

ISSN 1607-419X
ISSN 2411-8524 (Online)
УДК 575:616.12-008.331

Современные представления о генетике артериальной гипертензии — мозаичная теория, гены-кандидаты, моногенные формы и широкогеномные исследования

А. О. Конради

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр имени В. А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия
Университет ИТМО, Санкт-Петербург, Россия

Контактная информация:

Конради Александра Олеговна,
ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова»
Минздрава России,
ул. Аккуратова, д. 2, Санкт-Петербург,
Россия, 197341.
Тел.: 8(812)702-37-33.
E-mail: konradi@almazovcentre.ru

*Статья поступила в редакцию
31.08.20 и принята к печати 06.09.20.*

Резюме

В обзоре представлены литературные данные об известных моногенных заболеваниях, сопровождающихся повышением артериального давления (АД), данные о наследовании артериальной гипертензии (АГ) и генах-кандидатах, а также обзор результатов широкогеномных исследований в области АГ. Современное представление о роли генетики в становлении и прогрессировании АГ существенно зависит от совершенствования методов изучения генетических ассоциаций. Высокая производительность новых методов позволила накопить знания о маркерах, ассоциированных с АГ. В настоящее время основная задача исследователей — определить сложные молекулярно-биологические пути регуляции уровня АД, что позволит от популяционного уровня ассоциаций перейти к индивидуальному уровню понимания патогенеза и подходов к лечению.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, генетика, моногенные заболевания, широкогеномные исследования, гены-кандидаты

Для цитирования: Конради А. О. Современные представления о генетике артериальной гипертензии — мозаичная теория, гены-кандидаты, моногенные формы и широкогеномные исследования. Артериальная гипертензия. 2020;26(5):490–500. doi:10.18705/1607-419X-2020-26-5-490-500

Current knowledge in hypertension genetics: mosaic theory, candidate genes and genome-wide association studies

A. O. Konradi

Almazov National Medical Research Centre,
St Petersburg, Russia
ITMO University, St Petersburg, Russia

Corresponding author:

Aleksandra O. Konradi,
Almazov National Medical
Research Centre,
2 Akkuratov street, St Petersburg,
197341 Russia.
Phone: 8(812)702-37-33.
E-mail: konradi@almazovcentre.ru

Received 31 August 2020;
accepted 6 September 2020.

Objective

The article reviews monogenic forms of hypertension, data on the role of heredity of essential hypertension and candidate genes, as well as genome-wide association studies. Modern approach for the role of genetics is driven by implementation of new technologies and their productivity. High performance speed of new technologies like genome-wide association studies provide data for better knowledge of genetic markers of hypertension. The major goal nowadays for research is to reveal molecular pathways of blood pressure regulation, which can help to move from populational to individual level of understanding of pathogenesis and treatment targets.

Key words: genetic hypertension, monogenic forms, genome-wide association studies, candidate genes

For citation: Konradi AO. Current knowledge in hypertension genetics: mosaic theory, candidate genes and genome-wide association studies. Arterial'naya Gipertenziya = Arterial Hypertension. 2020;26(5):490–500. doi:10.18705/1607-419X-2020-26-5-490-500

Введение

Для понимания генетической предрасположенности к артериальной гипертензии (АГ) следует вернуться к Пейджевской «мозаичной теории» гипертензии, которая заключалась в том, что гипертоническая болезнь (ГБ), или эссенциальная гипертензия, — это не одно заболевание, а несколько или даже множество заболеваний с различным происхождением и мозаикой причин повышения артериального давления (АД) и его последствий [1]. Мозаичный набор предрасполагающих факторов и причин возникновения гипертензии, если таковой в принципе существует, по-прежнему нуждается в расшифровке, поскольку новый подход потенциально открывает новые возможности для стратификации пациентов, разработки новых лекарств и развития прецизионной, или персонализированной, терапии.

Геномика и фармакогеномика АГ остаются одним из самых сложных направлений исследований

в современной популяционной генетике. Это связано с тем, что сам фенотип, а именно повышение АД, является крайне изменчивым. Измерение АД остается одной из нерешенных методологических задач, так как этот биологический параметр характеризуется высокой изменчивостью и спорной точностью неинвазивных методов измерения. В связи с этим связь между уровнем АД и генетическими факторами установить достаточно сложно. Не менее сложно установить связь генетики с фактом наличия АГ или ее отсутствием, поскольку условная граница (пороговое значение) между нормой и патологией меняется при формировании новых рекомендаций, и существует множество пациентов с пограничными значениями, когда их отнесение в группу больных или здоровых достаточно сложно и субъективно. Более того, уровень АД нарастает с возрастом, помимо причин, которые определяют повышение АД в молодом возрасте, у лиц старше 60 лет большую

роль начинают играть гемодинамические факторы, ведущим из которых является жесткость сосудистой стенки. В связи с этим влияние генетических факторов на риск развития АГ с возрастом ослабевает.

Хорошо известно, что небольшая, но очень важная для понимания сути проблемы часть больных АГ имеет так называемые моногенные формы гипертензии, когда повышение АД является единственным или одним из нескольких симптомов генетически обусловленного заболевания с классическим менделевским наследованием. При этом для большинства пациентов с повышением АД генетические факторы тоже вносят вклад в уровень АД до 50%, а по мере жизни нарастает роль приобретенных факторов и реализуются взаимодействия между генетикой и факторами окружающей среды, прежде всего поведенческими. Казалось бы, стоит только определить набор генов, которые ассоциированы с повышением АД, и легко могут быть спрогнозированы риски и даже развитие конкретных осложнений. Однако до сих пор, несмотря на обилие исследований в области популяционной генетики, проведение широкогеномных проектов, генетические риски в области АГ и вопросы фармакогенетики остаются областью науки, в которой обилие информации не привело к появлению стройной концепции и формированию конкретных рекомендаций, которые могли бы быть использованы на практике. Ни подход кандидатных генов, ни поиск ассоциативных локусов не дал нам сегодня понимания, каким образом наследуется предрасположенность к АГ и какой вклад оценка генетических факторов может внести в стратификацию риска и выбор методов лечения миллионов пациентов.

Для успешного картирования генетической основы признака требуется четкое понимание его генетической архитектуры. Генетическая архитектура признака включает в себя число существующих вариаций одного и того же заболевания, частоты патологических аллелей, риски, которые они несут, и взаимодействия между множеством генетических и природных факторов [2]. Мутации, обуславливающие моногенные формы АГ, обладают высокой пенетрантностью и обычно подвергаются очень сильному отбору, который удерживает их на низких частотах с высоким уровнем аллельной гетерогенности. Напротив, варианты предрасположенности, вовлеченные в развитие эссенциальной АГ, вероятно, имеют низкую или среднюю пенетрантность и не подвержены такому сильному естественному отбору, приводящему к более низкой гетерогенности. Однонуклеотидные полиморфизмы (так называемые SNPs, или генетические варианты) с частотой аллелей в популяции $> 1\%$ составляют более

90% генетических различий между индивидуумами и, таким образом, вероятно, вносят свой вклад в популяционную изменчивость уровня АД, а не в редкие варианты. Вполне вероятно, что эти частые варианты могут внести значительный вклад в те общие заболевания, при которых эти аллели могли не подвергаться интенсивному негативному отбору. Для генома в целом было показано, что из ожидаемых 10–15 миллионов SNP с частотой $> 1\%$ примерно для половины частота в популяции составляет $> 10\%$ [3]. Учитывая, что число вариантов заболевания, представляющих низкий или умеренный риск, может быть большим, сотни как частых, так и редких генетических вариантов могут вносить вклад в наследование АГ. Это лежит в основе гипотезы common disease/common variant (CDCV) (частая патология/частый вариант), которая утверждает, что генетические варианты, лежащие в основе сложных признаков, встречающиеся с относительно высокой частотой, практически не подвергались естественному отбору и, вероятно, возникли более чем 100 000 лет назад [4]. Действительно, с эволюционной точки зрения эссенциальная АГ является недостатком цивилизации и может быть нежелательным плейотропным эффектом сохраненного и накопленного генотипа, который мог первоначально быть оптимальным, для того чтобы обеспечить приспособление в окружающей среде [5].

Хорошо известно, что АГ встречается чаще и в более тяжелой форме у лиц африканского происхождения по сравнению с европейцами [6]. Различная предрасположенность к АГ среди разных популяций может просто отражать различные эволюционные процессы и критические точки, что может быть использовано как свидетельство в пользу гипотезы о том, что этнически разные популяции не имеют общего происхождения. Другой конкурирующей моделью генетической природы для АГ является гипотеза об обратной зависимости между величиной генетического эффекта и частотой патологических аллелей. Эта гипотеза основывается на том, что болезни являются частыми из-за сильного преобладания влияний факторов окружающей среды, а отнюдь не из-за частых общих предрасполагающих генетических маркеров [5].

Моногенные формы АГ как ключ к пониманию генетической природы АГ

Моногенные формы АГ — это истинные моногенные заболевания, вызванные специфическими редкими причинными мутациями в конкретных генах, приводящих к раннему возникновению и тяжелому течению АГ [7]. Моногенные гипертензии являются наиболее яркими примерами успешного

Таблица 1

МОНОГЕННЫЕ СИНДРОМЫ, СВЯЗАННЫЕ С ИЗМЕНЕНИЕМ УРОВНЯ И РЕГУЛЯЦИИ АРТЕРИАЛЬНОГО ДАВЛЕНИЯ (АДАптировано и переработано из [3])

Синдром	Ген	Ключевой механизм	Клиническая картина	Основные методы лечения
Дефицит 11-бета-гидроксилазы	CYP11B1	Группа аутосомно-рецессивных заболеваний, при которых происходят гиперпродукция АКТГ и гиперплазия надпочечников	Начало в неонатальном периоде, снижение ренина и альдостерона	Терапия ГКС
Дефицит 17-альфа-гидроксилазы	CYP17A1		Гипертензия, гипокалиемический алкалоз. Повышение АКТГ и ФСГ. Задержка полового развития	ГКС, калийсберегающие диуретики
Дефицит 21-гидроксилазы	CYP21A2		Гирсутизм, снижение фертильности, потеря соли, снижение массы тела, дегидратация	
3-бета-гидроксистероид дегидрогеназа	HSD3B2		Первичный альдостеронизм с вирилизацией у женщин и недостаточной вирилизацией у мужчин. При тяжелых формах — потеря натрия и дегидратация	
Синдром неадекватного высвобождения минералкортикоидов	HSD11B2	Отсутствие конвертации кортизола в кортизон, активация минералкортикоидной активности кортизола	Повышение АКТГ Низкий ренин и альдостерон	Низкосолевая диета и спиронолактон
Синдром Бартера	CKCNKA CLCNKB KCNJ1 MAGET2 SLC12A1	Дефект реабсорбции натрия в восходящем колоне петли Генле	Низкое АД, высокие уровни ренина и альдостерона Метаболический алкалоз	Калий, ингибиторы циклооксигеназы, ингибиторы АПФ и калийсберегающие диуретики
Семейный гиперальдостеронизм I типа	CYP11B1 CYP11B2		Высокий уровень альдостерона и низкий уровень ренина Подавление АКТГ происходит при добавлении ГКС	Дексаметазон
Семейный гиперальдостеронизм II типа	7p22 KCNJ5	Механизм неизвестен	Слабость и гипокалиемия Может быть и при аденоме, и при двусторонней гиперплазии надпочечников	Адреналэктомия или терапия антагонистами альдостерона
Синдром Гительмана	SLC12F3 CLCNKB	Снижение реабсорбции натрия в дистальных каналах, гиповолемия и активация PAC	Низкое АД, высокий уровень ренина плазмы Потеря калия и магния с мочой	Препараты калия и магния, соль и жидкость

Синдром	Ген	Ключевой механизм	Клиническая картина	Основные методы лечения
Синдром гипертензии и брахидактилии	PDE3A		Брахидактилия, тип E, короткие фаланги	Возможна терапия ингибиторами фосфодиэстеразы 3-го типа
Синдром Лидлла	SCNN1B SCNN1G	Изменение активности эпителиального натриевого канала, приводящее к его повышенной активности	Раннее начало соль-чувствительной АГ, гипокалиемия	Низкосолевая диета, амилорид и триамтерен
Множественная эндокринная гиперплазия (MEN 2)	RET	Мутация вызывает множественную эндокринную неоплазию вследствие того, что от данного гена зависит нормальное развитие почек, надпочечников автономной нервной системы и нервных клеток кишечника	Медуллярный рак щитовидной железы, феохромоцитома, опухоли паращитовидных желез	Лечение соответствующих опухолей
Параганглиомы	SDHA SDHAF2 SDHB SDHC SDHD	Гены данного комплекса участвуют в цикле трикарбоновых кислот. Мутация в этих генах ведет к снижению активности в отношении супрессии опухолей, повышению синтеза белка	Множественные параганглиомы и феохромоцитома, секретирующие катехоламины	Хирургия и адреноблокада
Псевдогипоальдостеронизм (синдром Гордона)	CUL3 KLHL3 NR3C2 WNK1 WNK4	Аутосомно-доминантное заболевание, мутация в WNK приводит к повышению реабсорбции натрия и повышению АД	Гиперхлоремический метаболический ацидоз, гиперкалиемия, АГ	Тиазидные диуретики, ингибиторы простагландинов, алкилирующие соединения, диета с ограничением натрия и калия, калийсвязывающие смолы
Альдостерон-продуцирующая аденома (гиперальдостеронизм)	ATP1A1 ATP2B3 CACNA1D KCNJ5	Соматическая мутация калиевого канала	Классический гиперальдостеронизм	Хирургическое лечение, антагонисты альдостерона

Примечание: АГ — артериальная гипертензия; АД — артериальное давление; АКТГ — адренокортикотропный гормон; АПФ — ангиотензинпревращающий фермент; ГКС — глюкокортикостероиды; ФСГ — фолликулостимулирующий гормон.

картирования генов, причем сегодня уже известны мутации в 31 гене, которые связаны с регуляцией уровня АД.

В таблице 1 приведены все моногенные синдромы, связанные с регуляцией АД, их причинные гены, а также механизмы их воздействия на уровень АД. Различные моногенные синдромы могут проявляться одним и тем же симптомом — повышением уровня АД, но по существу являются отдельными

заболеваниями, которые можно дифференцировать по дополнительным клиническим или лабораторным признакам. Несмотря на то, что моногенные формы АГ составляют лишь малую долю того бремени, которое создает АГ как социально значимое заболевание, именно их идентификация и изучение механизмов легли в основу наших представлений о механизмах повышения АД и его физиологической регуляции в целом. Это касается и роли баланса

натрия, системы ренин-ангиотензин-альдостерона (РАС). Классическим примером являются антагонисты минералкортикоидных рецепторов [8]. Так, спиронолактон был создан в 1957 году и применяется в клинической практике с 1959 года. Первый случай семейной формы первичного альдостеронизма был описан в 1966 году, при этом причинная химерная мутация Лифтона и соавторов [9] была открыта только 25 лет спустя в 1992 году. 40% пациентов с альдостеромой имеют мутации в гене калиевого канала *KCNJ5*, тогда как 7% обусловлены мутациями в альфа-субъединице $\text{Na}^+\text{-K}^+\text{-ATФазы}$ или $\text{Ca}^{2+}\text{-ATФазы}$ и L-типа кальциевых каналов [10]. Большинство моногенных АГ имеют отношение к регуляции натриевого гомеостаза и РАС, меньшая доля обусловлена редкими нейроэндокринными опухолями (феохромцитомы и параганглиомы). Моногенные АГ являются малой, но принципиально важной частью «мозаики» Пейджа, представляя собой крайний вариант на 100% генетически обусловленной АГ и доказывая наличие множества возможных причин в развитии одного и того же или сходного фенотипа.

Классическая генетика ГБ (эссенциальной АГ) и генетика кандидатных генов

Столь длительно изучаемые генетические полиморфизмы в период более двух десятилетий, по-видимому, вносят крайне малый вклад в риск сердечно-сосудистых заболеваний [11]. Семейный анализ с применением исследований на близнецах достаточно давно показал, что 30% дисперсии уровня АД обусловлено факторами окружающей среды, а от 40 до 50% — генетическими факторами [12]. Классическая генетика ранее основывалась на исследованиях корреляции АД среди близнецов и сиблингов. В классической работе Джорджа Пикеринга отмечен коэффициент корреляции около 0,2 для семейного наследования [13], и эта зависимость была аналогична таковой для показателя роста. В исследовании Montreal adoption study [14] были продемонстрированы коэффициенты корреляции 0,38 и 0,16 между биологическими и приемными сиблингами соответственно, в то время как исследование Victorian Family Heart Study [15] выявило следующие коэффициенты корреляции по уровню АД: 0,44 — для не близнецовых братьев и сестер, 0,78 — для монозиготных близнецов, 0,50 — для дизиготных близнецов и 0,12 — для супружеских пар. Эти результаты легли в основу первоначального понимания соотношения генетики и образа жизни в развитии ГБ.

Что касается кандидатных генов, то их перечень тоже во многом был сформирован на основании вы-

явления генов, ответственных за моногенные формы, а также логикой понимания патогенеза и регуляции АД в норме и патологии [16]. Большинство ассоциативных исследований были сосредоточены на вариативной изменчивости генов РААС, транспорта натрия, а также изучали адренергические пути, гены, отвечающие за состояние сосудистой стенки, или гены, связанные с метаболизмом.

В таблице 2 приведены гены, которые были предложены и протестированы как кандидаты на ассоциацию с уровнем АД в популяции. Обилие исследований, особенно в отношении инсерционно-делеционного полиморфизма гена АПФ, на который возлагались большие надежды, к сожалению, не увенчалось большими успехами. Ряд положительных ассоциаций, обнаруженных в первых когортных исследованиях по РАС, в дальнейшем не подтверждался в более крупных популяциях [17–20]. В конечном итоге стало очевидно, что, несмотря на большое количество опубликованных ассоциаций, которые были выявлены в исследованиях по АГ, кандидатные гены могут вносить очень небольшой вклад в уровень АД, и эти ассоциации не подтверждаются при смене исследуемой популяции. Подход кандидатных генов был привлекателен тем, что опирался на понятные генетические маркеры и механизмы, но в этом и состоит его основная слабость. Он не предполагает открытия новых путей и механизмов повышения АД, поэтому противоречивость и плохая воспроизводимость данных постепенно привели к потере интереса к такого рода исследованиям и к замене их на новое поколение генетического подхода — широкогеномные исследования, так называемые GWAS.

Широкогеномные исследования (исследования геномных ассоциаций) в АГ (GWAS)

Определенный прорыв в выявлении генетических маркеров при АГ был сделан при появлении методологии исследований геномных ассоциаций (GWAS). GWAS — это крупномасштабное ассоциативное картирование, не несущее в себе никаких предположений о геномном расположении или функции причинного гена и обеспечивающее комплексный подход к проверке гипотезы о том, что совокупность каких-либо аллелей вносит вклад в наследуемую вариабельность фенотипа. Типичный эксперимент GWAS состоит в генотипировании от 500 000 до 1 миллиона SNP по всему геному, так как в зависимости от популяции это число SNP является адекватным для оценки 80% распространенных SNP с встречаемостью в популяции больше, чем 5%. Именно с помощью такого подхода были выявлены новые локусы и гены, ответственные за

**ПЕРЕЧЕНЬ КАНДИДАТНЫХ ГЕНОВ, ДЛЯ КОТОРЫХ ИЗУЧАЛАСЬ И БЫЛА ОБНАРУЖЕНА
В НЕКОТОРЫХ ИССЛЕДОВАНИЯХ АССОЦИАЦИЯ С АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ
(АДАптировано и переработано из [21])**

Система/путь регуляции АД	Кандидатные гены
Ренин-ангиотензин-альдостероновая система	АПФ Рецептор к ангиотензину II 1-го типа Ангиотензиноген АПФ2 Альдостерон-синтаза 11-бета-гидроксилаза Минералкортикоидный рецептор Ренин Химаза 1
Натрий-калиевый транспорт и диурез	Альфа-аддуцин Бета-аддуцин Семейство растворимых переносчиков Предшественник натрийуретического пептида А и В G-белок (бета-3-субъединица) Потенциал-зависимый натриевый канал и другие
Сосудистая стенка	Эндотелиальная NO-синтаза Эндотелин 1 Эндотелиновый рецептор 1-го типа Протеин-тирозин-киназа 2 бета Белок эластиновых микрофибрилл 1
Адренергическая регуляция	Бета 2-адренорецептор Альфа 1А-адренорецептор Альфа 2А-адренорецептор Регулятор g-белок-сигналинг Рецептор к простагландину У Ацил-Ко А-дегидрогеназа G-белок-связанная киназа 4 Катехоламин-О-метилтрансфераза
Иные системы	Арахидонал-12-липоксигеназа Каталаза Реналаза Ароматаза Гемоксигеназа-1 Цитохром P450 семейство 2 и 4 Тирозингидроксилаза метилентетрагидрофолатредуктаза Лептин Интерлейкин-10 Лептиновый рецептор Кининоген-1 Кальций-чувствительный рецептор Трансформирующий фактор бета Тумор-некротизирующий фактор, семейство 4 Фенилэтанол-амин-N-метилтрансфераза Протеин, связывающий жирные кислоты 3

Примечание: АПФ — ангиотензинпревращающий фермент.

возможную предрасположенность к АГ. Так, был выявлен ген уромодулина [22], который экспрессируется исключительно в почках, что позволяет предположить, что его обнаруженная вариативная изменчивость может влиять на гомеостаз натрия. Кроме того, в исследованиях такого рода было показано, что редкие схожие варианты в генах солевого обмена могут оказывать существенное влияние на уровень АД в общей популяции [23].

На сегодняшний день опубликовано двадцать четыре крупных исследования GWAS (в том числе такие консорциумы, как Global BP-Gen, CHARGE-BP, COGENT и другие) [24–29], и число новых локусов неуклонно растет с большим вкладом от последних исследований с участием до 300 000 человек. В общей сложности в настоящее время были реплицированы ~300 вариантов, ассоциированные с систолическим и/или диастолическим АД [30]. При этом на сегодняшний день только ~3–4% фенотипической дисперсии объясняется подмножеством идентифицированных вариантов, что может быть конвертировано примерно в 6–8% наследуемости. Основополагающим исследованием является работа международного консорциума — International Consortium for Blood Pressure (ICBP), в который было включено 69,395 лиц с последующей репликацией генетических рисков в популяции 133 661 индивидуумов. В данном исследовании было выявлено 29 полиморфизмов, которые независимо повышают риск АГ [31].

Удивительно, но ни в одном из GWAS, проведенных в отношении АГ и уровня АД, не появились гены РААС и гены эпителиальных натриевых каналов, которые казались самыми правдоподобными путями регуляции АД и самыми реальными кандидатами на роль причинных генов. В связи с этим интерес к этим генам как возможным кандидатам для генетической предрасположенности к АГ в настоящее время почти полностью угас.

Важным ограничением GWAS является то, что детектируемые геномные варианты (локусы) часто просто являются своеобразной меткой, но не несут прямой информации о причинных вариантах генома. Чтобы перевести данные GWAS в биологически важную информацию, необходимы последующие исследования и проверка гипотезы. Другой проблемой, вытекающей из исследований GWAS, является то, что лишь небольшая доля популяционной вариативности АД (< 5%) и наследуемости АД ($\approx 2\%$) объясняется накопительным эффектом всех локусов [30]. Несмотря на возрастающие темпы обнаружения все новых генетических вариантов, ассоциированных с АГ, полезность этой информации с точки зрения прогноза, как для отдельных

локусов, так и при комплексном анализе, крайне мала [3]. Поскольку большинство однонуклеотидных полиморфизмов наследуется независимо, то, следовательно, число индивидуумов в популяции, которые будут нести множество или все вредные аллели риска, будет ничтожно малым. Одним из способов максимизации информации о генетических рисках является создание сводных генетических шкал риска, где учитывается наличие или отсутствие аллелей риска и их количества для всех полиморфизмов, выявленных при GWAS [32]. В одном из крупнейших подобных проектов [30] между верхним и нижним квинтилями генетического риска была выявлена разница систолического и диастолического АД в 4,6 и 3,0 мм рт. ст. соответственно; при этом распространенность АГ составила 29% по сравнению с 16% в верхнем и нижнем децилях. Суммарный генетический риск также был связан с ранним и прогрессирующим поражением органов-мишеней, включая гипертрофию левого желудочка, инсультом и ишемической болезнью, но не с хронической болезнью почек или маркерами функции почек [30]. Отсутствие связи между генетическими рисками АГ и функцией почек может указывать на то, что повышение АД и поражение почек не обязательно имеют одинаковое молекулярно-генетическое происхождение.

Новые гены и молекулярные пути, ответственные за повышение АД, выявленные при помощи анализа генетических рисков

Уромодулин. Уромодулин — это белок, экспрессирующийся исключительно в толстой части петли Генле и кодируемый специфическим геном UMOD. Хотя специфическая функция белка неизвестна, нокаутные мыши по этому гену имеют повышение экскреции натрия. Напротив, чрезмерная экспрессия гена уромодулина вызывает дозозависимое снижение экскреции натрия, связанное с повышением АД. Продемонстрирована ассоциация генетического варианта rs1333226UMOD с АГ, причем минорный аллель G был ассоциирован с меньшим риском АГ [33].

Натрийуретические пептиды. Полиморфизмы в генах пропептидов ANP (предсердный натрийуретический пептид) и BNP (мозговой натрийуретический пептид) были ассоциированы с уровнем самих пептидов и АД [34, 35]. У здоровых лиц, гомозиготных по аллели риска rs5068, обнаружена более низкая экспрессия пропептида NT-proANP, возможно опосредованного miR-425. Это влияние на циркулирующий уровень NT-proANP было сопоставимо с изменением, вызванным переходом от чрезвычайно низкой солевой диеты, — от 230 к 4600 мг/дл [36].

Еще один вероятный кандидат — рецептор натрийуретического пептида 3 (NPR) [37]; мыши, нокаутные по этому гену, имеют более низкий уровень АД в связи со сниженным клиренсом натрийуретических пептидов [38]. В GWAS, проведенном с участием пациентов с АГ, однонуклеотидный полиморфизм рядом с этим геном — rs1173771 — был ассоциирован с АГ у европейцев, а rs1173766 — у жителей Восточной Европы [37].

Семейство цитохромов P450, член подсемейства 17 CYP17A1. Этот ген кодирует цитохром, который регулирует активность 17-альфа-гидроксилазы. Миссенс-мутация в этом гене приводит к врожденной гиперплазии надпочечников и высвобождению минералкортикоидов, задержке жидкости и АГ. GWAS, проведенные по этому гену, показали его ассоциации с АГ в популяции [39].

Растворимая альфа и бета субъединицы гуанилатциклазы 1 (GUCY1A3, GUCY1B3). Эти гены кодируют альфа и бета субъединицы растворимой гуанилатциклазы (GC), которые образуют гетеродимер для осуществления NO сигналинга [40, 41]. Активация гуанилатциклазы блокирует приток кальция и дефосфорилирует легкие цепи миозина, что приводит к расслаблению гладкой мускулатуры [42]. GWAS SNP rs13139571 в гене GUCY1A3–1B3 связан с регуляцией АД [30].

Глутамиламинопептидаза (ENPEP). Этот ген кодирует глутамиламинопептидазу, преобразующую ангиотензин II в ангиотензин III, который способствует вазодилатации. Нонсенс-вариант rs33966350 этого гена приведет к образованию белка либо с пониженной ферментативной активностью, либо с ускоренным таргетным нонсенс-опосредованным распадом. Это приводит к относительному преобладанию ангиотензина II и, в конечном итоге, — к повышению АД [43]. Это может быть использовано в качестве вероятной альтернативной терапевтической мишени ингибиторами АПФ [30]. Было обнаружено, что у мышей, нокаутных по этому гену, развивается АГ [44]. GWAS показали, что SNP rs6825911 ассоциирован с АГ у жителей Восточной Азии [37].

Заключение

Редкие моногенные гипертензивные синдромы нечасто встречаются в клинической практике, но заслуживают внимания для понимания полигенной природы АГ. Идентификация всех геномных вариантов, ассоциированных с АГ, прокладывает путь вперед, в эпоху персонализированной медицины.

Наше понимание роли генетики в становлении и прогрессировании АГ существенно меняется по мере появления новых методов изучения генетических

ассоциаций. Высокая производительность новых методов позволила накопить знания о маркерах, ассоциированных с АГ. При этом малоизученными остаются механизмы реализации генетических рисков, взаимодействие генов друг с другом, роль эпигенетической модификации, метаболомных маркеров, микробиоты и других факторов. В настоящее время основная задача исследователей — определить сложные молекулярно-биологические пути регуляции уровня АД, что позволит от популяционного уровня ассоциаций перейти к индивидуальному уровню понимания патогенеза и подходам к лечению. Современные омиксные технологии, методы РНК-профилирования, методы оценки модификации ДНК, оценка роли микрорНК — все это вскоре позволит нам более точно определить природу повышения АД и сформировать подходы к таргетной терапии.

Немаловажным направлением также является изучение эпигенетических модификаций и роли метаболомных изменений. Эпигенетика АГ была описана нами в предыдущем обзоре [45], в целом, следует признать, что надежды на то, что изучение эпигенетики поможет заполнить тот пробел, который существует в понимании механизмов наследования АГ, не оправдались [46–49]. Для оценки роли эпигенетики в развитии АГ по-прежнему нужны новые исследования.

Финансирование / Funding

Исследование выполнено за счет гранта Российского научного фонда (проект № 17–15–01177). / The research was supported by the Russian Science Foundation under Grant № 17–15–01177.

Конфликт интересов / Conflict of interest

Автор заявил об отсутствии конфликта интересов. / The author declares no conflict of interest.

Список литературы / References

1. Frohlich ED, Dustan HP, Bumpus FM, Irvine H. Page: 1901–1991. The celebration of a leader. *Hypertension*. 1991;18(4):443–445.
2. Padmanabhan S, Aman A, Dominiczak AF. Recent findings in the genetics of blood pressure: how to apply in practice or is a moonshot required? *Curr Hypertens Rep*. 2018;20(6):54.
3. Padmanabhan S, Aman A, Dominiczak AF. Genomics of hypertension. *Pharmacol Res*. 2017;121:219–229.
4. Lander ES. The new genomics: global views of biology. *Science*. 1996;274(5287):536–539.
5. Ji W, Foo JN, O’Roak BJ, Zhao H, Larson MG, Simon DB et al. Rare independent mutations in renal salt handling genes contribute to blood pressure variation. *Nat Genet*. 2008;40(5):592–599.
6. Spence JD, Rayner BL. Hypertension in blacks: individualized therapy based on renin/aldosterone phenotyping. *Hypertension*. 2018;72(2):263–269.

7. Padmanabhan S, Joe B. Toward precision medicine for hypertension: a review of genomic, epigenomic, and microbiomic effects on blood pressure in experimental rat models and humans. *Physiol Rev.* 2017;97(4):1469–1528.
8. Lifton RP, Dluhy RG, Powers M, Rich GM, Cook S, Ulick S et al. A chimaeric 11 beta-hydroxylase/aldosterone synthase gene causes glucocorticoid-remediable aldosteronism and human hypertension. *Nature.* 1992;355(6357):262–265.
9. Williams B, MacDonald TM, Morant S, Webb DJ, Sever P, McInnes G et al. Spironolactone versus placebo, bisoprolol, and doxazosin to determine the optimal treatment for drug-resistant hypertension (PATHWAY-2): a randomised, double-blind, crossover trial. *Lancet.* 2015;386(10008):2059–2068.
10. Funder JW. Primary aldosteronism. *Hypertension.* 2019;74(3):458–466.
11. Jeunemaitre X, Soubrier F, Kotelevtsev YV, Lifton RP, Williams CS, Charru A et al. Molecular basis of human hypertension: role of angiotensinogen. *Cell.* 1992;71(1):169–180.
12. O'Donnell CJ, Lindpaintner K, Larson MG, Rao VS, Ordovas JM, Schaefer EJ et al. Evidence for association and genetic linkage of the angiotensin-converting enzyme locus with hypertension and blood pressure in men but not women in the Framingham Heart Study. *Circulation.* 1998;97(18):1766–1772.
13. Pickering GW. The genetic factor in essential hypertension. *Ann Intern Med.* 1955;43(3):457–464.
14. Mongeau JG, Biron P, Sing CF. The influence of genetics and household environment upon the variability of normal blood pressure: the Montreal Adoption Survey. *Clin Exp Hypertens A.* 1986;8(4–5):653–660.
15. Harrap SB, Stebbing M, Hopper JL, Hoang HN, Giles GG. Familial patterns of covariation for cardiovascular risk factors in adults: the Victorian Family Heart Study. *Am J Epidemiol.* 2000;152(8):704–715.
16. Kotchen TA, Kotchen JM, Grim CE, George V, Kaldunski ML, Cowley AW et al. Genetic determinants of hypertension: identification of candidate phenotypes. *Hypertension.* 2000;36(1):7–13.
17. Bloem LJ, Manatunga AK, Tewksbury DA, Pratt JH. The serum angiotensinogen concentration and variants of the angiotensinogen gene in white and black children. *J Clin Invest.* 1995;95(3):948–953.
18. Bonnardeaux A, Davies E, Jeunemaitre X, Fery I, Charru A, Clauser E. Angiotensin II type 1 receptor gene polymorphism in human essential hypertension. *Hypertension.* 1994;24(1):63–69.
19. Jiang Z, Zhao W, Yu F, Xu G. Association of angiotensin II type 1 receptor gene polymorphism with essential hypertension. *Chin Med J (Engl).* 2001;114(12):1249–1251.
20. Tamaki S, Nakamura Y, Tsujita Y, Nozaki A, Amamoto K, Kadowaki T et al. Polymorphism of the angiotensin converting enzyme gene and blood pressure in a Japanese general population (the Shigaraki Study). *Hypertens Res.* 2002;25(6):843–848.
21. Lupton SJ, Chiu CL, Lind JM. A hypertension gene: Are we there yet? *Twin Res Hum Genet.* 2011;14(4):295–304.
22. Graham LA, Padmanabhan S, Fraser NJ, Kumar S, Bates JM, Raffi HS et al. Validation of uromodulin as a candidate gene for human essential hypertension. *Hypertension.* 2014;63(3):551–558.
23. Ji W, Foo JN, O'Roak BJ, Zhao H, Larson MG, Simon DB et al. Rare independent mutations in renal salt handling genes contribute to bloodpressure variation. *Nat Genet.* 2008;40(5):592–599.
24. Wellcome Trust Case Control Consortium. Genome-wide association study of 14,000 cases of seven common diseases and 3,000 shared controls. *Nature.* 2007;447(7145):661–678.
25. Evangelou E, Warren HR, Mosen-Ansorena D, Mifsud B, Pazoki R, Gao H et al. Genetic analysis of over 1 million people identifies 535 new loci associated with blood pressure traits. *Nat Genet.* 2018;50(10):1412–1425.
26. International consortium for blood pressure genome-wide association studies, Ehret GB, Munroe PB, Rice KM, Bochud M, Johnson AD, Chasman DI et al. Genetic variants in novel pathways influence blood pressure and cardiovascular disease risk. *Nature.* 2011;478(7367):103–109.
27. Caulfield M, Munroe P, Pembroke J, Samani N, Dominiczak A, Brown M et al. Genome-wide mapping of human loci for essential hypertension. *Lancet.* 2003;361(9375):2118–2123.
28. Levy D, Ehret G, Rice K, Verwoert GC, Launer LJ, Dehghan A et al. Genome-wide association study of blood pressure and hypertension. *Nat Genet.* 2009;41(6):677–687.
29. Newton-Cheh C, Johnson T, Gateva V, Tobin MD, Bochud M, Coin L et al. Genome-wide association study identifies eight loci associated with blood pressure. *Nat Genet.* 2009;41(6):666–676.
30. International Consortium for Blood Pressure Genome-Wide Association Studies, Ehret GB, Munroe PB, Rice KM, Bochud M, Johnson AD, Chasman DI et al. Genetic variants in novel pathways influence blood pressure and cardiovascular disease risk. *Nature.* 2011;478(7367):103–109.
31. Warren HR, Evangelou E, Cabrera CP, Gao H, Ren M, Mifsud B et al. Genome-wide association analysis identifies novel blood pressure loci and offers biological insights into cardiovascular risk. *Nat Genet.* 2017;49(3):403–415.
32. Martin AR, Kanai M, Kamatani Y, Okada Y, Neale BM, Daly MJ. Clinical use of current polygenic risk scores may exacerbate health disparities. *Nat Genet.* 2019;51(4):584–591.
33. Padmanabhan S, Melander O, Johnson T, Di Blasio AM, Lee WK, Gentilini D et al. Genome-wide association study of blood pressure extremes identifies variant near UMOD associated with hypertension. *PLoS Genet.* 2010;6(10): e1001177.
34. Newton-Cheh C, Johnson T, Gateva V, Tobin MD, Bochud M, Coin L et al. Genome-wide association study identifies eight loci associated with blood pressure. *Nat Genet.* 2009;41(6):666–676.
35. Newton-Cheh C, Larson MG, Vasani RS, Levy D, Bloch KD, Surti A et al. Association of common variants in NPPA and NPPB with circulating natriuretic peptides and blood pressure. *Nat Genet.* 2009;41(3):348–353.
36. Arora P, Wu C, Khan AM, Bloch DB, Davis-Dusenbery BN, Ghorbani A et al. Atrial natriuretic peptide is negatively regulated by microRNA-425. *J Clin Invest.* 2013;123(8):3378–3382.
37. Kato N, Takeuchi F, Tabara Y, Kelly TN, Go MJ, Sim X et al. Meta-analysis of genome-wide association studies identifies common variants associated with blood pressure variation in East Asians. *Nat Genet.* 2011;43(6):531–538.
38. Matsukawa N, Grzesik WJ, Takahashi N, Pandey KN, Pang S, Yamauchi M et al. The natriuretic peptide clearance receptor locally modulates the physiological effects of the natriuretic peptide system. *Proc Natl Acad Sci USA.* 1999;96(13):7403–7408.
39. Levy D, Ehret GB, Rice K, Verwoert GC, Launer LJ, Dehghan A et al. Genome-wide association study of blood pressure and hypertension. *Nat Genet.* 2009;41(6):677–687.
40. Baker DA, Kelly JM. Structure function and evolution of microbial adenylyl and guanylyl cyclases. *Mol Microbiol.* 2004;52(5):1229–1242.
41. Yamagami S, Suzuki N. Diverse from of guanylyl cyclases in medaka fish their genomic structure and phylogenetic relationships to those in vertebrates and invertebrates. *Zool Sci.* 2005;22(8):819–835.
42. Ignarro LJ, Harbison RG, Wood KS, Kadowitz PJ. Activation of purified soluble guanylyl cyclase by endothelium-derived relaxing factor from intrapulmonary artery and vein: stimulation by acetylcholine, bradykinin and arachidonic acid. *J Pharmacol Exp Ther.* 1986;237(3):893.
43. Friebe A, Mergia E, Dangel O, Lange A, Koesling D. Fatal gastrointestinal obstruction and hypertension in mice lacking nitric oxide-sensitive guanylyl cyclase. *PNAS.* 2007;104(18):7699–7704.

44. Ishii M, Hattori A, Numaguchi Y, Ma X, Nagasaka T, Tsujimoto M et al. The effect of recombinant aminopeptidase A (APA) on hypertension in pregnant spontaneously hypertensive rats (SHRs). *Early Hum Dev.* 2009;85(9):589–594.

45. Конради А. О. Эпигенетические механизмы в становлении и прогрессировании артериальной гипертензии и ее осложнений. *Артериальная гипертензия.* 2015;21(6):559–566. <https://doi.org/10.18705/1607-419X-2015-21-6-559-566>. [Konradi AO. Epigenetic mechanisms in hypertension and its complications. “Arterial’naya Gipertenziya” (“Arterial Hypertension”). 2015;21(6):559–566. <https://doi.org/10.18705/1607-419X-2015-21-6-559-566>. In Russian].

46. Wang X, Prins BP, Sober S, Laan M, Snieder H. Beyond genome-wide association studies: new strategies for identifying genetic determinants of hypertension. *Curr Hypertens Rep.* 2011;13(6):442–451.

47. Friso S, Carvajal CA, Fardella CE, Olivieri O. Epigenetics and arterial hypertension: the challenge of emerging evidence. *Transl Res.* 2015;165(1):154–165.

48. Liang M, Cowley AW, Mattson DL, Kotchen TA, Liu Y. Epigenomics of hypertension. *Semin Nephrol.* 2013;33(4):392–399.

49. Cowley AW, Nadeau JH, Baccarelli A, Berecek K, Fornage M, Gibbons GH et al. Report of the National Heart, Lung, and Blood Institute working group on epigenetics and hypertension. *Hypertension.* 2012;59(5):899–905.

Информация об авторе

Конради Александра Олеговна — доктор медицинских наук, профессор, руководитель НИО АГ, заместитель генерального директора по научной работе ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России, руководитель Института трансляционной медицины Университета ИТМО, ORCID: 0000–0001–8169–7812, e-mail: konradi_ao@almazovcentre.ru.

Author information

Aleksandra O. Konradi, MD, PhD, DSc, Professor, Head, Research Department for Arterial Hypertension, Deputy General Director on Research, Almazov National Medical Research Centre; Head, Institute of Translational Medicine, ITMO University, ORCID: 0000–0001–8169–7812, e-mail: konradi_ao@almazovcentre.ru.