

## Молекулярно-генетические аспекты эссенциальной артериальной гипертензии у детей

Г.А. Игнатенко<sup>1</sup>, Д.О. Ластков<sup>1</sup>, А.В. Дубовая<sup>1</sup>, Ю.В. Науменко<sup>1,2</sup><sup>1</sup>ГОО ВПО «Донецкий национальный медицинский университет им. М. Горького», Донецк;<sup>2</sup>Институт неотложной и восстановительной хирургии им. В.К. Гусака, Донецк

## Molecular and genetic aspects of essential arterial hypertension in children

G.A. Ignatenko<sup>1</sup>, D.O. Lastkov<sup>1</sup>, A.V. Dubovaya<sup>1</sup>, Yu.V. Naumenko<sup>1,2</sup><sup>1</sup>Gorky Donetsk National Medical University, Donetsk;<sup>2</sup>Gusak Institute of Urgent and Regenerative Surgery, Donetsk

В статье представлены результаты сопоставления клинических и молекулярно-генетических данных по изучению роли полиморфизма генов ренин-ангиотензиновой системы – *ADD1*, *AGT*, *AGTR1*, *AGTR2*, *CYP11B2*, *GNB3*, *NOS3* у детей с эссенциальной артериальной гипертензией с учетом результатов суточного мониторинга артериального давления. Основную группу составили 16 детей (13 мальчиков и 3 девочки) в возрасте от 13 до 17 лет с эссенциальной артериальной гипертензией. Полученные результаты исследования свидетельствуют о существенном вкладе генетических факторов в развитие и прогрессирование артериальной гипертензии у детей.

**Ключевые слова:** дети, эссенциальная артериальная гипертензия, полиморфизм генов, *ADD1*, *AGT*, *AGTR1*, *AGTR2*, *CYP11B2*, *GNB3*, *NOS3*.

**Для цитирования:** Игнатенко Г.А., Ластков Д.О., Дубовая А.В., Науменко Ю.В. Молекулярно-генетические аспекты эссенциальной артериальной гипертензии у детей. Рос вестн перинатол и педиатр 2020; 65:(5): 54–57. DOI: 10.21508/1027–4065–2020–65–5–54–57

The article presents the results of clinical, molecular genetic data on the role of polymorphism of renin–angiotensin system genes *ADD1*, *AGT*, *AGTR1*, *AGTR2*, *CYP11B2*, *GNB3*, *NOS3* in children with essential hypertension, taking into account the results of 24-hour blood pressure monitoring. The main Group consisted of 16 children (13 boys and 3 girls) aged from 13 to 17 years with essential arterial hypertension. The results of the study indicate a significant contribution of genetic factors to the development and progression of arterial hypertension in children.

**Key words:** children, essential arterial hypertension, gene polymorphism, *ADD1*, *AGT*, *AGTR1*, *AGTR2*, *CYP11B2*, *GNB3*, *NOS3*.

**For citation:** Ignatenko G.A., Lastkov D.O., Dubovaya A.V., Naumenko Yu.V. Molecular and genetic aspects of essential arterial hypertension in children. Ros Vestn Perinatol i Peditr 2020; 65:(5): 54–57 (in Russ). DOI: 10.21508/1027–4065–2020–65–5–54–57

Проблема профилактики и прогнозирования течения эссенциальной артериальной гипертензии у детей и подростков остается актуальной [1]. Это связано прежде всего с высокой распространенностью заболевания, а также с высоким риском его трансформации в ишемическую болезнь сердца и гипертоническую болезнь, которые служат основной причиной инвалидизации и смертности взрослого населения [2–4]. Артериальная гипертензия наблюдается у 2,4–18%

детей и подростков в зависимости от возраста [2]. Патогенез артериальной гипертензии очень сложен и включает множество аспектов, требующих дальнейшего изучения. Механизмы, вовлекаемые в развитие эссенциальной артериальной гипертензии и участвующие в процессе ее первичной компенсации, многообразны.

Наряду с господствующей с 50-х годов XX века нейрогенной теорией, широкое признание получили мембранная, нейрогуморальная, ренальная и ряд других концепций патофизиологических механизмов формирования эссенциальной артериальной гипертензии. Вместе с тем, несмотря на утверждение о мультипатогенности и полиэтиологичности заболевания, многие ученые признают ведущую роль генетической составляющей [5, 6]. В настоящее время придается большое значение изучению молекулярно-генетических аспектов артериальной гипертензии, в частности анализу полиморфизма генов белков ренин-ангиотензинового каскада [4]. Однако большинство подобных исследований проведено во взрослой популяции, т.е. среди пациентов, у которых наступающие выраженные нейрогуморальные изменения затрудняют установление взаимосвязей между полиморфизмом генов и клинической картиной [7].

© Коллектив авторов, 2020

Адрес для корреспонденции: Игнатенко Григорий Анатольевич – д.м.н., проф., чл.-корр. НАМНУ, ректор Донецкого национального медицинского университета им. М. Горького, зав. кафедрой пропедевтической и внутренней медицины, ORCID: 0000-0003-3611-1186  
e-mail: gai-1959@mail.ru

Ластков Дмитрий Олегович – д.м.н., проф., проректор по научной работе Донецкого национального медицинского университета им. М. Горького, зав. кафедрой гигиены и экологии, ORCID: 0000-0002-9566-8745

Дубовая Анна Валериевна – д.м.н., доц., проректор по международным связям и инновационной деятельности Донецкого национального медицинского университета им. М. Горького, проф. кафедры пропедевтики педиатрии, ORCID: 0000-0002-7999-8656

Науменко Юлия Владимировна – асс. кафедры пропедевтики педиатрии Донецкого национального медицинского университета им. М. Горького, детский кардиолог консультативной поликлиники Института неотложной и восстановительной хирургии им. В.К. Гусака, ORCID: 0000-0002-6829-0371  
283003, г. Донецк, пр. Ильича, д. 16

**Цель исследования:** изучение полиморфизма генов ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) при эссенциальной артериальной гипертензии у детей.

### Характеристика детей и методы исследования

Обследованы 16 детей (13 мальчиков и 3 девочки) в возрасте от 13 до 17 лет с эссенциальной артериальной гипертензией (основная группа), находившиеся на лечении в отделении детской кардиологии и кардиохирургии Института неотложной и восстановительной хирургии им. В.К. Гусака. Симптоматическая артериальная гипертензия была исключена по совокупности результатов клинико-инструментальных и лабораторных исследований. У всех детей методом опроса собирали сведения о наличии у родственников артериальной гипертензии и ишемической болезни сердца. Для верификации диагноза всем детям с повышенным уровнем артериального давления проводили суточное мониторирование артериального давления (СМАД) с помощью аппарата для суточного мониторирования электрокардиограммы и артериального давления «Кардиотехника 4000АД» («Инкарт», Санкт-Петербург, Россия) по стандартной методике. СМАД позволяет не только верифицировать наличие и степень выраженности артериальной гипертензии, но и установить тяжесть нарушений сосудистого тонуса. Степень выраженности гипертензии определяли на основании величины нагрузки давлением в соответствии с Национальными рекомендациями по диагностике, лечению и профилактике артериальной гипертензии у детей и подростков [1]. Распределение детей на подгруппы осуществляли с учетом выраженности артериальной гипертензии (1–2-я подгруппы), а также в зависимости от проявлений артериальной гипертензии и ишемической болезни сердца у родственников первой (родители) и второй (бабушки и дедушки) степеней родства. С учетом этого показателя выделили 2 подгруппы детей: 1-я – дети с лабильной артериальной гипертензией, у которых повышение артериального давления регистрировалось в течение 25–50% времени исследования (11 человек); 2-я подгруппа – дети со стабильной артериальной гипертензией, с повышением артериального давления в пределах >50% от всего времени исследования (5 детей).

Контрольную группу составили 20 здоровых сверстников (15 мальчиков и 5 девочек). В этой группе артериальное давление измеряли с помощью аускультативного метода (метод Н.С. Короткова). Для анализа использовали среднее арифметическое значение из 3 измерений, проведенных с интервалом 3 мин в положении обследуемого сидя, на правой руке, после 5-минутного отдыха. Подбор манжеты и оценку уровня артериального давления осуществляли в соответствии с Национальными рекомендациями по диагностике, лечению и профилактике артериальной гипертензии у детей и подростков [1].

При помощи детектирующих амплификаторов ДТ-96 и ДТпрайм (Россия) всем детям проведены генетические исследования полиморфизма генов РААС: 1378G>T *ADD1* ( $\alpha$ -аддуктин), 704T>C и 521C>T *AGT* (ангиотензиноген), 1166A>C *AGTR1* (рецептор ангиотензина II 1-го типа), 1675G>A *AGTR2* (рецептор ангиотензина II 2-го типа), 344C>T *CYP11B2* (альдостеронсинтаза), 825C>T *GNB3* (гуанинсвязывающий белок), 786T>C *NOS3* (синтаза окиси азота 3-го типа).

Статистическую обработку полученных данных проводили методами вариационной и альтернативной статистики с использованием лицензионного программного пакета для статистического анализа MedStat. Для проверки распределения данных на нормальность использовали критерий  $\chi^2$  и тест Шапиро–Уилка. Признаки подчинялись закону нормального распределения, поэтому использовали параметрические критерии: для сравнения количественных признаков – критерий Стьюдента, парного сравнения – критерий Шеффе. При сравнении частоты проявления признаков использовали критерий  $\chi^2$ . Критический уровень значимости при проверке статистических гипотез приняли равным 0,05.

### Результаты и обсуждение

При изучении представительства генотипов и аллелей полиморфизма генов РААС у обследованных детей с учетом наследственного анамнеза по артериальной гипертензии обнаружены достоверные различия. Так, у 7 (43,75%)\* пациентов выявлена аллель T нуклеотидного варианта 1378G>T гена *ADD1*. У таких больных повышается риск развития соль-чувствительной формы артериальной гипертензии [8]. При назначении терапии пациентам с генотипами G/T следует учитывать, что блокаторы кальциевых каналов могут быть неэффективными, положительная динамика наблюдается при лечении тиазидными диуретиками [9]. У 9 (56,25%) детей с эссенциальной артериальной гипертензией нами выявлен генотип G/G, что было статистически значимо чаще, чем в контрольной группе (2 подростка, 10,0%;  $p < 0,01$ ).

В гене *AGT* наблюдались следующие изменения: у 11 (68,75%) детей выявлен аллель C нуклеотидного варианта 704T>C, что в дальнейшем может привести к развитию поражений органов-мишеней: гипертрофии миокарда левого желудочка, поражению сонных артерий [8]. Доказано, что данный полиморфизм повышает риск развития инфаркта миокарда с многососудистым поражением венечных артерий и ишемической болезнью сердца [10]. У таких пациентов существует повышенный риск развития нефрита с прогрессирующим снижением функций почек и развитием хронической почечной

\* Здесь и далее процент вычислен условно, так как число детей меньше 100.

недостаточности [9]. При сравнении частоты изученных аллелей гена *AGT* у детей и подростков с разной степенью тяжести артериальной гипертензии (по данным СМАД) отмечено достоверное увеличение частоты аллеля Т при стабильной форме артериальной гипертензии [11]. В исследовании Г.А. Игнатенко и соавт. [10] доказано наличие ассоциации аллеля Т гена *AGT* и предрасположенности к артериальной гипертензии. Г.И. Образцовой и соавт. [11] установлена связь между носительством аллеля Т и более высоким уровнем артериального давления. При исследовании полиморфных вариантов гена ангиотензина у детей с артериальной гипертензией с отягощенным семейным анамнезом по артериальной гипертензии также отмечено преобладание аллеля Т. По результатам нашего исследования, у 5 (31,25%) подростков со стабильной артериальной гипертензией выявлен нормальный вариант полиморфизма в гомозиготной форме Т/Т.

У 5 (31,25%) детей нами выявлена гетерозиготная форма полиморфизма 521С>Т гена *AGT* с преобладанием аллеля Т. Отмечено достоверное увеличение частоты генотипа Т/Т у детей, в семьях которых родственники второй степени родства страдали артериальной гипертензией (по сравнению с детьми, у дедушек и бабушек которых было нормальное артериальное давление). Преобладали дети со стабильной артериальной гипертензией (60,0%).

При анализе варианта 1166А>С гена *AGTR1* у 8 (50,0%) пациентов выявлен генотип А/С, ассоциированный с артериальной гипертензией (изменение функциональной активности рецептора), что было статистически значимо чаще, чем у здоровых сверстников (3 подростка, 15,0%;  $p < 0,01$ ). У пациентов с указанным полиморфизмом повышается риск нарушений регуляции сосудистого тонуса и пролиферации элементов сосудистой стенки. Так, при сахарном диабете риск развития данных изменений повышается в 3,6 раза, наблюдается двукратное повышение риска формирования диабетической нефропатии, прогрессирования интерстициального нефрита до стадии хронической почечной недостаточности [6]. Нарушения сосудистого тонуса различной степени выраженности по данным СМАД в нашем исследовании имели 7 (43,75%) детей с лабильной артериальной гипертензией и 1 (6,25%) подросток со стабильной артериальной гипертензией.

У 8 (50,0%) детей выявлен генотип А/А по варианту 1166А>С *AGTR1*, не ассоциированный с артериальной гипертензией. При анализе частоты аллелей и распределения генотипов по данному полиморфизму в группе больных детей с учетом наследственной предрасположенности установлено, что у детей, имеющих родственников с артериальной гипертензией и ишемической болезнью сердца, генотип А/А встречался статистически значимо чаще ( $p < 0,05$ ), чем у больных без отягощенного семейного анамнеза.

У 8 (50,0%) пациентов при анализе 1675G>А полиморфизма *AGTR2* гена был установлен генотип G/A, ассоциированный с артериальной гипертензией и повышающей риск развития ишемической болезни сердца; у 4 пациентов имелась стабильная артериальная гипертензия, у 4 — лабильная. У 2 детей определен генотип G/G, не связанный с артериальной гипертензией.

У 9 (56,25%) детей выявлен аллель Т варианта 344С>Т гена *CYP11B2*. Этот аллель ассоциирован с развитием артериальной гипертензии (увеличение экспрессии гена, повышение базальной продукции альдостерона). Пациенты с генотипом С/Т имеют более высокий риск развития и прогрессирования почечной недостаточности. Описана ассоциация генотипа С/Т с увеличением массы миокарда и дилатацией полости левого желудочка [9]. Генотип С/Т повышает риск развития гипертензивных осложнений беременности, фетоплацентарной недостаточности [4]. В нашем исследовании генотип С/Т наблюдался у 5 (31,25%) детей со стабильной артериальной гипертензией и у 4 (25,0%) с лабильной. У 5 (31,25%) детей с лабильной артериальной гипертензией по данному полиморфизму гена *CYP11B2* выявлен генотип Т/Т, также связанный с артериальной гипертензией. У 2 (12,5%) подростков с артериальной гипертензией и у 2 (10,0%) здоровых детей установлен генотип С/С, не ассоциированный с артериальной гипертензией.

У 9 (56,25%) больных при анализе варианта 825С>Т гена *GNB3* нами обнаружен аллель Т, что может приводить к нарушению структуры белка и его функциональной активности. Данные изменения ассоциированы с низкой активностью ренина при артериальной гипертензии [9]. У пациентов повышается риск развития постпрандиального дистресс-синдрома, гипертрофии миокарда левого желудочка, при сахарном диабете 2-го типа повышается риск формирования диабетической нефропатии [6]. Указанные 9 детей с аллелем Т гена *GNB3* страдали стабильной артериальной гипертензией. У остальных 7 (43,75%) пациентов с лабильной артериальной гипертензией и у всех здоровых детей аллель Т не обнаружен.

У 7 (43,75%) пациентов со стабильной артериальной гипертензией выявлен аллель С полиморфного варианта 786Т>С гена *NOS3*. В данной группе детей существует повышенный риск коронароспазма, развития вазоспастической стенокардии, инфаркта миокарда, увеличения тонуса венечных артерий [11]. В контрольной группе отсутствовали данные полиморфные изменения в гене *NOS3*.

### Заключение

Результаты проведенного исследования свидетельствуют о существенном вкладе генетических факторов в развитие и становление эссенциальной

артериальной гипертензии у детей. Полиморфизм генов ренин-ангиотензин-альдостероновой системы статистически значимо с эссенциальной артериальной гипертензией наблюдался у детей чаще, чем у здоровых сверстников. Так, гетерозиготная форма полиморфизма 704T>C гена *AGT* констатирована у 11 (68,75%) пациентов, гетерозиготная форма полиморфизма 521C>T в этом гене – у 5 (31,25%), генотип А/С по нуклеотидному варианту 1166A>C гена *AGTR1* – у 8 (50,0%), генотип G/A по варианту 1675G>A гена *AGTR2* – у 6 (37,5%), генотип С/Т по полиморфизму 344C>T гена *CYP11B2* – у 9 (56,25%), генотип С/Т

по варианту 825C>T гена *GNB3* – у 9 (56,25%), генотип Т/С по полиморфизму 786T>C гена *NOS3* – у 7 (43,75%). Указанные полиморфные варианты и генотипы чаще определялись у детей со стабильной артериальной гипертензией, у пациентов с отягощенной по артериальной гипертензии и ишемической болезни сердца наследственностью. Это дает основание предполагать, что при своевременном исследовании полиморфизма генов можно осуществить подбор адекватной лечебной тактики и добиться менее прогрессивного течения артериальной гипертензии и риска развития осложнений.

## ЛИТЕРАТУРА (REFERENCES)

1. Национальные рекомендации по диагностике, лечению и профилактике артериальной гипертензии у детей и подростков. Рекомендации ВНОК, Российского медицинского общества по артериальной гипертонии ассоциации детских кардиологов России. Кардиоваскулярная терапия и профилактика 2015; 8(4): 1–36. [National guidelines for the diagnosis, treatment and prevention of hypertension in children and adolescents. Recommendations of the IOC, the Russian medical society for arterial hypertension and the Association of pediatric cardiologists of Russia. *Kardiovaskulyarnaya terapiya i profilaktika* 2015; 8(4): 1–36. (in Russ.)]
2. Ротарь О.П. Распространенность метаболического синдрома в разных городах РФ. Российский кардиологический журнал 2012; 2: 55–62. [Rotar' O.P. Prevalence of metabolic syndrome in different cities of the Russian Federation. *Rossiyskiy kardiologicheskiy zhurnal* 2012; 2: 55–62. (in Russ.)]
3. Эдлеева А.Г., Хомич М.М., Волков Н.Ю., Леонова И.А., Юрьев В.В. Оценка состава тела как способ выявления предикторов развития метаболического синдрома у детей. Профилактическая и клиническая медицина 2010; 3–4 (36–37): 183–186. [Edleeva A.G., Khomich M.M., Volkov N.Yu., Leonova I.A., Yuryev V.V. Assessment of body composition as a way to identify predictors of metabolic syndrome in children. *Profilakticheskaya i klinicheskaya meditsina* 2010; 3–4 (36–37): 183–186. (in Russ.)]
4. Глотов А.С., Васькова Е.С., Канаева М.Д., Двоеглазова М.О., Данилова М.М., Пакин В.С. и др. Исследование ассоциации полиморфизма генов АРОЕ, LPL и NOS3 с риском сосудистой патологии у детей и беременных женщин. Экологическая генетика 2011; 9(4): 25–34. [Glotov A.S., Vashukova E.S., Kanaeva M.D., Dvoeglazova M.O., Danilova M.M., Pakin V.S. et al. Study of Association of polymorphism of APOE, LPL and NOS3 genes with risk of vascular pathology in children and pregnant women. *Ekologicheskaya genetika* 2011; 9(4): 25–34. (in Russ.)]
5. Baudin B. Polymorphism in angiotensin II receptor genes and hypertension. *Experimental Physiology* 2005; 90(3): 277–282. DOI: 10.1113/expphysiol.2004.0284566
6. Кузнецова Т.Ю., Гаврилов Д.В., Дуданов И.П. Влияние полиморфизмов гена эндотелиальной NO-синтазы и NADPH-оксидазы на развитие осложнений артериальной гипертензии. Кардиология 2008; 48(3): 27–33. [Kuznetsova T.Yu. Gavrilov D.V., Dudanov I.P. Effect of polymorphisms of the gene of endothelial NO-synthase and NADPH-oxidase on the development of complications of arterial hypertension. *Kardiologiya* 2008; 48(3): 27–33. (in Russ.)]
7. Speicher M.R., Antonarakis S.E., Motulsky A.G. Vogel and Motulsky's Human Genetics: Problems and Approaches (Re-post). Springer, 2010; 981–983. DOI: 10.1186/1479-7364-5-1-73
8. Williams J.S., Hopkins P.N., Jeunemaitre X., Brown N.J. CYP4A11 T8590C polymorphism, salt-sensitive hypertension, and renal blood flow. *J Hypertens* 2011; 29: 1913–1918. DOI: 10.1097/HJH.0b013e32834aa786
9. Porto P.I., Garcia S.I., Dieuzeide G. Renin-angiotensin-aldosterone system loci and multilocus interactions in young-onset essential hypertension. *Clin Exp Hypertens* 2015; 25(2): 117–130. DOI: 10.1081/ceh-120017932
10. Игнатенко Г.А., Джоджуа Р.А., Мухин И.В., Игнатенко Т.С., Гавриляк В.Г. Клиническое течение гипертензивного синдрома у больных молодого возраста с генетическим полиморфизмом. Проблемы экологической и медицинской генетики и клинической иммунологии 2019; 4(154): 60–66. [Ignatenko G.A., Dzhozdzua R.A., Muhin I.V., Ignatenko T.S., Gavrilyak V.G. Clinical course of hypertensive syndrome in young patients with genetic polymorphism. *Problemy ekologicheskoi i meditsinskoi genetiki i klinicheskoi immunologii* 2019; 4(154): 60–66. (in Russ.)]
11. Образцова Г.И., Юрьев В.В. Генетические аспекты формирования артериальной гипертензии у детей. Молекулярная медицина 2013; 3: 32–35. [Obrazцова G.I., Yur'ev V.V. Genetic aspects of the formation of arterial hypertension in children. *Molekulyarnaya meditsina* 2013; 3: 32–35. (in Russ.)]

Поступила: 27.02.20

Received on: 2020.02.27

### Конфликт интересов:

Авторы данной статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов и финансовой поддержки, о которых необходимо сообщить.

### Conflict of interest:

The authors of this article confirmed the lack of conflict of interest and financial support, which should be reported.