
БИБЛИОТЕКА ПЕДИАТРИЧЕСКОГО УНИВЕРСИТЕТА

Д.Л. СТРЕКАЛОВ

**МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКИЕ
ОСНОВЫ ПАТОГЕНЕЗА
МОНОГЕННЫХ И МНОГОФАКТОРНЫХ
СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ
ЗАБОЛЕВАНИЙ**

Санкт-Петербург

Министерство
здравоохранения
Российской Федерации



Санкт-Петербургский
Государственный
Педиатрический
Медицинский
Университет

Д.Л. СТРЕКАЛОВ

МОЛЕКУЛЯРНО-
ГЕНЕТИЧЕСКИЕ
ОСНОВЫ
ПАТОГЕНЕЗА
МОНОГЕННЫХ
И МНОГОФАКТОРНЫХ
СЕРДЕЧНО-
СОСУДИСТЫХ
ЗАБОЛЕВАНИЙ

Учебное
пособие

САНКТ-ПЕТЕРБУРГ
2017

УДК 616-092+616-056.7

ББК 52.5

С - 84

Стрекалов Д.Л. **Молекулярно-генетические основы патогенеза моногенных и многофакторных сердечно-сосудистых заболеваний.** – Учебное пособие. СПбГПМУ. – 2017. – 32 с.

В настоящем учебном пособии освещен ряд вводных положений медицинской генетики, представлены клиническая характеристика и молекулярно-генетические основы этиологии, патогенеза, а также принципы диагностики наиболее распространенных сердечно-сосудистых заболеваний, изучаемых в тематическом модуле «Молекулярная кардиология» цикла медицинской генетики в разделе «Молекулярно-генетические механизмы развития моногенных и многофакторных сердечно-сосудистых заболеваний. Предиктивная медицина». Учебное пособие предназначено для студентов, обучающихся по образовательным программам «Педиатрия», «Лечебное дело», «Медицинская биофизика», «Медико-профилактическое дело», «Общественное здравоохранение» (магистратура). Основой для подготовки учебного пособия явился опыт преподавания данного раздела и клинической генетики автором и коллективом кафедры медицинской генетики СПбГПМУ (в настоящее время – общей и молекулярной медицинской генетики).

Рецензенты:

Главный специалист Санкт-Петербурга по медицинской генетике, зав. лабораторией пренатальной диагностики наследственных и врожденных заболеваний ФГБУ НИИ акушерства и гинекологии им. Д. О. Отта СЗО РАМН, чл.-корр. РАН, докт. мед. наук, ЗДН РФ, профессор В.С. Баранов

Зав. кафедрой пропедевтики внутренних болезней СПбГПМУ, докт. мед. наук, профессор Земцовский Э.В.

Утверждено учебно-методическим советом

ВВЕДЕНИЕ

Моногенные и многофакторные болезни.

Мутация и полиморфизм.

Ген-кандидат, генетические факторы риска, генная сеть многофакторного заболевания

В последние годы развития клинической генетики пристальное внимание исследователей и врачей приковано к изучению не только молекулярной природы наследственных моногенных заболеваний, но и наиболее распространенных социально значимых многофакторных болезней с генетической предрасположенностью. Сегодня уже не вызывает сомнения, что в развитии многофакторной патологии принимают участие как негенетические факторы, т.н. средовые, или неблагоприятные факторы образа жизни, так и генетические факторы риска, или полиморфные (функциональные) аллели генов-кандидатов (генов предрасположенности). Изучение наследственной предрасположенности к многофакторным заболеваниям крайне важно для их диагностики и лечения и, нередко, – для определения характера течения и прогноза. Результаты современных исследований генома человека и идентификации генов, мутации (полиморфизмы) которых приводят к наследственным болезням или предрасполагают к многофакторным заболеваниям, позволяют не только проводить точную молекулярную диагностику, например, моногенной патологии или наследственных опухолевых синдромов, но и определять с большой степенью вероятности предрасположенность человека к тому или иному заболеванию, развивающемуся вследствие комплексного «воздействия» генетических и негенетических факторов риска. В клинической практике это осуществляется с помощью молекулярного тестирования генов, получивших название генов предрасположенности или генов-кандидатов. Выявление мутаций и полиморфизмов генов (генотипирование), ассоциированных с риском того или иного заболевания, лежит в основе молекулярно-генетического исследования.

Моногенные болезни обусловлены присутствием одной или нескольких мутаций в одном гене человека. В отличие от моногенных, **полигенными** являются болезни и синдромы, обусловленные присутствием мутаций (полиморфизмов) в нескольких генах – более, чем в одном. Наиболее часто мутациями называют любые изменения последовательности нуклеотидов в молекуле ДНК. Однако применительно к наследственным заболеваниям, **мутации** – это изменения нуклеотидной последовательности, которые приводят к грубым нарушениям функций кодируемых белков и развитию патологических

признаков, они существенно влияют на жизнеспособность человека и распространены в популяции с частотой менее 5%. Поэтому моногенная болезнь – это относительно редкая и тяжелая патология, требующая особой тактики и стратегии лечения и наблюдения больного.

Следует отметить, что в формировании генетической предрасположенности к **многофакторному заболеванию** всегда участвует множество генов-кандидатов, число которых иногда достигает нескольких сотен, при этом влияние каждого отдельного гена на риск заболевания может быть относительно небольшим. **Ген-кандидат** – ген, измененный белковый продукт которого, вследствие наличия в данном гене *функционального полиморфизма*, может быть одной из причин определенного заболевания.

Применительно к многофакторным заболеваниям наибольшее практическое значение имеет анализ **полиморфизмов** генов-кандидатов, представляющих собой отклонения в последовательности нуклеотидов ДНК, в относительно небольшой степени влияющих на функцию кодируемых белков (ферментов, рецепторов, транспортных белков, белков системы свертывания крови и фибринолиза, факторов роста и воспаления, ионных каналов и т.д.). Генетические полиморфизмы представлены в популяции, как правило, достаточно широко и встречаются с частотой более 5%. Следовательно, генетические полиморфизмы совместимы с жизнью, и представляют собой индивидуальную изменчивость, но в сочетании с неблагоприятными внешними факторами (так называемыми негенетическими или модифицируемыми факторами риска) могут быть причиной различных внутренних, нервных, онкологических, эндокринных и др. болезней, в том числе и наиболее распространенных сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ). К ним относятся гипертоническая болезнь (артериальная гипертензия), ишемическая болезнь сердца (ИБС), нарушения ритма сердца и проводимости, атеросклероз сосудов нижних конечностей, цереброваскулярная и варикозная болезни и др., а также этиопатогенетически связанные с ними различные типы гиперхолестеринемии, метаболический синдром и инсулинорезистентность.

Вместе с тем, практическую ценность представляет исследование функциональных полиморфизмов, или **полиморфизмов с отрицательным эффектом**, а именно – полиморфных *«функциональных»* аллелей в генах-кандидатах, продукты которых с измененной функциональной активностью становятся участниками патогенеза многофакторного заболевания.

Напомним, что **аллелем** гена является его альтернативная структурная форма (вариант нуклеотидной последовательности гена). Выбор гена и его аллельных полиморфизмов при составлении генной сети многофакторного заболевания определяется на основании знаний об этиологии и патогенезе, т.е.

участии белкового продукта в развитии конкретного заболевания. Таким образом, ген данного белка может являться геном-кандидатом изучаемого многофакторного заболевания. Задача исследования состоит в получении доказательств ассоциации аллельного полиморфизма гена-кандидата и первичного продукта с развитием заболевания, и измерении (оценке) силы его эффекта. Поскольку многофакторные болезни всегда являются полигенными, и вклад каждого гена в их развитие может быть незначительным, то наиболее целесообразным представляется составление генной сети для каждого заболевания. Комплекс генов, участвующих в формировании наследственной предрасположенности к определенному заболеванию, получил название **генной сети**.

Идентификация *генетических факторов риска* сердечно-сосудистой патологии, как и других многофакторных заболеваний, и оценка их вклада в развитие заболевания – одна из основных задач молекулярной кардиологии. **Генетические факторы риска** – полиморфные (функциональные) аллели генов, белковые продукты которых с измененной функциональной активностью участвуют в патологических метаболических циклах (патогенезе заболевания). **Функциональными** аллелями они называются в связи с тем, что данный полиморфный аллель способен влиять на функцию кодируемого белка (изменять энзиматическую активность /фермента/, скорость синтеза, плотность и/или чувствительность /рецептора/ к субстрату и т.д.), отклонения которой могут привести к значимым сдвигам в метаболическом цикле, в котором работает данный белок.

Основным принципом выявления генетических факторов риска является следующий: частота полиморфных функциональных аллелей генов генной сети заболевания 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). Напомним, что оценка риска заболевания измеряется в единицах отношения шансов при сравнении частоты полиморфных аллелей генов-кандидатов в выборках больных и контрольных группах (OR – odds ratio). Значение OR при отсутствии ассоциации равно 1. Достоверное превышение единицы свидетельствует о наличии положительной генетической ассоциации исследуемого аллеля с заболеванием. Если значение OR менее 1, то данный аллель оказывает протективный (защитный, компенсаторный) эффект в отношении заболевания.

Исследования генетических ассоциаций

Исследования генетических ассоциаций с риском развития многофакторной патологии осуществляют с использованием двух принципиально разных подходов. Один из них основан на том, что в качестве генетического маркера риска выступает аллельный вариант гена, белковый продукт которого участвует в патогенезе исследуемого заболевания. Такой «кандидатный» подход был первым направлением исследования генетических ассоциаций. С его помощью проверяют гипотезу о патогенетической основе возможной связи функционального полиморфизма гена и болезни. Об этом принципе изучения факторов риска было подробно изложено выше.

Современным направлением выявления факторов риска многофакторных и, в том числе, наиболее распространенных ССЗ, является полногеномное сканирование огромного количества однонуклеотидных полиморфизмов – однонуклеотидных полиморфных замен (SNPs) – вплоть до нескольких миллионов в одном исследовании для поиска функциональных полиморфизмов генов. Данное направление получило наименование GWAS (Genom-Wide Association) или полногеномный анализ ассоциаций. Сравнение результатов исследований SNPs в больших группах больных с определенной патологией и в контрольной группе позволяет выявлять те SNPs, которые ассоциированы с конкретным заболеванием. Анализ дает возможность определять хромосомные локусы и гены, связанные с какой-либо патологией. Важнейшее условие для проведения полногеномного анализа ассоциаций – равномерное распределение маркерных SNPs по всему геному так, чтобы было представлено как можно большее число хромосомных локусов. Таким образом, с помощью данной методологии анализа ассоциаций установлено, что некоторые полиморфизмы генов оказываются общими для совершенно разных по патогенезу многофакторных заболеваний, поскольку выбор маркерных SNPs осуществляется без учета этиологии и патогенетических механизмов болезни. Вместе с тем, в основе анализа ассоциаций может лежать и патогенетический принцип, тогда выбор SNPs для сканирования осуществляется из локусов, ответственных за определенные метаболические циклы.

В результате многочисленных исследований на больших репрезентативных выборках больных были подтверждены предположения о том, что, во-первых, одни и те же гены связаны со многими многофакторными болезнями. Во-вторых, большая часть генетических ассоциаций вызывает эффекты небольшой величины (риск 1,1 – 1,5, т.е. 10 –15% увеличения вероятности развития заболевания). Результаты с применением GWAS показали, что любой отдельный полиморфизм гена обычно объясняет только 1 – 8% общего риска

заболевания в популяции, т.е. добавочный предсказательный эффект отдельных генетических полиморфизмов небольшой. Таким образом, рассматриваемые структурные полиморфизмы генов даже при их аддитивном влиянии свидетельствуют об относительно скромном вкладе генетической составляющей в этиологию и развитие многофакторных заболеваний.

Цели и задачи персонифицированной предиктивной медицины

Тестирование или генотипирование генов предрасположенности в кардиологической клинике 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 предупредить его развитие или отодвинуть сроки манифестации. Вместе с тем, молекулярно-генетическое исследование позволяет выявлять особенности этиологии, патогенеза и характера течения наиболее частых сердечно-сосудистых и других многофакторных заболеваний у каждого пациента. Так, информация о наличии генетических дефектов, приводящих к гиперхолестеринемиям, дисфункции эндотелия, увеличению риска рестенозов коронарных сосудов после кардиохирургических вмешательств дает возможность проводить патогенетически обоснованное лечение с применением препаратов, модулирующих метаболические нарушения, в частности, эндотелиальную дисфункцию, или выбрать иную, адекватную данному случаю тактику ведения больного, например, с использованием методов генотерапии.

Известно, что каждый человек имеет определенную, строго индивидуальную **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 многофакторных заболеваний есть результат «взаимодействия» наследственной конституции и внешней среды.

Составление генной сети для каждого многофакторного 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 быстро развивающегося направления – *предиктивной медицины* (Баранов В.С, 2009).

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 каждого 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).

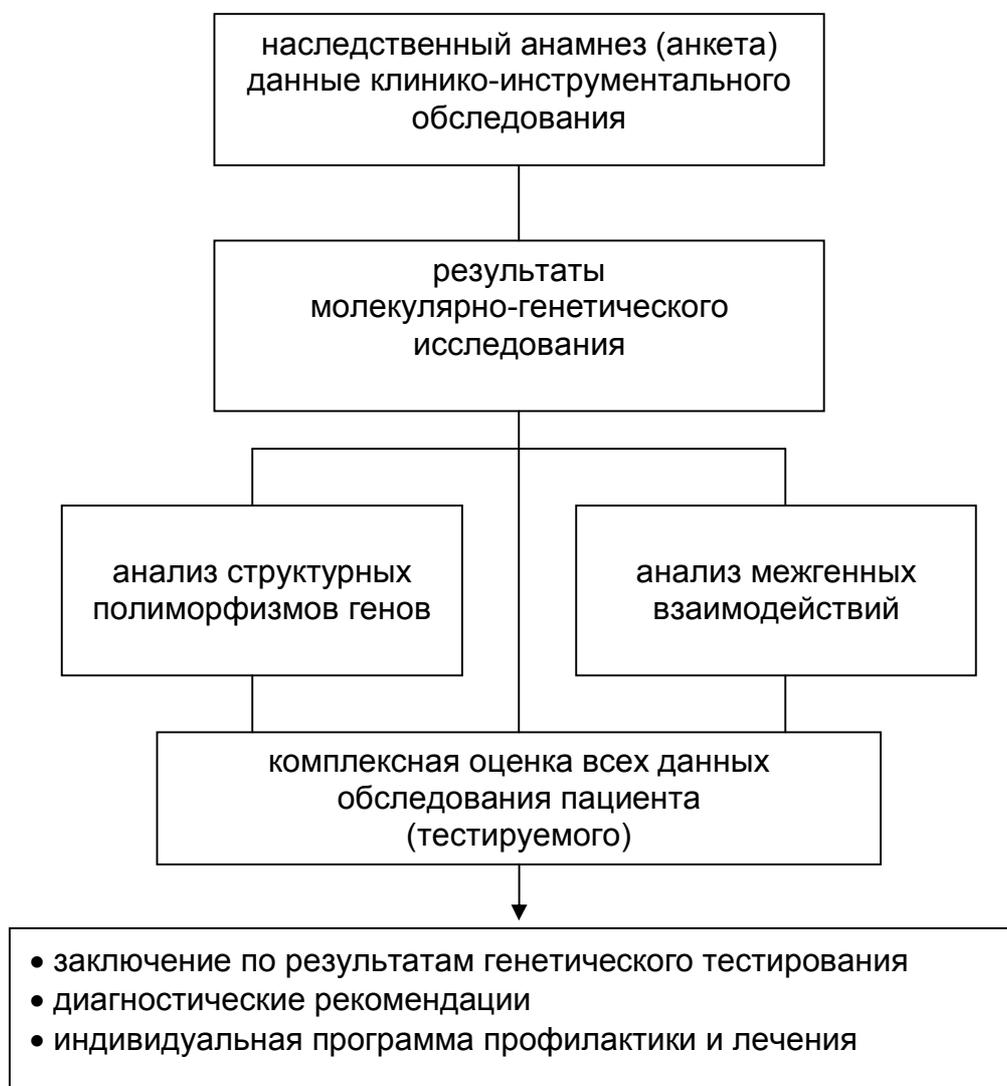


Рис. 1. Формирование клинико-генетического заключения с учетом результатов молекулярно-генетического исследования

Раздел I

Моногенные болезни сердечно-сосудистой системы

1.1. 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 редко встречающихся в популяции моногенных форм АГ (табл. 1).

Таблица 1

Моногенные формы артериальной гипертензии

Нозологическая форма	Особенности патогенеза и клинической картины	Молекулярные основы патогенеза
Глюкокортикоид-подавляемый гиперальдостеронизм	Заболевание с аутосомно-доминантным типом наследования с тяжелым течением 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 (CYP11B1, 8q24.3) и структурную часть гена альдостеронсинтетазы (CYP11B2, 8q24.3). Таким образом, продукция альдостерона попадает под контроль АКТГ, который в норме контролирует биосинтез кортизола. Химерные конструкции приводят к увеличению синтеза альдостерона, гипокалиемии и снижению активности ренина.
Аутосомно-рецессивный синдром мнимого избытка минералкортикоидов	Злокачественное течение АГ, осложненное нарушениями мозгового кровообращения. Сопровождается низкой концентрацией альдостерона, гипокалиемией и гипонатриемией. Летальность обусловлена осложненным течением АГ, острой гипокалиемией и почечной недостаточностью.	Дефицит фермента 11 β -гидроксистероиддегидрогеназы (ген HSD11B2, 16q22.1).

Таблица 1 (продолжение)

Нозологическая форма	Особенности патогенеза и клинической картины	Молекулярные основы патогенеза
Синдром Лиддла	Аутосомно-доминантная очень редкая форма АГ. Синдром Лиддла – один из типов псевдоальдостеронизма. У детей раннего возраста на фоне отставания в развитии характеризуется увеличением реабсорбции натрия, задержкой жидкости, низкими уровнями ренина и альдостерона в крови.	Развитие синдрома обусловлено генетическими дефектами в локусе, локализованном на 16 хромосоме. Мутации в генах, кодирующих β и/или γ -субъединицы эпителиального амилорид-чувствительного натриевого канала. Амилорид-чувствительный натриевый канал был назван за высокое сродство к комплексованию с калийсберегающим диуретиком амилоридом. В отличие от антагонистов альдостерона (верошпирона), наиболее эффективен триамтерен, влияющий на транспорт натрия и калия в дистальных отделах нефрона.

1.2. Наследственные кардиомиопатии

Согласно современным представлениям, **кардиомиопатии (КМП)** являются гетерогенной группой заболеваний миокарда, связанных с механической и/или электрической дисфункцией, которые, как правило, проявляются выраженной гипертрофией миокарда или дилатацией полостей сердца. КМП развиваются в результате разнообразных причин, среди которых важное место занимают генетические. В классификации выделены:

- Первичные КМП: изолированное (или превалирующее) повреждение миокарда.
- Вторичные КМП: миокардиальное повреждение является частью генерализованных системных (мультиорганных) заболеваний.

По анатомо-функциональным патологическим изменениям миокарда первичные КМП подразделяются на гипертрофическую (ГКМП), дилатационную (ДКМП), аритмогенную правожелудочковую КМП, или аритмогенную дисплазию правого желудочка (АДПЖ), рестриктивную (РКМП). Редкой формой КМП является синдром некомпактного миокарда левого желудочка (НЛЖ). К первичным КМП относятся и моногенные формы, разнообразие которых чрезвычайно велико. Для многих из них характерен клинический полиморфизм, и часто неоднородные по своим клиническим

проявлениям кардиомиопатии могут быть обусловлены разными мутациями в одном и том же гене. В таблице 2 представлены некоторые моногенные формы ГКМП и ДКМП, их генетические типы (подтипы) и краткая клиническая характеристика. Следует отметить, что это далеко не полный перечень известных моногенных КМП. Вместе с тем, нами приведены наиболее частые КМП, связанные с мутациями в генах сократительных белков саркомера, цитоскелета, ядерной оболочки и митохондриальных белков.

АДПЖ (аритмогенная правожелудочковая КМП) при наличии общих с другими КМП дистрофических и воспалительных нарушений (лизис кардиомиоцитов, пролиферация стромальных элементов, апоптотическая гибель и некроз кардиомиоцитов) представляет собой фиброзно-жировую инфильтрацию миокарда правого желудочка с прогрессирующим замещением кардиомиоцитов. Клинически аритмогенная дисплазия правого желудочка проявляется дилатацией правого желудочка и желудочковыми нарушениями ритма различной степени тяжести, включая фибрилляцию желудочков с высоким риском внезапной смерти, особенно на пике физических нагрузок. Характерными для этой патологии являются пресинкопальные и синкопальные состояния и правожелудочковая сердечная недостаточность. Существуют типичные ЭКГ-критерии АДПЖ: длительность интервала QRS в отведении V1-V3 превышает 110 мс, «эпсилон» волна в отведении V1, отражающая замедленную деполяризацию правого желудочка и представляющая собой «зазубрину» на сегменте ST. У половины больных с АДПЖ и пароксизмами желудочковой тахикардии – инверсия зубца T в правых грудных отведениях при отсутствии полной блокады правой ножки пучка Гиса (рис. 2). Следует отметить, что при суточном мониторинге ЭКГ по Холтеру у больных часто выявляются различные нарушения ритма сердца, такие как правожелудочковая экстрасистолия, полиморфная желудочковая тахикардия и др. Нередко встречается и бессимптомное течение. Частота АДПЖ в разных популяциях колеблется в пределах от 0,6 до 4,4 случаев на 1000 населения.

В некоторых случаях АДПЖ могут сопутствовать эктодермальные нарушения. В соответствии с этим, выделяют две клинические формы аритмогенной правожелудочковой КМП – **болезнь Фонтейна** и **болезнь Наксоса** с пальмаплантарной кератодермией и изменениями волос в виде «шерстистости». В настоящее время идентифицированы 9 генов, ассоциированных с данной КМП. В этиологии и патогенезе наследственных АДПЖ, сопровождающихся полиморфной желудочковой тахикардией при физических или эмоциональных нагрузках, ведущую роль играет нарушение метаболизма кальция в сердечной мышце. Это происходит за счет мутаций в гене RYR2 (1q42-q43), кодирующем рецептор рионадина 2 – Ca²⁺-

Клинико-генетическая характеристика некоторых наследственных кардиомиопатий

Хромосомный локус и ген	Дефектный белок	Форма кардиомиопатии Фенотип	Клинические особенности
Сократительные белки саркомера		ГКМП аутосомно-доминантная	Частота составляет в среднем 1 : 500, при этом примерно в половине случаев данная форма КМП является моногенной. Основным критерий диагностики – увеличение толщины стенки или массы желудочков без гемодинамической перегрузки (АГ, клапанной патологии и др.). Гипертрофия часто носит асимметричный характер за счет утолщения межжелудочковой перегородки с развитием обструкции выходного тракта левого желудочка. Характеризуется умеренным или прогрессирующим течением с высоким риском развития фатальных аритмий и внезапной смерти. Основные клинические симптомы: кардиалгии по типу стенокардии, сердечная недостаточность, нарушения ритма и проводимости.
MYH7 14q.11.2	β - субъединица тяжелой цепи миозина		
MYBPC3 11p.11.2	миозин связанный С- белок		
TRPM1 15q22.1	тропомиозин 1 (α)		
ACTC1 15q14	α -актин		
TNNT2, 1q32 TNNI3 19q13.4	тропонины T2 и I	ДКМП, аутосомно- доминантная	Диффузное поражение миокарда с дилатацией полостей сердца и резким снижением его сократительной функции. В клинической картине превалирует прогрессирующая сердечная недостаточность, нарушения ритма сердца, системные и легочные тромбоэмболии, иммунные сдвиги. Важными факторами в патогенезе сердечной недостаточности является апоптотическая гибель и некроз кардиомиоцитов. Частота в среднем составляет 3 – 4 случая на 10 000 населения. Среди них семейные случаи составляют от 20 до 25%. Для ДКМП, обусловленной мутациями гена DES, нарушения сердечного ритма и проводимости не характерны, чаще развиваются прогрессирующая дилатация полостей желудочков сердца и их систолическая дисфункция
Белки цитоскелета		Миофибрилляр- ная миопатия десмин-зависимая	
TTN 2q24.3	титин		
DES 2q35	десмин		

Таблица 2 (продолжение)

Хромосомный локус и ген	Дефектный белок	Форма кардиомиопатии Фенотип	Клинические особенности
структурные белки дистрофин-ассоциированного гликопротеинового комплекса (цитоскелета, <i>продолжение</i>)		ДКМП, X-сцепленная; Мышечная дистрофия Дюшенна и Беккера	<p>Для многих форм КМП типичны неполная пенетрантность, раннее начало заболевания (в возрасте от 10 до 40 лет), высокий риск внезапной смерти вследствие первичной остановки кровообращения.</p> <p>Первые клинические признаки КМП, обусловленной мутациями гена DMD (т.н. изолированный фенотип – только КМП), у подавляющего большинства больных выявляются в молодом возрасте (6–10 лет). Заболевание чаще проявляется у мужчин и характеризуется быстро прогрессирующим течением.</p> <p>Мутации генов саркогликанового комплекса (саркогликанопатии) чаще всего обуславливают развитие тазово-плечевых мышечных дистрофий, однако в 30% случаев у таких пациентов может развиваться фенотип ДКМП.</p>
DMD Xp21	дистрофин		
SGCD (5q33)	δ-саркогликан	ДКПМ, аутосомно-доминантная	
Белок ядерной оболочки		ДКПМ, аутосомно-доминантная; Мышечная дистрофия Эмери-Дрейфуса	Характерны нарушения ритма и проводимости: атриовентрикулярные блокады разной степени вплоть до полной AV-блокады, а также суправентрикулярные и желудочковые нарушения ритма сердца.
LMNA (1p11-q11)	белок ядерной ламины		
Структурный белок мембран миоцитов и миокардиоцитов TAZ (Xq28) тафаззин Митохондриальная дисфункция		Сочетание ДКМП и синдрома НЛЖ, рецессивная X-сцепленная; Синдром Барта	Ремоделирование миокарда в виде многочисленных выступающих трабекул и глубоких межтрабекулярных впадин в гипертрофированных и гипокинетичных сегментах левого желудочка с дилатацией полостей сердца. В детском возрасте наблюдаются дисморфические признаки, цианоз, плохая прибавка массы тела. Характерны миопатия, нейтропения, низкий гемоглобин, системные эмболии, тахиаритмии с высоким риском внезапной смерти в раннем детском возрасте.

высвобождающий канал саркоплазматического ретикулума кардиомиоцитов. Различные подтипы болезни Фонтейна связаны с дефектами белков десмосом – мембранных структур, участвующих в реализации наиболее общих межклеточных контактов в эпителиальных клетках позвоночных, но чаще всего причиной болезни Фонтейна являются мутации в гене плакофилина-2 – РКР2 (12p11). При аутосомно-рецессивном синдроме Накоса мутации обнаружены в гене JUP (17q21), продукт которого – плакоглобин – представляет собой компонент кадгерин-катенинового комплекса, участвующего в регуляции адгезии эпителиальных клеток.

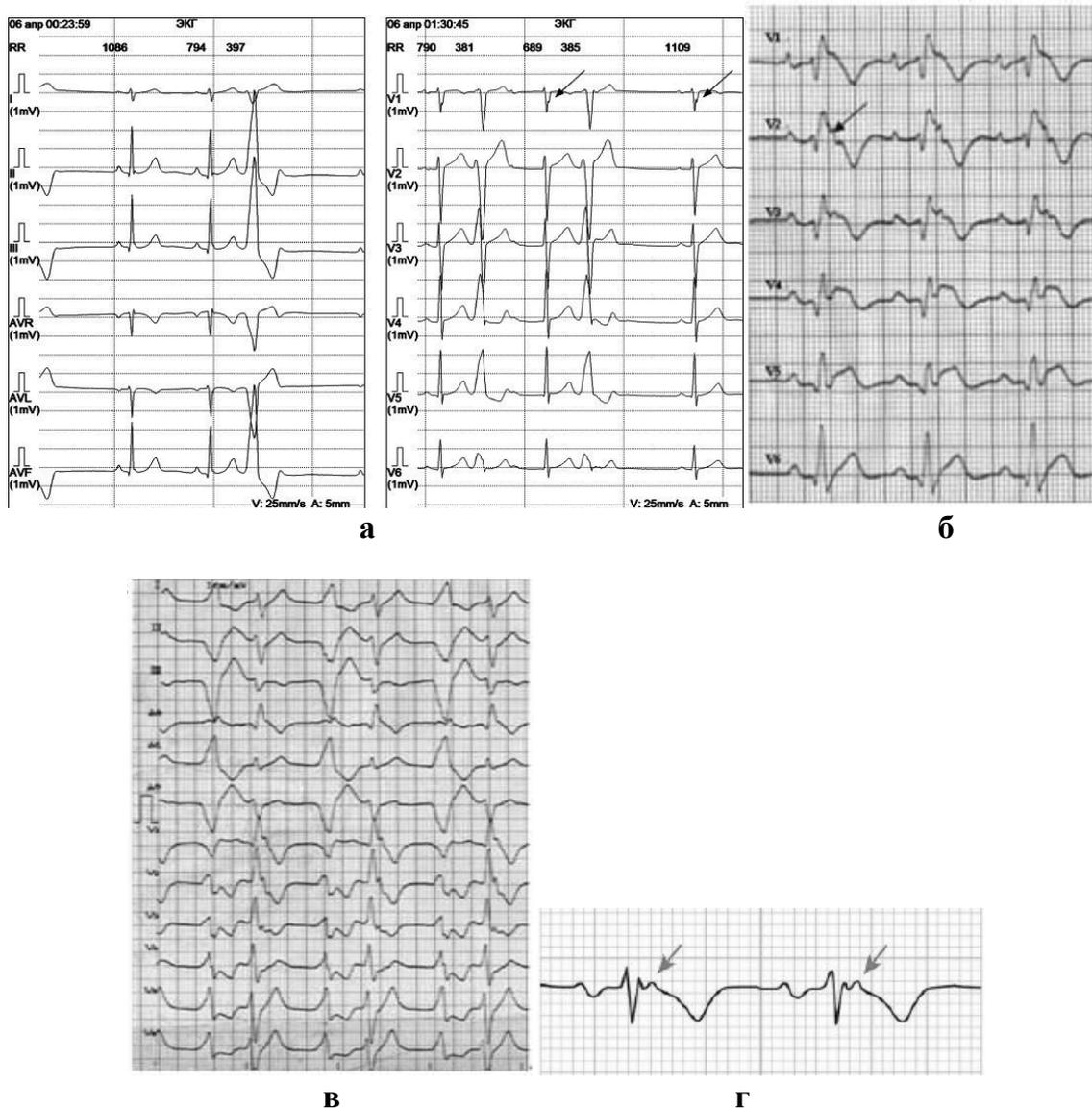


Рис. 2. Примеры ЭКГ при АДПЖ:

а – запись ЭКГ при суточном мониторинговании по Холтеру с частой правожелудочковой экстрасистолией. Стрелками указана эпсилон-волна; б – ЭКГ (правые грудные отведения) с блокадой правой ножки пучка Гиса, эпсилон-волна в отведениях V_{1-3} ; в – полиморфная желудочковая тахикардия у больного с АДПЖ; г – отрицательный зубец Т при отсутствии полной блокады правой ножки пучка Гиса и эпсилон-волна за комплексом QRS в отведении V_1

1.3. Диагностика КМП

Согласно современным рекомендациям Российского медицинского научного общества терапевтов и профильной комиссии по кардиологии, углубленное изучение КМП обеспечено появлением прогрессивных инструментальных, морфологических и молекулярно-генетических методов диагностики. Внедрение в практику современных визуализирующих методик – эхокардиографии, доплерографии, однофотонной эмиссионной компьютерной и позитронно-эмиссионной томографии, магнитно-резонансной томографии (МРТ), эндомиокардиальной биопсии, мониторингирования ЭКГ и др., определило прогресс в понимании механизмов патогенеза, диагностики заболевания и обоснования лечебной тактики. **ДНК-диагностика, направленная на поиск генетических мутаций как причины заболевания, признана «золотым стандартом» диагностики КМП и включена европейскими и американскими экспертами в алгоритм ведения пациентов.** Это обусловлено ее высокой специфичностью и возможностью использования как **критерия дифференциальной диагностики и метода подтверждения диагноза.** Важно отметить, что данный подход является практически единственным, который эффективен на доклинической стадии болезни и позволяет проводить медико-генетическое консультирование, а также генетическое тестирование (скрининг) в отношении родственников первой степени родства для выявления риска развития КМП.

Важным достоинством ДНК-диагностики является возможность **предвидеть развитие заболевания до времени появления симптомов**, что позволяет заранее начать наблюдение за пациентом, уменьшая вероятность неблагоприятного исхода. Наконец, во многих случаях, можно **определить прогноз заболевания**, исходя из характера и локализации генетического дефекта. Все эти преимущества подтверждают необходимость широкого использования молекулярно-генетических методов для диагностики КМП.

Следует отметить, что необходимость применения молекулярно-генетических методов исследования не теряет своей актуальности не только при моногенных, но и при различных многофакторных заболеваниях, включая и ССЗ, на которых более подробно остановимся ниже.

1.4. Наследственные нарушения ритма сердца

Синдромы удлиненного (СУИQT) и короткого (СКИQT) интервала QT обуславливают асинхронную реполяризацию миокарда. Большинство наследственных нарушений QT-ритмов относятся к каналопатиям, так как в их

основе лежат дефекты работы кардиальных, преимущественно калиевых ионных каналов.

СУИQT характеризуется стойким удлинением интервала $QT \geq 400 - 460$ мс (в зависимости от возраста обследуемого) при регистрации ЭКГ в покое и изменением формы зубца Т. В расчет скорректированного показателя интервала QT введена поправка на текущую частоту сердечного ритма. Длительность интервала $QT > 550$ мс (0,55 с) свидетельствует об одной из форм врожденного СУИQT. Клинически СУИQT проявляет себя синкопальными состояниями, перед приступом нередко – резкая тахикардия или глубокая брадикардия, чередование суправентрикулярной экстрасистолии, постэкстрасистолической паузы и повторной желудочковой экстрасистолии (последовательность short-long-short), а также пароксизмами полиморфной желудочковой тахикардии типа «пируэт» (torsade de pointes), фибрилляцией желудочков. Во время синкопе отмечаются бледность, тахикардия, полипноэ, потеря сознания, судороги, остановка дыхания. Повышен риск асистолии и внезапной смерти. Нередко встречается бессимптомное течение при сохраняющемся высоком риске внезапной смерти. Частота СУИQT составляет 1: 2500 – 3000 новорожденных.

Описаны две наследственные формы данного синдрома: аутосомно-рецессивный **синдром Джервелла-Ланге-Нильсена** с врожденной двусторонней нейросенсорной глухотой и аутосомно-доминантный **синдром Романо–Уорда**, при котором нарушения слуха отсутствуют. Распространенность в популяции этих синдромов различна: первый встречается редко – 1,6 – 6 случаев на 1 000 000. Синдром Романо–Уорда распространен в популяции с частотой 1:5000 – 1:10 000. Обычно у больных детей уже в возрасте 3 – 9 лет имеются клинические проявления СУИQT. В настоящее время описано несколько генетических типов (подтипов) СУИQT. Наиболее распространенными являются три подтипа заболевания, обусловленные мутациями в двух генах потенциал-зависимых калиевых каналов (KCNQ1, 11p15.5 и KCNH2, 7q35-q36), а также натриевого канала (SCN5A, 3p21) соответственно. Данные три генетических типа СУИQT различаются и по формам конечной части желудочкового комплекса (рис. 3).

Определение подтипа (генетического типа) СУИQT имеет большое практическое значение, поскольку каждый из них отличается особенностями клинического течения, и этот факт целесообразно принимать во внимание при назначении лечения и определении прогноза.

При **СКИQT** продолжительность QT-интервала составляет менее 340 мс. СКИQT также характеризуется предсердными тахикардиями и желудочковыми аритмиями, которые нередко становятся фатальными для больного. Пароксизмальная форма мерцательной аритмии, синкопальные состояния,

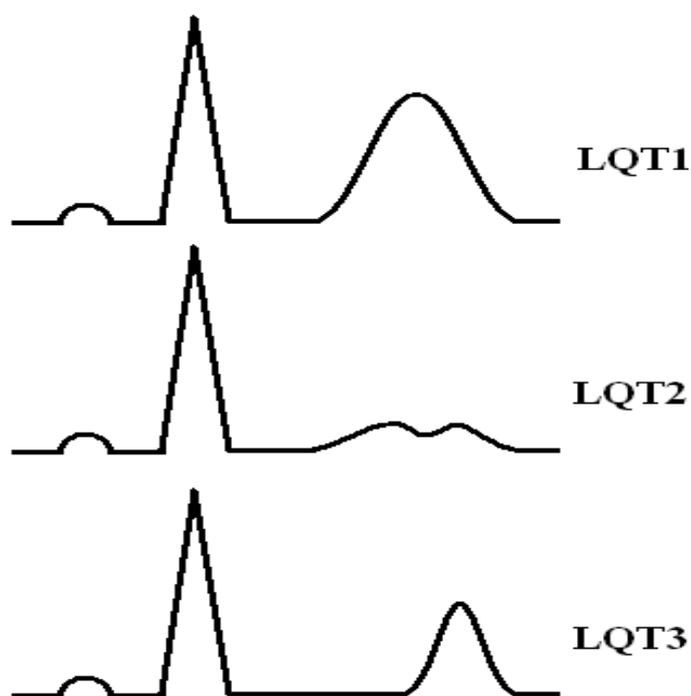


Рис. 3. Схематическое изображение зубца Т при наиболее распространенных генетических типах СУИQT (LQT): тип 1 – положительный зубец Т с широким основанием; тип 2 – деформированный или зазубренный зубец Т; тип 3 – удлиненный сегмент ST и заостренный зубец Т

связанные с желудочковыми нарушениями ритма, часто проявляют себя уже в молодом возрасте, а постоянная форма фибрилляции предсердий при этом синдроме типична для 3 – 4-го десятилетия жизни. Генетические типы СКИQT являются аллельными вариантами СУИQT, обусловленными мутациями в каждом из трех генов калиевых каналов — *KCNH2*, *KCNQ1* и *KCNJ2*.

Синдром Бругада (СБ) характеризуется подъемом сегмента ST в правых прекардиальных отведениях на ЭКГ в сочетании с высоким риском внезапной смерти при отсутствии структурных аномалий миокарда. Специфические изменения на ЭКГ проявляются, как правило, в возрасте после 5 лет, клиническая манифестация заболевания – преимущественно по достижении 30-летнего возраста.

При регистрации ЭКГ выявляется блокада правой ножки пучка Гиса с подъемом сегмента ST (точки J) в отведениях V1–V3 с характерными формами элевации сегмента ST («сводчатой» и «седловидной») и удлинением PR-интервала или без такового (рис. 4). Различают три ЭКГ-типа СБ: точка J при всех типах > 2 мм, зубец Т может быть «+» (2, 3-ий типы) или «-», двухфазным (1-ый тип), «сводчатая» форма сегмента ST и всегда отрицательная его конечная часть характерны только для первого типа. Степень элевации сегмента ST в отведении V1 является независимым фактором риска внезапной смерти или возникновения желудочковой фибрилляции. Различают синкопальный и бессимптомный варианты течения.

СБ характеризуется высокой частотой внезапной смерти, часто – во второй половине ночи во время сна, возникающей вследствие полиморфной желудочковой тахикардии или фибрилляции, особенно среди мужчин молодого возраста. Частота СБ в Европе и России – 1 – 2:10 000, в странах Юго-Восточной Азии – более 5:10 000 населения.

В настоящее время идентифицированы 8 генов, ассоциированных с наследственными формами СБ. Все они являются каналопатиями, и чаще всего связаны с нарушением работы кардиальных натриевых каналов. Так, у разных больных найдены мутации в генах потенциал-зависимых натриевых каналов – SCN5A (аллельный вариант CUIQ 3 подтипа), SCN1B (19q13.12) и SCN3B (11q24.1), а также в гене GPD1L (3p22.3), продукт которого участвует в регуляции натриевого потока.

Два подтипа СБ с осложненным течением обусловлены мутациями в генах кальциевых каналов – CACNA1C (аллельный вариант синдрома Тимоти) и CACNB2 (10p12.33) соответственно. При редких генетических типах заболевания гетерозиготные мутации найдены в гене трансмембранного пептидного модификатора потенциал-зависимого калиевого канала – KCNE3 (11q13.4), и в одном из каналов, участвующих в формировании сердечного ритма – HCN4 (15q24.1).

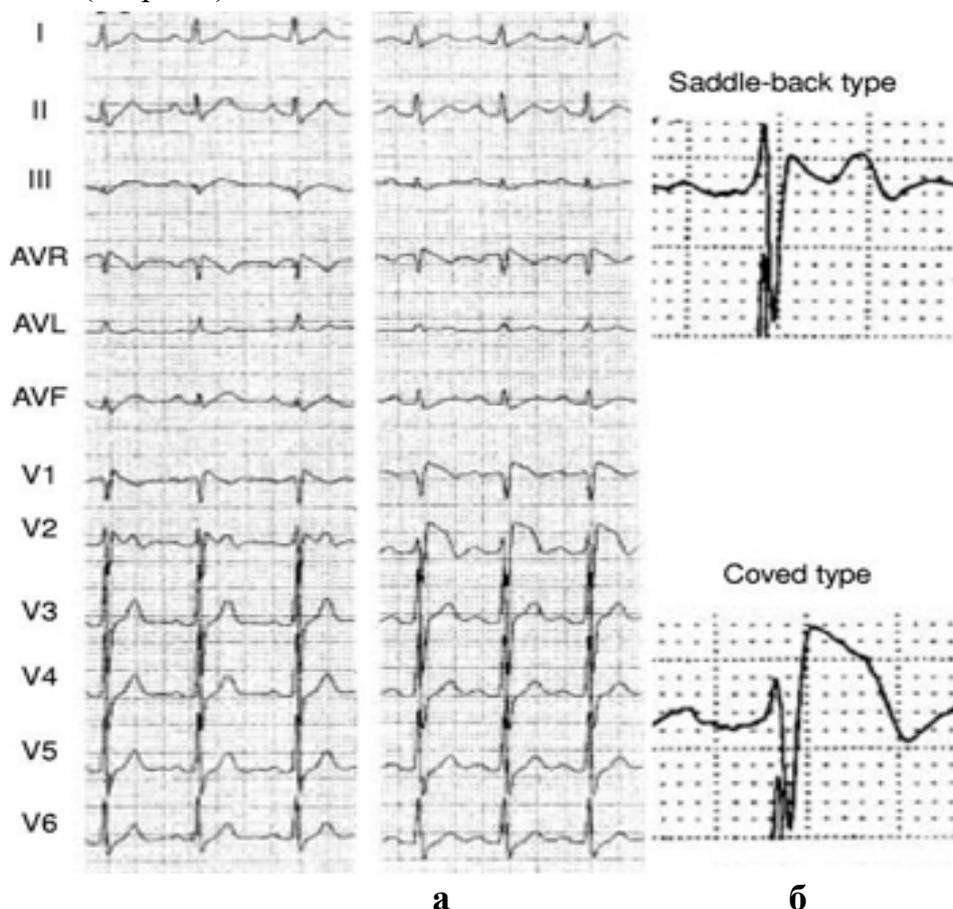


Рис. 4. ЭКГ при синдроме Бругада. Седловидная (saddle-back) (а) и сводчатая (б) формы сегмента ST (coved type) в отведении V₁ – V₃

Раздел II

Молекулярно-генетические механизмы развития многофакторных болезней сердечно-сосудистой системы

2.1. 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 многофакторные заболевания.

Молекулярно-генетические исследования последних лет убедительно свидетельствуют о значимом вкладе в развитие ГБ комплекса генов-кандидатов сердечно-сосудистого риска. Прежде всего, это касается генов, кодирующих структурно-функциональную организацию белков ренин-ангиотензин-альдостероновой 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**, в том числе ее острой формы – 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 белков эндотелиальной дисфункции, 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 этиологии и патогенезе 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 нарушения функций 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 генной сети обмена метионина (Глава 2.2).

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. Препятствование свертыванию крови и контроль фибринолиза;
3. Иммуные 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. Контроль пролиферации гладкомышечных клеток – ГМК (регуляция секреции эндотелиального фактора роста и др.);
6. Защита клеток ГМК от вазоконстрикторных влияний;

Белки, синтезирующиеся в эндотелии и/или осуществляющие свои эффекты в комплексе интима-медия, изучение которых является перспективным с позиции молекулярно-генетических исследований, представлены в таблице 3.

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

- изменение скорости кровотока;
- активация тромбоцитарных медиаторов (серотонина, АДФ, тромбина);
- активация циркулирующих и/или внутрисстеночных нейрогормонов (катехоламинов, вазопрессина, ацетилхолина, эндотелина, брадикинина гистамина 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.

С пролиферацией ГМК вследствие активации факторов вазоконстрикции и стимуляторов воспаления связывают развитие **легочной артериальной**

гипертензии (ЛАГ), приводящей к облитерации легочных сосудов и правожелудочковой сердечной недостаточности. Развитие первичной (идиопатической) ЛАГ у некоторых больных обусловлено мутациями в генах рецептора белка костного морфогенеза (BMP2) и рецепторов трансформирующих факторов роста. Вместе с тем, установлено, что для манифестации заболевания необходимы дополнительные генетические факторы риска, например, аллельные полиморфизмы генов, кодирующих NO-синтетазу и других медиаторов роста и воспаления, синтеза переносчиков серотонина, ответственных за регуляцию сосудистого тонуса и контроль роста клеток легочных сосудов. Следует отметить, что при разных пусковых механизмах патофизиологические процессы развития идиопатической (в том числе наследственных форм) ЛАГ имеют много общего с патогенезом ЛАГ, развивающейся вследствие наличия у больного системных аутоиммунных заболеваний соединительной ткани, инфекционной, гематологической, опухолевой и др. патологии. Одна из важнейших причин ЛАГ – дисфункция и повреждение эндотелия с возникновением дисбаланса между вазоконстрикторными и вазодилатирующими факторами, а также ингибиторами и стимуляторами роста, воспаления, и факторами свертывающей системы крови и фибринолиза.

Таблица 3

Факторы, регулирующие функции эндотелия

Тонус сосудов, состояние гладкомышечных клеток	
<i>Вазодилататоры</i>	<i>Вазоконстрикторы</i>
Оксид азота (NO) и его дериваты – эндотелиальные факторы релаксации (ЭФР) Гиперполярирующий фактор Простациклин NA-уретический пептид С-типа	Эндотелин 1 Ангиотензин II Тромбоксан A2 Простагландин F2
Факторы роста	
<i>Ингибиторы</i>	<i>Стимуляторы</i>
Оксид азота Простациклин NA-уретический пептид С-типа	Супероксидные радикалы Эндотелин 1 Ангиотензин II Эндотелиальный фактор роста
Воспаление	
<i>Ингибиторы</i>	<i>Стимуляторы</i>
Оксид азота	Супероксидные радикалы TNF-α
Гемостаз и тромболитиз	
<i>Антитромботические</i>	<i>Протромботические</i>
Тканевый активатор плазминогена, тромбомодулин и др.	Ингибитор активатора плазминогена 1 типа, гомоцистеин и др.

Генами-кандидатами дисфункции эндотелия являются гены эндотелиальной NO-синтетазы, эндотелина-1, ингибитора активатора плазминогена 1 типа, гена АПФ, метилентетрагидрофолатредуктазы, гена фактора некроза опухоли- α и некоторые другие (табл. 4). Анализ полиморфных функциональных аллелей данных генов, ассоциированных с дисфункцией эндотелия, позволяет не только выявлять 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 (помимо строго специфических основных эффектов) стимулировать активность эндотелиальной NO-синтетазы и, следовательно, – физиологический синтез оксида азота (NO), главного эндотелиального регулятора сосудистого тонуса – эндотелиального фактора релаксации. К таким препаратам относятся изосорбид-5-мононитраты, β 1-адреноблокаторы с высокой степенью кардиоселективности (небиволол), антагонисты кальция группы дигидропиридина III поколения (амлодипин, лацидипин), гиполипидемические препараты (статины).

За последние годы в лечении больных ЛАГ достигнут определенный прогресс в связи с использованием патогенетически обоснованных новых групп препаратов. Помимо стандартной терапии (антагонисты кальция, антикоагулянты, сердечные гликозиды, диуретики, ингаляции оксида азота), успешно применяются антагонисты рецепторов эндотелина (бозентан), ингибитор фосфодиэстеразы 5 типа, способствующий накоплению цГМФ (силденафил), синтетические аналоги простаглицина (илопрост в составе препарата для ингаляций – венталиса). Илопрост ингибирует агрегацию и адгезию тромбоцитов, дилатирует артериолы и венулы, увеличивает плотность капилляров и снижает повышенную сосудистую проницаемость, вызванную серотонином и гистамином, оказывает противовоспалительные эффекты, а также предотвращает высвобождение фактора некроза опухоли альфа. Современные методы лечения ЛАГ, в том числе и хирургическое лечение, позволяют не только улучшить качество жизни пациентов, но и существенно увеличивают её продолжительность.

В таблице 4 представлены аллельные полиморфизмы хорошо изученных генов белков, участвующих в патогенезе ССЗ – компонентов ренин-ангиотензинового каскада, ассоциированных с риском развития АГ, белков липидного метаболизма, связанных с гиперхолестеринемиями, а также генов факторов дисфункции эндотелия сосудов, гипертрофии левого желудочка, инсулинорезистентности, свертывающей системы крови и фибринолиза, составляющих, в конечном счете, генную сеть кардиоваскулярного риска. Так, генетический риск этих

патологических состояний 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 гена ATR1). 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 рисками рестеноза коронарных сосудов и гипертрофии левого желудочка, а С-аллель гена рецептора к ангиотензину II ассоциирован с увеличением жесткости аорты и нарушениями ритма сердца у пациентов с ИБС.

Таблица 4

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, APOE (Cys112Arg, Arg158Cys) • аполипопротеин B, APOB (XbaI) • липопротеин (a), Lp(a) (C/T, позиция +93) • аполипопротеин C3, APOC3 (C5163G) <p style="text-align: center;">дисфункция эндотелия</p> <ul style="list-style-type: none"> • эндотелиальная NO-синтаза, eNOS; NOS3 (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) • С-реактивный белок CRP (-1059G/C) <p style="text-align: center;">система РААС и калликреин-кининовая системы</p> <ul style="list-style-type: none"> • ренин, REN (Met235Thr) • 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) • рецептор 2 типа к брадикинину, BDKRB2 (-58T/C, I/D) <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 система</p> <ul style="list-style-type: none"> • β2-адренорецептор, ADRB2 (Thr164Ile) • β1-адренорецептор, ADRB1 (R389G) 	<p style="text-align: center;">Ишемическая болезнь сердца, инфаркт миокарда</p>

Таблица 4 (продолжение)

1	2
<ul style="list-style-type: none"> • аполипопротеин E, APOE (Cys112Arg, Arg158Cys) • параоксоназа, PON1 (Gln192Arg) • аполипопротеин CIII, APOCIII (C/G, позиция 5163) • аполипопротеин B, APOB (XbaI) • липопротеин (a), Lp(a) (C/T, позиция +93) • липопротеинлипаза, LPL (Ser447Ter) • переносчик эфиров холестерина, CETP (Taq1B) 	Дислипидемии
<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) • β2-адренорецептор, ADRB2 (Thr164Ile) • β1-адренорецептор, ADRB1 (Arg389Gly) • альдостеронсинтаза, CYP11B2 (-344T/C) 	Гипертоническая болезнь
<ul style="list-style-type: none"> • ангиотензиноген, AGT (Met235Thr) • α- коактиватор γ-рецептора, активируемого пролифератором пероксисом, PPARGC1A (Gly482Ser) • δ-рецептор, активируемый пролифератором пероксисом, PPARδ (T294C) • γ-рецептор, активируемый пролифератором пероксисом, PPARγ (Pro12Ala) • α-рецептор, активируемый пролифератором пероксисом, PPARα (G2528C) • разобщающий белок, UCP3 (-55C/T) 	Инсулинорезистентность, ожирение, сахарный диабет II типа
<ul style="list-style-type: none"> • ингибитор активатора плазминогена - 1, PAI1 (4G/5G промотор, позиция -675) • тканевый активатор плазминогена PLAT (I/D, интрон 8) • V фактор системы свертывания крови, мутация Лейден (Arg506Gln) • VII фактор системы свертывания крови, (Arg353Glu) • VII фактор системы свертывания крови (I/D промотор, позиция -323) • фибриноген, FB (-455G-A) 	Тромбозы, наследственные тромбофилии, варикозная болезнь

Таблица 4 (продолжение)

1	2
<ul style="list-style-type: none"> • эндотелиальная NO-синтаза, eNOS (4 и 5 копийные повторы 27 нуклеотидов, интрон 4) • эндотелин, END1 (Lys198Asn) • фактор некроза опухолей TNF-α (-238G\rightarrowA, -308G\rightarrowA) • метилентетрагидрофолатредуктаза, MTHFR (C/T, позиция 677) • ангиотензин-конвертирующий фермент, ACE (I/D, интрон 16) • ингибитор активатора плазминогена - 1, PAI1 (4G/5G промотор, позиция -675) • рецептор тромбоцитарного гликопротеина GPIIa/IIb (Leu33Pro) • С-реактивный белок CRP (-1059G/C) • интерлейкин 6, IL6 (-174C/T) 	Дисфункция эндотелия

Изучение генетических механизмов развития атеросклероза позволило выявить значимые ассоциации полиморфизмов ряда генов, кодирующих синтез ключевых ферментов и аполипопротеинов, участвующих в липидном обмене. Известно, что определенные полиморфизмы генов, кодирующих синтез аполипопротеинов, приводят к образованию дефектных в функциональном отношении белков и могут способствовать развитию дислипопротеидемий. 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. 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 дислипопротеидемии по D. Fredrickson). Присутствие аллеля E4, особенно в гомозиготном состоянии гена, связывают с риском осложненного течения инфаркта миокарда.

В последние годы генная сеть кардиоваскулярного риска была существенно расширена в результате многочисленных исследований с выявлением клинически значимых ассоциаций функциональных аллелей генов-кандидатов с заболеваниями и синдромами так называемого «сердечно-сосудистого континуума»: артериальная гипертензия, дислипидемия, ИБС, ожирение, сахарный диабет 2 типа, цереброваскулярная болезнь. Известно, что ССЗ характеризуются выраженной синтропией. **Синтропия** – это наличие двух или

более патогенетически связанных между собой и закономерно развивающихся заболеваний и состояний, нередко присутствующих у одного человека. Гены, ответственные за развитие таких заболеваний, являются общими и названы **синтропными** генами. Синтропные гены были отобраны на основании анализа базы данных HuGE Navigator и данных по генетическим ассоциациям для этих заболеваний, подтвержденных в мета-анализах. К синтропным генам ССЗ относятся некоторые из упомянутых выше генов системы РААС и метаболизма липидов, гены β 2-адренорецептора (ADRB2), эндотелиальной NO-синтетазы (NOS3), метилентетрагидрофолатредуктазы (MTHFR), белка-переносчика эфиров холестерина (CEPT), γ -рецептора, активируемого пролифератором пероксисом (PPARG), адипонектина C1Q (ADIPOQ) и др. (Пузырев В.П., 2009).

В нашей практической работе совместно с сотрудниками лаборатории пренатальной диагностики наследственных и врожденных заболеваний ФГБУ НИИ акушерства и гинекологии им. Д.О. Отта СЗО РАМН при оценке кардиоваскулярного риска проводились анализы полиморфизмов указанных выше и других генов, а именно – свертывающей системы крови и фибринолиза, включая гены гликопротеиновых рецепторов тромбоцитов (GPIIb и GPIa), влияющих на их функциональную активность, генов интерлейкинов и факторов роста, а также генов, ответственных за регуляцию энергетического гомеостаза – обмена липидов, углеводного обмена и формирование инсулинорезистентности, ассоциированных с развитием метаболического синдрома. Некоторые из них также представлены в таблице 4.

2.2. Ассоциация полиморфизма гена метилентетрагидрофолатредуктазы с риском атеросклероза коронарных, церебральных и периферических артерий

Гомоцистеин – серосодержащая аминокислота, которая является промежуточным продуктом метаболизма метионина и цистеина. Функциональные полиморфизмы генов ферментов цистатион- β -синтетазы (CBS), метилентетрагидрофолатредуктазы (MTHFR) и метионинсинтез-редуктазы (MTRR) ведут к накоплению гомоцистеина в плазме.

Предположительно полиморфизм C677T гена MTHFR, кодирующего активность фермента метилентетрагидрофолатредуктазы, определяет зависимость уровня гомоцистеина от дефицита фолиевой кислоты. Гипергомоцистеинемия вызывает развитие раннего атеросклероза сосудов (стимуляция пролиферации ГМК, накопление липопротеидов низкой плотности), рецидивирующих тромбозов коронарных, церебральных и периферических артерий и вен (рис. 5).

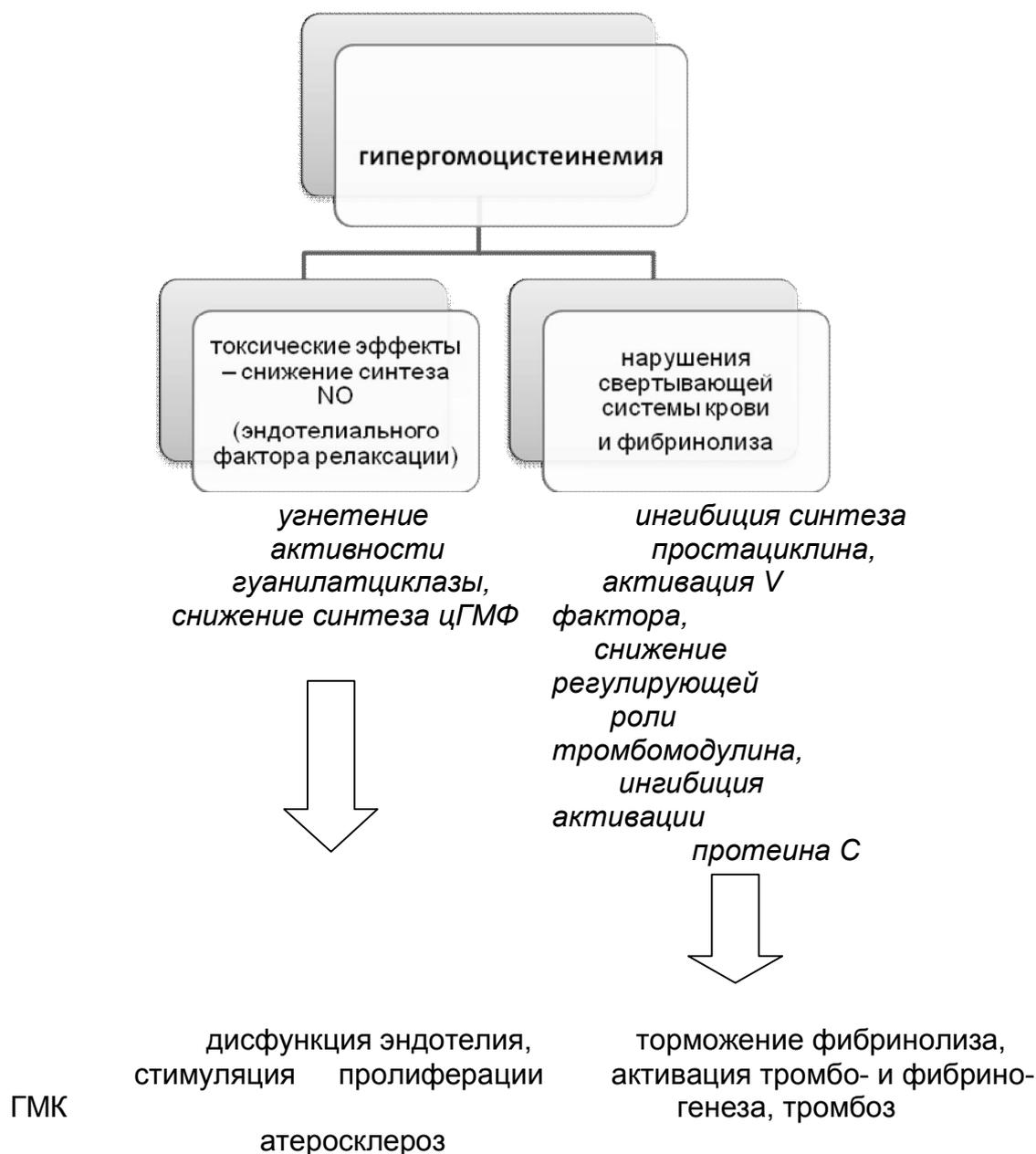


Рис. 5. Влияние повышенной концентрации гомоцистеина на эндотелий сосудов и систему свертывания крови

Обладатели гомозигот по Т-аллелю данного гена имеют повышенный риск перенести острый инфаркт миокарда в возрасте до 40 лет. Наличие ранних сердечно-сосудистых событий в наследственном анамнезе (в возрасте до 40 – 50 лет) у лиц обоего пола и их ближайших родственников является показанием для проведения молекулярно-генетического исследования, в том числе анализа генов MTHFR (C677T) и MTRR (A66G).

Клиническая интерпретация результатов исследования должна проводиться врачом-клиницистом в комплексе с другими генетическими, анамнестическими, клиническими и лабораторными данными. 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 10 мкмоль/л) рекомендована терапия для коррекции «метаболического дефекта» гена – прием дополнительно 400 – 800 мкг фолиевой кислоты, 2 – 4 мг витамина В6 и 400 мкг витамина В12. По всей вероятности, эти назначения актуальны и в качестве дополнения к базисной терапии по поводу основного заболевания при его наличии. Показано также увеличение потребления с пищей продуктов, богатых вышеперечисленными витаминами. При повышении концентрации гомоцистеина в плазме более 12 – 15 мкмоль/л указанные препараты настоятельно рекомендуются к применению экспертами ВОЗ в терапевтических дозах.

2.3. Гипергомоцистеинемия и сосудистые нарушения в акушерско-гинекологической практике

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 преждевременный летальный исход. Нельзя исключить также и прямого токсического действия избыточного уровня гомоцистеина на нервную систему плода.

В связи с этим рекомендовано исследование концентрации гомоцистеина в крови всем женщинам, планирующим беременность, а также пациенткам с акушерскими осложнениями в анамнезе и варикозной болезнью вен.

Контрольные вопросы

1. В чем заключаются цели, задачи и возможности молекулярно-генетического исследования у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями?
2. Что представляют собой моногенные и многофакторные болезни?
3. Какие болезни относятся к полигенным?
4. Аллель гена. Мутация и полиморфизм. Дайте определения.
5. Что означает термин «функциональный» аллель гена?
6. Дайте определения понятиям «ген-кандидат» и «генетический фактор риска».
7. Перечислите основные принципы поиска (выявления) генетических факторов риска.
8. Что представляют собой генные сети многофакторной патологии?
9. В чем суть методологии полногеномного анализа ассоциаций (GWAS)?
10. Что составляет стратегическую основу предиктивной медицины?
11. Назовите этапы формирования клиничко-генетического заключения.
12. Опишите основные моногенные формы артериальной гипертензии.
13. Перечислите основные принципы классификации кардиомиопатий.
14. Опишите основные формы кардиомиопатии в зависимости от мутаций в генах основных сократительных белков саркомера, цитоскелета, ядерной оболочки и митохондриальных белков.
15. В чем заключаются особенности этиологии, патогенеза, диагностики аритмогенной правожелудочковой кардиомиопатии?
16. Перечислите основные методы диагностики кардиомиопатий. Цели и практическое клиническое значение ДНК-диагностики.
17. Что является «золотым стандартом» обследования больных с наследственными кардиомиопатиями?
18. Дайте генетическую характеристику наследственным нарушениям ритма сердца.
19. Назовите основные диагностические критерии синдромов удлиненного и короткого интервала QT.
20. Перечислите основные генетические типы (подтипы) синдрома удлиненного интервала QT.
21. Дайте клиничко-генетическую характеристику синдрома Бругада и перечислите его основные ЭКГ-критерии.
22. Какие гены-кандидаты составляют генную сеть ИБС?
23. Объясните, что означает термин «синтропия» и понятие синтропные гены «серечно-сосудистого континуума»?

24. В чем заключаются основные функции сосудистого эндотелия?
25. На основании результатов генотипирования каких генов можно предположить о наличии дисфункции эндотелия?
26. Назначение каких препаратов предпочтительнее у пациентов с ИБС при наличии генетически детерминированной дисфункции эндотелия сосудов?
27. В чем заключаются принципы медикаментозной терапии первичной (идиопатической) легочной артериальной гипертензии?
28. С каким функциональным полиморфным аллелем какого главного гена генной сети обмена метионина ассоциирован риск увеличения концентрации гомоцистеина в плазме крови?
29. В чем заключается влияние повышенных концентраций гомоцистеина в плазме крови по отношению к сосудистой стенке?
30. Назначение каких препаратов и в каких дозах рекомендовано при повышенном уровне гомоцистеина крови?
31. Какова роль гипергомоцистеинемии в развитии патологии беременности?
32. Какую патологию обуславливает гипергомоцистеинемия у плода и новорожденного?
33. Перечислите гены генной сети обмена метионина, рекомендованные для предиктивной молекулярной диагностики гипергомоцистеинемии и патологии, обусловленной гипергомоцистеинемией.

Рекомендованная литература для подготовки к практическим занятиям

1. В.Н. Горбунова, Д.Л. Стрекалов, Е.Н. Суспицын, Е.Н. Имянитов. Клиническая генетика. Учебник / СПб.: Фолиант, 2015. – 400 с.: ил.
2. Клиническая генетика: учебник / Н.П. Бочков, В.П. Пузырев, С.А. Смирнихина; под ред. Н.П. Бочкова. – 4-е изд., доп. и перераб. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2011. – 592 с.: ил.
3. Вахарловский В.Г., Горбунова В.Н. Клиническая генетика. Методическое пособие. – СПбГПМА, 2007. – 35 с.
4. Генетика человека с основами медицинской генетики: учебник для студ. учреждений сред. проф. учеб. заведений / В.Н. Горбунова. – М.: Издательский центр «Академия», 2012. – 240 с.*

Дополнительная литература:

1. Болезни сердца и сосудов. Руководство Европейского общества кардиологов / Под ред. Кэмм А. Джон, Люшер Томас Ф., Серруис П.В. / Перевод с англ. под ред. Е.В. Шляхто. – 2011. – 1480 с.
2. Генетический паспорт – основа индивидуальной и предиктивной медицины / Под ред. В.С. Баранова. – СПб.: Изд-во Н.-Л., 2009. – 528 с.: ил.
3. Е.Н. Суспицын, Д.Л. Стрекалов, Г.А. Янус, Е.Н. Имянитов / Генетические заболевания. Краткий справочник. СПб., 2015 – 216 с.
4. Красильников В.В. Аномалии развития (иллюстрированное пособие для врачей). – СПб: Фолиант, 2007. – 336 с.
5. Что нужно знать о наследственном раке молочной железы и яичника / А.П. Соколенко, А.Г. Иевлева, Е.Н. Имянитов. – СПб: Эко-Вектор, 2016 – 48 с.

* - рекомендовано для студентов, обучающихся по специальности "Сестринское дело"

Список литературы

1. Болезни сердца и сосудов. Руководство Европейского общества кардиологов / Под ред. Кэмм А. Джон, Люшер Томас Ф., Серруис П.В. / Перевод с англ. под ред. Е.В. Шляхто. – 2011. – 1480 с.
2. Бочков Н.П., Хавинсон В.Х., Соловьева Д.В., Стрекалов Д.Л. Роль молекулярно-генетической диагностики в прогнозировании и профилактике возрастной патологии // Клин. Медицина, 2002. – № 2. – С. 4 – 8.
3. В.Н. Горбунова, Д.Л. Стрекалов, Е.Н. Суспицын, Е.Н. Имянитов. Клиническая генетика. Учебник / СПб.: Фолиант, 2015. – 400 с.: ил.
4. Генетический паспорт - основа индивидуальной и предиктивной медицины / Под ред. В.С. Баранова. – СПб.: Изд-во Н.-Л., 2009. – 528 с.: ил.
5. Лушникова Е.Л., Непомнящих Л.М., Розенберг В.Д. Морфологические и молекулярно-генетические основы дилатационной кардиомиопатии. – М.: Издательство РАМН, 2004. – 192 с.
6. Пузырев В.П. Вопросы вокруг идентифицируемых генов подверженности распространенным болезням человека. В сб. «Молекулярно-генетические технологии в медицинской практике / Под ред. А.Б. Масленникова. – Вып. 13. – Новосибирск: Альфа Веста Н., 2009. – с. 3 – 16.
7. Рекомендации ESC по диагностике и лечению гипертрофической кардиомиопатии 2014 / Российский кардиологический журнал, 2015 – Т. 121. – № 5. – с. 7 – 57.
8. Ford H.B., Schust D.J. Recurrent Pregnancy Loss: Etiology, Diagnosis, and Therapy// Rev. Obstet Gynecol., 2009 Spring; Vol. 2(2). – P. 76 – 83.
9. Genetics Home Reference: [Электронный ресурс] : Topics in the Genomic Research chapter: Genomic Research (Published February 21, 2017) (1.pdf). URL: <https://ghr.nlm.nih.gov/primer/genomicresearch/gwastudies> (дата обращения 27.02.2017).

ОГЛАВЛЕНИЕ

Введение

Моногенные и многофакторные болезни. Мутация и полиморфизм. Ген-кандидат, генетические факторы риска, генная сеть многофакторного заболевания	3
Исследования генетических ассоциаций	6
Цели и задачи персонафицированной предиктивной медицины.....	7

Раздел I. Моногенные болезни сердечно-сосудистой системы

1.1. Моногенные формы артериальной гипертензии.....	9
1.2. Наследственные кардиомиопатии.....	10
1.3. Диагностика кардиомиопатий.....	15
1.4. Наследственные нарушения ритма сердца.....	15

Раздел II. Многофакторные болезни сердечно-сосудистой системы

2.1. Молекулярные основы патогенеза гипертонической болезни и ишемической болезни сердца.....	19
2.2. Ассоциация полиморфизма гена метилентетрагидрофолатредуктазы с риском атеросклероза коронарных, церебральных и периферических артерий.....	26
2.3. Гипергомоцистеинемия и сосудистые нарушения в акушерско-гинекологической практике.....	28
Контрольные вопросы.....	29
Рекомендованная литература для подготовки к практическим занятиям	31
Список литературы.....	32

Д.Л. Стрекалов

**Молекулярно-генетические основы патогенеза моногенных
и многофакторных сердечно-сосудистых заболеваний**

Учебное пособие

Подписано в печать 25.04.2017 г. Формат 60x84 1/16. Бумага офсетная.

Гарнитура Таймс. Объем 2,0 печ. л. Тираж 200 экз. Заказ № 35.

Отпечатано в ЦМТ СПбГПМУ