

ПОЛИМОРФИЗМ A1166C ГЕНА AGT2R1 В РАЗВИТИИ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ ПАТОЛОГИИ (ОБЗОР)

Астрейко Мария Олеговна

студент, ФГБОУ ВО «Северный государственный медицинский университет» Минздрава РФ, г. Архангельск

Афиногенова Оксана Анатольевна

студент, ФГБОУ ВО «Северный государственный медицинский университет» Минздрава РФ, г. Архангельск

Бебякова Наталья Александровна

научный руководитель, д-р биол. наук., проф., ФГБОУ ВО «Северный государственный медицинский университет» Минздрава РФ, г. Архангельск

Аннотация. Лидирующие позиции в структуре хронических неинфекционных заболеваний занимает артериальная гипертензия (АГ). Механизм развития артериальной гипертензии в молодом возрасте полиэтиологичен, однако генетические факторы риска играют одну из ключевых ролей в инициации заболевания. Среди большого количества генов-кандидатов в развитии сердечно-сосудистой патологии интересен ген рецептора 1-го типа к ангиотензину II (AGT2R1), а также полиморфизм данного гена A1166C (rs5186). Согласно данным литературы, данная мутация вызывает повышение артериального давления и влечет за собой риск развития АГ. Так, доказана ассоциация генотипа 1166CC с повышенной вазоконстрикцией. Лица с генотипом AA не имеют аллелей риска сосудистых осложнений, у лиц с генотипом AC наблюдается повышенный риск сосудистых осложнений, у лиц с генотипом CC – высокий риск сосудистых осложнений и повышенный риск венозных тромбозов. Однако анализ частот встречаемости гетерозигот и мутантного аллеля по данному полиморфизму в различных популяциях по базе ALFRED затруднен, что связано с малым количеством публикаций, анализирующих распространенность данного полиморфизма в популяциях людей. Единого мнения относительно функциональных эффектов генетического полиморфизма A1166C нет. Причина этого – локализация его в некодирующей части гена. Вместе с тем установлено, что аллель 1166C связан с гипертонией путем отмены регуляции экспрессии гена с помощью микро-РНК-155, что приводит к повышению уровня экспрессии AGT2R1. Таким образом, анализ современных литературных источников показывает необходимость дальнейшего изучения гена рецептора типа I ангиотензина II как одного из генов-кандидатов в развитии патологии сердечно-сосудистой системы.

Ключевые слова: полиморфизм A1166C, генетические маркеры заболеваний сердечно-сосудистой системы, артериальная гипертензия.

Лидирующие позиции в структуре хронических неинфекционных заболеваний занимают болезни, характеризующиеся повышенным артериальным давлением, распространенность которых среди лиц молодой возрастной группы (от 18 до 30 лет) составляет от 3,4 % до 40,7 % [1].

Механизм развития артериальной гипертензии в молодом возрасте полиэтиологичен. В научных исследованиях доказано, что уровень АД зависит как от кардиоваскулярных и средовых факторов, так и от генетических маркеров, влияющих на индивидуальный риск развития данной патологии [4].

Генетические факторы риска при развитии АГ играют одну из ключевых ролей в инициации заболевания, в связи с чем значимое внимание в современной доказательной медицине отводится молекулярно-генетическим методам анализа с идентификацией различных неблагоприятных полиморфизмов. [5]

Среди большого количества генов-кандидатов в развитии сердечно-сосудистой патологии интересен ген рецептора 1-го типа к ангиотензину II (AGT2R1). Через данный рецептор опосредовано не только вазоконстрикторное действие АТ II, но и экспрессия факторов роста, пролиферация гладкой мускулатуры, высвобождение ингибитора тканевого активатора плазминогена, усиление реабсорбции натрия, секреция альдостерона, эндотелина-1 и ряд других важных эффектов [9,17]. Рецептор расположен в эндотелии сосудов, и, действуя на него, ангиотензин-II вызывает реакции сердечно-сосудистой системы [13].

Ген, кодирующий рецептор типа I ангиотензина II (AGT2R1), расположен на 3 хромосоме (3q24). Ген AGT2R1 человека имеет длину более 50 тыс. пар нуклеотидов, включает в себя 5 экзонов и 4 интрона, кодирует пептид, состоящий из 360 аминокислот.

Наиболее изучена взаимосвязь с полигенными наследственными заболеваниями трех вариантов полиморфизма данного гена: динуклеотидного микросателлита в 3'-нетранслируемой области гена и точечных замен Т на С в положении 573 (Т573С) и А на С в положении 1166 (А1166С) [14]. Среди данных полиморфных вариантов активно изучается полиморфизм А1166С (rs5186), повышающий уровень экспрессии гена и, соответственно повышающий количество рецепторов на поверхности клеток [10,19,20]. Данный полиморфизм описан либо с адениновым (А) либо с цитозиновым (С) основанием (А/С-трансверсия) в положении 1166.

Анализ частот встречаемости гетерозигот и мутантного аллеля по данному полиморфизму в различных популяциях по базе ALFRED затруднен. Это связано с малым количеством публикаций, анализирующих распространенность данного полиморфизма в популяциях людей. Анализ распространенности полиморфизма А1166С в гене AGT2R1 в русских популяциях не представлен. Выявлено, что частота гетерозигот по данному полиморфизму в азиатских популяциях составляет 0,090-0,110, в популяциях Южной и Северной Америки частота гетерозигот колеблется от 0,360 до 0,440; в Европейских популяциях (смешанные группы, французы, испанцы) гетерозиготы выявлялись с частотой 0,410-0,460. Мутантные аллели С у жителей Азии выявлялись с частотой 0,060-0,480, в популяциях Северной и Южной Америки с частотой 0,240-0,320, в европейских популяциях с частотой 0,290-0,350.

А. Bonnardeaux и соавт. доказали, что именно данный полиморфизм в нуклеотидной последовательности гена AGTR1 влияет на функциональную активность рецептора и ангиотензина II [11]. Данная мутация вызывает повышение артериального давления и влечет за собой риск развития АГ [7,12,18]. Доказана ассоциация генотипа 1166СС с повышенной вазоконстрикцией [2,8,22]. Лица с генотипом АА не имели аллелей риска сосудистых осложнений, у лиц с генотипом АС наблюдался повышенный риск сосудистых осложнений, в частности острого инфаркта миокарда, у лиц с генотипом СС – высокий риск сосудистых осложнений, повышенный риск венозных тромбозов [6]. Предполагается, что повышенная активность рецептора за счет мутации-замены (генотип СС) может приводить к более выраженному гипертрофическому ответу клетки [8].

Единого мнения относительно функциональных эффектов генетического полиморфизма А1166С нет. Причина этого – локализация его в некодирующей части гена. Вместе с тем установлено, что аллель 1166С связан с гипертонией путем отмены регуляции экспрессии гена с помощью микро-РНК-155, что приводит к повышению уровня экспрессии AGT2R1 [19]. Один из механизмов действия – репрессия трансляции. SNP в 3'-нетранслируемой зоне могут влиять на регуляцию генов через изменение посттранскрипционной активности, такой как связывание с белками, полиаденилирование и в том числе связывание с miRNA. В

присутствии miRNA155 экспрессия аллеля 1166A значительно снижается; напротив, экспрессия аллеля 1166C, остается неизменной в присутствии или в отсутствии miR-155. В аллели 1166C изменяется сайт-мишень, что ухудшает способность связывания miR-155, повышая тем самым уровень экспрессии AGT2R1, что приводит к увеличению концентрации рецепторов 1 типа к ангиотензину II [3].

Исследованиями ряда ученых установлено, что стимуляция AGT2R1 приводит к экспрессии и пролиферации гладкомышечных клеток, эндотелиоцитов [18,19]. Из этого следует, что AGT2R1 может быть вовлечен в патологию сердечно-сосудистой системы, патологию почек, гипертрофию миокарда левого желудочка и интим-медии, ишемический инсульт [15]. В исследовании [10] проведен анализ публикаций о взаимосвязи полиморфизма A1166C в гене AGT2R1 с развитием гипертензии более чем в 40 популяциях. В половине популяций выявлена исследуемая взаимосвязь; в остальных популяциях наличие полиморфизма в геноме не влияло на развитие гипертензии. Эти данные свидетельствуют о необходимости исследования влияния данного полиморфизма у людей разных этнических групп и проживающих в разных экологических условиях.

Таким образом, анализ современных литературных источников показывает необходимость дальнейшего изучения генетических факторов риска развития артериальной гипертензии. В частности, особое внимание стоит уделить гену рецептора типа I ангиотензина II, так как мировые исследования показывают взаимосвязь полиморфного аллеля 1166C данного гена с развитием периферической вазоконстрикции, что важно для своевременной оценки риска развития кардиальной патологии, особенно у лиц молодого возраста.

Список литературы:

1. 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension. The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC) // Journal of Hypertension. – 2013. – Vol.31. №7. – p.1281-1357.
2. Бебякова Н.А., Левицкий С.Н., Первухина О.А. Роль полиморфизма генов ренин-ангиотензиновой системы в формировании сердечно-сосудистой патологии // Вестник Северного (Арктического) федерального университета. Серия: медико-биологические науки. – 2016. – №4. – p.30-39.
3. Казачкина С.С., Лупанов В.П., Балахонова Т.В. Функция эндотелия при ишемической болезни сердца и атеросклерозе и влияние на нее различных сердечно-сосудистых препаратов // Сердечная недостаточность. – 2004. – Vol. 6. №1. – p.315-316.
4. Лямина С.В., Лямина Н.П., Сенчихин В.Н., Додина К.А. Вариабельность артериального давления и сосудистый кровоток в молодом возрасте при артериальной гипертензии // Фундаментальные исследования. – 2009. – №10. – p.16-20.
5. Лямина Н.П., Наливаева А.В., Сенчихин В.Н., Липчанская Т.П., Щварц Ю.Г., Елькина А.Ю. Полиморфизм генов AGT, AGTR1 и выраженность кардиоваскулярных факторов риска в молодом возрасте при маскированной и стабильной формах артериальной гипертензии // Современные проблемы науки и образования. – 2016. – № 4.
6. Минушкина Л.О., Затейщиков Д.А., Кудряшова О.Ю., Чистяков Д.А., Носиков В.В., Цимбалова Т.Е., Баринов В.Г., Носенко Е.М., Седов В.П., Сидоренко Б.А. Дисфункция эндотелия: связь с полиморфизмом гена рецептора (тип 1) ангиотензина II у больных ишемической болезнью сердца. URL: <http://nature.web.ru/db/msg.html?mid=1166282> (дата обращения: 06.09.2020).
7. Муженя Д.В., Ашканова Т.М., Калакуток К.Б., Бжецов К.З., Тугуз А.Р., Иваненко Т.А., Тлиш Э.Х., Алдолина Л.Д. Ассоциация Met235Thr полиморфизма гена ангиотензиногена (AGT) и A1166C аллели гена рецептора I типа ангиотензиногена-2 (AGT2R1) с сердечно-сосудистыми

заболеваниями (ССЗ) у жителей Республики Адыгея // Вестн. Адыгейского гос. ун-та. Сер. 4: Естеств.-матем. и техн. науки. – 2010. – № 3. – p.85–94.

8. Синелев В.А., Бабенко А.С., Гилеп И.Л., Усанов С.А. Полиморфизм генов BDKRB2, NOS3, AGT, ACE и AGTR1 и физическая работоспособность человека // Доклады Национальной академии наук Беларуси. – 2010. – Vol.54. №3. – p.77-83.

9. Целуйко В.И., Брегвадзе Т.Р., Мищук Н.Е., Вашакидзе З.С. Полиморфизм гена рецептора ангиотензина II 1-го типа и его влияние на эффективность терапии олмесартаном у пациентов с гипертонической болезнью. // Український кардіологічний журнал. – 2013. – №4. – p. 21-27.

10. Шумилов Д.С, Тугуз А.Р., Ашканова Т.М., Смольков И.В., Муженя Д.В., Анохина Е.Н., Руденко К.А., Татаркова Е.А. Полиморфизмы генов AGT и AGTR1, ассоциированные с коронарным атеросклерозом в этнических группах Республики Адыгея // Вестник Адыгейского государственного университета. Серия 4: естественно-математические и технические науки. – 2014. – №1(133). – p. 83-91.

11. Bloem L.J., Manatunga A.K., Takeda R. The Serum angiotensinogen concentration and the angiotensinogen gene in white and black children. // J Clean Invest. – 1995. – №95. – p.948-953.

12. Bonnardeaux A., Davies E., Jeynemaiter X., Féry I., Charru A., Clauser E., Tired L., Cambien F., Corvol P., Soubrier F. Angiotensin II Receptor Gene Polymorphism in Human Essential Hypertension // Hypertension. – 1994. – Vol. 24. №1. – p.63-69.

13. Curnov K.M., Pascoe L., White P.C. Genetic Analysis of the Human Type-1 Angiotensin II Receptor // Mol. Endocrinol. – 1992. – Vol. 6. № 7. – p.1113-1118.

14. Indian J. // Clin Biochem. – 2018. – №33(1). – p.53-60.

15. Lucius R., Gallinat S., Busche S., Rosenstiel P., Unger T. Beyond Blood Pressure: New Roles for Angiotensin II // Cell. Mol. Life Sci. – 1999. – Vol. 56. №11-12. – p.1008-1010.

16. Paquet J.L., Baudouin-Legros M., Brunelle G., Meyer P. Angiotensin II-Induced Proliferation of Aortic Myocytes in Spontaneously Hypertensive Rats // J. Hypertens. – 1990. – Vol. 8. № 6. – p.565-572.

17. Parchwani D.N., Patel D.D., Rawtani J., Yadav D., Indian J. // Clin Biochem. – 2018. – №33(1). – p.53-60.

18. Parwani DN, Patel DD, Rawtani J, Yadav D. Analysis of association of angiotensin ii type 1 receptor gene a1166c gene polymorphism with essential hypertension // Indian J Clin Biochem. 2018 Jan;33(1):53-60; Simonyte S, Kuciene R, Medzioniene J. et. al. Renin-angiotensin system gene polymorphisms and high blood pressure in lithuanian children and adolescents// BMC Med Genet. – 2017. – №18(1). – p.100.

19. Praveen Sethupathy, Christelle Borel, Maryline Gagnebin, Gregory R. Grant, Samuel Deutsch, Terry S. Elton, Artemis G. Hatzigeorgiou, and Stylianos E. Praveen Sethupathy, Christelle Borel, Maryline Gagnebin, Gregory R. Grant, Samuel Antonarakis. Human microRNA-155 on Chromosome 21 Differentially Interacts with Its Polymorphic Target in the AGTR1 3 Untranslated. Region: A Mechanism for Functional Single-Nucleotide. Polymorphisms Related to Phenotypes // The American Journal of Human Genetics. – 2007. – Vol.81. – p.405-415.

20. Rijn M. J., Schut A. F., Aulchenko Y. S., Deinum J., Sayed-Tabatabaei F. A., Yazdanpanah M., Isaacs A., Axenovitch T. I., Zorkoltseva I. V., Zillikens M. C., et al. Heritability of blood pressure traits and the genetic contribution to blood pressure variance explained by four blood pressure-related genes. // J. Hypertens. – 2007. – № 25. – p.565-570.

21. Stoll M., Steckelings U.M., Paul M., Bottari S.P., Metzger R., Unger T. The Angiotensin AT2-Receptor Mediates Inhibition of Cell Proliferation in Coronary Endothelial Cells // J. Clin. Invest. – 1995. – Vol. 95. № 2. – p.651-657.

22. Weir M.R. Opportunities for Cardiovascular Risk Reduction with Angiotensin II Receptor Blockers // Current Hypertension Reports. - 2002. - Vol. 4. №5. p. - 333-335.