

Министерство здравоохранения Российской Федерации
Санкт-Петербургская государственная педиатрическая медицинская
академия

Д.Л. Стрекалов

МОЛЕКУЛЯРНЫЕ ОСНОВЫ ПАТОГЕНЕЗА
СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

Учебное пособие для самостоятельной работы студентов лечебного
и педиатрического факультетов

Санкт-Петербург
СПбГПМА

УДК 616.12. – 008:575.822/.577.2
ББК 54.101+28.04

Стрекалов Д.Л. Молекулярные основы патогенеза сердечно-сосудистых заболеваний. Учебное пособие. – СПбГПМА. - 2004. - 21 с.

Рецензенты:

Зав. лабораторией пренатальной диагностики ГУ НИИАГ им. Д.О. Отта РАМН,
член-корр. РАМН, профессор Баранов В.С.

Доцент кафедры факультетской терапии СПбГМУ им. акад. И.П. Павлова,
докт. мед. наук Беркович О.А.

Данное учебное пособие является кратким изложением вопросов, изучаемых в разделе цикла медицинской генетики "Предиктивная медицина. Принципы молекулярной диагностики мультифакториальной патологии. Молекулярно-генетические механизмы развития сердечно-сосудистых заболеваний". Учебное пособие предназначено для студентов медицинских ВУЗов и рекомендовано для подготовки к практическим занятиям. Предлагаемое интернет-издание переработано и дополнено в 2012 г.

С - 83

Предиктивная медицина и принципы генетического тестирования (введение)

Результаты современных исследований генома человека и идентификации генов, мутации (полиморфизмы) которых приводят к наследственным болезням или предрасполагают к наиболее частым, полигенным (мультифакториальным) заболеваниям, позволяют не только проводить точную молекулярную диагностику, но и определять с большой степенью вероятности предрасположенность человека к тому или иному заболеванию. В клинической практике это осуществляется с помощью молекулярного тестирования генов, получивших название генов предрасположенности или генов-кандидатов. **Ген-кандидат** – ген, измененный продукт которого с известной функцией может быть причиной определенного наследственного заболевания. Выявление мутаций (полиморфизмов) генов, ассоциированных с риском того или иного заболевания, лежит в основе молекулярно-генетического исследования.

Следует отметить, что в формировании генетической предрасположенности к любому **мультифакториальному заболеванию** участвует множество генов, число которых иногда достигает нескольких сотен, при этом влияние каждого отдельного гена на риск заболевания может быть относительно небольшим.

Применительно к мультифакториальным заболеваниям наибольшее практическое значение имеет анализ **полиморфизмов** генов-кандидатов, представляющих собой отклонения в последовательности нуклеотидов ДНК, в относительно небольшой степени влияющие на функцию кодируемых белков (ферментов). Генетические полиморфизмы представлены в популяции, как правило, достаточно широко и встречаются с частотой более 1%. Таким образом, генетические полиморфизмы совместимы с жизнью, но в сочетании с неблагоприятными внешними факторами (так называемыми

негенетическими или модифицируемыми факторами риска) могут быть причиной различных внутренних, нервных, онкологических заболеваний, и в том числе, наиболее распространенных сердечно-сосудистых болезней, таких как ИБС и ее осложнения, гипертоническая болезнь и др.

Моногенные болезни обусловлены присутствием мутаций в одном из генов человека. **Мутации** - это изменения нуклеотидной последовательности, которые приводят к грубым нарушениям функций кодируемых белков, существенно влияют на жизнеспособность человека и распространены в популяции с частотой менее 1%. Поэтому моногенные болезни – это редкие и тяжелые патологические состояния, трудно поддающиеся лечению.

Идентификация генетических факторов риска сердечно-сосудистой патологии и оценка их вклада в развитие заболевания – одна из основных задач молекулярной кардиологии. **Генетические факторы риска – полиморфные аллели** генов, продукты (белки) которых участвуют в метаболических циклах **патогенеза конкретного заболевания**. Основным принципом **поиска** генетических факторов риска является следующий: частота аллелей этих генов должна быть достоверно выше среди больных, чем в популяции. В научных исследованиях с этой целью обследуют группы (выборки) больных и лиц контрольной группы. Генетические факторы риска, в отличие от клинических, биохимических, средовых и др. факторов риска, являются не модифицируемыми (не подвергаются коррекции).

Тестирование генов предрасположенности позволяет, прежде всего, формировать группы лиц высокого сердечно-сосудистого риска с целью проведения лечебно-профилактических мероприятий, направленных на снижение степени данного риска под контролем врача. Выявление генетической предрасположенности к какому-либо заболеванию может быть проведено задолго до появления клинических симптомов, что позволяет эффективно предупреждать его развитие или отодвигать сроки

манифестации. Вместе с тем, молекулярно-генетическое исследование позволяет выявлять особенности этиопатогенеза и характера течения наиболее частых сердечно-сосудистых заболеваний у каждого пациента. Так, информация о наличии генетических дефектов, приводящих к дислипидемиям, дисфункции эндотелия, увеличению риска рестенозов коронарных сосудов после кардиоинвазивных вмешательств даст возможность проводить этиопатогенетически обоснованное лечение с применением препаратов, модулирующих метаболические нарушения, в частности, эндотелиальную дисфункцию, или выбрать иную, адекватную тактику ведения больного, например, с использованием методов генотерапии.

Известно, что каждый человек имеет определенную, строго индивидуализированную **наследственную конституцию**, которая и определяется наличием мутаций и разнообразием полиморфизмов большого числа генов. Изменение структуры генов и, как следствие, изменение активности кодируемых ими белков влечет за собой формирование предрасположенности к развитию патологического процесса, реализующегося под воздействием провоцирующих факторов. **Развитие мультифакториальных заболеваний** есть результат "взаимодействия" наследственной конституции и внешней среды. Комплекс генов, участвующих в формировании наследственной предрасположенности к определенному заболеванию получил название **генной сети**.

Составление генной сети для каждого мультифакториального заболевания **на основании знаний о его этиологии и патогенезе**, идентификация в ней центральных генов и генов-модификаторов, исследование межгенных и ген-средовых взаимодействий, разработка на этой основе комплекса профилактических и лечебных мероприятий для каждого пациента составляют стратегическую основу нового, быстро развивающегося направления - предиктивной медицины (Баранов В.С.,

2002).

Идентификация всех генов человека, открытие новых генных сетей существенно увеличивают возможности генетического тестирования наследственной предрасположенности и значение медико-генетического консультирования. Вместе с тем, к клинической интерпретации у конкретного человека выявленных генетических факторов риска, являющихся лишь **предпосылкой** к возникновению заболевания, следует подходить чрезвычайно корректно с учетом многих других факторов, составляющих комбинированный риск развития болезни, анализа межгенных взаимодействий и, по возможности, данных клинико-инструментального обследования (рис. 1).

1. Молекулярные механизмы развития артериальных гипертензий и ишемической болезни сердца

1.1. Некоторые моногенные формы артериальной гипертензии

Выяснение этиологии и патогенеза артериальной гипертензии (АГ) остается одной из важнейших проблем современной медицины. Не менее значимым направлением молекулярно-генетических исследований явилось выявление мутаций генов, ответственных за развитие так называемых **моногенных** форм АГ (табл. 1).

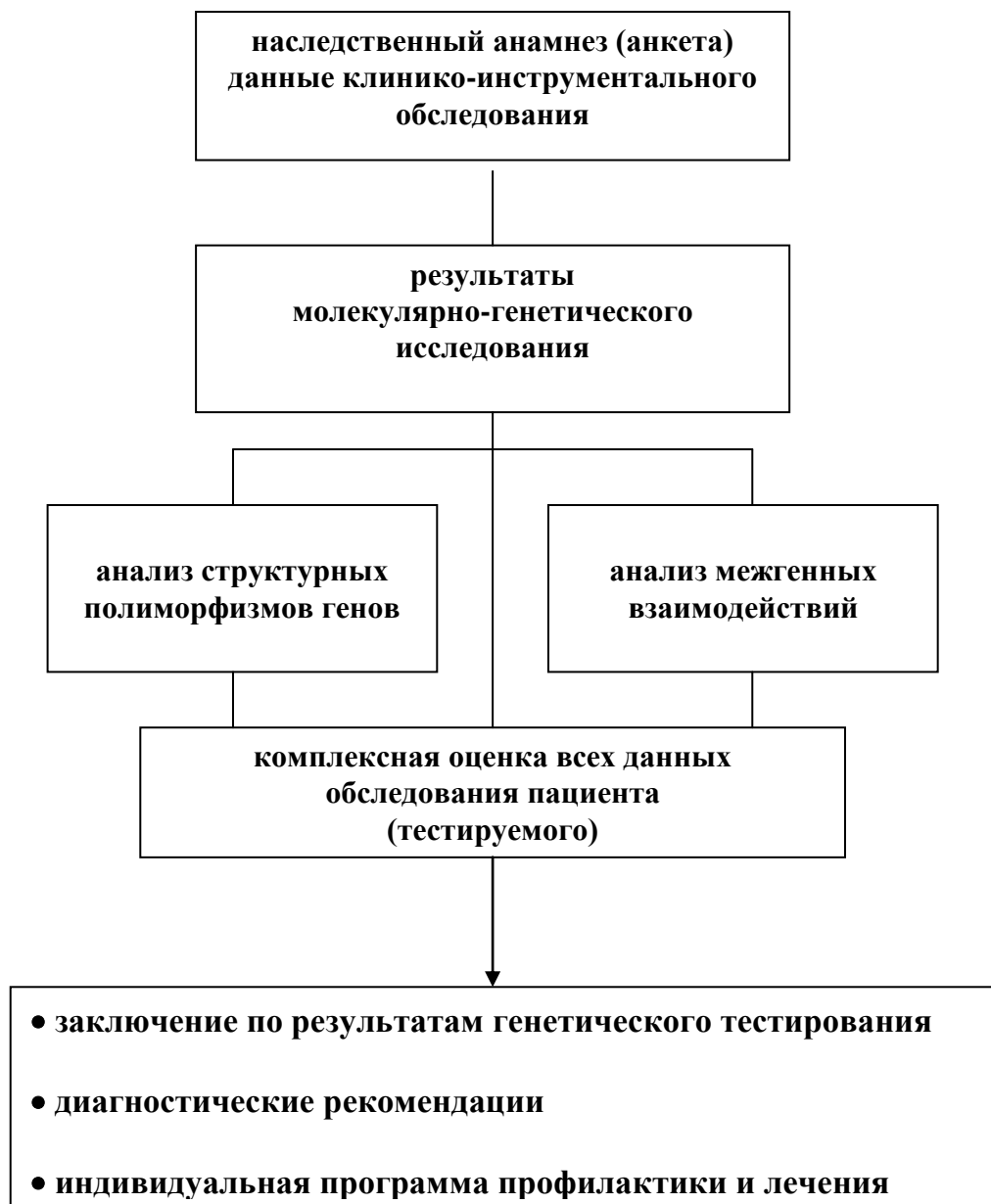


Рис. 1. Формирование клинико-генетического заключения с учетом результатов молекулярно-генетического исследования

Моногенные формы артериальной гипертензии

Нозологическая форма	Особенности клиники и патогенеза	Молекулярные основы патогенеза
Глюкокортикоид-подавляемый гиперальдостеронизм	Заболевание с аутосомно-доминантным типом наследования с умеренной и тяжелой АГ. В основе патогенеза - повышение продукции альдостерона. Выявляется в детском возрасте.	Мутантный ген на 8 хромосоме. Формирование химерного гена вследствие неравного кроссинговера, содержащего в своем составе промотор гена 11 β -стероидной гидроксилазы и структурную часть гена альдостеронсинтетазы. Таким образом, продукция альдостерона попадает под контроль АКТГ, который в норме контролирует биосинтез кортизола.
Синдром Лиддла	Аутосомно-доминантная форма АГ, патогенез связан с увеличением реабсорбции натрия, задержкой воды и низким уровнем ренина плазмы.	Развитие обусловлено генетическими дефектами в локусе, локализованном на 16 хромосоме. Мутации в β или γ - субъединицах амилорид-чувствительного натриевого канала.

1.2. Молекулярные основы гипертонической болезни (эссенциальной гипертензии) и ишемической болезни сердца (ИБС)

Гипертоническая болезнь (ГБ) – результат взаимодействия наследственных (генетических) факторов, предрасполагающих к прогипертензивным реакциям, и различных внешних воздействий, реализующих генетическую предрасположенность (М.С. Кушаковский, 1997). Как видно из определения ГБ, это заболевание, как и подавляющее большинство болезней сердца и сосудов, в полной мере отвечает всем критериям, соответствующим понятию мультифакториальные заболевания.

Молекулярно-генетические исследования последних лет убедительно свидетельствуют о значимом вкладе в развитие ГБ комплекса генов-кандидатов сердечно-сосудистого риска (табл. 3). Прежде всего, это касается генов, кодирующих структурно-функциональную организацию факторов ренин-ангиотензин-альдостеронового каскада (системы РААС), комплекса генов, кодирующих синтез эндотелиальных факторов, адренергических рецепторов и др. Вместе с тем, результаты исследований свидетельствуют о причастности к регуляции АД генов, регулирующих фибринолиз и атерогенез.

В генную сеть ИБС, инфаркта миокарда на основании существующих представлений об этиологии и патогенезе этого заболевания включают гены-кандидаты ГБ, как ведущего фактора риска, гены, участвующие в контроле обмена липидов и липопротеидов, гены факторов эндотелиальной дисфункции, нарушений коагуляции крови, фибринолиза, а также факторов роста и воспаления, вызывающих созревание и разрыв атеросклеротической бляшки в коронарных сосудах (табл. 3). Нельзя не отметить существенную роль в этиопатогенезе ИБС синдрома

инсулинорезистентности и ожирения, эти патологические состояния активно изучаются с позиций молекулярной генетики.

Определенное место среди независимых факторов риска сердечно-сосудистых событий занимает аминокислота гомоцистеин, повышение концентрации которой в плазме крови более 10 - 12 мкмоль/л может быть причиной венозного тромбоза, инсульта и инфаркта миокарда у молодых людей. Влияние повышенного уровня этой аминокислоты в крови обуславливает гиперкоагуляционный сдвиг и повреждение комплекса интима-медия, что приводит к дисфункции эндотелия, тромбозам и развитию атеросклероза сосудов сердца и головного мозга. Гипергомоцистеинемия ассоциируется с полиморфизмами гена метилентетрагидрофолатредуктазы и других генов (см. П.П. 1.3.).

Постепенно накапливаются данные о молекулярных механизмах развития семейных форм ИБС и, в частности, инфаркта миокарда. Одним из генетических факторов семейной ИБС являются структурные полиморфизмы генов тромбоспондина-1 (миссенс-мутация N700S), тромбоспондина-2 (замена тимина на гуанин в 3-нетранслируемом регионе гена) и тромбоспондина-4 (миссенс-мутация A387P).

Согласно современным представлениям о развитии ИБС и ГБ, **дисфункция эндотелия** стоит в ряду основных этиопатогенетических факторов этих наиболее распространенных сердечно-сосудистых заболеваний.

К основным функциям сосудистого эндотелия относят:

1. Высвобождение вазоактивных агентов (оксида азота, эндотелина и др.);
2. Препятствие свертыванию крови и участие в фибринолизе;
3. Иммунные функции;
4. Ферментативная активность (экспрессия на поверхности эндотелиальных клеток ангиотензин-превращающего фермента (АПФ) и конверсия

ангиотензина I в активный вазопрессорный и пролиферативный фактор - ангиотензин II);

5. Участие в росте гладкомышечных клеток - ГМК (секреция эндотелиального фактора роста и др.);

6. Защита клеток ГМК от вазоконстрикторных влияний;

Факторы, вырабатываемые эндотелием и факторы, осуществляющие свою активность на его поверхности или с помощью рецепторов, изучение которых является перспективным с позиции молекулярно-генетических исследований, представлены в таблице 2.

Таблица 2

Факторы, регулирующие функции эндотелия

Тонус сосудов	
<i>Вазодилататоры</i>	<i>Вазоконстрикторы</i>
Оксид азота (NO) и его дериваты – эндотелиальные факторы релаксации (ЭФР)	Эндотелин I
Гиперполярирующий фактор	Ангиотензин II
Простациклин	Тромбоксан A2
NA-уретический пептид C-типа	Простагландин F2
Факторы роста	
<i>Ингибиторы</i>	<i>Стимуляторы</i>
Оксид азота	Супероксидные радикалы
Простациклин	Эндотелин I
NA-уретический пептид C-типа	Ангиотензин II
ЭФР	Эндотелиальный фактор роста
Воспаление	
<i>Ингибиторы</i>	<i>Стимуляторы</i>
Оксид азота	Супероксидные радикалы
	TNF- α
Гемостаз и тромболитизис	
<i>Антитромботические</i>	<i>Протромботические</i>
Тканевый активатор плазминогена	Ингибитор активатора плазминогена I типа
Тромбомодулин и гепариноподобные гликозаминогликаны	

В упрощенном виде можно выделить 3 основных стимула, вызывающих гормонально-подобную реакцию эндотелиальной клетки:

1. Изменение скорости кровотока;
2. Тромбоцитарные медиаторы (серотонин, АДФ, тромбин);
3. Циркулирующие и/или "внутристеночные" нейrogормоны (катехоламины, вазопрессин, ацетилхолин, эндотелин, брадикинин, гистамин и т.д.);

В норме в ответ на эти стимулы клетки эндотелия реагируют усилением синтеза веществ, вызывающих снижение продукции эндотелина и расслабление ГМК, поддержание одинакового заряда поверхности эндотелия и тромбоцитов, антипролиферативные эффекты, блокирование агрегации тромбоцитов, окисления липопротеидов низкой плотности и экспрессии молекул адгезии. Важнейшим фактором эндотелиальной дисфункции является хроническая гиперактивация РААС.

Генами-кандидатами **дисфункции эндотелия** являются гены эндотелиальной NO-синтазы, эндотелина-1, ингибитора активатора плазминогена 1 типа, гена АПФ, метилентетрагидрофолатредуктазы, гена фактора некроза опухоли - α и некоторые другие (табл. 3). Анализ полиморфных вариантов данных генов, ассоциированных с дисфункцией эндотелия, позволит не только выявить риск развития этого патологического состояния, но и адекватно повлиять на выбор тактики лечения пациентов в том случае, если заболевание уже развилось.

В настоящее время для **лечения** различных форм ИБС и гипертонической болезни в клинике широко используются препараты, обладающие способностью стимулировать активность эндотелиальной NO-синтазы, и следовательно, - физиологический синтез оксида азота (NO), главного эндотелиального регулятора сосудистого тонуса. К таким препаратам относятся изосорбид-5-мононитраты, β 1 - адреноблокаторы с высокой степенью кардиоселективности (небиволол), антагонисты кальция группы

дигидропиридина III поколения (амлодипин, лацидипин), ингибиторы АПФ, гиполипидемические препараты.

В таблице 3 представлены полиморфизмы большинства известных генов, кодирующих активность компонентов **ренин-ангиотензинового каскада**, ассоциированные с риском развития АГ, гипертрофии левого желудочка, инфаркта миокарда. Генетический риск этих синдромов и заболеваний ассоциирован с гомозиготами по аденину в –6 позиции промоторной области гена ангиотензиногена (генотип AA гена AGT), делеции в 16 интроне гена АПФ (генотип DD гена ACE), цитозину (позиция 1166) гена рецептора 1 типа к ангиотензину II (CC-генотип ATR1). При наличии II-генотипа гена АПФ (гомозигота по инсерции гена ACE, интрон 16) повышен генетический риск развития синдрома инсулинорезистентности и сахарного диабета II типа. Вместе с тем, выявлены связи AA-генотипа гена ангиотензиногена с повышенной способностью канальцев почек к реабсорбции натрия и задержке воды, DD – генотипа гена АПФ – с риском рестеноза коронарных сосудов, а C-аллель гена рецептора к ангиотензину II ассоциирован с увеличением жесткости аорты и нарушениями ритма сердца у пациентов с ИБС.

Изучение генетических механизмов развития **атеросклероза** позволило выявить значимые ассоциации полиморфизмов ряда генов, кодирующих синтез ключевых ферментов и аполипопротеинов, участвующих в липидном обмене (табл. 3). Известно, что определенные полиморфизмы генов, кодирующих синтез аполипопротеинов, приводят к образованию дефектных в функциональном отношении белков и могут способствовать развитию дислипидемий. Наглядный тому пример - полиморфизм гена аполипопротеина E – APOE (аполипопротеины – многофункциональные белковые компоненты липопротеидов). Известны 3 основных аллеля гена (E2, E3, E4), которые характеризуются различиями в аминокислотном

составе продукта гена в положениях 112 и 158 (табл. 3). Генотип E3E3 условно рассматривается как нормальный из-за более частого обнаружения среди здоровых лиц. Присутствие аллеля E2 ассоциируется с гиперхолестеринемией и гипертриглицеридемией, генотип E2E2 – нарушениями метаболизма липидов, свойственными семейной ремнантной гиперлипидемии (III тип дислипидемии по D. Fredrickson). Присутствие аллеля E4, особенно в гомозиготном состоянии гена, связывают с риском развития осложненного течения инфаркта миокарда.

Детальное обсуждение генов-кандидатов сердечно-сосудистого риска и возможностей клинической интерпретации ассоциаций их полиморфизмов с заболеваниями и синдромами предполагается на практических занятиях.

Генетические полиморфизмы, ассоциированные с сердечно-сосудистой патологией

Гены и полиморфизмы	Заболевания и синдромы
1	2
<p style="text-align: center;">метаболизм липидов</p> <ul style="list-style-type: none"> • аполипопротеин E, АРОЕ (Cys112Arg, Arg158Cys) • аполипопротеин В, АРОВ (XbaI) • липопротеин (а), Lp(a) (C/T, позиция +93) <p style="text-align: center;">дисфункция эндотелия</p> <ul style="list-style-type: none"> • эндотелиальная NO-синтаза, eNOS (4 и 5 копийные повторы 27 нуклеотидов, интрон 4) • эндотелин, END1 (Lys198Asn) • метилентетрагидрофолатредуктаза, MTHFR (C/T, позиция 677) • фактор некроза опухолей TNF-α (-238G→A, -308G→A) <p style="text-align: center;">система РААС</p> <ul style="list-style-type: none"> • ангиотензин-конвертирующий фермент, ACE (I/D, интрон 16) • ангиотензин-конвертирующий фермент, ACE (G7831A) • рецептор к ангиотензину II 1 типа, ATR1(A1166C) • рецептор к ангиотензину II 2 типа, ATR2 (A3123C) <p style="text-align: center;">тромбогенез</p> <ul style="list-style-type: none"> • рецептор тромбоцитарного гликопротеина GPIIb/IIIa (Leu33Pro) • ингибитор активатора плазминогена - 1, PAI1 (4G/5G промотор, позиция -675) • тканевый активатор плазминогена PLAT (I/D) • V фактор системы свертывания крови (Arg506Gln) • VII фактор системы свертывания крови (Arg353Glu) • VII фактор системы свертывания крови (I/D промотор, позиция -323) • фибриноген, FB (-455G-A) <p style="text-align: center;">симпатико-адреналовая и калликреин-кининовая системы</p> <ul style="list-style-type: none"> • β2-адренорецептор, ADRB2 (Thr164Ile) • рецептор 2 типа к брадикинину, BRADI2R (- 58T/C) 	<p style="text-align: center;">Ишемическая болезнь сердца, инфаркт миокарда</p>

1	2
<ul style="list-style-type: none"> • аполипопротеин E, APOE (Cys112Arg, Arg158Cys) • параоксоназа, PON1 (Gln192Arg) • аполипопротеин C III, APOCIII (C/G, позиция 5163) • аполипопротеин B, APOB (XbaI) • липопротеин (a), Lp(a) (C/T, позиция +93) • липопротеинлипаза, LPL (Ser447Ter) 	<p>Дислипидемии</p>
<ul style="list-style-type: none"> • эндотелиальная NO-синтаза, eNOS (4 и 5 копийные повторы 27 нуклеотидов, интрон 4) • эндотелин, END1 (Lys198Asn) • ангиотензиноген, AGT (Met235Thr) • ангиотензин-конвертирующий фермент, ACE (I/D, интрон 16) • ангиотензин-конвертирующий фермент, ACE (G7831A) • рецептор к ангиотензину II 1 типа, ATR1(A1166C) • рецептор к ангиотензину II 2 типа, ATR2 (A3123C) • альдостеронсинтаза (-344T/C) • ингибитор активатора плазминогена - 1, PAI1 (4G/5G промотор, позиция -675) • β2-адренорецептор, ADRB2 (Thr164Ile) 	<p>Гипертоническая болезнь</p>
<ul style="list-style-type: none"> • ангиотензин-конвертирующий фермент, ACE (I/D, интрон 16) • ингибитор активатора плазминогена - 1 (4G/5G промотор, позиция -675) 	<p>Сахарный диабет II типа</p>

1	2
<ul style="list-style-type: none"> • ингибитор активатора плазминогена - 1, PAI1 (4G/5G промотор, позиция -675) • тканевый активатор плазминогена PLAT (I/D) • V фактор системы свертывания крови (Arg506Gln) • VII фактор системы свертывания крови (Arg353Glu) • VII фактор системы свертывания крови (I/D промотор, позиция -323) • фибриноген, FB (-455G-A) 	<p style="text-align: center;">Тромбозы, наследственные тромбофилии, варикозная болезнь</p>
<ul style="list-style-type: none"> • эндотелиальная NO-синтаза, eNOS (4 и 5 копиянные повторы 27 нуклеотидов, интрон 4) • эндотелин, END1 (Lys198Asn) • фактор некроза опухолей TNF-α (-238G→A, -308G→A) • метилентетрагидрофолатредуктаза, MTHFR (C/T, позиция 677) • ангиотензинконвертирующий фермент, ACE (I/D, интрон 16) • ингибитор активатора плазминогена - 1, PAI1 (4G/5G промотор, позиция -675) • рецептор тромбоцитарного гликопротеина GPIIb/IIIa (Leu33Pro) 	<p style="text-align: center;">Дисфункция эндотелия</p>

1.3. Ассоциация полиморфизма гена метилентетрагидрофолатредуктазы (MTHFR) с риском атеросклероза коронарных, церебральных и периферических артерий

Гомоцистеин – серосодержащая аминокислота, которая является промежуточным продуктом метаболизма метионина и цистеина. Дефекты генов ферментов цистатион-β-синтетазы и метилентетрагидрофолатредуктазы (МТГФР) ведут к накоплению гомоцистеина в плазме. Предположительно полиморфизм С677Т гена MTHFR, кодирующего активность фермента МТГФР, определяет зависимость уровня гомоцистеина от дефицита фолиевой кислоты. Эндотелий-повреждающее действие гомоцистеина вызывает развитие раннего атеросклероза (стимуляция пролиферации ГМК, накопление липопротеидов низкой плотности), рецидивирующих тромбозов коронарных, церебральных и периферических артерий и вен (рис. 2). Обладатели гомозигот по Т-аллелю данного гена имеют повышенный риск перенести острый инфаркт миокарда в возрасте до 40 лет. По степени значимости в генезе развития сосудистых поражений умеренная гипергомоцистеинемия сопоставима с гиперхолестеринемией, а по мнению многих исследователей, даже превышает ее. Следует отметить, что при выявлении повышенного уровня гомоцистеина в плазме крови (более 12 - 15 мкмоль/л) рекомендована терапия, в дополнение к базисной, по коррекции метаболического "дефекта" гена – прием дополнительно 400 – 800 мкг фолиевой кислоты, 2 – 4 мг витамина В6 и 400 мкг витамина В12. Показано также увеличение потребления с пищей продуктов, богатых вышеперечисленными витаминами. При повышении концентрации гомоцистеина в плазме более 15 мкмоль/л указанные препараты настоятельно рекомендуются к применению экспертами ВОЗ в терапевтических дозах.

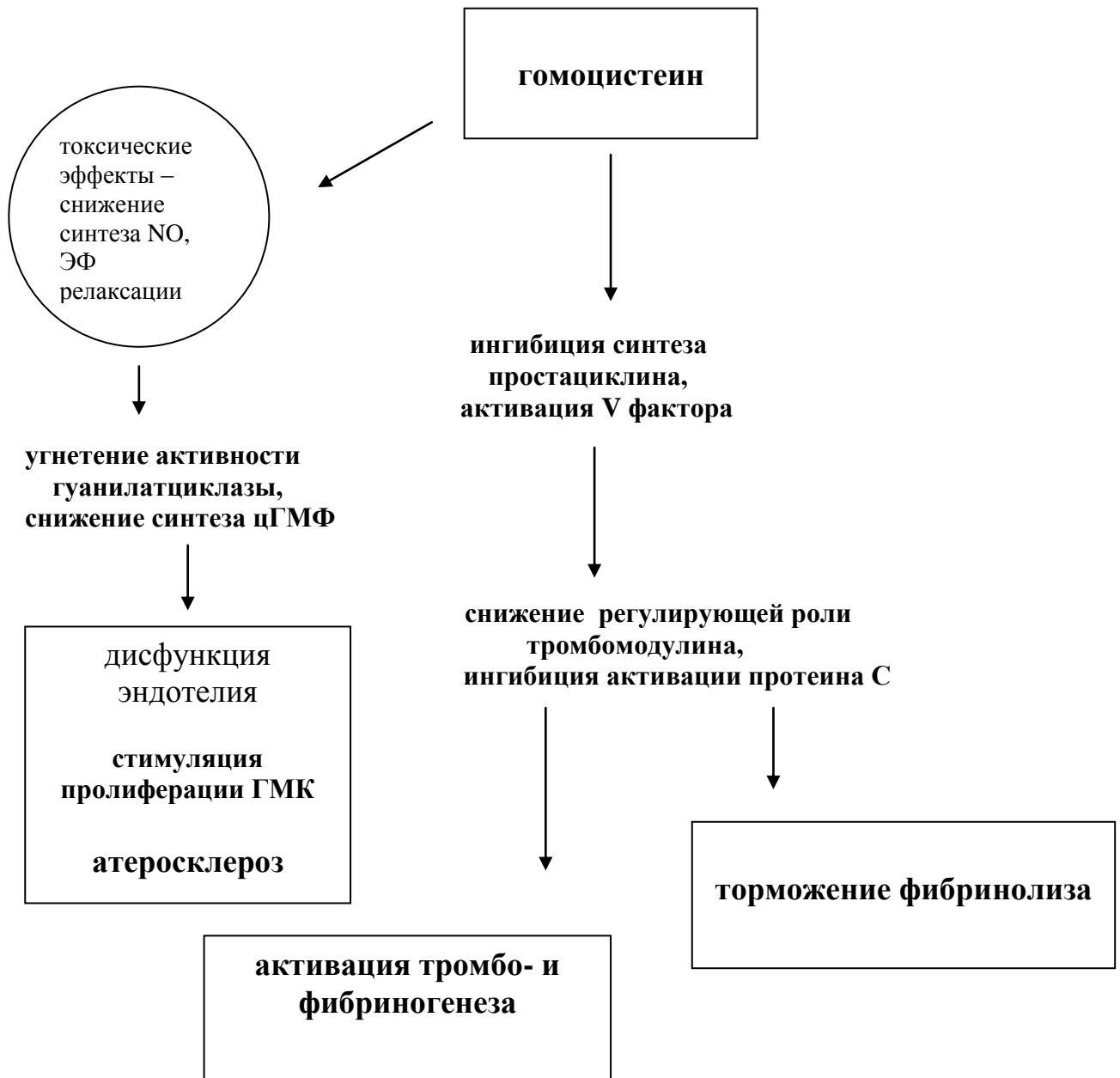


Рис. 2. Влияние повышенной концентрации гомоцистеина на эндотелий сосудов и систему свертывания крови.

Гипергомоцистеинемия и патология беременности

(дополнительная информация)

Микротромбообразование (ДВС-синдром) и нарушения микроциркуляции приводят к целому ряду акушерских осложнений. Нарушение плацентации и фетоплацентарного кровообращения вследствие повышения уровня гомоцистеина в плазме крови могут быть причиной репродуктивной недостаточности: невынашивания беременности и бесплодия в результате дефектов имплантации зародыша. На более поздних стадиях беременности гипергомоцистеинемия является причиной развития хронической фетоплацентарной недостаточности и хронической внутриутробной гипоксии плода. Гипергомоцистеинемия может быть также одной из причин развития генерализованной микроангиопатии во второй половине беременности, проявляющейся в виде позднего токсикоза (гестоза): нефропатии, преэклампсии и эклампсии. Гомоцистеин свободно переходит через плаценту и может оказывать тератогенное и фетотоксическое действие. Было доказано, что гипергомоцистеинемия является одной из причин анэнцефалии и незаращения костномозгового канала (*spina bifida*). Анэнцефалия приводит к стопроцентной летальности, а *spina bifida* - к развитию серьезных неврологических дефектов у ребенка, включая моторный паралич, пожизненную инвалидность и преждевременную смерть. Нельзя исключить прямое токсическое действие избыточного уровня гомоцистеина на нервную систему плода.

В связи с этим, рекомендовано исследование концентрации гомоцистеина всем женщинам, готовящимся к беременности, а также у пациенток с акушерскими осложнениями в анамнезе, «ранними» сердечно-сосудистыми событиями у них и ближайших родственников (в возрасте до 40 – 45 лет), варикозной болезнью вен. Это является показаниями и для проведения молекулярно-генетического исследования.

Разделы для изучения в рамках элективов

2. Генетические аспекты развития некоторых аритмий

Известно, что как врожденные, так и приобретенные формы удлинения интервала QT являются предикторами фатальных нарушений ритма, которые, в свою очередь, приводят к внезапной смерти больных. К врожденным формам синдрома удлинения интервала QT относят синдром Gervell и Lange-Nielsen с аутосомно-рецессивным типом наследования, и синдром Romano-Ward. Это более часто встречающееся заболевание с аутосомно-доминантным типом наследования. Данные синдромы имеют

сходную клиническую картину: нарушения ритма сердца, нередко с потерей сознания, удлинение интервала QT. В первом случае эти клинические проявления сочетаются с врожденной глухонемой, во втором – нарушения слуха и речи отсутствуют. При суточном мониторинге ЭКГ регистрируются пароксизмы наджелудочковой тахикардии, в каждом пятом случае – пробежки желудочковой тахикардии типа "пируэт". Большими критериями диагностики врожденных форм синдрома удлинения интервала QT являются: удлинение интервала QT более 0,44 мс, пароксизмы тахикардии, наличие в анамнезе эпизодов потери сознания и присутствие подобных проявлений у члена семьи. Малые критерии – это нейросенсорная тугоухость, эпизоды альтернации T-волн, брадикардия и др.

Врожденный синдром удлинения интервала QT – генетически гетерогенное заболевание. Смертность при недиагностированных врожденных формах данного синдрома достигает 75%, около 50% детей погибают в первое десятилетие жизни.

Наиболее распространенной формой синдрома удлинения интервала QT у молодых лиц является сочетание его с пролапсом митрального клапана, являющегося одним из проявлений врожденной дисплазии соединительной ткани. Одной из главных причин формирования удлинения интервала QT у лиц с пролапсом митрального клапана является генетически детерминированный дефицит магния.

Следует отметить, что результаты изучения генетической составляющей в комплексе факторов развития семейных и спорадических случаев полиморфных желудочковых тахикардий еще во многом противоречивы. С возникновением этих и других нарушений ритма сердца, в том числе, вышеуказанных и других форм удлинения интервала QT, ассоциированы определенные полиморфизмы гена рецептора кардиального рианодина 2 типа (RYR2), полиморфизмы комплекса генов, кодирующих эфир-насыщенные

связанные калиевые каналы (HERG), гена анкирина В (ANK2), гены субъединиц натриевых (SCN5A) и калиевых каналов (KCNE1, KCNE2), и др.

3. Генетические механизмы развития дилатационных кардиомиопатий (ДКМП)

Примерно треть случаев всех идиопатических случаев ДКМП являются семейными, при которых преимущественно превалирует аутосомно-доминантное наследование. Описывают также аутосомно-рецессивные формы, X-сцепленные, митохондриальные ДКМП.

Аутосомно-доминантные формы характеризуются клинической вариабельностью и генетической гетерогенностью. Эти формы ассоциируют с шестью различными локусами:

- *простая форма ДКМП* - с локусами хромосом 1q32, 2p31, 9q13, 10q21 – q23;
- *ДКМП с нарушениями проводимости* – с локусами 1q1, 3p22 – 3p25;

Остается пока неизвестным, за синтез каких кардиальных белков отвечают эти локусы. Установлено, что мутации кардиального актина локализуются в локусах 9q13 – 22 и 1q32, а также в локусе 15q14.

Митохондриальные ДКМП являются следствием аномалии митохондриальной структуры и дисфункции процесса окислительного фосфорилирования, что приводит к нарушению энергетического обмена кардиомиоцитов. В каждой митохондрии имеется одна хромосома, содержащая 37 генов. Описаны точечные мутации и множественные делеции как при спорадических случаях, так и семейных. Митохондриальные ДКМП нередко ассоциируются с митохондриальной миопатией, энцефалопатией, лактацидозом (синдром HELAS), MERRF (сопровождается миоклонус-эпилепсией), синдромом Kearns-Sayre и др.

Х-сцепленные ДКМП. Описаны мутации различных участков гена дистрофина (Хр21.2). Дистрофин - мышечный белок мембраны сарколеммы, входящий в состав мультипротеинового комплекса, который связывает цитоскелет кардиомиоцита с внеклеточным матриксом, и непосредственно - с сократительным белком актином. В гене дистрофина выявлены множественные делеции (преимущественно), что приводит к инаktivации промотора мышечного типа и подавлению экспрессии гена. Описаны также и миссенс-мутации, обуславливающие синтез аминокислот, меняющих полярность белка дистрофина с потерей мембраностабилизирующих свойств последнего. Результатом мутаций гена дистрофина является разрушение дистрофин-ассоциированного комплекса на мембране кардиомиоцита. Мутации гена дистрофина описаны также при ДКМП, ассоциированных с мышечными дистрофиями Дюшенна, Беккера. Чаще всего в этих случаях выявляются делеции в гене дистрофина. Перспективу изучения генеза ДКМП связывают с изучением роли генов, кодирующих синтез других структурных компонентов сердечной мышцы, в частности, коллагена и эластина.

При Х-сцепленной миодистрофии Эмери-Дрейфуса, одной из проявлений которой является ДКМП, выявлена мутация гена, отвечающего за синтез белка эмерина (Хq28). Эмерин – компонент оболочки ядра кардиомиоцита и скелетной мускулатуры, поэтому наряду с ДКМП заболевание характеризуется наличием суставных контрактур. Заболевание дебютирует в детском возрасте, когда появляется слабость в мышцах плечевого пояса и верхних конечностей.

Несемейные случаи идиопатической ДКМП обусловлены не только вирус-индуцированными повреждениями белка дистрофина, но и нарушением экспрессии гена белка метавинкулина. Это белок цитоскелета кардиомиоцита, при отсутствии которого актин не связывается со вставочными дисками. Кроме этого, развитие заболевания может быть

обусловлено дефектами генов металлопротеиназ (интерстициальной коллагеназы).

Выявлена связь между полиморфизмом гена АПФ и риском развития не только дилатационной, но и гипертрофической кардиомиопатии. В частности, обнаружена ассоциация делеционного полиморфизма гена АПФ (16 интрон) с риском развития этих заболеваний.

Таким образом, роль генетических факторов в этиопатогенезе ДКМП не вызывает сомнения, что побуждает проводить интенсивные исследования в этом направлении.

Контрольные вопросы

1. В чем заключаются цели, задачи и возможности молекулярно-генетического исследования у пациентов с патологией сердца и сосудов?
2. Дайте определения понятиям "ген-кандидат" и "генетический фактор риска".
3. Назовите основные принципы поиска генетических факторов риска.
4. Что составляет стратегическую основу предиктивной медицины?
5. Назовите этапы формирования клиничко-генетического заключения.
6. Опишите основные моногенные формы артериальной гипертензии.
7. Какие гены-кандидаты составляют генную сеть ИБС?
8. В чем заключаются основные функции эндотелия?
9. На основании результатов генотипирования каких генов можно предположить о наличии дисфункции эндотелия?
10. Прием каких препаратов предпочтительнее у пациентов с ИБС и генетически детерминированной дисфункцией эндотелия?
11. С каким полиморфным вариантом какого гена ассоциирован риск увеличения концентрации гомоцистеина в крови?
12. В чем заключается влияние повышенных концентраций гомоцистеина на комплекс интима-медия?

13. Назначение каких препаратов рекомендовано при повышенном уровне гомоцистеина?
14. В чем различия клинической картины при врожденных синдромах удлинения интервала QT?
15. Назовите основные семейные формы идиопатической дилатационной кардиомиопатии.
16. Какова роль генетических факторов в этиологии и патогенезе семейных и несемейных ДКМП?
17. Какова роль гипергомоцистемии в развитии патологии беременности?

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Баранов В.С. Геном человека и молекулярная медицина // Бреслеровские чтения. Молекулярная генетика, биофизика и медицина сегодня. - СПб., 2002. – С. 95 – 105.
2. Бочков Н.П. Вклад генетики в медицину // Российские медицинские вести. – 2001. – Т. 6. - № 4. – С. 4 – 13.
3. Бочков Н.П., Соловьева Д.В., Стрекалов Д.Л., Хавинсон В.Х. Роль молекулярно-генетической диагностики в прогнозировании и профилактике возрастной патологии// Клинич. медицина. - 2002. - № 2. - С. 4 - 8.
4. Горбунова В.Н. Что вы знаете о своем геноме? СПб., "Интермедика", 2001.–144 с.
5. Горбунова В.Н., Стрекалов Д.Л., Хавинсон В.Х. Анализ корреляций между генетическими маркерами, ассоциированными с ишемической болезнью сердца, и показателями липидного обмена и артериального давления // Мед. акад. журнал. – 2003. – Т. 3. - № 1. – С. 66 – 76.
6. Гинтер Е.К. Медицинская генетика. – М.: Медицина, 2003. – 448 с.
7. Ивашенко Т. Э., Стрекалов Д. Л., Соловьева Д. В., Асеев М. В. Определение генетической предрасположенности к некоторым мультифакториальным заболеваниям. Генетический паспорт // Методические рекомендации под ред. Баранова В. С., Хавинсона В. Х. СПб.: ИКФ «Фолиант». 2001. - 48 с.
8. Ишемическая болезнь сердца: снижение риска. Международное обозрение // Артериальная гипертензия. - 1999. - Том 5. - № 1. (прилож.). - С. 7-35.
9. Климов А.Н., Никульчева Н.Г. Обмен липидов и липопротеидов и его нарушения. – СПб.: Питер Ком, 1999. – 512 с.
10. Моисеев В.С., Кобалава Ж.Д. Артериальная гипертензия у лиц старших возрастных групп. – М.: "Медицинское информационное агенство", 2002. – 448 с.

11. Терещенко С.Н., Джаиани Н.А. Дилатационная кардиомиопатия сегодня // *Consilium medicum*. – 2001. – Т.3. - № 2. – С. 58 – 60.
12. Шварц Е.И., Нефедова Ю.Б. Молекулярно-генетические механизмы развития артериальной гипертензии // *Артериальная гипертензия*. – 1998. – Т. 4. - № 1. – С. 63 – 71.
13. Moss A., Zareba W., Kaufman E. et al. Increased risk of arrhythmic events in Long-QT Syndrome with mutations in the pore region of the Human Ether-a-go-go-Related Gene Potassium Channel // *Circulation*. – 2002. – Vol. 105. – P. 794.
14. The European Concerted Action Project. Plasma homocysteine as a risk factor for vascular disease// *JAMA*. 1997. - Vol. 277. - P. 1775-1781.
15. Simons M., Annex B., Laham R. et al. Pharmacological treatment of Coronary Artery Disease with recombinant fibroblast growth factor-2 // *Circulation*. – 2002. – Vol. 105. – P. 788.
16. World Health Organization – International Society of Hypertension Guidelines for the Management of Hypertension // *J. Hypertens*. 1999. - Vol. 17. - P. 151 – 185.