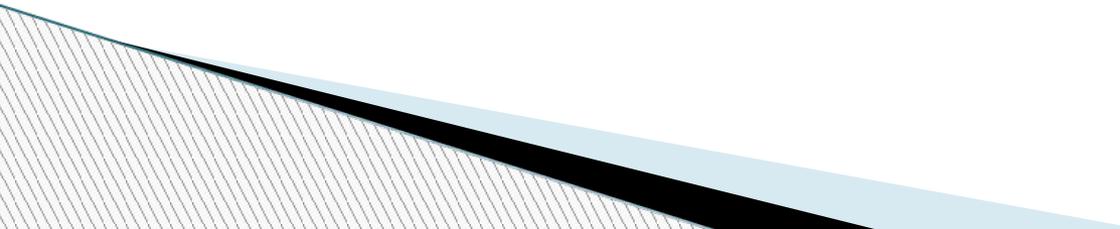


Лекция 5.

Гипертоническая болезнь



Метаболический синдром

Итак, под термином метаболический синдром понимается сочетание по крайней мере двух из пяти следующих изменений:

- резистентность по отношению к инсулину со сниженной толерантностью к углеводам и гиперинсулинемией;
- дислиппротеидемия с гипертриглицеридемией и сниженным уровнем холестерина липопротеидов высокой плотности;
- склонность к тромбообразованию и повышение в плазме крови уровня ингибитора активатора плазминогена;
- **АГ при повышенной активности симпатической нервной системы;**
- общее ожирение с повышенной секрецией свободных жирных кислот в портальную вену.

Определение

Гипертоническая болезнь (синоним - артериальная гипертензия), заболевание сердечно-сосудистой системы, развивающееся вследствие первичной дисфункции **высших** **сосудо-регулирующих центров** и последующего **включения** **нейрогормональных (гипоталамических) и почечных** механизмов.

В этом случае повышенное артериальное давление обусловлено не естественными реакциями организма на те или иные физиологические ситуации, а является следствием **разбалансирования систем, регулирующих** **артериальное давление и водно-солевой обмен.**

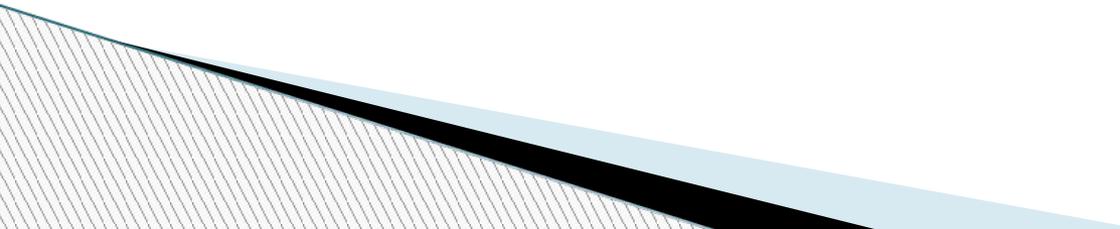
Классификация

- Различают **первичную** (эссенциальную) и **вторичную** (симптоматическую) гипертензию, чаще всего связанную с ненормальным функционированием почек или с проблемами с эндокринной системой (например, наличие феохромоцитомы или других хромаффинных опухолей (параганглиомы), первичный альдостеронизм (синдром Кона), болезнь Кушинга).
- Более 90-95% случаев гипертонической болезни относится к первичной гипертензии.

Распространение

- По данным Минздрава РФ 39,2% мужчин и 41,4% женщин в нашей стране имеют повышенный уровень артериального давления.
- При этом о наличии у них заболевания знают соответственно 37,1 и 58%, лечатся - лишь 21,6 и 45,7%, а лечатся эффективно - только 5,7 и 17,5%. Это говорит о том, что отсутствует адекватный контроль заболеваемости.

Диагностика

- Гипертоническая болезнь определяется как повышение систолического артериального давления до и выше 140 (в последнее время более 130 мм рт. ст) и/или диастолического давления до и выше 90 мм рт. ст. (в последнее время 85 мм. рт. ст.) у лиц, не принимающих гипотензивных средств. Давление измеряется в положении сидя на левой руке не менее чем через 1 ч после еды и через 5 мин после принятия сидячей позы
- 

Классификация по тяжести

- Оптимальное давление: $< 120 / < 80$
- Нормальное: $< 130 / < 85$
- Повышенное нормальное: $130-139 / 85-89$
- Степень I — мягкая гипертензия: $140-159 / 90-99$;
- Степень II — умеренная гипертензия: $160-179 / 100-109$
- Степень III — тяжелая гипертензия: $>180 / >110$

Характеристика

- ▣ **Гипертоническая болезнь I стадии** — повышение артериального давления без изменений во внутренних органах.
- ▣ **Гипертоническая болезнь II стадии** — увеличение артериального давления с изменениями во внутренних органах без нарушения их функций (гипертрофия левого желудочка, ишемическая болезнь сердца, изменения глазного дна).
- ▣ **Гипертоническая болезнь III стадии** — повышение артериального давления с изменениями во внутренних органах и нарушениями их функций (мозг, сердце, почки, глаза).

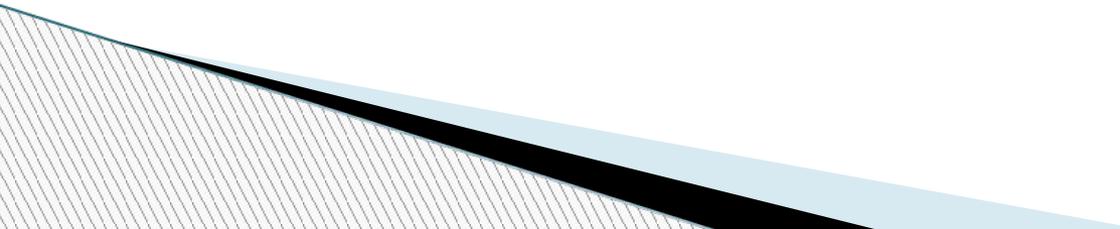
Группы с различным риском поражений сердечно-сосудистой системы

- **Группа низкого риска:** мужчины моложе 55 и женщины - 65 лет с гипертонией 1 степени тяжести без дополнительных факторов риска. Вероятность сердечно-сосудистых поражений (инфаркт, инсульт) в течение 10 лет составляет около 15%.
- **Группа среднего риска:** пациенты с 1 и 2 степенью тяжести гипертонии и 1-2 дополнительными факторами риска, пациенты с повышением АД 2 степени тяжести без дополнительных факторов. Риск основных сердечно-сосудистых поражений в следующие 10 лет - 15-20%.
- **Группа высокого риска:** пациенты с повышением АД 1-2 степени, имеющие 3 и более дополнительных факторов риска или поражение органов-мишеней, или сахарный диабет, а также пациенты с 3 степенью тяжести без дополнительных факторов риска. Риск сердечно-сосудистых поражений в течение 10 лет - 20-30%.
- **Группа очень высокого риска:** все пациенты с гипертонией 3 степени, имеющие хотя бы один дополнительный фактор риска, и все пациенты с сопутствующими сердечно-сосудистыми заболеваниями или заболеваниями почек. Риск поражений сердечно-сосудистой системы превышает более 30%.

Дополнительные факторы риска

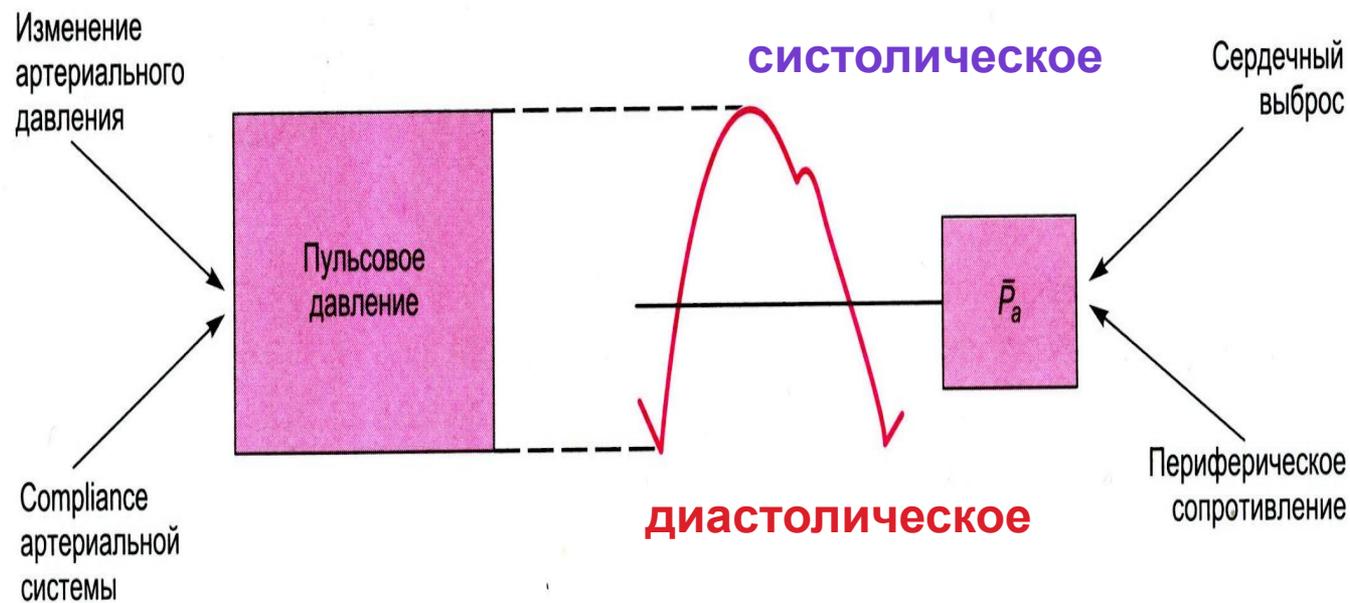
- Снижение холестерина ЛВП
- Повышение холестерина ЛНП
- Микроальбуминурия при диабете
- Нарушение толерантности к глюкозе
- Ожирение
- Нарушенный образ жизни (употребление алкоголя, недостаточная физическая активность)
- Повышение уровня фибриногена
- Социально-экономические группы высокого риска
- Этнические группы высокого риска
- Географический регион высокого риска

Поражение органов-мишеней

- Гипертрофия левого желудочка (по данным ЭКГ, ЭхоКГ, рентгенографии)
 - Протеинурия и/или повышение креатинина плазмы до 1,2-2,0 мг/дл
 - Атеросклеротические бляшки в сонных, подвздошных, бедренных артериях и аорте (по данным ультразвукового исследования или ангиографии)
 - Генерализованное или локальное сужение артерий сетчатки
- 

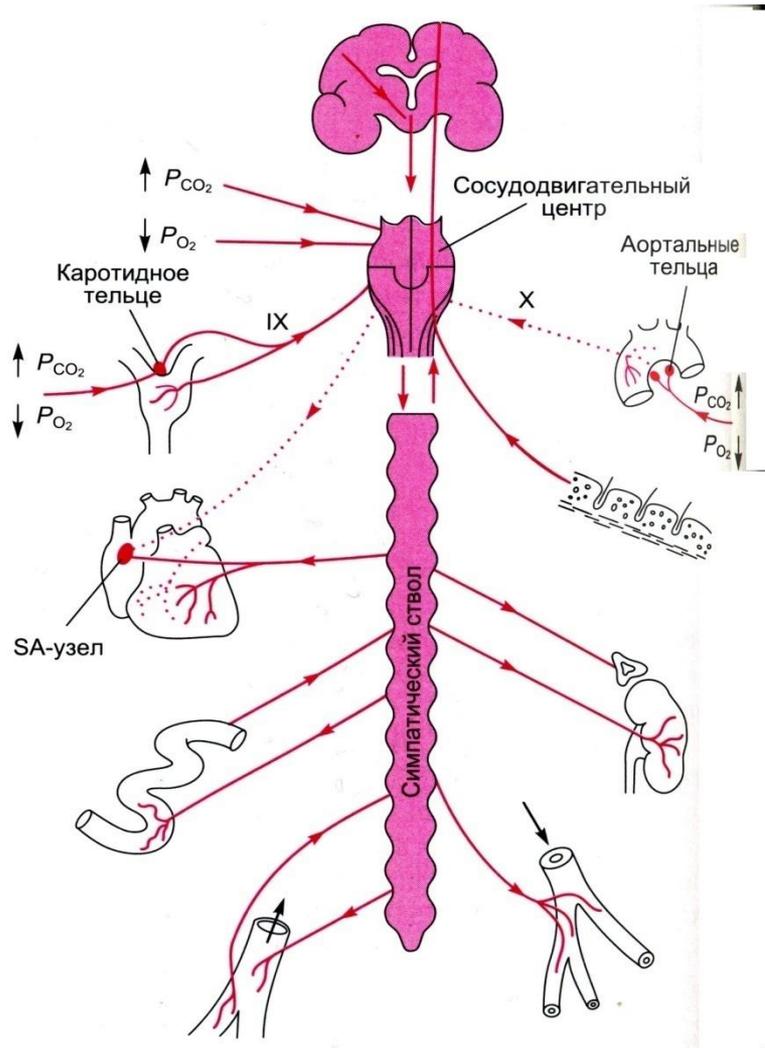
Регуляция артериального давления

- Среднее артериальное давление (P_a) зависит от сердечного выброса и общего периферического сопротивления



Регуляция артериального давления со стороны нервной системы

- Ключевую роль в регуляции кровяного давления играют вегетативная нервная система (**сосудодвигательный центр продолговатого мозга**) и **барорецепторы**. Нисходящие волокна из этого центра оканчиваются в узлах симпатической системы спинного мозга (**большинство артерий и вен иннервируется исключительно волокнами симпатической нервной системы**). При действии норадреналина на β -рецепторы **в низких концентрациях сосуды расширяются**, при действии на α -рецепторы **в высоких – сужаются**. По этой причине длительный стресс вызывает существенное сужение сосудов



Барорецепторы

- Артериальные барорецепторы располагаются в **каротидных синусах** – слегка расширенных областях сонных артерий, и **дуге аорты**. Они отвечают на растяжение сосуда, которое вызвано повышением давления. **Импульсы от барорецепторов посылаются в ядро продолговатого мозга**. Его стимуляция тормозит импульсы, идущие по симпатическим нервам к периферическим сосудам. Артериальные барорецепторы обеспечивают краткосрочные эффекты.
- Кроме того, имеются **сердечно-легочные барорецепторы**, расположенные в предсердиях, желудочках и сосудах легких, и периферические хеморецепторы (аортальные и каротидные тельца), отслеживающие **давление O_2 , CO_2 и pH крови**. Уменьшение напряжения O_2 стимулирует хеморецепторы и возбуждает сосудосуживающие области

Гуморальные факторы

- В регуляции давления важную роль играет контроль баланса жидкости внутри организма, который осуществляется гипоталамусом, почками и корой надпочечников. Они обеспечивают долговременную регуляцию кровяного давления. Кроме того, в гипоталамусе имеется центр терморегуляции, который при охлаждении стимулирует сужение сосудов кожи.

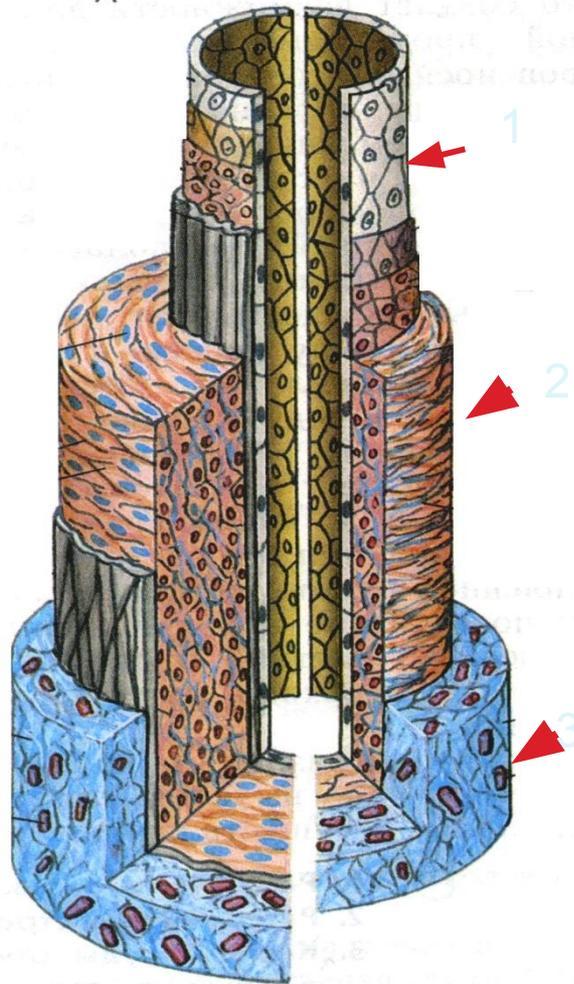
Наиболее важные гормоны (нейропептиды) и места их синтеза

Органы/ткани	Гормоны/нейропептиды
Аденогипофиз	Лютеинизирующий, фолликулостимулирующий, адренокортикотропный, тиреотропный, соматотропный гормон, пролактин
Нейрогипофиз	Вазопрессин , окситоцин
Щитовидная железа	Тироксин, трийодтиронин
Паращитовидная железа	Паратиреоидный гормон
Островки Лангерганса	Инсулин, глюкагон, соматостатин
Кора надпочечников	Минералокортикоиды , глюкокортикоиды, андрогены
Мозговое вещество надпочечников	Адреналин, норадреналин , энкефалины
Яичник	Эстрогены, прогестерон, ингибин, релаксин, активин, фоллистатин
Семенники	Андрогены, ингибин

Наиболее важные гормоны (нейропептиды) и места их синтеза

Гормонопродуцирующие ткани и рассеянные эндокринные клетки	
Гипоталамус	А) рилизинг и ингибирующие гормоны; Б) убаин-подобные факторы
Эпифиз	Мелатонин
Другие области ЦНС	Все нейропептиды
С-клетки щитовидной железы	Кальцитонин
Эпителий легких	Почти все нейропептиды, лейкотриены
Предсердия	Предсердный натрийуретический гормон
Печень	Ангиотензиноген, соматомедины
Желудочно-кишечный тракт	Гастрин, холецистокинин, секретин, глюкозозависимый освобождающий инсулин пептид, вазоактивный интестинальный пептид, мотилин, соматостатин, энкефалины
Почки	Ренин, эритропоэтин, кальцитриол
Жировые клетки	Лептин
Иммунная система	Тимозин, цитокины
Тканевые гормоны или медиаторы	Эйкозаноиды, гистамин, серотонин, брадикинин, лейкотриены

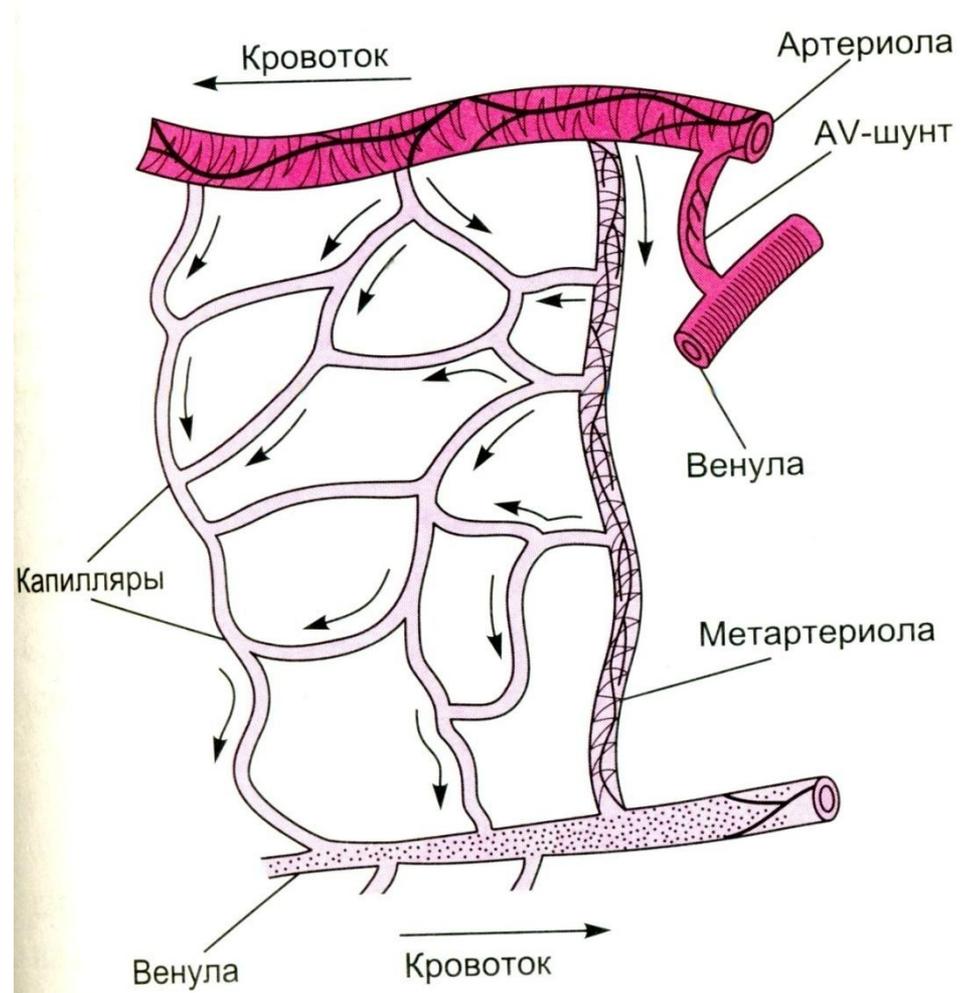
Структура артериолы



- 1 - эндотелий
- 2 - гладкие мышцы
- 3 - волокнистая
соединительная
ткань

Периферическое сопротивление

Периферическое сопротивление определяется состоянием стенок артерий и артериол, оно зависит от диаметра сосуда. Важную роль в регуляции диаметра сосуда играет NO, производимый NO-синтазой эндотелия, а также другие локальные химические факторы



Периферическое сопротивление

- Сосуды, вовлеченные в регуляцию скорости кровотока, называют резистивными. Они оказывают наибольшее сопротивление потоку крови и играют важную роль в **поддержании артериального кровяного давления**. Их стенки состоят в основном из мышечных волокон, сокращение которых позволяет изменять просвет сосуда. В любой момент времени какая-то часть резистивных сосудов закрыта.

Онкотическое давление

- Фактором, ограничивающим **потерю жидкости из капилляров**, является осмотическое давление белков плазмы (в основном, альбумина), это давление называется онкотическим, его величина около 25 мм рт.ст. Коэффициент отражения (σ), определяющий способность частицы проходить через стенку капилляра, для альбумина равен 1, для воды 0.
- Онкотическое давление

$$\pi = \sigma RT(C_{\text{вн.}} - C_{\text{сн.}})$$

Соотношение между онкотическим и гидростатическим давлением определяет способность веществ переходить из капилляра в межклеточную жидкость. При снижении концентрации альбумина (голодание) **вода перемещается из капилляра в межклеточную жидкость**, при дегидратации (понос, рвота) наблюдается обратное явление - **вода перемещается из тканей в сосудистое русло**.

Фильтрация зависит от состояния прекапиллярной артериолы, расширяясь и сужаясь, она может влиять на увеличение или снижение фильтрации.

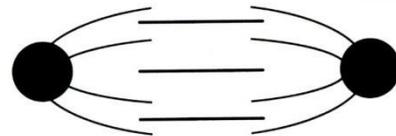
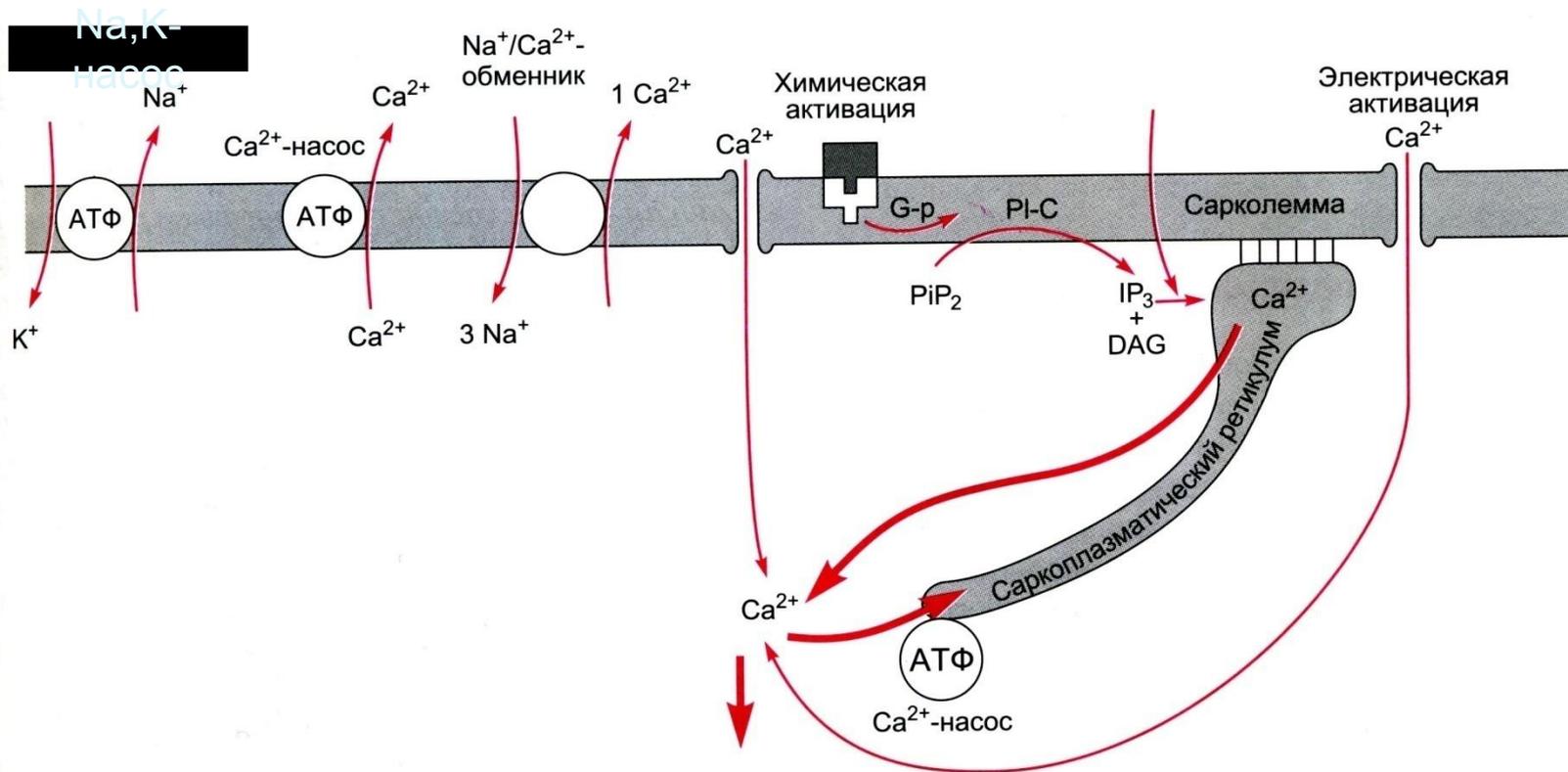
Концентрация ионов Na

- Осмотическая концентрация внеклеточной среды поддерживается организмом на постоянном уровне. Ее величина определяется, главным образом, соотношением **приема и потерь воды и NaCl**, которое определяет осмолярность на 80 %.
- Увеличение концентрации Na (гиперосмотичность) вызовет выход воды из клеток в межклеточную жидкость, а снижение концентрации Na – напротив, приведет к увеличению объема клеток. **Уровень Na в организме отслеживается гипоталамусом**, где имеются специфические к Na осморецепторы.
- В крупноклеточных нейронах супраоптического и паравентрикулярного ядер гипоталамуса **повышение осмолярности окружающей жидкости вызывает деполяризацию и возбуждение, понижение — гиперполяризацию и торможение**. Результаты экспериментов с использованием метода *patch-clamp* дают основание предполагать, что эта реакция на уменьшение объема клетки опосредована механо-чувствительными катионными каналами

Миогенный механизм

- Гладкая мышца сосуда **сокращается в ответ на увеличение** разности давлений между внутренней и наружной стороной стенки кровеносного сосуда (**трансмуральное давление**) и **расслабляется в ответ на уменьшение** трансмурального давления. Это не позволяет сосудам «схлопываться».
- Таким образом, **сократительная активность гладкой мышцы сосуда зависит от степени его наполнения, то есть, от растяжения стенки сосуда.** В результате обеспечивается регуляция тонуса сосудов и наполнение внутренних полых органов без существенного повышения давления в них (до определенной величины).
- Эти реакции осуществляются, по-видимому, за счет работы Са-каналов, активируемых напряжением.

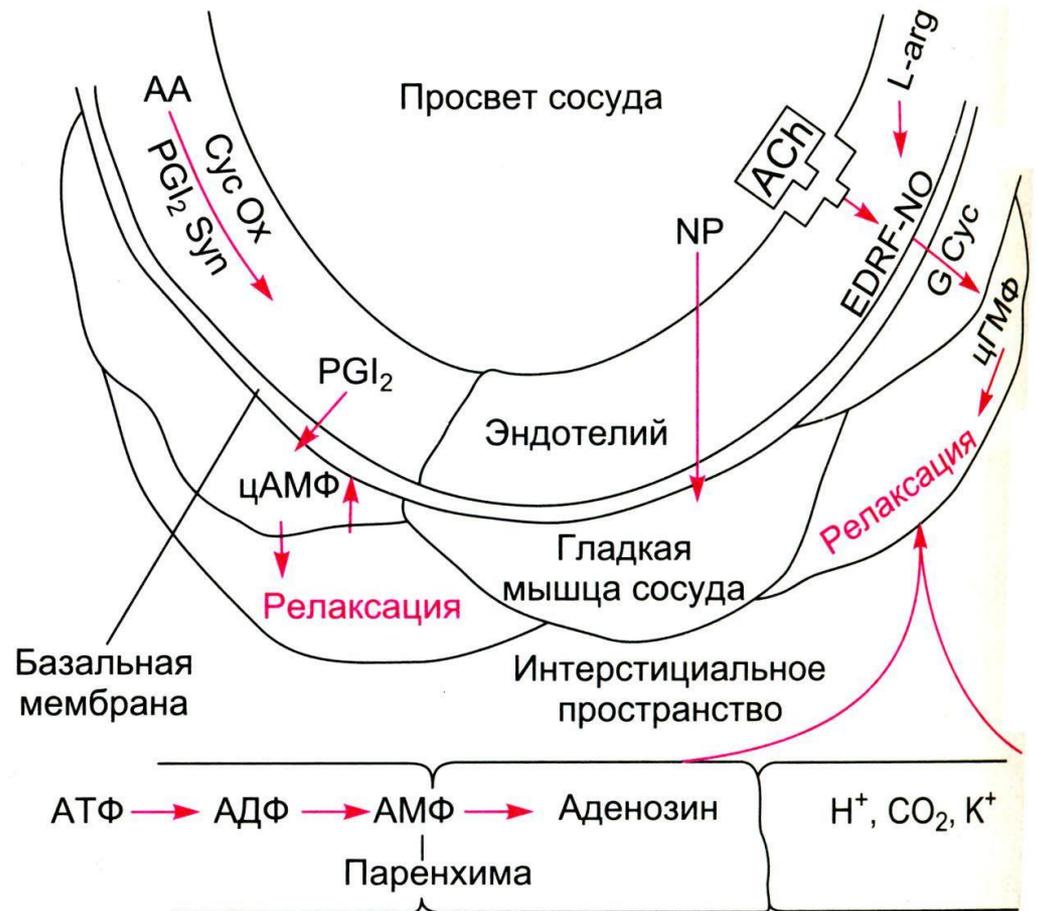
Регуляция тонуса сосудов



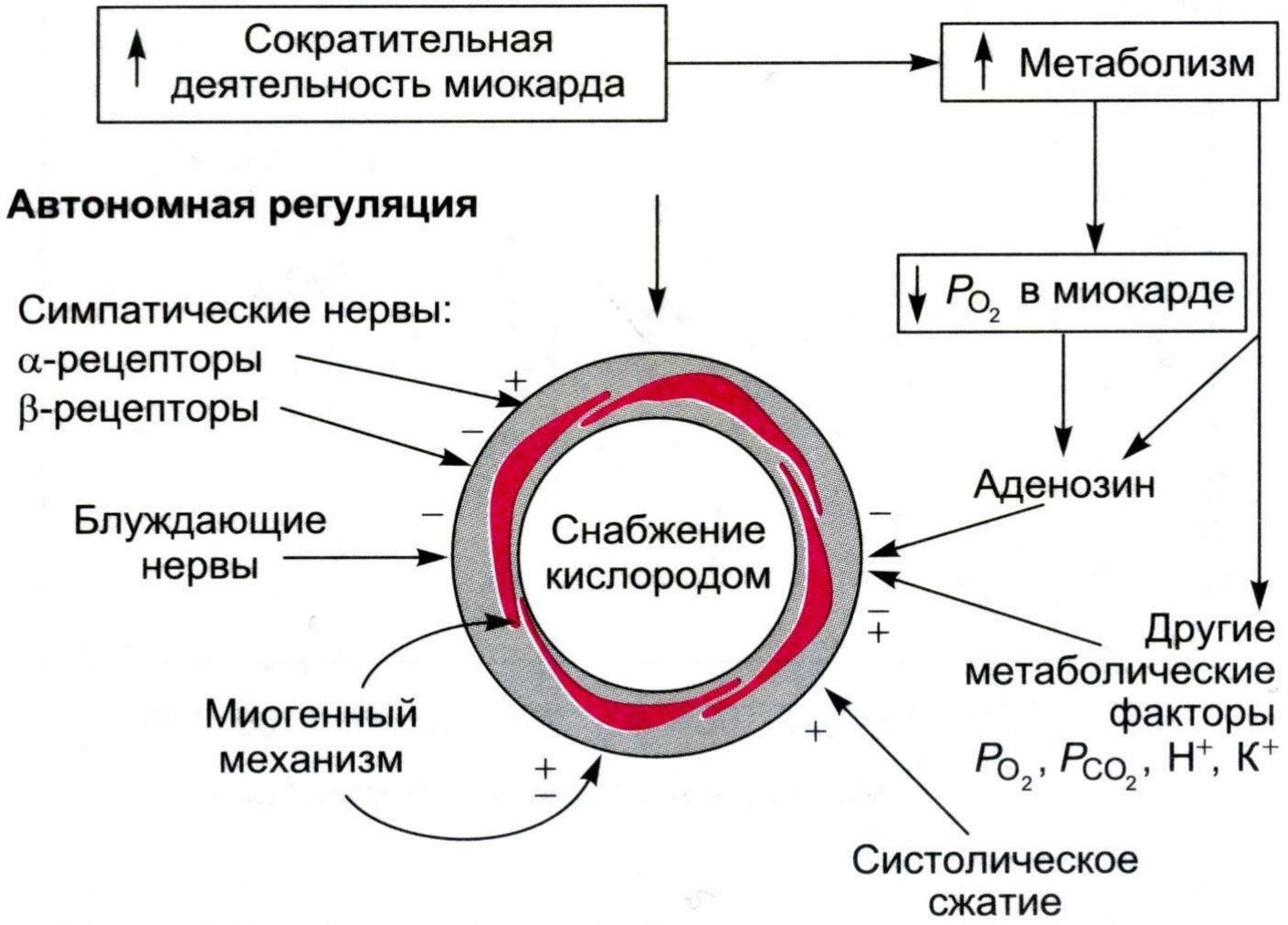
Ca²⁺ и кальмодулин активируют MLCK, которая фосфорилирует миозин LC₂₀, что приводит к циклической работе поперечных мостиков

Местные гуморальные факторы, влияющие на просвет сосудов

- Важную роль в регуляции диаметра сосуда играют NO и простагландин I₂. NO вырабатывается NO-синтазой из L-аргинина. Стрессы вызывают увеличение количества NO-синтазы за счет синтеза индуцибельной формы фермента. NO-синтаза регулируется также эстрогенами

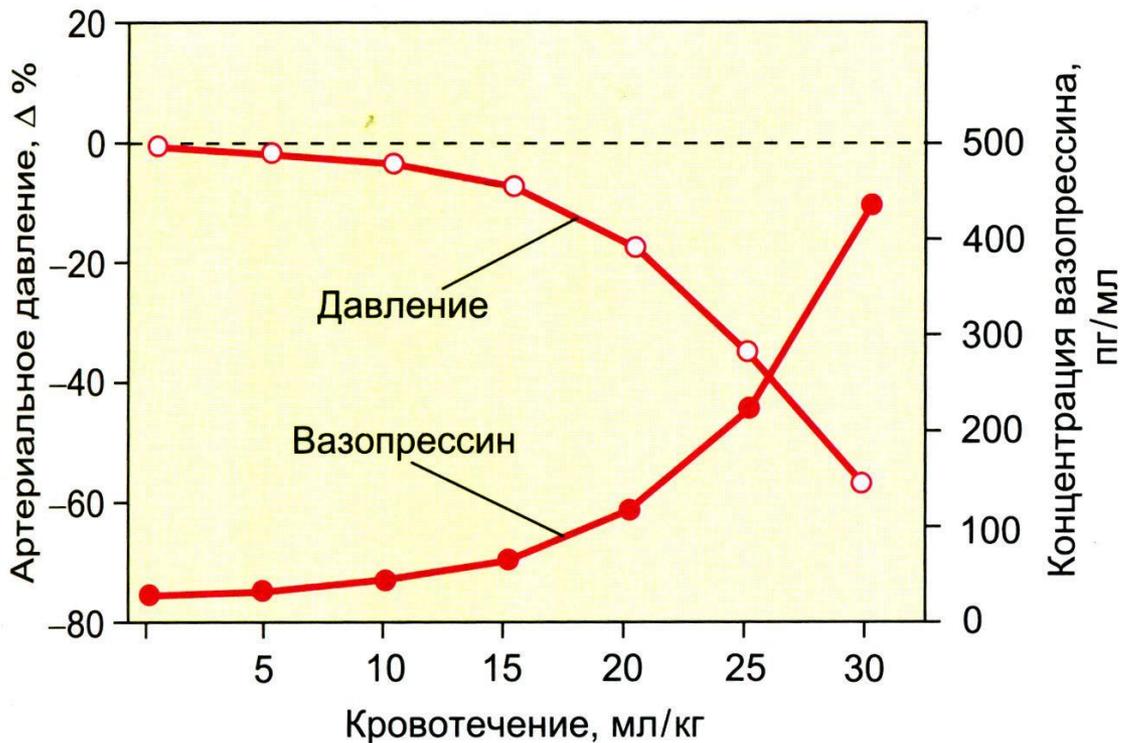


Центральные и метаболические факторы, влияющие на просвет коронарного сосуда



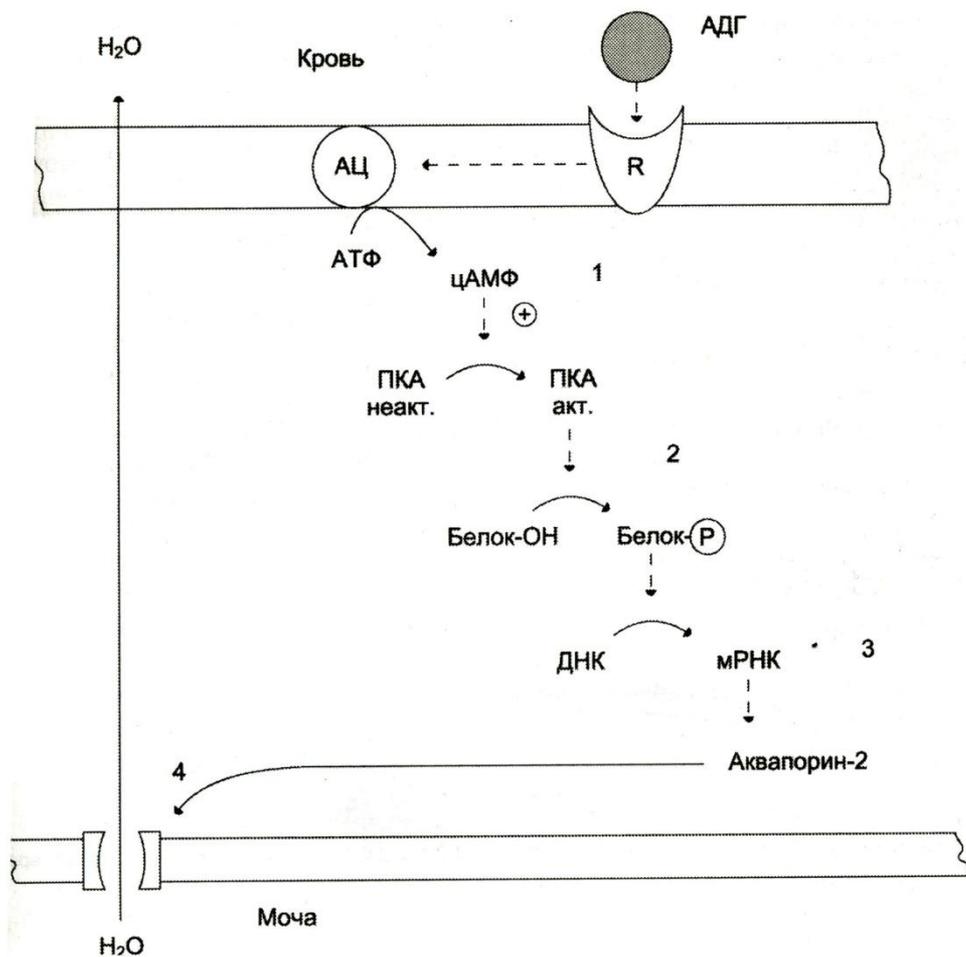
Вазопрессин –антидиуретический гормон

Вазопрессин представляет собой октапептид, который обеспечивает регуляцию выведения воды почками. Связываясь с V2-рецепторами, он снижает выведение воды через почки. В более высоких концентрациях вазопрессин взаимодействует с V1-рецепторами сосудов, влияя на их сократимость, поднимая давление. Рецептор V1-вазопрессина действуют путем активации фосфолипазы С. Рецептор V2-вазопрессина обеспечивает акти-



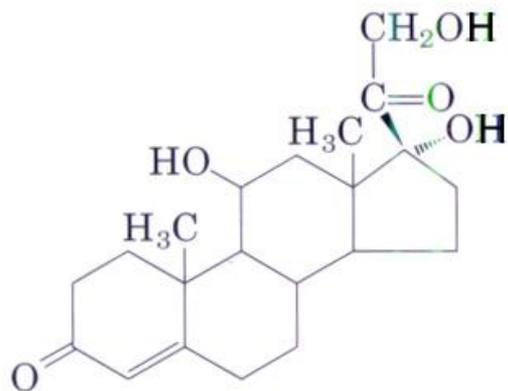
вазопрессин регулирует
питьевое поведение.
повышение концентрации
внеклеточной жидкости

Действие вазопрессина через V2-рецепторы

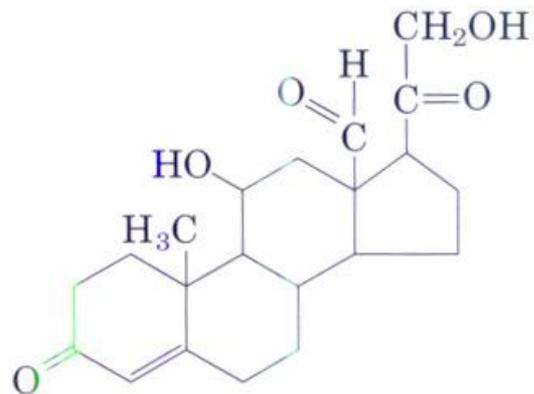


Повышение уровня цАМФ в клетках эпителия почек приводит к фосфорилированию фактора регуляции транскрипции аквапорина-2, который существенно **увеличивает проницаемость клеток эпителия собирательных трубочек и дистальных канальцев для воды.** В отсутствие вазопрессина моча не концентрируется и из организма выводится много воды.

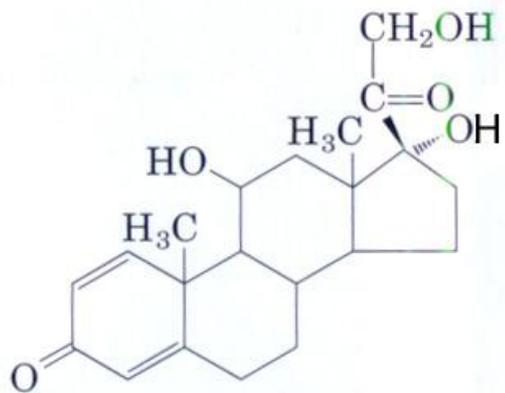
Альдостерон



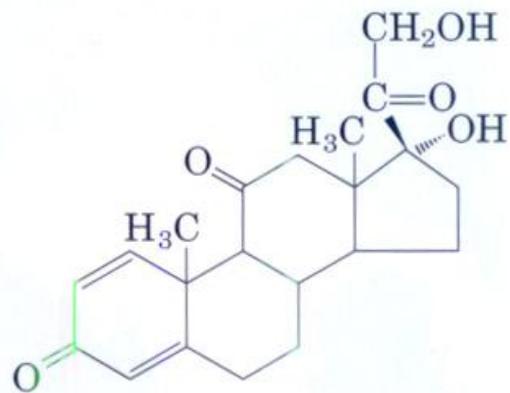
Кортизол



Альдостерон

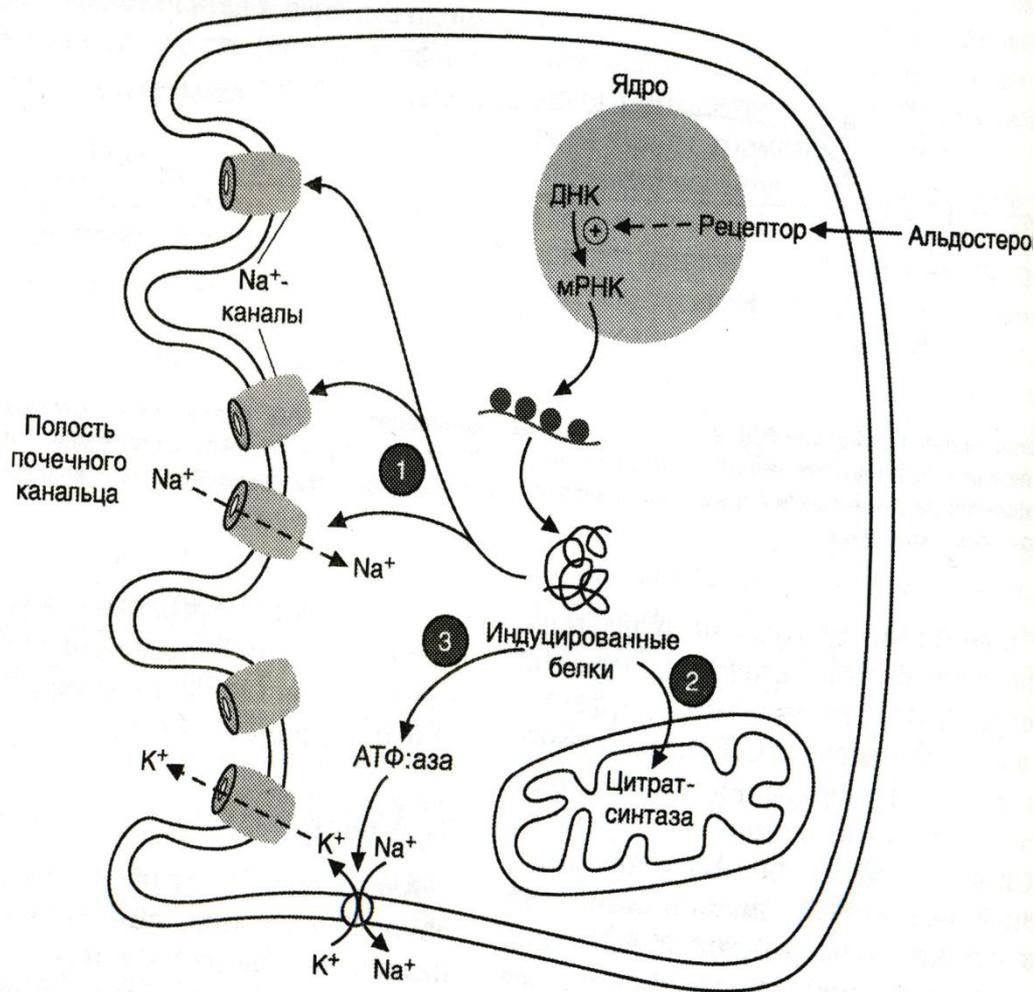


Преднизолон



Преднизон

Механизм действия альдостерона

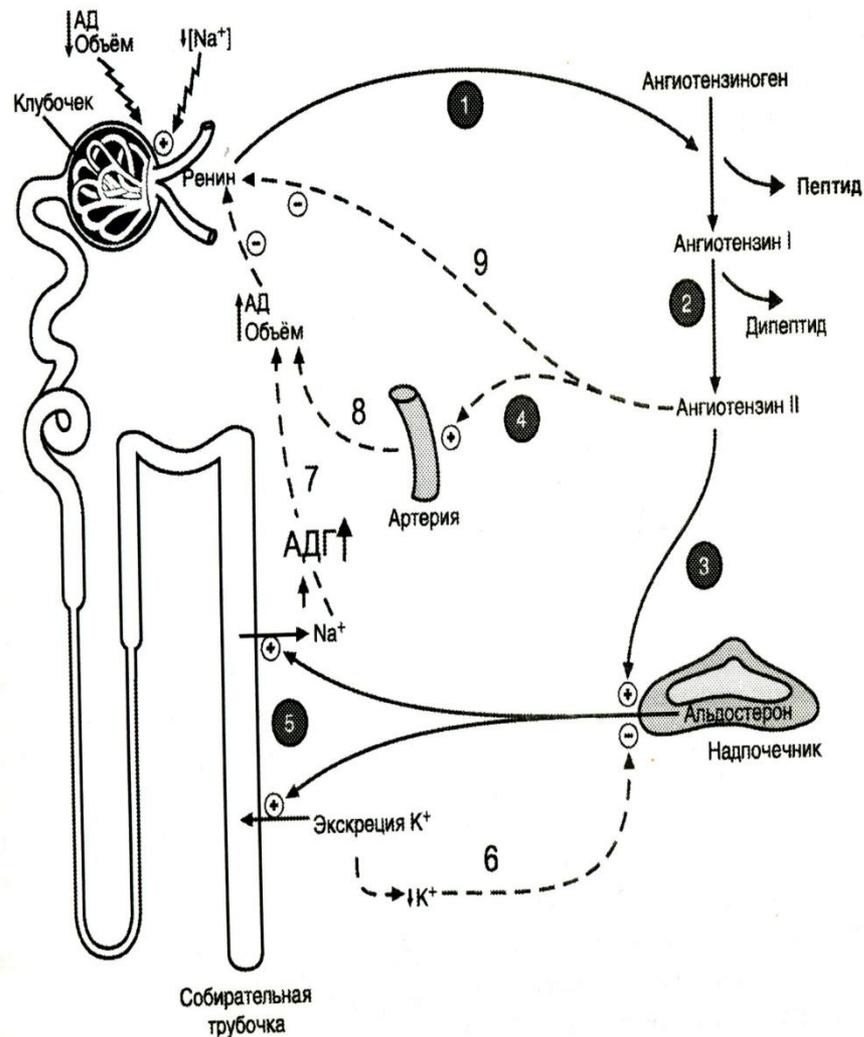


Альдостерон взаимодействует с белками-рецепторами ядра. Комплекс гормон-рецептор является фактором регуляции транскрипции Na-каналов, симпортеров и антипортеров Na, а также Na,K-АТФазы. Суммарный эффект альдостерона – увеличение реабсорбции ионов Na.

Система ренин-ангиотензин-альдостерон

- Ренин – протеолитический фермент, выделяемый **юктагломерулярным аппаратом почки**, расположенным в конечной части приносящих артериол. **Снижение АД или концентрации NaCl приводит к падению перфузионного давления в приносящих артериолах и стимулирует освобождение ренина.**
- Ангиотензиноген (α 2-глобулин, более 400 аминокислотных остатков) производится печенью. Его синтез регулируется глюкокортикоидами и эстрогенами.
- Ренин отщепляет от ангиотензиногена N-концевой декапептид (**ангиотензин I**).
- Ангиотензин-превращающий фермент (АПФ) отщепляет от декапептида с C-конца две аминокислоты, образуется **октапептид – ангиотензин II**.

Система ренин-ангиотензин-альдостерон



- Ангиотензин II связывается с рецепторами коры надпочечников и гладких мышц сосудов, связанных с фосфолипазой C, **усиливая сокращение артериол и увеличивая продукцию альдостерона.**
- Потеря жидкости** и ослабление сигналов от барорецепторов **усиливает освобождение ренина**, что через ренин-ангиотензиновую систему **увеличивает продукцию альдостерона.**
- Задержка натрия** организмом через осморорецепторы гипоталамуса и **секрецию вазопрессина стимулирует реабсорбцию воды в почках.** Ангиотензин II оказывает **сосудосуживающее действие** и **усиливает жажду.**

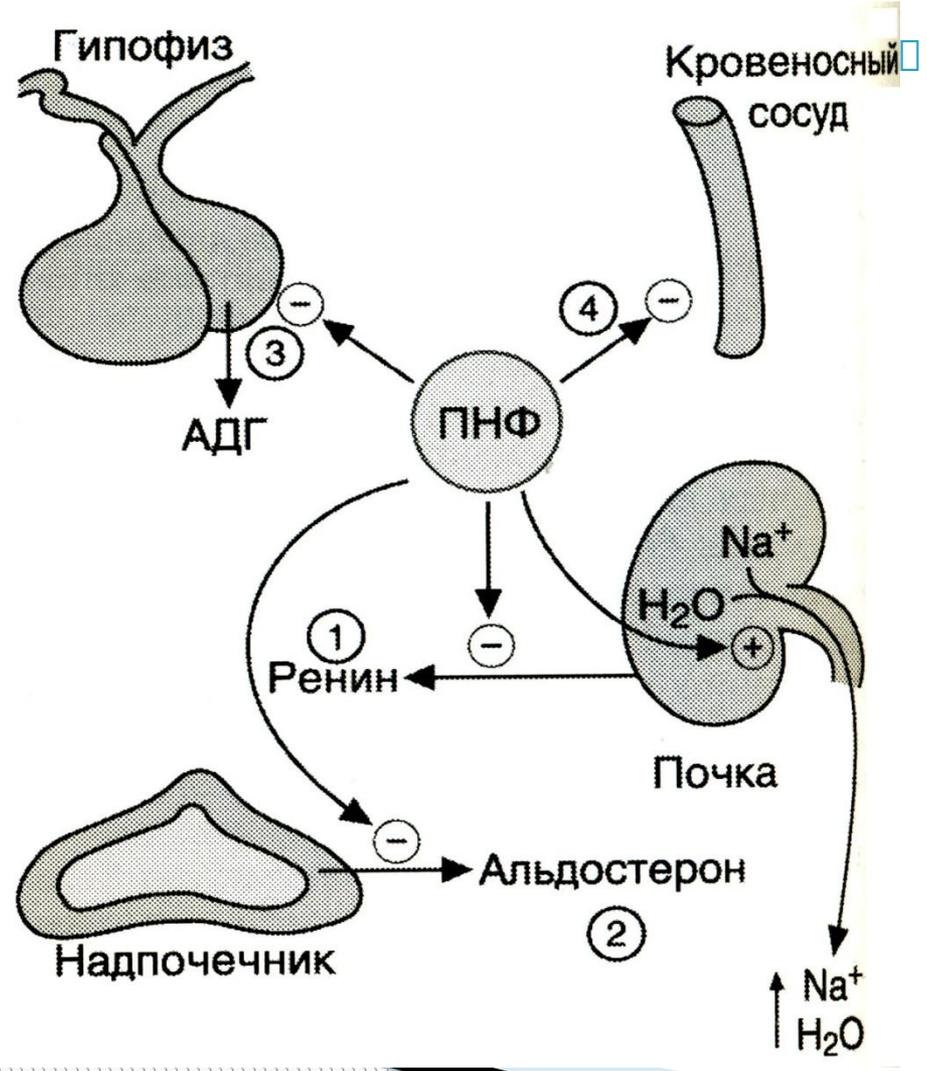
Гиперальдостеронизм

- Гиперальдостеронизм – гиперсекреция альдостерона. Причина первичного гиперальдостеронизма (болезнь Кона) –аденома надпочечников (80% случаев), остальные 20% - гипертрофия клеток, вырабатывающих альдостерон.
- Вторичный альдостеронизм – опухоль, секретирующая ренин, сердечная недостаточность, хронические заболевания почек. Характеризуется **высоким уровнем ренина и ангиотензина.**

Предсердный натрийуретический фактор

- ▣ ПНФ – пептид из 28 аминокислот. Синтезируется в кардиомиоцитах предсердий и хранится в виде предшественника из 126 аминокислот. Освобождение происходит в ответ на повышение АД, другие факторы – увеличение осмолярности плазмы, увеличение частоты сердцебиений, повышение уровня катехоламинов и глюкокортикоидов.
- ▣ Основная мишень ПНФ – почки. ПНФ стимулирует расширение приносящих артериол, усиление кровотока, увеличение скорости фильтрации и экскреции ионов Na.

Предсердный натрийуретический фактор



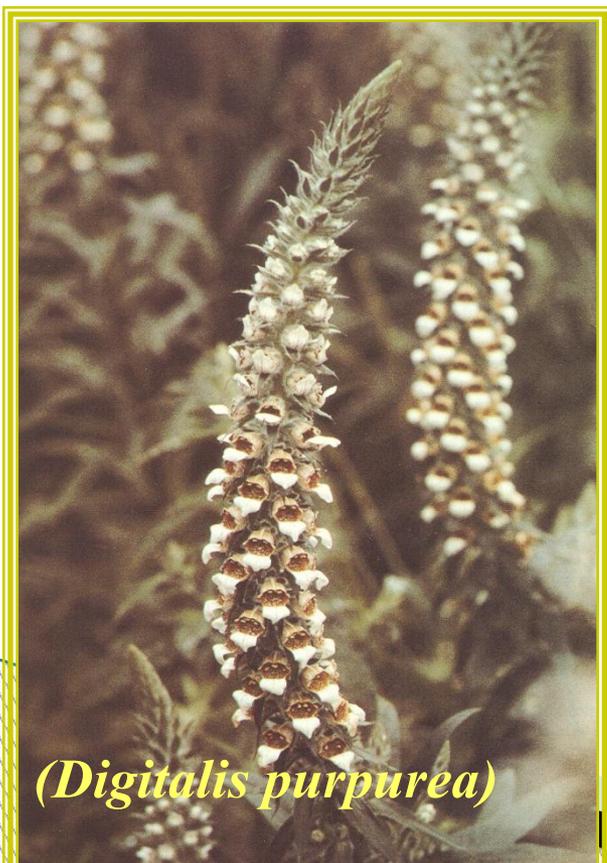
Мембранный рецептор ПНФ после его связывания начинает функционировать как гуанилатциклаза, которая производит цГМФ, активирующую протеинкиназу G, что приводит к расслаблению гладкой мускулатуры.

Роль убаин-подобных факторов в развитии гипертонической болезни.

- ▣ В 80-годы прошлого века было установлено, что введение крысам с нормальным давлением плазмы крови от крыс с гипервольемной гипертонией (one kidney, one clip) приводит к повышению у них давления. Оказалось, что ответственен за это термостабильный низкомолекулярный фактор (м.м. менее 1000). Введение крысам антител против дигоксина (аналога убаина) устраняло гипертоническую болезнь.
- ▣ Повышенный уровень убаина-подобных соединений обнаруживается у 25-30% больных гипертонической болезнью.

Убаин как гормон надпочечников и гипоталамуса

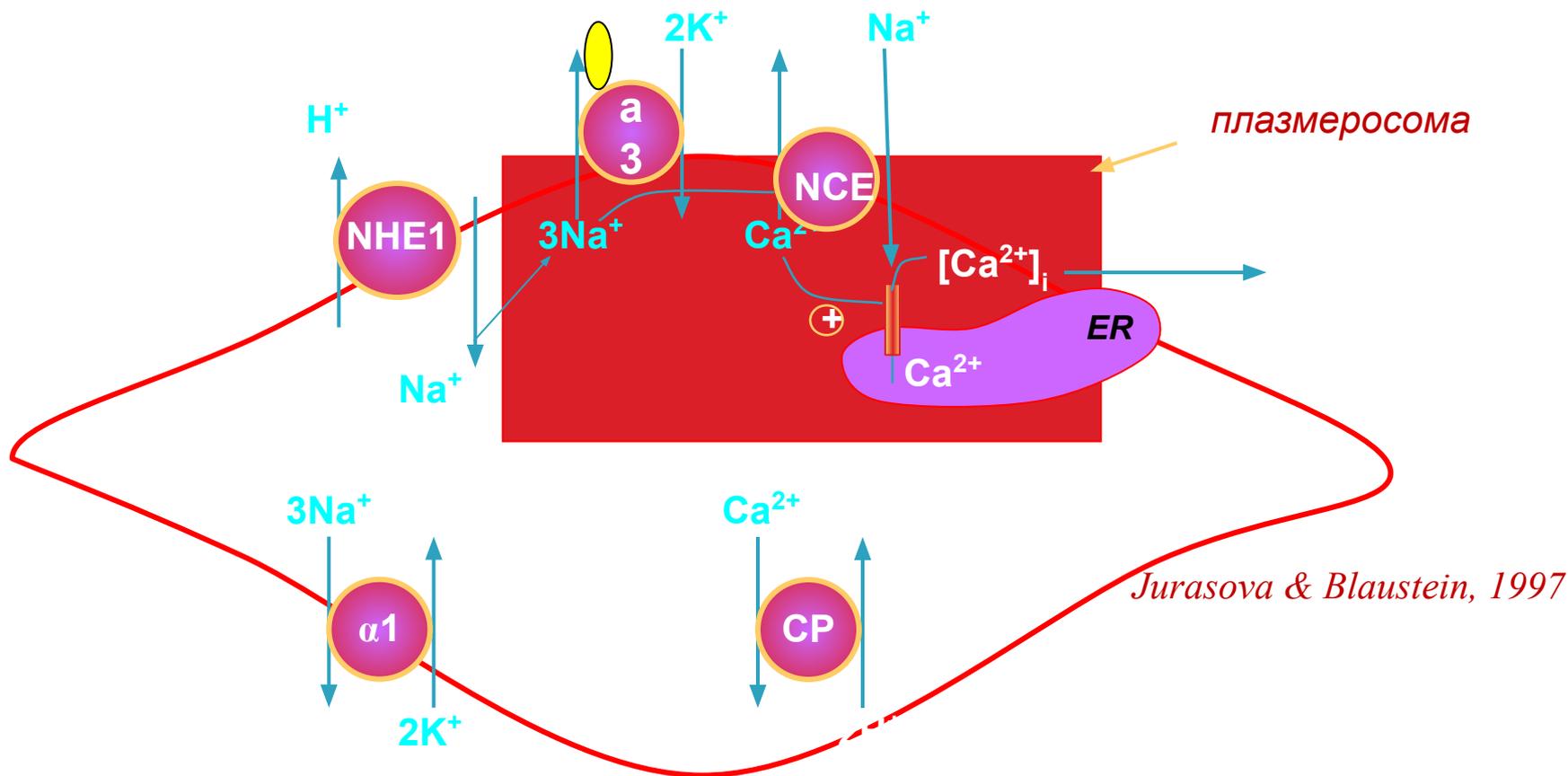
В 1785 году Визеринг начал использовать листья наперстянки для лечения сердечной недостаточности. Действующим началом являлся дигитоксин, соединение, относящееся к сердечным гликозидам – группе стероидных О-гликозидов. Наиболее известным соединением этого ряда является убаин



Роль убаин-подобных факторов в развитии гипертонической болезни

- ▣ Установлено, что в гипоталамусе и надпочечниках позвоночных животных синтезируются кортикостероиды убаин, дигоксин и буфагенин. Их синтез индуцируется повышением концентрации Na в организме.
- ▣ Повышенный уровень убаина-подобных соединений обнаруживается у 25-30% больных гипертонической болезнью.

Роль эндогенных убаин-подобных факторов в патогенезе гипертензии



Убаин-подобные факторы, связываясь с α-3-изоформой Na,K-АТФазы, увеличивают внутриклеточную концентрацию Na в гладких мышцах сосудов, что приводит к активации Na/Ca обменника и увеличению выброса Ca из эндоплазматического ретикулума

Роль эндогенных убаин-подобных факторов в патогенезе гипертензии

- Убаин-подобные факторы **ингибируют Na,K-АТФазы в синаптических окончаниях симпатической нервной системы**. Обратный транспорт адреналина и норадреналина в синаптических окончаниях осуществляется Na-зависимым переносчиком.
- Вследствие этого **ингибирование Na,K-АТФазы приводит к увеличению концентрации катехоламинов в синапсах и увеличению вазоконстрикции артериол**. Из-за этого происходит значительное увеличение периферического сопротивления и стойкое увеличение диастолического давления.

Генетические факторы, определяющие развитие гипертонической болезни

- Имеется много доказательств, свидетельствующих о том, что наследственность оказывает существенное влияние на величину артериального давления.
- Существует корреляция между величиной артериального давления родителей и их потомков
- Сходство между величиной артериального давления между монозиготными близнецами много выше, чем между дизиготными.
- Наряду с **генетическими факторами особенности питания и общего стиля жизни могут вносить существенный вклад в патогенез заболевания**

Животные модели гипертонической болезни

- Для изучения влияния генетической предрасположенности, обеспечивающей формирование устойчивой артериальной гипертонии под действием эмоционального стресса была выведена линия крыс НИСАГ (**наследственная индуцированная стрессом артериальная гипертензия**) с повышенной чувствительностью к стрессирующим воздействиям. Это выражается в повышении артериального давления при эмоциональном стрессе. Линия характеризуется повышенным артериальным давлением в условиях эмоционального стресса: 190-208 мм рт. ст. у самцов и 180 мм рт. ст. у самок. Базальный уровень артериального давления у этих крыс также повышен : 160-166 мм рт. ст. у самцов и 143-149 мм рт. ст. у самок.

Животные модели гипертонической болезни

- Имеется линия спонтанно-гипертензивных крыс (SHR – spontaneously hypertensive rats), выведенные из крыс линии Вистар. Молодые животные линии SHR характеризуются нормальным давлением, гипертоническая болезнь проявляется у этих крыс в старшем возрасте (около 6 месяцев) и возникает без воздействия внешних факторов

Животные модели гипертонической болезни

- Крысы линии Dahl. Повышенное АД развивается в ответ на увеличенное потребление соли: при этом имеется линия чувствительная к соли (S) и резистентная (R). Среднее артериальное давление у линии S повышается от 118 ± 1 до 186 ± 5 мм рт столба при выдерживании их на высокосолевогой диете (8,0% NaCl) в течение 3 недель. Показано, что в 13-й хромосоме у этих крыс содержится 13 генов, которые могут отвечать за развитие соль-чувствительной гипертензии (Cowley AW et al., *Physiol Genomics*. 2014, 46(11):398-410)

Клинические формы гипертонической болезни

- ▣ **Гиперадренергическая форма** (около 15% больных), встречается на начальных стадиях развития болезни у молодых пациентов. Клинически «ранний» вариант представляет собой пограничную артериальную гипертензию, **вызванную повышением концентрации катехоламинов в крови**. Проявляется чувством пульсации в голове, сердцебиением, покраснением или побледнением лица, ознобом, ощущением внутреннего напряжения, тревогой, увеличением минутного объема крови, числа сердечных сокращений (до 90-95/мин в покое). АД лабильно: повышается преимущественно систолическое, что приводит к развитию гипертонического криза. При диагностике этой формы гипертонической болезни помимо клинических признаков учитывают содержание катехоламинов в плазме крови и моче.

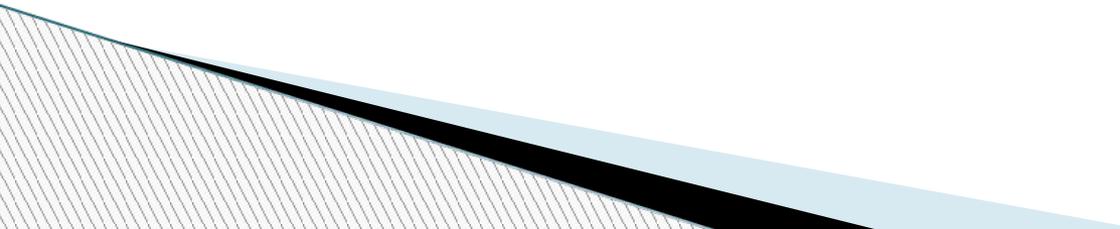
Клинические формы гипертонической болезни

- ▣ **Нормо- и гипоренинные** формы гипертензии чаще развиваются в среднем и пожилом возрасте, особенно у женщин в период климакса. Этому способствуют **низкая активность ренина в плазме и повышение уровня альдостерона**, задерживающего в организме натрий и жидкость и увеличивающего объём циркулирующей крови, в связи с чем данные формы ещё называют натрий- и объём-зависимыми. Для больных характерен «почечный вид»: отёчность век, одутловатость лица по утрам, пастозность рук. Эти симптомы особенно сильно проявляются после приёма солёной пищи и употребления большого количества жидкости. Для обнаружения гипертензии гипоренинного генеза плазму крови исследуют на содержание и активность ренина.

Клинические формы гипертонической болезни

- ▣ **Гиперренинная форма** гипертонической болезни встречается у 15-20% больных со сложившимся или сравнительно быстро прогрессирующим заболеванием. Встречается она чаще у мужчин молодого возраста и развивается вследствие **возрастания активности ренина в плазме крови**. Протекает эта форма, как правило, тяжело и сопровождается повышением артериального давления, преимущественно диастолического, до 130 мм рт. ст. и более. При этом в почках быстро наступает атеросклероз.

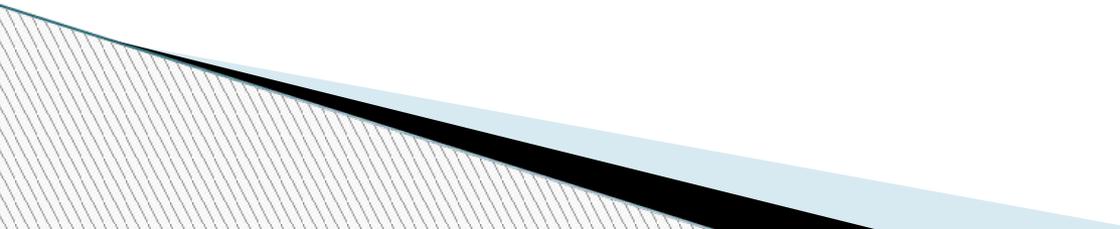
Препараты, используемые в настоящее время для лечения больных с АГ, лишь снимают симптомы болезни

- Диуретики (например, гипотиазид)
 - Бета-блокаторы (например, атенолол)
 - Альфа-блокаторы (например, доксазозин)
 - Ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента (АПФ) (например, эналаприл)
 - Антагонисты рецептора АН II (лозартан)
 - Блокаторы кальциевых каналов (нифедипин)
- 

Гипотезы, объясняющие возникновение и развитие гипертонической болезни

- Гипертоническая болезнь является полигенным заболеванием
- Генов, которые участвуют в патогенезе гипертонической болезни, как минимум, несколько десятков
- Лишь **небольшая часть этих генов в конкретном случае отвечает за повышение давления**, причем их комбинация может быть разной у разных больных
- Вклад каждого генетического локуса может быть небольшим
- Имеет место **феномен взаимодействия генов** (наблюдается как аддитивность, так и взаимное ослабление или усиление эффекта)
- Эффект генов может **модифицироваться факторами среды** (повышенное потребление соли, хронический стресс)
- Существуют сигнальные пути и регуляторные сети, которые вовлечены в развитие заболевания. В настоящее время принято считать, что такие сложные заболевания как гипертензия не могут объясняться наличием мутации в одном гене или даже в единственном биологическом пути. По-видимому, в развитие заболевания вовлечены **взаимодействующие сигнальные пути**.

Исследование генов кандидатов

- Ренин-ангиотензин-альдостероновая система
 - Симпато-адреналиновая система
 - Эндокринные факторы: центрального генеза (АКТГ, вазопрессин, предсердный натрийуретический гормон) и местные системы регуляции давления (в основном, через тонус сосудов - эйкозаноиды, эндотелин, брадикинин).
- 

Мутации в ангиотензин-превращающем ферменте (АПФ)

- Обнаружен **полиморфизм гена АПФ**
 - (делеция/вставка в районе 16 интрона длиной 257 нп). В некоторых популяциях у носителей DD-аллеля риск повышения давления составляет около 10%.
- Наличие определенных вставок или делеций в гене, кодирующем АПФ, **не влияло на артериальное давление при нормальном потреблении соли, но коррелировало с развитием АГ при повышенном потреблении соли (японская популяция)**.

Мутации в ангиотензиногене

- Ангиотензиноген - белок из класса глобулинов, состоит из 453 аминокислот. **Уровень ангиотензиногена повышается под действием кортикостероидов, эстрогена, тироксина и ангиотензина II.**
- Мутация Met235Thr в ангиотензиногене, сопровождающаяся изменением в структуре промотора гена, приводит к увеличению количества ангиотензиногена на 20% и повышению артериального давления. Связь АГ с величиной экспрессии ангиотензиногена подтверждена в исследованиях, проведенных на разных популяциях.

Мутации в рецепторе ангиотензина и аддуцине

- Выявлено несколько десятков одиночных нуклеотидных замен в **гене рецептора AT1**, для части из которых обнаружена связь мутации с повышением давления.
- Аддуцин – белок цитоскелета, состоящий из трех субъединиц ($\alpha\beta\gamma$). Мутации, обнаруженные во всех трех субъединицах, связаны с повышенным уровнем артериального давления, при этом с повышением давления коррелирует замена Gly460Trp в α -субъединице аддуцина.
- У мышей линии MHS около 50% изменчивости давления обусловлено полиморфизмом этого гена. Аддуцин регулирует активность Na,K-АТФазы, участвующей в переносе Na через базолатеральную мембрану эпителия почек. **Мутация аддуцина снижает интернализацию и эндоцитоз Na,K-АТФазы, что увеличивает реабсорбцию Na.**

Дефект гена, кодирующего альдостерон: альдостеронизм, вылечиваемый глюкокортикоидами

Смена промотора приводит к синтезу 18-гидрокортизола, обладающего минералокортикоидным действием

АКТГ

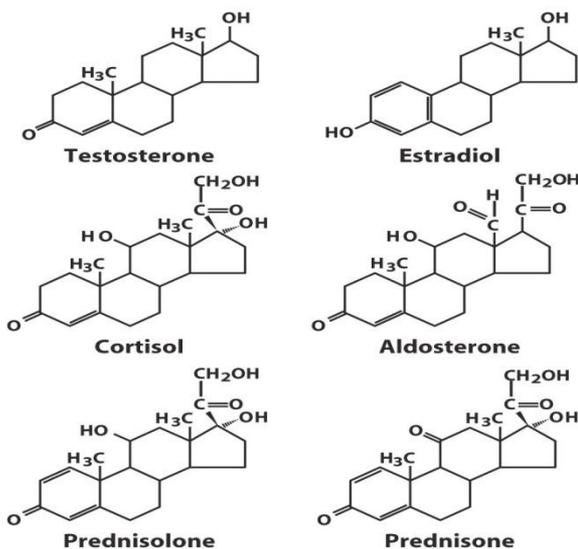


Ген, кодирующий ключевой фермент синтеза кортизола (11 β -гидроксилаза)

Ангиотензин 2



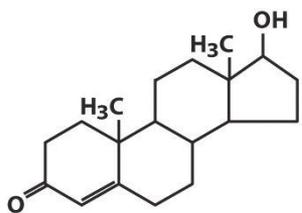
Ген, кодирующий синтез альдостерона (альдостеронсинтаза)
Степень гомологии 95%.



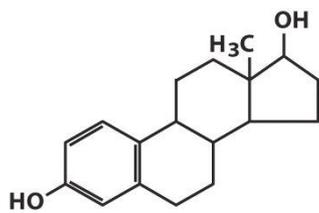
Раннее развитие гипертензии, снижение активности ренина плазмы, увеличение массы циркулирующей и внеклеточной жидкости, алкалоз и гипокалиемия. Концентрация альдостерона обычно повышена. Ситуация облегчается при введении глюкокортикоидов.

Кажущийся (ложный) избыток минералокортикоидов

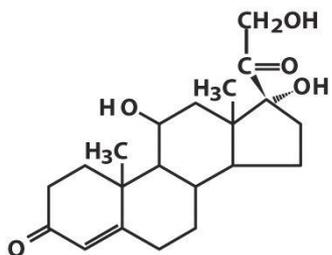
Раннее развитие тяжелой гипертонии, увеличение массы циркулирующей жидкости, гипокалиемия, алкалоз, альдостерон в крови отсутствует.



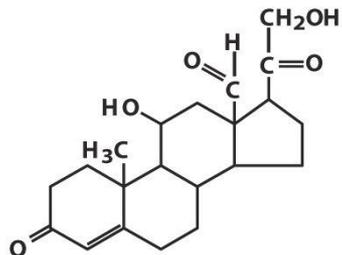
Testosterone



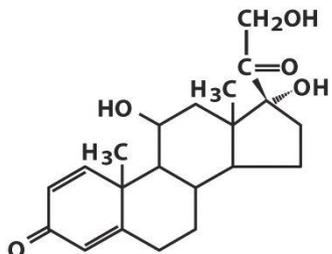
Estradiol



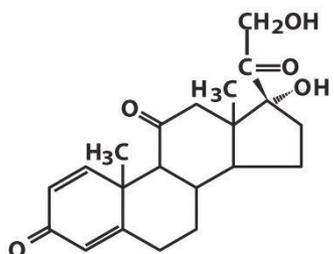
Cortisol



Aldosterone



Prednisolone



Prednisone

Рецепторы к глюко- и минералокортикоидам имеют сходную структуру, обладая одинаковым сродством к альдостерону и кортизолу. Однако концентрация альдостерона в крови на 2 порядка меньше. В тканях мишенях, где реализуется действие альдостерона, имеется фермент 11β -гидроксистероиддегидрогеназа, которая превращает кортизол в кортизон, имеющий низкое сродство к рецептору. Таким образом, заболевание связано с мутациями фермента, обеспечивающего трансформацию кортизола в кортизон, в основном это Arg208Cys(His) и Arg213Cys, снижающие активность фермента

Мутации натрийуретического фактора предсердия

- По-видимому, в возникновении гипертензии у мышей с **отсутствием гена, кодирующего проANP** (мыши (-/-)) ответственен **высокий уровень катехоламинов** в плазме крови. У этих мышей в надпочечниках существенно возрастает активность тирозингидроксилазы, фермента, являющегося скоростью-лимитирующим в цепи ферментативного синтеза катехоламинов.
- Мутация по рецептору ANP у мышей приводит к повышенному давлению и хронической сердечной недостаточности. У этих мышей к повышению давления приводит увеличение уровня ANG II и альдостерона.

β-Адренэргические рецепторы

- При молекулярном клонировании гена и кДНК бета-адренэргических рецепторов (β1-477 аминокислот, β2-413 аминокислот) млекопитающих выявились неожиданные особенности. В этом гене нет интронов, вместе с генами гистонов и интерферона он составляет общую группу генов млекопитающих, лишенных этих структур.

Мутации в β -адренорецепторах (β -AR)

- У людей с гипертонической болезнью частоты мутаций Arg16Gly и Gln27Glu в β 2-AR выше в, чем у здоровых. Однако это обеспечивает увеличение давления лишь на 2% и не во всех популяциях.
- На скандинавской популяции показано, что мутации гена β 1-AR Gly389Arg и Ser49Gly ассоциирует с достоверным увеличением уровнем диастолического давления.

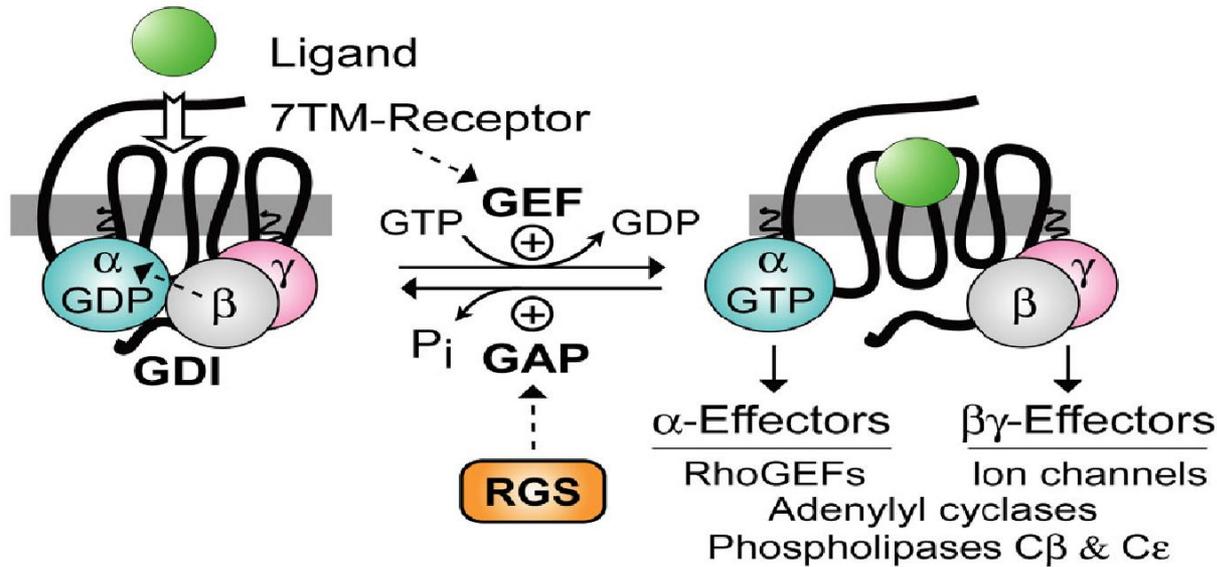
Мутации, вызывающие изменение периферического сопротивления

- Периферическое сопротивление отражает суммарный баланс между вазоконстрикторными и вазодилляторными механизмами. Для гипертонической болезни человека и животных моделях гипертензии описаны дефекты в вазодилляторных механизмах и усиление вазоконстрикторных механизмов. Центральными в этих механизмах были **изменения в сигнальных путях, включаемых рецепторами, сопряженными с G-белками**

Роль дефектов в сигнализации через G-белки в возникновении АГ

- Наилучшим образом изменения в путях передачи сигнала при гипертензии, по-видимому, **объясняются изменениями, происходящими на пути, расположенном после рецептора, то есть, на уровне G-белков**. Для путей, связанных с Gs и аденилатциклазой (вазодилатация), повреждение сопряжения G-белка с рецептором обеспечивает снижение функции G-белка, а также увеличение активности киназ, связанных с G-белком, которые препятствуют прохождению сигнала через G-белки.
- Для механизмов, связанных процессом вазоконстрикции (осуществляемых через Gi- или Gq- белки), изменения происходят при влиянии на различные рецепторы, что также согласуется с расположением эффекта ниже рецепторов
- Для систем, связанных с Gi, описано **усиление функции Gi при гипертензии**

Механизм передачи сигнала через G-белки и роль RGS



G $\beta\gamma$ гетеродимер служит для сопряжения G α с рецептором и для ингибирования спонтанного освобождения GDP (действует на G α как ингибитор диссоциации гуаниловых нуклеотидов “GDI”). После связывания лиганда серпентиновые 7TM рецепторы стимулируют вход сигнала, действуя на G α как фактор обмена гуаниловых нуклеотидов, облегчая освобождение GDP и связывание GTP, а также освобождение G $\beta\gamma$ димера. G α со связанным GTP и комплекс G $\beta\gamma$ действуют как модуляторы ферментов и ионных каналов. Регулятор передачи сигнала через G-белки (**RGS**) обеспечивает терминацию сигнала, действуя как белок, активирующий GTPазу (GAPs) G α , увеличивая скорость гидролиза GTP.

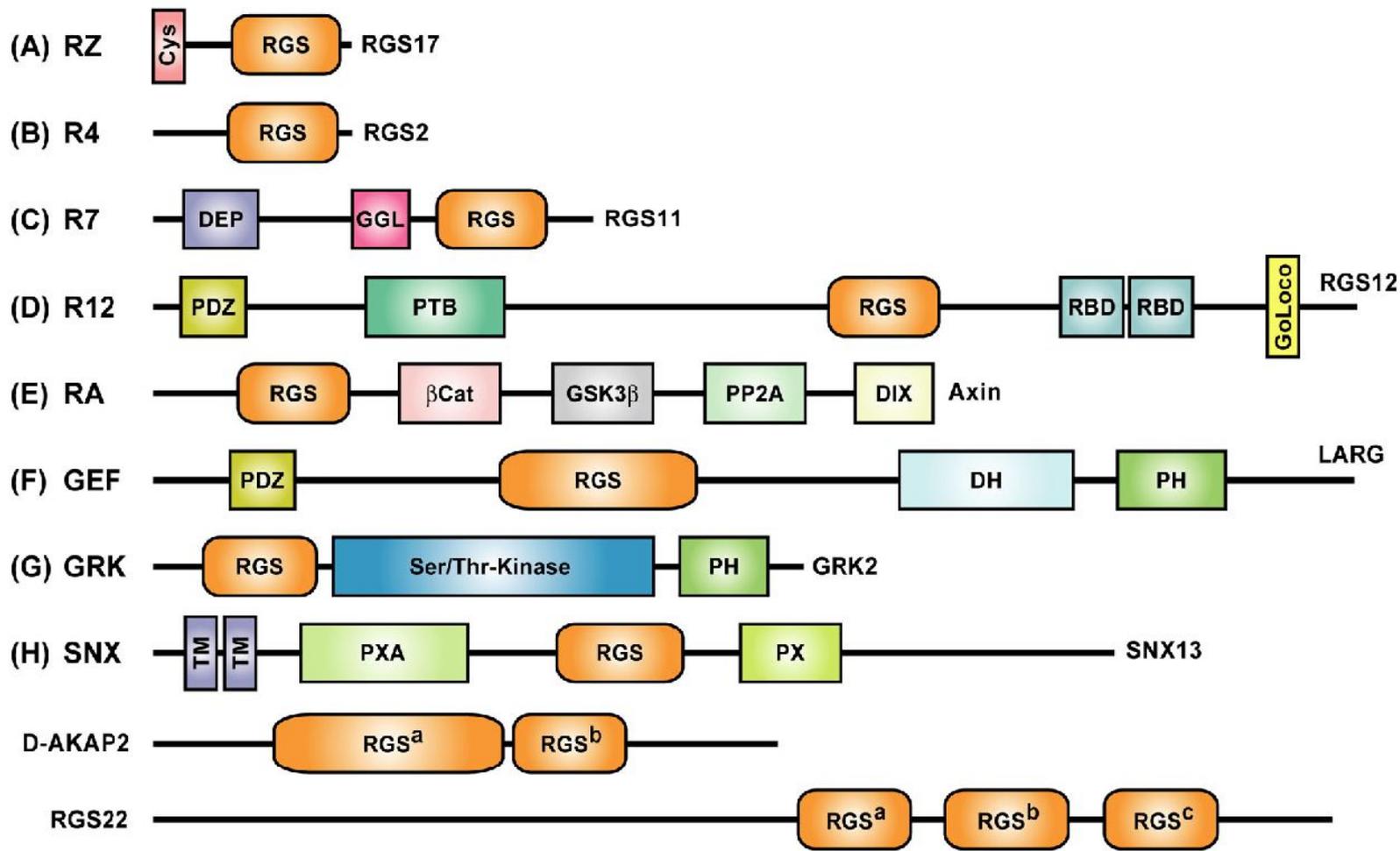
Мутации в сигнальных каскадах

- **G-белки.** В геноме человека идентифицировано более 20 генов, кодирующих различные субъединицы $G\alpha$, 5 генов - $G\beta$ и 12 генов – $G\gamma$.
- Мутация гена α -субъединицы T393C ассоциирована с повышенным АД, причем оно увеличивается у людей курящих и злоупотребляющих алкоголем.
- Мутация в гене β -субъединицы C825T свидетельствует об ассоциации этого аллеля с АГ. У европейцев преобладает С-аллель, африканцев – Т, у азиатов частота аллелей одинакова.

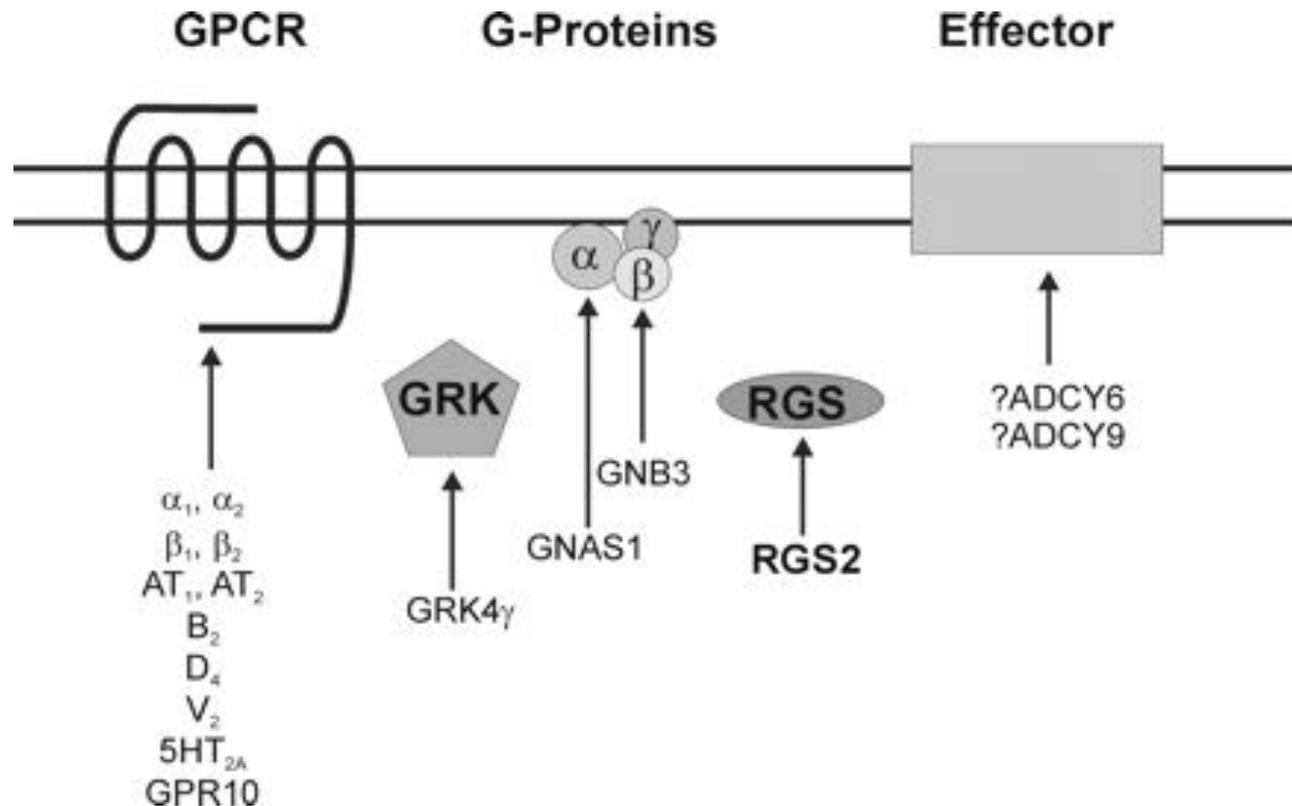
Структура и функции белков семейства RGS

- Белки RGS регулируют GTPазную активность G-белков. Известно 17 RGS человека. Первыми у человека были обнаружены в В и Т-лимфоцитах RGS1 и RGS2. Все RGS белки содержат RGS-бокс (120 аминокислот), который обеспечивает взаимодействие с G α .
- Для RZ- или A-подсемейства, например, RGS17, характерно наличие N-концевой полицистеиновой области ("Cys"), которая может быть обратимо пальмитилирована. R4- или B-подсемейство (RGS2 и RGS21) такого домена не содержат.
- RGS-бокс обнаружен у членов семейства киназ, сопряженных с G-белками (GRK-подсемейство) и у белков AKAP
- RGS2 экспрессируется в мозге, особенно в больших количествах в базальных ганглиях, где он, взаимодействуя с альфа-актинином, влияет на функцию NMDA рецепторов.
- Мыши, гомозиготные и гетерозиготные по одному из аллелей, кодирующих дефектный RGS2, имеют повышенное давление, дефекты в сосудах сетчатки, обусловленные сокращением сосудов сетчатки, и продленным действием веществ, влияющих на вазоконстрикцию *in vivo*.

Структура белков семейства RGS



Изменения в системе передачи сигнала через G-белки, ассоциированные с гипертензией



Схематическое представление каскада G-белок-эффекторы в сочетании с регуляторными белками, включая G-белок рецепторную киназу (GRK) и белок, регулирующий передачу сигнала через G-белки (RGS). Стрелки показывают примеры генетических вариантов, которые описаны как ассоциированные с АГ.

Белки-регуляторы, ассоциированные с G-белками

- RGS2 является членом семейства белковых регуляторов, ассоциированных с G-белками, которые облегчают проявление GTPазной активности, включая, таким образом, G-белки.
- Их эффект, в частности, обеспечивается действием на белки семейства Gq (хотя некоторые эффекты RGS2 обусловлены ослаблением сигнала через Gs-белки). У мышей с нокаутом RGS2 наблюдается повышенное артериальное давление.
- Таким образом, **изменения в функции RGS2**, по видимому, являются критичными для регуляции суммарного эффекта активации вазодилаторных и вазоконстрикторных сигнальных путей. Очевидно, этот ген может быть тем геном, который вовлечен в развитие гипертензии.

Фосфолипазы A2

- Фосфолипазы A2 включают несколько неродственных семейств белков с общей ферментативной активностью. Два наиболее существенных семейства представляют собой секретируемые и цитоплазматические фосфолипазы A2. Кроме того, есть семейства, включающие Ca^{2+} независимые фосфолипазы A2 (iPLA2) и липопротеид-ассоциированные PLA2s (lp-PLA2).
- Цитоплазматические PLA2 также могут быть Ca^{2+} зависимыми, но они отличаются от секретируемых по массе и трехмерной структуре PLA2 (они содержат более 700 остатков). Цитоплазматические PLA2 имеют C2-домен и большой каталитический домен.
- Эти фосфолипазы вовлечены в сигнальные пути, например, в сигнализацию при воспалении. Они производят арахидоновую кислоту, являющуюся сигнальной молекулой и предшественником эйкозаноидов.

iPLA2 участвует в индуцированной Ang II регуляции транскрипции RGS2 в гладких мышцах сосудов

У мышей, дефицитных по гену *Rgs2*, имеется тяжелая гипертензия, генетические варианты *RGS2* наблюдаются у гипертензивных пациентов. Регуляция уровня иРНК для RGS2 ангиотензином II (Ang II) в гладких мышцах сосудов является важным механизмом в регуляции кровяного давления.

Существенную роль в регуляции уровня иРНК для RGS2 под действием Ang II играет фосфолипаза A2 (iPLA2), класс VIA. Ее ингибирование фармакологически (бромфеноллактон), подавлением экспрессии iPLA2 антисенс-нуклеотидами и удалением гена (iPLA2 - ноль мыши) устраняет индуцированную Ang II регуляцию уровня иРНК для RGS2.

Восстановление экспрессии iPLA2 в гладких мышцах сосудов у iPLA2 – ноль мышей восстанавливает способность Ang II регулировать экспрессию иРНК RGS2. Восстановление экспрессии рецептора Ang II не влияет на этот процесс. У мышей дикого типа, но не у iPLA2 –нуль мышей, Ang II значительно стимулирует активность iPLA2.

Продукты реакции iPLA2, арахидоновая кислота и лизофосфатидилхолин, обеспечивают регуляцию уровня иРНК RGS2

Точный механизм действия iPLA2 на экспрессию RGS2 неизвестен

Другие мутации, вызывающие повышение АД

- Сокращение гладких мышц сосудов обусловлено активацией миозина, что связано с увеличением уровня внутриклеточного Ca. Но при гипертонической болезни происходит также пролиферация клеток и утолщение стенок сосудов, что дополнительно повышает давление. Используемый в настоящее время набор лекарств в основном направлен на расслабление мышц сосудов, но не влияет на пролиферацию клеток сосудов, вследствие чего утолщение стенок сосудов необратимо.
- Установлено наличие избытка активированной формы миозина у крыс линии SHR. Активация миозина вызвана мутацией, затрагивающей ген киназы легких цепей миозина, что увеличивает количество иРНК, кодирующей эту киназу.
- Мутация (небольшая вставка (СТ)22-28(AG)22) находится в промоторе гена. Вставка слегка меняет форму гена, и увеличивает ацетилирование гистона в области промотора, что делает регуляторный элемент более доступным для связывания фактора регуляции транскрипции.
- Фактор регуляции транскрипции, который легче связывается с мутированным геном, является частью сигнального пути, который активируется белком Ras. При блокаде сигнального пути за счет мутации Ras у SHR ингибируется пролиферация гладкомышечных клеток сосудов и развитие гипертензии. Аналогичный эффект отмечен у гипертоников с увеличением уровня убаин-подобных соединений.

Местные факторы, сужающие сосуды и влияющие на АД

- Эндотелин-1 (EDN1), пептид, состоящий из 21 аминокислоты, является сильным вазоконстриктором. EDN1 синтезируется из белка-предшественника, содержащего 212-аминокислот, препроEDN1, через несколько стадий протеолиза. Эндотелин-превращающий фермент (ECE) представляет собой нейтральную Zn-зависимую эндопротеазу и расщепляет пептидную связь Trp73-Val74 в предшественнике EDN1 с получением зрелого EDN1

Мутации в эндотелин-превращающем ферменте

- ▣ Выявление мутаций в гене ECЕ1 у 1873 индивидуумов в Японии идентифицировали одну замену аминокислоты, ассоциированную с **гипертензией у женщин**. Систолическое давление у женщин, гомозиготных по дефектному гену, было на 6,44 мм рт столба выше, чем у женщин с нормальным генотипом.
- ▣ У одного из гипертензивных пациентов была идентифицирована миссенс-мутация в EC11 (G36R), но не наблюдалось мутаций в EDN1. **У тучных субъектов наличие замены Lys198Asn в EDN1 ассоциировано с гипертензией.**
- ▣ Эти данные показывают, что **вазоконстрикция через EDN-ECЕ может быть одной из систем, вовлеченных в повышение давления**, по крайней мере, в японской популяции.

Брадикинин

- ▣ **Брадикинин** — пептид, расширяющий кровеносные сосуды и потому снижающий артериальное давление. Он вовлечен также в развитие воспаления. **Ингибиторы АПФ, которые используются для снижения артериального давления, повышают уровень брадикинина.** Брадикинин воздействует на кровеносные сосуды, высвобождая простаглицлин (PGI₂), оксид азота.
- ▣ Брадикинин — это физиологически и фармакологически активный пептид из кининовой группы белков, состоящий из девяти аминокислот: Арг-Про-Про-Гли-Фен-Сер-Про-Фен-Арг
- ▣ Рецепторы для брадикинина (B1 и B2) относятся к типу серпентиновых рецепторов, сопряженных с G-белками. **Полиморфизм гена рецептора брадикинина B2 (BDKRB2) является фактором, предрасполагающим к развитию гипертензии.**

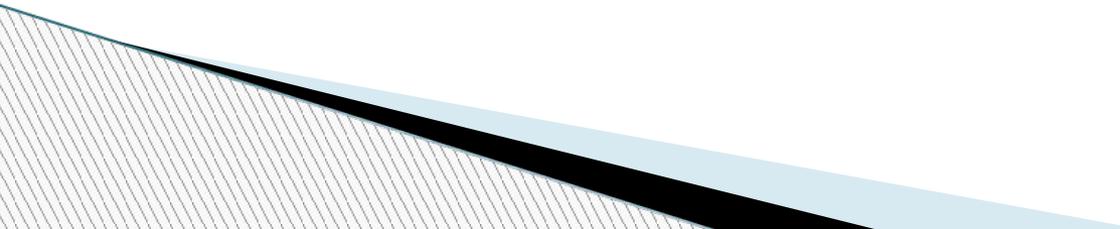
Гипертензия и метаболический синдром

- **Инозитол-полифосфатфосфатаза 1 (INPPL1, SHIP2)** является негативным регулятором передачи сигнала от инсулина, **мутации в этом ферменте ассоциированы с гипертензией, тучностью и диабетом 2 типа** в семьях с наследуемым диабетом в Великобритании, у которых имеется метаболический синдром.
- В соответствии с данными, полученными при исследовании людей с моногенетическими расстройствами, приводящими к возникновению гипертонии, установлено, что у крыс **генетические вариации в механизмах, регулирующих транспорт хлорида натрия,** также могут вносить вклад в наследуемые изменения кровяного давления. Кроме того, природные изменения в этих генах по неизвестной причине **вносят вклад в нарушение метаболизма жирных кислот и аккумуляцию жира,** приводя к развитию метаболического синдрома.

Скрининг генома SHR

- Идентифицировано 376 генов, которые по-разному экспрессируются у SHR и WKY (контрольная линия) которые, в основном, связаны с 17 метаболическими/ сигнальными путями. Некоторые из них относятся к регуляции деятельности сердечно-сосудистой системы, однако есть гены, не относящиеся к регуляции давления.

Скрининг генома человека

- В Англии проведено исследование на 1599 семьях. Обнаружено несколько локусов (на 2, 5, 6 и 9 хромосомах), которые могут иметь отношение к развитию гипертонической болезни.
 - В других исследованиях показано наличие таких локусов на 1, 2, 8, 11, 12, 15, 16, 18 и 19 хромосомах.
- 

Гипертоническая болезнь - полигенное заболевание

- Данные о том, что гипертоническая болезнь является полигенным заболеванием, ставят вопрос о том, каков минимальный набор мутаций, которые могут вызвать гипертоническую болезнь характерную для той или иной популяции, а еще важнее – для конкретного индивидуума. Понимание индивидуального генезиса гипертонической болезни – задача для будущих исследователей.