетерогенностью сравниваемых популяций и небольшими выборками.

Необходимо остановиться на опубликованном в этом году исследовании Warren HR, et al. [22], которое значительно расширило представления о генетической базе ГБ. Этому в значительной мере помогла интегральная оценка сведений, полученных при проведении полногеномного анализа ассоциаций, с представлениями о физиологических и биохимических путях регуляции АД. Исследование проведено на более чем 140 тысячах не состоящих в родстве европейцах. В результате выявлено 107 локусов, из которых 24 были ассоциированы с систолическим АД, 41 — с диастолическим, и 42 — с пульсовым АД. Многие из этих локусов были ассоциированы более чем с одним показателем величины АД.

Некоторые SNP оказались в составе или вблизи генов, участие которых в регуляции АД хорошо известно, например, это ген *ACE* (ангиотензин конвертирующий фермент), *CACNA2D2* (ген субъединицы потенциал-зависимого кальциевого канала), *MMM* (ген металло-эндопептидазы/нейтральной эндопептидазы), *ADRA2B* (ген адренорецептора бета-2В) и *PDE5* (ген фосфодиэстеразы 5а). Кроме того,

27 локусов оказались связанными в качестве факторов риска с другими сердечно-сосудистыми заболеваниями, включая коронарную болезнь и инфаркт миокарда. Наконец, анализ метаболических путей, вовлеченных в заболевания сердечно-сосудистой системы, выявил их обогащение за счет альфа-адренергической, хемокиновой, эндотелиновой и ангиотензиновой рецепторных систем. В дополнение к анализу ассоциаций были получены данные по транскрипции и функциональным характеристикам обнаруженных генов. Показано, что гены, ассоциированные с выявленными локусами, экспрессируются в разных тканях, но преимущественно в стенках артерий. Дальнейший анализ экспрессии 76-и выявленных генов обнаружил у ряда из них наличие их совместной коэкспрессии в гладкомышечных клетках сосудистой стенки, в фибробластах аорты и клетках эндотелия, что свидетельствует о том, что функция идентифицированных генов существенна прежде всего для тканей, включенных в регуляцию сердечно-сосудистой системы. Таким образом, полногеномный анализ локусов, ассоциированных с ГБ, вкупе с анализом метаболических путей, в которых эти гены участвуют, выявил те из них, которые причастны к развитию ГБ и патологии сердечно-сосудистой системы. Было найдено сходство полученных данных по участию некоторых генетических систем в регуляции АД с известными ранее результатами.

Что интересно, исследователи создали весьма информативную шкалу генетического риска с учетом возможных комбинаций из обнаруженных 107 генетических локусов для оценки вероятности развития ГБ. Оценка состояния здоровья в отдельной группе пациентов старше 50 лет с помощью созданной авторами шкалы риска показала, что систолическое АД в группе пациентов, расположенной в нижней части шкалы риска, на 9-10 мм рт.ст. ниже, чем в группе, расположенной в верхней части. Ранее было показано, что изменения диеты сами по себе также могут приводить к снижению систолического АД на 10 мм рт.ст., что значительно снижает заболеваемость ГБ и смертность по причине сердечно-сосудистых болезней [23]. Таким образом, применение разработанной авторами шкалы генетического риска наряду с учетом других данных можно использовать для оценки вероятности заболеть ГБ, что дает возможность принять превентивные меры, например, изменить диету уже в раннем возрасте. Также шкала генетического риска может быть использована для оценки возможного развития коронарной болезни, мозгового инсульта и других сердечно-сосудистых осложнений.

Таким образом, применение метода полногеномного анализа ассоциаций, действительно, открывает новые возможности для раскрытия генетической базы комплексных, полигенных заболеваний, к которым относится не только ГБ, но и другие широко

распространенные неинфекционные заболевания [24]. Главное достоинство метода заключается в том, что благодаря высокой плотности распределения многочисленных SNP маркеров удается с высокой степенью разрешения просканировать весь геном. Тем не менее, и на этом пути обнаружен ряд “подводных камней”. Выяснилось, что суммарный (аддитивный) эффект на величину АД всех выявляемых с помощью полногеномного анализа генетических локусов не превышает 2-3% от общей величины генетической изменчивости признака в популяции, в то время как показатель наследуемости уровня АД приближается к 50%. Этот феномен обозначается как “потерянная наследуемость” (missing heritability) [25, 26]. Возникает вопрос, где “прячутся” и что представляют собой локусы, которые отвечают за основную долю изменчивости величин АД и как они взаимодействуют между собой и со средой? Принято считать, что такой количественный признак, каковым является уровень АД, определяется действием большого числа аддитивно действующих генов (локусов) [27], что нашло выражение в концепции о суммировании минимальных генетических вкладов (cumulative-miniature effect) [28]. Из этой концепции следует, что, во-первых, вклад каждого локуса (гена) в определение величины признака столь незначителен, что для обнаружения заметного генетического эффекта необходимо суммировать действия многих локусов. Во-вторых, каждый ген влияет на признак аддитивным способом и последовательное суммирование эффектов многих локусов образует линейную корреляцию с признаком [29]. На самом деле, реальность сложнее простой аддитивной модели. Феномен “потерянной наследуемости” можно понять, хотя бы отчасти, при учете действия таких факторов, как межгенные взаимодействия (эпистаз) и действие внутригеномных в том числе, эпигенетических регуляций. В связи с этим, участие отдельных локусов в детерминации признака при оценке их изолированного влияния может становиться “невидимым”, но некая совокупность генов благодаря их неаддитивным взаимодействиям может оказать такое влияние на АД, которое значительно превышает эффект простого суммирования. Кроме того, полногеномный анализ ассоциаций зачастую не может обнаружить эффекты редко встречающихся аллелей, влияние которых может быть довольно значительным. Наконец, встает вопрос о возможном вкладе эпигенетических влияний на величину признака.

К настоящему времени получено много доказательств того, что значительную роль в детерминации ГБ играет эпигенетическая модификация функций генов, непосредственно участвующих в регуляции АД [30]. Под эпигенетической регуляцией понимают формирование митотически и/или мейотически наследуемых изменений экспрессии генов, которые

не сопровождаются изменениями их нуклеотидной последовательности [31]. Эпигенетические изменения связаны с несколькими процессами, в том числе с метилированием ДНК, модификацией гистонов и нуклеосом, с посттранскрипционным контролем с помощью некодирующих РНК и РНК-связывающих белков. Таким образом, экспрессия генов может меняться без изменений их первичной последовательности. Эпигенетические изменения могут формироваться при взаимодействии организма со средой. В отличие от наследуемых генных мутаций они потенциально обратимы.

Особое место в формировании эпигенетических изменений, приводящих к возникновению патологических состояний, включая ГБ, отводится периоду раннего пре- и постнатального развития [32]. Хотя ГБ проявляется у людей зрелого и пожилого возраста, развитие заболевания может начинаться гораздо раньше, вполне возможно начиная с внутриутробного периода [33]. Особую роль играют условия, нарушающие питание плода. При этом, плод приспособляется к жизни в условиях ограниченных ресурсов, сохраняя витальные органы и функции ценой торможения других, например, за счет задержки развития почек, что впоследствии окажется важным для возникновения ГБ [34]. В популяционных исследованиях отмечено, что повышение АД с наибольшей вероятностью встречается у взрослых людей, у которых матери во время беременности получали низкокалорийное питание с пониженным содержанием белка. Ретроспективная оценка условий внутриутробного развития 10636 взрослых жителей Англии и Уэльса, родившихся в промежутке между 1911 и 1930 гг, по их весу и длине тела при рождении и в первый год жизни выявила обратное соотношение между весом при рождении и развитием во взрослом возрасте сердечно-сосудистой патологии и смертности от нее [35]. Показана связь между недостаточным питанием матери, низким весом новорожденных и последующим развитием у них патологии почек и АГ [36]. У таких детей обнаружено уменьшение размеров почек и снижение числа нефронов, что может предопределять развитие ГБ [37, 38].

Процессы де- и реметилирования генома происходят во время эмбрионального и раннего постнатального развития. Именно поэтому эти периоды считаются “чувствительными” или “критическими”

для модификации путей развития организма под влиянием среды. Низкобелковая диета беременной крысы ассоциирована с общим снижением метилирования генома, что связывают с дефицитом некоторых аминокислот — доноров метильных групп [39]. В список деметилированных генов попадают гены ренин-ангиотензиновой системы, в том числе, ген рецептора ангиотензина *AT1b*, экспрессия которого при этом повышается. Это приводит к усилению эффектов ангиотензина-II и повышению секреции альдостерона, что направляет систему регуляции АД на путь формирования стойкой АГ. Есть все основания полагать, что такой же механизм формирования ГБ может действовать в эмбриональном периоде развития человека [40].

В качестве краткого резюме необходимо отметить следующее:

1. ГБ — это заболевание, имеющее глубокие эволюционные корни, что обуславливает ее широкое распространение. С этим же связано то, что генетическая база ГБ весьма обширна и включает множество генов, оказывающих комплексное влияние на функцию всех организменных систем, участвующих в регуляции АД.

2. Генетическая база ГБ характеризуется как индивидуальной, так и популяционной гетерогенностью, что препятствует установлению универсальной причины формирования ГБ и делает это заболевание действительно мультифакториальным (многопричинным).

3. Формирование ГБ контролируется как аддитивными, так и неаддитивными эффектами генов, а также взаимодействиями генотипа со средой, причем средовые влияния могут реализоваться через систему эпигенетических регуляций.

4. Желательной целью дальнейшего развития генетико-физиологических исследований ГБ представляется разработка системы генетических и метаболических маркеров, которая позволила бы индивидуализировать картину ГБ у пациентов, и не на словах, а на деле перейти к персонализированной терапии ГБ, а также к составлению прогноза возможного развития заболевания и к выработке рациональных способов профилактики.

Благодарности. Работа выполнена при поддержке бюджетного проекта № 0324-2016-0002 и гранта РФФИ № 16-04-00763.

Литература

1. Frank E. Essentielle Hypertonie. *Deutsches Archiv für Klinische Medizin* 1911; 103: 397-412.
2. Koeners MP, Braam B, Joles JA. Blood pressure follows the kidney: Perinatal influences on hereditary hypertension. *Organogenesis* 2008; 4: 153-7.
3. Hines EA Jr. Some recent concepts concerning essential hypertension. *J South Carolina* 1933; 29: 186-91.
4. Schiffrin EL, Touyz RM (Editors). *Hypertension*. Published by Future Medicine Ltd. London, 2013, 273 pp.
5. JNC7-The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure: the JNC 7 report. *JAMA* 2003; 289: 2560-72.
6. Qaseem A, Wilt TJ, Rich R, et al. Pharmacologic Treatment of Hypertension in Adults Aged 60 Years or Older to Higher Versus Lower Blood Pressure Targets: A Clinical Practice Guideline From the American College of Physicians and the American Academy of Family Physicians. *Annals of Internal Medicine* 2017; 166: 430-7.
7. Rose G. Strategy of prevention: lessons from cardiovascular disease. *British Medical Journal* 1981; 282: 1847.
8. Markel AL. Evolutionary and Genetic Roots of Hypertensive Disease. *Russian Journal of Genetics* 2015; 51: 545-57 (In Russ.) Маркель АЛ. Эволюционно-генетические корни гипертонической болезни. *Генетика* 2015; 51: 545-57).
9. Carrera-Bastos P, O'Keefe JH, Cordain L, Lindeberg S. The western diet and lifestyle and diseases of civilization. *Research Reports in Clinical Cardiology* 2011; 2: 15-35.
10. Newman RW. Why man is such a sweaty and thirsty naked animal: A speculative review. *Hum Biol* 1970; 42: 12-27.
11. NCD Risk Factor Collaboration (NCD-RisC). Worldwide trends in blood pressure from 1975 to 2015: a pooled analysis of 1479 population-based measurement studies with 19.1 million participants. *Lancet* 2017; 389: 37-55.
12. Williams B, Lacy PS, Thom SM and the CAFE Investigators, and the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial Investigators, and the CAFE Steering Committee and Writing Committee. Differential impact of blood pressure-lowering drugs on central aortic pressure and clinical outcomes: principal results of the Conduit Artery Function Evaluation (CAFE) study. *Circulation* 2006; 113: 1213-25.
13. Roskopf D, Schürks M, Rimmbach C, Schäfers R. Genetics of arterial hypertension and hypotension. *Naunyn-Schmiedeberg's archives of pharmacology* 2007; 374: 429-69.
14. Simonetti GD, Mohaupt MG, Bianchetti MG. Monogenic forms of hypertension. *European Journal of Pediatrics* 2012; 171: 1433-9.
15. Tobin MD, Tomaszewski M, Braund PS, et al. Common variants in genes underlying monogenic hypertension and hypotension and blood pressure in the general population. *Hypertension* 2008; 51: 1658-64.
16. Newton-Cheh C, Johnson T, Gateva V, et al. Genome-wide association study identifies eight loci associated with blood pressure. *Nature Genetics* 2009; 41: 666-76.
17. Levy D, Ehret GB, Rice K, et al. Genome-wide association study of blood pressure and hypertension. *Nature Genetics* 2009; 41: 677-87.
18. International Consortium for Blood Pressure Genome-Wide Association Studies. Genetic variants in novel pathways influence blood pressure and cardiovascular disease risk. *Nature* 2011; 478: 103-9.
19. Meyer TE, Shiffman D, Morrison AC, et al. GOSR2 Lys67Arg is associated with hypertension in whites. *American Journal of Hypertension* 2009; 22: 163-8.
20. Li N, Luo W, Juhong Z, et al. Associations between genetic variations in the *FURIN* gene and hypertension. *BMC Medical Genetics* 2010; 11: 124.
21. Mussig K, Kaltenbach S, Machicao F, et al. 17 α -Hydroxylase/17, 20-lyase deficiency caused by a novel homozygous mutation (Y27Stop) in the cytochrome *CYP17* Gene. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 2005; 90: 4362-5.
22. Warren HR, Evangelou E, Cabrera CP, et al. Genome-wide association analysis identifies novel blood pressure loci and offers biological insights into cardiovascular risk. *Nature Genetics* 2017; 49: 403-15.
23. The SPRINT Research Group. A randomized trial of intensive versus standard blood-pressure control. *New Engl J Med* 2015; 373: 2103-16.
24. Favorova OO, Bashinskaya VV, Kulakova OG, et al. Genome wide association study as a method for genetic architecture analysis in polygenic diseases (by the example of multiple sclerosis). *Molecular Biology* 2014; 48 (4): 573-86. (In Russ.) Фаворова О.О., Башинская В.В., Кулакова О.Г., и др. Полногеномный поиск ассоциаций как метод анализа генетической архитектуры полигенных заболеваний (на примере рассеянного склероза). *Молекулярная биология* 2014; 48 (4): 573-86).
25. Zuk O, Hechter E, Sunyaev SR, Lander ES. The mystery of missing heritability: genetic interactions create phantom heritability. *Proc Natl Acad Sci U SA* 2012; 109: 1193-8.
26. Deng AY. Genetic mechanisms of polygenic hypertension: fundamental insights from experimental models. *Journal of Hypertension* 2015; 33: 669-80.
27. The International Consortium for blood pressure. Genetic variants in novel pathways influence blood pressure and cardiovascular disease risk. *Nature* 2011; 478: 103-9.
28. Ehret GB, Caulfield MJ. Genes for blood pressure: an opportunity to understand hypertension. *Eur Heart J* 2013; 34: 951-61.
29. Chauvet C, Crespo K, Menard A, et al. Modularization and epistatic hierarchy determine homeostatic actions of multiple blood pressure quantitative trait loci. *Hum Mol Genet* 2013; 22: 4451-9.
30. Scherer U, Rimoldi SF, Sartori C, et al. Fetal programming and epigenetic mechanisms in arterial hypertension. *Curr Opin Cardiol.* 2015; 30: 393-7.
31. Dupont C, Armant DR, Brenner CA. Epigenetics: definition, mechanisms and clinical perspective. *Semin Reprod Med* 2009; 27: 351-7.
32. Mizuno M, Siddique K, Baum M, Smith SA. Prenatal programming of hypertension induces sympathetic overactivity in response to physical stress. *Hypertension* 2013; 61: 180-6.
33. Kunes J, Zicha J. The interaction of genetic and environmental factors in the etiology of hypertension. *Physiol Res* 2009; 58, Suppl. 2: S33-S41.
34. Gluckman PD, Hanson MA. Developmental origins of disease paradigm: a mechanistic and evolutionary perspective. *Pediatr Res* 2004; 56: 311-7.
35. Barker DJ, Osmond C, Golding J, et al. Growth in utero, blood pressure in childhood and adult life, and mortality from cardiovascular disease. *BMJ* 1989; 298: 564-7.
36. Ritz E, Amann K, Koleganova N, Benz K. Prenatal programming-effects on blood pressure and renal function. *Nat Rev Nephrol* 2011; 7: 137-44.
37. Zandi-Nejad K, Luyckx VA, Brenner BM. Adult hypertension and kidney disease: the role of fetal programming. *Hypertension* 2006; 47: 502-8.
38. Franco MC, Casarini DE, Carneiro-Ramos MS, et al. Circulating renin-angiotensin system and catecholamines in childhood: is there a role for birthweight? *Clin Sci (Lond.)* 2008; 114: 375-80.
39. Jackson AA, Dunn RL, Marchand MC, Langley-Evans SC. Increased systolic blood pressure in rats induced by a maternal low-protein diet is reversed by dietary supplementation with glycine. *Clin Sci (Lond.)* 2002; 103: 633-9.
40. Bogdarina I, Welham S, King PJ, et al. Epigenetic modification of the renin-angiotensin system in the fetal programming of hypertension. *Circ Res* 2007; 100: 520-6.