

УДК 616.8-056.7

Артериальная гипертензия и церебральная микроангиопатия: генетические и эпигенетические аспекты взаимосвязи

Л. А. Добрынина*, М. Р. Забитова, Л. А. Калашникова, Е. В. Гнедовская, М. А. Пирадов

Научный центр неврологии, 125367, Москва, Волоколамское ш., 80

*E-mail: dobrla@mail.ru

Поступила в редакцию 03.05.2017

Принята к печати 24.04.2018

РЕФЕРАТ Артериальная гипертензия (АГ) и ассоциированные с ней церебральные осложнения являются крайне значимой медицинской и социальной проблемой. Несмотря на очевидную связь АГ с клиническими и нейровизуализационными проявлениями церебральной микроангиопатии (ЦМА, cerebral small vessel disease), причинно-следственные взаимоотношения между ними неоднозначны. Антигипертензивная терапия не всегда оказывается эффективной для предотвращения поражения головного мозга. Значение универсальных факторов развития АГ и ЦМА важно для прогнозирования возникновения церебральных осложнений и разработки новых направлений их профилактики и лечения. В настоящее время на основе полногеномных исследований ассоциаций и других современных подходов осуществляется поиск общих наследственно обусловленных механизмов развития АГ и ЦМА, позволяющих объяснить значительное число случаев ЦМА без АГ, несоответствие между тяжестью АГ и выраженностью церебрального поражения, неэффективность антигипертензивной терапии в сдерживании прогрессирования ЦМА. Определенная роль в развитии заболеваний отводится эпигенетическим маркерам, по всей видимости, играющим важную модулирующую роль.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА артериальная гипертензия, генетика, церебральная микроангиопатия, эпигенетика.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ АГ – артериальная гипертензия; ГИБВ – гиперинтенсивность белого вещества; ЛИ – лакунарные инфаркты; ЦМА – церебральная микроангиопатия; GWAS – полногеномный поиск ассоциаций; РААС – ренин-ангиотензин-альдостероновая система; CADASIL – cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy (церебральная аутосомно-доминантная артериопатия с субкортикальными инфарктами и лейкоэнцефалопатией); CARASIL – cerebral autosomal recessive arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy (церебральная аутосомно-рецессивная артериопатия с субкортикальными инфарктами и лейкоэнцефалопатией), RVCL – retinal vasculopathy with cerebral leukodystrophy (васкулопатия сетчатки с церебральной лейкодистрофией).

ВВЕДЕНИЕ

Артериальная гипертензия (АГ) на протяжении многих десятилетий занимает ведущее положение в структуре заболеваемости и смертности населения во всем мире. АГ диагностируется в среднем у каждого третьего взрослого, имеет возрастзависимый характер и тенденцию к продолжению роста в ближайшие десятилетия [1–4]. Церебральные осложнения АГ возникают наиболее рано, доминируют и вносят наибольший вклад в структуру смертности, связанной с АГ [5–7]. Ассоциированное с АГ поражение мелких артерий, артериол, капилляров и венул головного мозга приводит к развитию прогрессирующей церебральной микроангиопатии (ЦМА) (в России

входит в более широкое понятие дисциркуляторной энцефалопатии, в зарубежной литературе обозначается как small vessel disease) – одной из основных причин инсультов и деменции [5, 8–14]. В настоящее время установлена связь гиперинтенсивности белого вещества (ГИБВ, ранее лейкоареоз) – признанного нейровизуализационного маркера ЦМА, с длительностью и профилем АГ, когнитивными нарушениями/деменцией, инвалидизацией, риском инсульта и смерти [10, 15–24], а также возможность замедления прогрессирования ГИБВ и когнитивных нарушений при адекватной антигипертензивной терапии [11, 25, 26]. Косвенным подтверждением последнего могли бы стать и недавние результаты Фремингемского

исследования, показавшие снижение частоты сосудистой деменции у лиц со средним и высшим образованием, что, предположительно, обусловлено их большей информированностью, доступностью медицинской помощи и приверженностью терапии. Однако уменьшение распространенности большинства сосудистых факторов риска в данной группе лиц, включая контроль АД, не смогло в должной мере объяснить снижение частоты деменции [27]. Кроме того, хорошо известное из клинической практики отсутствие прямых корреляций между тяжестью АД и выраженностью клинических и нейровизуализационных проявлений ЦМА, а также возможность развития ЦМА у лиц среднего и пожилого возраста без АД, указывают на неоднозначность взаимоотношений ЦМА и АД и невозможность рассмотрения гипотензивной терапии как единственной стратегии при ведении больных с ЦМА с целью предотвращения ее прогрессирования.

Эпидемиологический анализ выявляет высокий коэффициент наследуемости лейкоареоза при семейных и близнецовых исследованиях (55–71%) [28], а также перекрытие более чем на 1/3 (36%) наследственных факторов контроля пульсового артериального давления и показателей фракционной анизотропии белого вещества головного мозга [29]. В этой связи можно предположить, что тесную взаимосвязь АД и ЦМА можно объяснить общими генетическими нарушениями.

Влияние на развитие обоих заболеваний общих факторов внешней среды, включая питание и образ жизни, может указывать на участие единых эпигенетических механизмов регуляции экспрессии генов. С этим согласуются уже упоминавшиеся результаты Фремингемского исследования [27]. Приверженность здоровому образу жизни и питанию, более ожидаемое среди лиц с высоким образованием, может быть одним из объяснений снижения деменции в данной популяции.

ГЕНЕТИКА АД И ЦМА

К основным направлениям генетических исследований АД и ЦМА относятся:

- изучение моногенных (менделевских) форм;
- анализ генов-кандидатов, ассоциированных с известными признаками/механизмами развития заболеваний;
- полногеномный поиск ассоциаций (GWAS, Genome Wide Association Studies) – уточнение нуклеотидных вариантов, ассоциированных с АД и ЦМА.

Моногенные формы АД и ЦМА

Число моногенных (менделевских) форм АД и ЦМА, известных к настоящему времени, невелико.

Моногенные формы АД имеют крайне низкую встречаемость в популяции [30]. Несмотря на патогенетическую гетерогенность, все они связаны с мутациями в компонентах ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС), конечной точкой действия которых является нарушение экскреции натрия с мочой. Ниже перечислены основные гены, мутационные повреждения которых ассоциированы с конкретными формами ЦМА (табл. 1). К наиболее известным моногенным формам ЦМА относятся CADASIL, обусловленный мутацией в гене рецептора NOTCH3, локализованном на хромосоме 19q12; CARASIL (мутации в кодирующем сериновую пептидазу 1 гене HTRA1, локализованном на хромосоме 10q25), аутосомно-доминантная форма COL4A1 (картированный на хромосоме 13q34 ген COL4A1, кодирующий $\alpha 1$ -коллаген типа IV), RVCL (хромосома 3p21, ген TREX1, кодирующий ДНК-азу III, обладающую 3'-5'-экзонуклеазной активностью) и болезнь Фабри (X-сцепленное заболевание, вызывается мутациями в гене GLA, кодирующем α -галактозидазу А, хромосома Xq22) [31]. При всех этих формах ЦМА измененный белковый продукт приводит к потере структурно-функциональной целостности мелких артерий с последующим вторичным поражением вещества головного мозга. CADASIL – наиболее часто диагностируемая наследственная ЦМА. Ее ориентировочная распространенность составляет 4,6/100000 взрослого населения, а частота мутаций в гене NOTCH3 – 10,7/100000 взрослых [32]. У большинства больных CADASIL АД отсутствует, однако при ее наличии у носителей определенных полиморфизмов в гене NOTCH3 повышен риск поражения белого вещества головного мозга [33]. Точная информация о распространенности других моногенных ЦМА неизвестна, и анализ встречаемости АД отсутствует.

Гены-кандидаты АД и ЦМА

Основные направления поиска генов-кандидатов, определяющих индивидуальный риск развития заболеваний, включают исследование генов ключевых компонентов РААС, эндотелия, гемостаза, воспаления и иммунного ответа, нейротрофических факторов и некоторых других (табл. 2) (названия генов/полиморфизмов/белков приведены в соответствии с международной номенклатурой <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/genome/guide/human/>).

По всей видимости, исключительную значимость для развития АД имеет нарушение функционирования РААС. Дисбаланс в работе звеньев РААС ассоциирован с вазоконстрикцией, нарушением электролитного баланса с задержкой натрия и воды, ремоделированием сосудов [30]. Наиболее хорошо изучена роль в этих процессах генов ангиотензиногена

Таблица 1. Моногенные формы ЦМА

| Заболевание | Локус | Ген | Белковый продукт | Тип наследования | Клинические проявления | Картина МРТ | Морфологические изменения в сосудистой стенке |
|---------------|-------|---------------|--|-----------------------|--|---|--|
| CADASIL | 19q12 | <i>NOTCH3</i> | NOTCH3-рецептор | Аутосомно-доминантный | Мигрень с аурой, лакунарные инсульты, когнитивные нарушения/деменция, психические расстройства | ГИБВ в полюсах височных долей, наружных капсулах, субкортикальные ЛИ | Накопление осmioфильных депозитов |
| CARASIL | 10q25 | <i>HTRA1</i> | HtrA, сериновая пептидаза 1 | Аутосомно-рецессивный | Когнитивные нарушения, лакунарные инсульты, алопеция, боль в нижней части спины | Субкортикальные ЛИ | Распространенная дегенерация гладкомышечных клеток |
| COL4A1 | 13q34 | <i>COL4A1</i> | $\alpha 1$ -коллаген типа IV | Аутосомно-доминантный | Порэнцефалия, детские церебральные параличи, аномалия Аксенфельда-Ригера, нефропатия, крампи, катаракта, ретинальные кровоизлияния | ГИБВ, ЛИ, субкортикальные микрокровоизлияния | Повреждение базальной мембраны |
| RVCL | 3p21 | <i>TREX1</i> | ДНК-аза III с 3'-5'-экзонуклеазной активностью | Аутосомно-доминантный | Васкулопатия сетчатки, мигрень, когнитивные нарушения, психические расстройства, феномен Рейно, цирроз печени, нефропатия, остеонекроз | Субкортикальные ЛИ, ГИБВ | Повреждение базальной мембраны |
| Болезнь Фабри | Xq22 | <i>GLA</i> | α -галактозидаза А | X-сцепленный | Ангиокератомы, акропарестезии, поражение почек и сердца, изменения лицевого черепа | ГИБВ, ЛИ в вертебрально-базиллярной системе, долихоэктазия основной артерии | Накопление лизосомальных депозитов в эндотелиальных и гладкомышечных клетках |

(AGT), ангиотензинпревращающего фермента (ACE), альдостеронсинтазы (*CYP11B2*). Результаты, полученные при изучении значимости генов рецепторов типа 1 и 2 ангиотензина II (*AGTR1*, *AGTR2*) и ренина, противоречивы [34–36].

Ген AGT ангиотензиногена (хромосома 1q42). Ген *AGT* относится к суперсемейству генов серпинов, экспрессируется в мозге, печени, сердце, жировой ткани, в почках и стенках сосудов и кодирует предшественник ангиотензина II (AGTII) – физиологического регулятора артериального давления (АД) и водно-солевого обмена. Показано, что среди значительного числа молекулярных вариантов гена *AGT* только полиморфизмы rs699C > T (кодон M235T) и rs4762C > T (кодон T174M) связаны с АД и уровнем ангиотензиногена в плазме крови европейцев и бе-

лых американцев [37, 38]. Следует отметить неоднозначные результаты, полученные при попытках повторения этих исследований [39, 40].

Согласно [41], гомозиготный генотип кодона M235T гена *AGT* значимо и независимо от АД связан с прогрессированием поражения мозга при ЦМА, но не с каротидным атеросклерозом, что позволило предложить этот генотип в качестве генетического маркера прогрессирующего поражения мозга при ЦМА. В то же время число лакун, выявляемых в мозге носителей данного генотипа, было значительно меньше, чем у гетерозиготных носителей [35]. Последнее объясняют вероятным участием ангиотензиногена в процессах тромбообразования. Косвенным подтверждением может быть независимая от повышения АД связь полиморфизма гена *AGT* с развитием лакунарного инфаркта [35]. Исследование по-

Таблица 2. Взаимосвязь генов-кандидатов с МРТ-маркерами ЦМА и/или АГ

| Ген | Полиморфизм | Взаимосвязь | |
|----------------|--|--|--|
| | | МРТ-маркеры ЦМА | АГ |
| <i>AGT</i> | rs699 | Лакуны [35, 41], ГИБВ [41] Потеря микроструктуры трактов белого вещества [46] Не подтверждена [42, 45] | Установлена [37, 8] Не подтверждена [39, 40] |
| <i>AGT</i> | rs4762 | Не подтверждена [42] | Установлена [37, 38] Не подтверждена [39, 40] |
| <i>AGT</i> | -20A>C | ГИБВ [45] | Установлена [45] |
| <i>ACE</i> | I/D Alu-последовательности | ГИБВ [52–55] Не подтверждена [46] | Установлена [47–52] |
| <i>CYP11B2</i> | rs1799998 | ГИБВ, расширение периваскулярных пространств [36, 56] | Нет данных |
| <i>NOS1</i> | rs3782218 | Данные противоречивы | Установлена [59] |
| <i>NOS3</i> | rs3918226 | Данные противоречивы | Установлена [59] |
| <i>NOS3</i> | rs3918227 | Данные противоречивы | Установлена [59] |
| <i>EDN1</i> | rs5370 | Не подтверждена [45] | Установлена [63, 64] |
| <i>MTHFR</i> | rs1801133 | ГИБВ, ЛИ [65, 66] Не подтверждена [55, 67, 68] | Установлена [65, 66] |
| <i>PLAT</i> | rs2020918 | ЛИ [71, 72] | Нет данных |
| <i>FGB</i> | rs1800790 | ЛИ [73] | Нет данных |
| <i>IL1B</i> | rs16944 | ЛИ [78], ГИБВ [81] | Нет данных |
| <i>IL6</i> | rs1800795 | ЛИ [79], ГИБВ [80] | Не подтверждена [74] |
| <i>IL6</i> | rs1800796 | ЛИ [80] | Установлена [75] |
| <i>TNFA</i> | rs1800629 | Нет данных | Установлена [75] |
| <i>MMP2</i> | rs243865 | ГИБВ [85] | Нет данных |
| <i>MMP2</i> | rs1030868 rs2241145 rs2287074 rs2287076 rs7201 | ЛИ [84] | Нет данных |
| <i>MMP9</i> | rs3918242 | Нет данных | Установлена [78] |
| <i>CRP</i> | rs3091244 | ГИБВ [81] | Нет данных |
| <i>VEGF</i> | rs2010963 | ЛИ [86] | Установлена [86] |
| <i>BDNF</i> | rs6265 | ГИБВ [87] | Нет данных |

лиморфизмов С521Т (Т174М, Т207М), rs699 (Т704С) гена *AGT* в популяции Забайкалья не выявило их связи с развитием хронической ишемии мозга, наиболее вероятно связанной с ЦМА [42]. Анализ группы из 410 взрослых 50–75 лет с характерными для ЦМА изменениями, выявленными методом МРТ, показал, что четыре наиболее частые мутации в промоторной части гена комбинируются в гаплотипы. При этом В-гаплотип (-6:А, -20:С, -153:G, -218:G) независимо от АГ является фактором риска изменений в головном мозге. Установлено, что гомозиготность (В/В) данного гаплотипа в восемь и более раз повышает риск поражения головного мозга при ЦМА [43]. В-гаплотип, как показано в дальнейшем, усиливает основную транскрипционную активность про-

мотора *AGT* в астроцитах – основном месте синтеза *AGT* в головном мозге, что указывает на возможную связь поражения белого вещества с нарушением активности РААС [44]. В более позднем исследовании взаимосвязь отдельных полиморфизмов в генах *ACE* и *AGT* с поражением белого вещества при ЦМА не была выявлена. Исключение составил полиморфизм -20А > С в промоторной области гена *AGT*, ассоциированный с лейкоареозом у больных с АГ [45]. Недавно у здоровых лиц пожилого возраста была установлена связь между полиморфизмом М268Т (ранее М235Т) гена *AGT* и потерей микроструктуры некоторых участков белого вещества головного мозга, оцениваемой по фракционной анизотропии при проведении МРТ [46].

Ген ACE ангиотензинпревращающего фермента (хромосома 17q23). Ангиотензинпревращающий фермент осуществляет превращение ангиотензина-1 в мощный вазопрессор ангиотензин-2; расщепляет брадикинин – стимулятор образования эндотелиального NO – до неактивных метаболитов; регулирует выделение альдостерона. Наиболее устойчиво с АГ связан инсерционно-делеционный (I/D) полиморфизм в интроне 16 гена ACE, определяемый по наличию/отсутствию Alu-повтора. Установлено, что сочетание аллелей II+ID I/D-полиморфизма с ежедневным употреблением более 2300 мг соли сопряжено с АГ и последующим ожирением [47]. Установлена связь D-аллеля I/D-полиморфизма с диастолической и систолической АГ, суточной вариабельностью АД, а также с поражением органов-мишеней [48–52]. Показана значимость D/D-генотипа в развитии поражений головного мозга при ЦМА [53, 54] и для прогнозирования развития данного поражения [55].

Ген альдостеронсинтазы (CYP11B2, хромосома 8q24.3). Альдостеронсинтаза катализирует синтез альдостерона из дезоксикортикостерона. Альдостерон увеличивает канальцевую реабсорбцию Na⁺ и выведение K⁺, что повышает способность тканей удерживать воду. Протективное действие C-аллеля полиморфизма rs1799998 (-344T > C) CYP11B2 проявляется при лейкоареозе и расширении периваскулярных пространств [36, 56].

Гены, влияющие на функцию эндотелия

В число этих генов входят ген *NOS1*, кодирующий нейрональную (nNOS) NO-синтазу (хромосома 12q24.2–q24.3), и ген *NOS3* эндотелиальной (eNOS) NO-синтазы (хромосома 7q35–q36). Важную роль в поддержании гомеостаза эндотелия играет NO. Нарушение продукции NO приводит к срыву физиологической вазодилатации, повышению агрегации и адгезии тромбоцитов, пролиферации и миграции гладкомышечных клеток, воспалению – главных патофизиологических механизмов АГ и ЦМА. Ингибирование гена *NOS1* в продолговатом мозге и гипоталамусе связано с патогенезом системной гипертензии [57]. Полногеномный поиск ассоциаций факторов риска ишемического инсульта указывает на *NOS1* как на потенциальный ген-кандидат [58]. Среди 58 однонуклеотидных замен в генах *NOS* ассоциированными с АГ оказались полиморфные сайты rs3782218 в *NOS1*, rs3918226 и rs3918227 в *NOS3* [59]. Данные российских исследователей, изучавших связь полиморфизма rs1799983 (G298A, G894T) и 4a/4b гена *NOS3* с АГ и ремоделированием стенки крупных церебральных артерий, противоречивы [60–62]. Устойчиво

воспроизводимые результаты, касающиеся значения полиморфизмов *NOS* в развитии ЦМА, не получены.

Ген эндотелина-1 (EDN1, хромосома 6p24.1). Установлена связь полиморфизмов rs5370G > T (кодон K198N) гена *EDN1*, кодирующего мощный вазоконстриктор эндотелин, с развитием АГ [63, 64]. Роль полиморфизмов в генах эндотелинов и их рецепторов при ЦМА не подтверждена [45].

Ген метилентетрагидрофолатредуктазы (MTHFR, хромосома 1p36.22). Метилентетрагидрофолатредуктаза участвует в превращении гомоцистеина в метионин в присутствии кофакторов – витаминов B6, B12, и субстрата – фолиевой кислоты. Большинство популяционных исследований подтверждает связь полиморфизма rs1801133C > T (C677T) в гене *MTHFR* с гипергомоцистеинемией и развитием ЦМА (объемом ГИБВ или лакунарными инфарктами) у больных с АГ и без нее [65, 66]. Однако в значительной части работ не выявлено отсутствия связи полиморфизма C677T с ГИБВ [55, 67, 68]. Исследования, оценивавшие суммарный эффект носительства нескольких полиморфизмов, обнаружили значимое нарастание ЦМА (ГИБВ, лакунарные инфаркты) при сочетании варианта C677T гена *MTHFR* с D/D-генотипом I/D-полиморфизма гена ACE. В то же время комбинация одного из генотипов 2/2, 2/3, 4/4, 4/3 гена APOE (хромосома 19q13, белковый продукт аполипопротеин E) с *MTHFR* C677T или D/D-генотипа ACE может выступать в качестве независимого генетического фактора риска лейкоареоза [69, 70].

Гены системы гемостаза

Противоречивые данные получены о связи полиморфизма rs2020918 (-7351C/T) в гене тканевого активатора плазминогена (*PLAT*, или *TPA*) с развитием лакунарных инфарктов [71, 72]. Показана взаимосвязь AA-генотипа полиморфизма rs1800790 (455G/A) гена фибриногена (*FGB*) с повышенным риском развития множественных лакунарных инфарктов [73].

Гены иммунного ответа и воспаления

Наибольшее число работ по изучению патогенетической значимости мутаций в генах показателей воспаления посвящено генетическим вариантам цитокинов. Установлена связь полиморфизмов rs1800796 (-572G > C) гена интерлейкина-6 (*IL6*) [74] и rs1800629 (308G > A) гена *TNFα*, кодирующего фактор некроза опухоли альфа, с развитием АГ в азиатской популяции [75]. Полиморфизмы гена *TNFα* влияют на течение АГ и в популяции Центрального Черноземья России [76]. Полиморфизм rs3918242

(-1562C > T) в гене матриксной металлопротеиназы-9 (*MMP9*) ассоциирован с риском развития АГ [77].

Исследование полиморфизма rs16944 (-511C > T) в гене интерлейкина-1 β (*IL1B*) выявило преобладание генотипа Т/Т у пациентов с лакунарными инсультами по сравнению с другими подтипами инсультов. Анализ с учетом сопутствующих факторов позволил сделать заключение о Т/Т-генотипе гена *IL1B* (полиморфизм -511C > T) как о независимом факторе риска инсульта при ЦМА [78]. Показана также связь С/С-генотипа полиморфизма rs1800795 (-174G > C) гена *IL6* с лакунарным инсультом и повышенным риском ГИБВ [79, 80], а полиморфизма rs1800796 (-572G > C) – с развитием бессимптомных инфарктов [80]. Нарастание ГИБВ выявлено у лиц старшего и пожилого возраста без неврологического дефицита, гомозиготных носителей Т-аллеля гена *IL1B* rs16944 (-511C > T) и Т-аллеля в положении -286 (rs3091244) гена *CRP* С-реактивного белка (СРБ) [81]. Установлено повышение частоты носительства гомозиготных вариантов полиморфизмов: -31СС гена *IL1B*, -174GG гена *IL6*, -197AA гена *IL17A*, -166ArgArg гена *IL17F*; аллелей IL-1 β -31C гена *IL1B*, IL17F-166Arg гена *IL17F* у пожилых больных с хронической ишемией, с наибольшей вероятностью связанной с ЦМА, в популяции Забайкалья России [82]. Не обнаружено ассоциации гаплотипов/полиморфизмов гена *CRP* с ЦМА [83]. Показано, что носительство аллельных вариантов rs1030868:g.T, rs2241145:g.C, rs2287074:g.A, rs2287076:g.C и rs7201:g.C гена *MMP2* сопряжено с риском развития лакунарных инфарктов, аллель rs7201:g.C является независимым фактором риска их развития [84], а генотип С/С гена *MMP2* (rs243865, 1306T > C) играет независимую предиктивную роль в развитии лейкоареоза [85].

Гены трофических факторов

Установлена связь полиморфизма rs2010963 (-634G > C) гена фактора роста эндотелия сосудов (*VEGF*) с развитием лакунарного инсульта [86]. Выявлена разнонаправленность влияния гомозиготного носительства различных аллелей кодона Val66Met (rs6265) гена нейротрофического фактора мозга (*BDNF*) при ГИБВ и когнитивных нарушениях: аллель Met является защитным, аллель Val – повреждающим [87].

Таким образом, к настоящему времени изучено значительное число генов, отобранных на основе данных о причинах и механизмах развития заболеваний. Установленные и воспроизводимые взаимосвязи полиморфизмов этих генов с АГ и ЦМА позволяют рассматривать их в качестве факторов риска заболеваний. Однако большинство исследователей ука-

зывают, что совокупные данные объясняют лишь небольшую часть случаев АГ и ЦМА и особенности их течения, а нередкие противоречия в результатах обусловлены невозможностью их повторения на других выборках [88]. Данные о независимой от АГ связи мутаций в ключевых факторах патогенеза, например, ТТ-генотипа (полиморфизм М235Т) и В-гаплотипа гена *AGT* с развитием и прогрессированием ЦМА подтверждают неоднозначность взаимоотношений ЦМА и АГ. Кроме того, зависимость клинической значимости мутаций от факторов внешней среды, в частности, развитие АГ и ожирения у носителей I/D-полиморфизма в гене *ACE* и влияние ежедневного употребления высокосолевого диеты [47] подтверждают необходимость уточнения воздействия факторов внешней среды на генную экспрессию при изучении механизмов АГ и ЦМА. Подход, основанный на изучении генов-кандидатов, имеет определенные ограничения в оценке многообразия возможных вариантов взаимодействия и перекрытия наследуемых особенностей.

ПОЛНОГЕНОМНЫЙ ПОИСК АССОЦИАЦИЙ (GWAS)

К настоящему времени проведено несколько полногеномных исследований, направленных на уточнение локусов, связанных с АГ и ЦМА (табл. 3). Однако лишь немногие из таких исследований обнаружили локусы с полногеномной значимостью ($p < 5 \times 10^{-8}$).

Консорциум BPGen (Global Blood Pressure Genetics) и консорциум CHARGE (the Cohorts for Heart and Ageing Research in Genome Epidemiology) в результате анализа 34433 и 29136 лиц соответственно выявили восемь локусов, связанных с АГ, три из которых оказались общими в обоих исследованиях [89, 90]. В последующем консорциум ICBP GWAS (International Consortium for Blood Pressure Genome-Wide Association Studies) проанализировал данные 200000 лиц и выявил 29 локусов, шесть из которых были определены ранее как значимые для АГ [91]. Многие из этих локусов рассматриваются как вероятные кандидаты, включая гены *NPPA* и *NPPB*, кодирующие натрийуретические пептиды.

В 2011 году консорциум CHARGE провел первый полногеномный поиск ассоциаций с ГИБВ среди 9361 лица европейского происхождения без инсульта в анамнезе (средний возраст 69.5 лет, 42.6% мужчины) [92]. Выявлено шесть однонуклеотидных полиморфизмов с полногеномным уровнем значимости, ассоциированных с высоким риском развития ГИБВ. Из них наибольшую связь с выраженностью ГИБВ показал rs3744028 в гене *TRIM65*. Полиморфизмы были картированы в едином генетическом локусе – участке хромосомы 17q25, содержащем семь основных генов – *WBP2*, *TRIM65*, *TRIM47*, *MRPL38*, *FBF1*,

Таблица 3. Результаты полногеномных исследований ассоциаций (GWAS) АГ и ЦМА

| Исследование | Однонуклеотидный полиморфизм | Локус | P-значение | |
|--|--|--|---|--|
| | | | Систолическое АД | Диастолическое АД |
| АГ | | | | |
| Global BPGen (Global Blood Pressure Genetics) [89] Размер выборки – 34 433 человека | rs17367504 rs11191548 rs12946454 rs16998073 rs1530440 rs653178 rs1378942 rs16948048 | 1p36 10q24 17q21 4q21 10q21 12q24 15q24 17q21 | 1×10^{-5} 3×10^{-17} 4×10^{-6} | 7×10^{-9} 3×10^{-6} 1×10^{-7} 6×10^{-8} 5×10^{-6} |
| CHARGE (The Cohorts for Heart and Ageing Research in Genome Epidemiology) [90] Размер выборки – 29 136 человек | rs1004467 rs381815 rs2681492 rs2681472 rs3184504 rs9815354 rs11014166 rs2384550 rs6495122 | 10q24 11p15 12q21 12q21 12q24 3p22 10p12 12q24 15q24 | 1.99×10^{-6} 5.76×10^{-7} 3.01×10^{-11} 5.73×10^{-7} | 3.74×10^{-8} 1.68×10^{-8} 7.88×10^{-7} 8.82×10^{-7} 1.32×10^{-7} 8.10×10^{-7} |
| ICBP GWAS (International Consortium for Blood Pressure Genome-Wide Association Studies) [91] Размер выборки – 200 000 человек | rs2932538 rs13082711 rs419076 rs13107325 rs13139571 rs1173771 rs11953630 rs1799945 rs805303 rs4373814 rs932764 rs7129220 rs633185 rs2521501 rs17608766 rs1327235 rs6015450 rs17367504 rs3774372 rs1458038 rs1813353 rs4590817 rs11191548 rs381815 rs17249754 rs3184504 rs10850411 rs1378942 rs12940887 | 1p13 3p24 3q26 4q24 4q32 5p13 5q33 6p22 6p21 10p12 10q23 11p15 11q22 15q26 17q21 20p12 20q13 1p36 3p22 4q21 10p12 10q21 10q24 11p15 12q21 12q24 12q24 12q24 17q21 | 1.2×10^{-9} 1.5×10^{-6} 1.8×10^{-13} 3.3×10^{-14} 1.2×10^{-6} 1.8×10^{-16} 3.0×10^{-11} 7.7×10^{-12} 1.5×10^{-11} 4.8×10^{-11} 7.1×10^{-16} 3.0×10^{-12} 1.2×10^{-17} 5.2×10^{-19} 1.1×10^{-10} 1.9×10^{-8} 3.9×10^{-23} 8.7×10^{-22} 0.39 1.5×10^{-23} 2.6×10^{-12} 4.0×10^{-12} 6.9×10^{-26} 5.3×10^{-11} 1.8×10^{-18} 3.8×10^{-18} 5.4×10^{-8} 5.7×10^{-23} 1.8×10^{-10} | 9.9×10^{-10} 3.8×10^{-9} 2.1×10^{-12} 2.3×10^{-17} 2.2×10^{-10} 9.1×10^{-12} 3.8×10^{-11} 1.5×10^{-15} 3.0×10^{-11} 4.4×10^{-10} 8.1×10^{-7} 6.4×10^{-8} 2.0×10^{-15} 1.9×10^{-15} 0.017 1.4×10^{-15} 5.6×10^{-23} 3.5×10^{-19} 9.0×10^{-14} 8.5×10^{-25} 2.3×10^{-15} 1.3×10^{-12} 9.4×10^{-13} 5.3×10^{-10} 1.2×10^{-14} 3.6×10^{-25} 5.4×10^{-10} 2.7×10^{-26} 2.3×10^{-14} |
| ГИБВ | | | | |
| CHARGE (The Cohorts for Heart and Ageing Research in Genome Epidemiology) [92] Размер выборки – 9 361 человек | rs3744028 rs1055129 rs3744017 rs936393 rs9894383 rs11869977 | 17q25 | 4.0×10^{-9} 4.1×10^{-8} 7.3×10^{-9} 6.8×10^{-9} 5.3×10^{-9} 5.7×10^{-9} | |
| Мультиэтническое GWAS-исследование [96] Размер выборки – 21 079 человек | rs72848980 rs7894407 rs7214628 rs12357919 rs7909791 rs78857879 rs2984613 rs11679640 | 17q25 17q25 17q25 10q24.33 10q24.33 2p16.1 1q22 2p21 | 2.6×10^{-9} 2.6×10^{-8} 5.1×10^{-9} 1.5×10^{-8} 2.9×10^{-9} 1.5×10^{-8} 2.0×10^{-8} 2.1×10^{-6} | |

*Жирным шрифтом выделены локусы, которые установлены при разных исследованиях.

ASOX1, UNC13D. Все эти гены вовлечены в процессы нейровоспаления и функционирования иммунной системы. Результаты данного мета-анализа были воспроизведены в последующих исследованиях [93–95].

В 2015 году были опубликованы результаты мультиэтнического полногеномного исследования ассоциаций с ГИБВ [96], в котором приняли участие 21079 лиц среднего возраста без деменции и инсульта, отобранных из 29 популяционных когорт: 17936 – европейского, 1943 – африканского, 795 – латиноамериканского, 405 – азиатского происхождения. Полученные данные подтвердили связь участка хромосомы 17q25 с риском развития ГИБВ, также выявлены три локуса (хромосомы 10q24, 1q22, 2p16.1), связанных с ГИБВ более чем в одной популяции. Показано, что генетические локусы, регулирующие систолическое и диастолическое АД, связаны и с возникновением ГИБВ. Новый локус на хромосоме 10q24, содержащий в интронах генов *PDCD11, NEURL, SH3PXD2A, TAF5, CALHM1* полиморфизмы, которые характеризуются полногеномным уровнем значимости, также ассоциирован с возникновением новообразований головного мозга (медуллобластомы, астроцитомы, глиомы), а *CALHM1* – и с регуляцией кальциевого гомеостаза, и с образованием амилоида А-бета. Ранее была установлена связь полиморфизма rs2984613 (хромосома 1q22, гены *PMF1* и *SLC25A44*) с нелобарным внутримозговым кровоизлиянием [97].

В 2015 году были опубликованы также результаты полногеномного анализа ассоциаций с прогрессирующим поражением белого вещества у пожилых лиц европейского происхождения [98]. Прогрессирование поражения белого вещества наблюдали у 1085 (14%) участников исследования, что позволило сделать вывод о невысокой значимости генетических факторов в прогрессировании этого поражения у пожилых. Полученные данные объяснили возможным упущением значимых полиморфизмов, относительно небольшим периодом наблюдения для суждения о вкладе генетических факторов в прогрессирование, а также возрастом участников исследования. Высказано предположение о возможной роли генетических факторов в прогрессировании поражений белого вещества у лиц молодого возраста.

Таким образом, проведенные полногеномные исследования ассоциаций ГИБВ и АД позволили выявить локусы, гены которых связаны одновременно и с ГИБВ, и с вариабельностью АД. Понимание биологических функций данных генов, оценка их перекрывания и взаимодействия позволят приблизиться к пониманию молекулярных механизмов ГИБВ и их взаимоотношений с АД, их участия в старении и развитии дегенеративного поражения. Полученные

результаты подтверждают многофакторность заболеваний, зависимость их течения от комбинации факторов и их взаимодействия. Однако в настоящее время совокупный эффект локусов АД, идентифицированных методом GWAS, способен объяснить лишь менее 3% клинически значимой вариабельности АД [99].

ЭПИГЕНЕТИКА АД И ЦМА

Эпигенетические исследования при АД и ЦМА многочисленны и посвящены преимущественно влиянию потенциально модифицируемых факторов внешней среды, образа жизни и питания на экспрессию генов [100].

Известно, что к основным механизмам эпигенетической модуляции экспрессии генов относятся метилирование ДНК, модификации хроматина (в том числе гистонов), регуляция микроРНК [101–103].

Метилирование ДНК

Метилирование позволяет регулировать активность генов путем присоединения к цитозиновым основаниям ДНК метильной группы, что нарушает синтез РНК и соответственно трансляцию. Функционально гиперметилирование должно приводить к «выключению» (silencing), а гипометилирование – к активации гена [100].

Установлено, что дефицит белка в корме беременных крыс приводит к гипометилированию промотора гена *ACE*, вызывая у потомков этих крыс предрасположенность как к АД, так и к когнитивным нарушениям [104]. Обратная корреляция между метилированием гена *ACE*, активностью ангиотензин-превращающего фермента и систолическим АД наблюдается у детей. При этом у детей с DD-генотипом и низким весом уровень метилирования значительно ниже, чем у детей с нормальным весом [105]. На китайской популяции показана зависимость риска АД от уровня метилирования сайтов CpG1 и CpG2-5 гена *ADD1* (аддуцина) у женщин и мужчин соответственно, а также промотора данного гена при отсутствии гендерных различий [106]. Гиперметилирование промотора гена *HSD11B2* (11β-гидроксистероид-дегидрогеназа) приводит к нарушению превращения кортизола в кортизон, повышению индекса тетрагидрокортизол/тетрагидрокортизон (активные метаболиты кортизола и кортизона) и развитию АД у людей [107, 108]. Гипометилирование гена *NKCC1* (Na-K-2Cl котранспортер-1) у гипертензивных крыс сопряжено с повышением активности NKCC1 и развитием АД [109]. Установлена взаимосвязь между метилированием и экспрессией гена *NET* (транспортер норэпинефрина) у пациентов с АД и паническими атаками [110].

В единственном микроматричном анализе мети-

лирования ДНК при ЦМА были выявлены в разной степени метилированные гены, связанные с возникновением и прогрессированием лейкоареоза. Так, обнаружено гиперметилирование локализованного на хромосоме 8q24 гена *NDRG1* (цитоплазматический белок, кодируемый этим геном, участвует в процессах защиты миелиновой оболочки в периферической нервной системе, дифференцировке клеток, метастазировании опухолей и гипоксии, воспалительном ответе и др.), а ген *BRUNOL4*, или *CELF4* (хромосома 18q12, белок BRUNO-like 4, определяющий стабильность мРНК), был гипометилирован по сравнению с контрольной группой с нормальной нейровизуализационной картиной [111].

Модификация гистонов. Гистоны (H1/H5, H2A, H2B, H3, H4) – основные белки хроматина, участвующие в упаковке ДНК в ядре посредством формирования нуклеосом. Участие гистонов в механизмах эпигенетической регуляции ядерных процессов обеспечивается наличием подвижного N-концевого фрагмента («хвоста») нуклеосомы, состоящего из 20 аминокислот. Модификация N-концевого фрагмента при участии различных ферментов (метилование аргинина, ацетилирование лизина, фосфорилирование серина и треонина, убиквитинирование и др.) влияет на взаимодействие гистонов с ДНК. Отделение гистона делает упаковку ДНК менее плотной и доступной для белков-регуляторов, что приводит к повышению активности гена, тогда как более плотная упаковка снижает активность гена. Так, ацетилирование гистонов усиливает транскрипцию, в то время как деацетилирование ее угнетает; метилирование лизина ингибирует, а аргинина – активирует транскрипцию; гиперметилирование или монометилирование лизина может оказывать противоположный эффект – выключать или активировать гены-мишени [112].

Ферментативные каскады, запускаемые альдостероном при гипометилировании Lys79 гистона H3, сопряжены с активацией промотора гена эпителиальных Na⁺-каналов, что приводит к увеличению Na-каналов в дистальных отделах нефрона, сАМР-опосредованной реабсорбции натрия и развитию АГ [113]. Гиперметилирование гистона H3, обусловленное дефицитом лизин-специфической деметилазы-1 (LSD-1), приводило к развитию АГ у мышей, получавших высокосолевого корм [114]. На модели трансгенных мышей показана возможность запуска симпатической активации при первичной стимуляции В2-адренорецепторов посредством ацетилирования гистонов H3 и H4 с последующим «выключением» промотора гена *WNK4* (серин-треониновая киназа). Это приводит к сверхэкспрессии Na⁺Cl⁻котранспортера, а также эпителиальных Na⁺-каналов, реабсорб-

ции натрия и развитию АГ [115]. Показано, что ацетилирование H3 в нейронах *area postrema* сопряжено с изменением чувствительности катехоламинергических нейронов сосудистого центра продолговатого мозга, последующей стволовой симпатической активацией и АГ [116].

Регуляция микроРНК. МикроРНК (miR) – эндогенные, некодирующие РНК длиной ~ 22 нуклеотида, которые регулируют активность генов как на транскрипционном уровне, препятствуя переносу информации с ДНК на мРНК, так и на стадии трансляции, что приводит к разрушению уже синтезированной мРНК. Считается, что не менее 30% генов человека регулируется при помощи микроРНК [117]. На клетках надпочечника человека показано, что активация экспрессии miR-21 ангиотензином II приводит к повышению секреции альдостерона и усилению клеточной пролиферации [118]. MiR-124 и miR-135a влияют на экспрессию гена рецептора минералокортикоидов – *NR3C2*, вовлеченного в механизмы формирования семейной гипертензии и поддержания солевого баланса почками [119]. Повышение уровней miR-320 и miR-26b и снижение уровня miR-21 наблюдается у соль-чувствительных крыс Dahl. Предполагаемой мишенью miR-320 является рецептор инсулиноподобного фактора роста-1. Сосудистое ремоделирование, наблюдаемое при высокосолевого диете, связывают с инактивацией этих рецепторов [120]. Обнаружена взаимосвязь miR-143, miR-145, miR-21, miR-133, miR-1 с изменением гладкомышечных клеток сосудов и ремоделированием сосудистого русла при АГ. Мононуклеарные клетки периферической крови больных АГ характеризуются низким уровнем miR-143, miR-145, miR-133 и высоким miR-21, miR-1 по сравнению с контрольной группой. Показана корреляция экспрессии miR-143, miR-145, miR-133 с суточным диастолическим АД при АГ [121]. На культуре клеток коры надпочечников человека установлено, что miR-24 участвует в эпигенетической регуляции синтеза альдостерона и кортизола путем воздействия на 11β-гидроксилазу (CYP11B) – ключевой фермент синтеза этих гормонов [122].

Изучение роли микроРНК в развитии лейкоареоза при ЦМА [111] выявило восемь дифференциально экспрессирующихся микроРНК, связанных с регуляцией активности патогенетических генов и молекулярными механизмами лейкоареоза. Следует отметить, что значимость этих предполагаемых патогенетических генов подтверждена результатами GWAS (*TRIM65*, *ACOX1*), поисками генов-кандидатов (*AGTR2*, *MTHFR*, *BDNF*, *MMP3*, *MMP13*), профилем экспрессии генов (*CCR5*, *IL6*, *MAF*, *CALM1*, *COL24A1*, *EPHB2*, *MAP1B*, *CYB5A*, *CDC6*, *CTSC*)

и эпигенетическими исследованиями (*HLA-DQA1*, *TGFBR3*, *CD80*, *WDR41*, *RNF39*, *KIAA1199*, *AAK1*). Большинство из указанных генов связано с воспалением в ЦНС [111].

Изучение роли механизмов эпигенетической дисрегуляции, приводящих к нарушению экспрессии генов при АГ и ЦМА, только начинается. Учитывая их прямую связь с факторами цереброваскулярно-го риска, можно предполагать особую значимость эпигенетических механизмов в развитии данных возраст-зависимых многофакторных заболеваний. Правомерность такого заключения подтверждается перекрываемостью результатов эпигенетических исследований с данными изучения генов-кандидатов, полногеномных исследований значимости воспаления и иммунного ответа, а также компонентов РААС в развитии ЦМА. Крайне важным представляется уточнение патогенетически важных эпигенетических маркеров в крови и цереброспинальной жидкости, возможность их использования для оценки поражения мозга и мелких сосудов, учитывая невозможность прямой прижизненной визуализации и значимость косвенных методов оценки прогрессирующего поражения мозга и мелких сосудов. Актуальность изучения механизмов эпигенетической дисрегуляции определяется не только высокой социальной значимостью заболеваний, которая будет только возрастать в условиях тенденции к старению населения, но и их потенциальной обратимостью вследствие связи с модифицируемыми факторами цереброваскулярного риска. Мы предполагаем, что важную роль в развитии ЦМА могут играть процессы, регулируемые микроРНК. Это предположение основано на ве-

дущей роли эндотелиальных нарушений в развитии ЦМА [10] и зависимости экспрессии основных регуляторов эндотелиальной функции от активности рибонуклеазы Dicer и соответственно микроРНК [123].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Изучение генетической обусловленности АГ и ЦМА позволило идентифицировать новые молекулярные мишени, потенциально важные для понимания патогенетических механизмов развития этих заболеваний и их терапевтической коррекции. Однако в настоящее время невозможно объяснить, почему при очевидной роли наследственности генетические данные не вполне объясняют закономерности формирования предрасположенности к этим заболеваниям и не позволяют прогнозировать их развитие. Одним из подходов к разрешению данного противоречия может стать изучение взаимодействия генно-метаболических и иных регуляторных сетей с генами, ассоциированными с изучаемыми заболеваниями. Ближайшей задачей должен стать поиск эпигенетических маркеров, ассоциированных с различными вариантами течения АГ и ЦМА, что позволит дифференцировать значимые факторы внешней среды на индивидуальном уровне. Это станет основой поиска новых направлений профилактики и лечения данных заболеваний. Воспроизводимость результатов может быть достигнута формированием однородных групп больных, использованием единых стандартов в оценке поражения головного мозга (нейровизуализационных феноменов и терминов), методов лабораторной диагностики и постобработки. ●

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Оганов Р.Г., Тимофеева Т.Н., Колтунов И.Е., Константинов В.В., Баланова Ю.А., Капустина А.В., Лельчук И.Н., Шальнова С.А., Деев А.Д. // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2011. Т. 10. № 1. С. 9–13.
2. Чазова И.Е., Ощепкова Е.В. // Вестник РАМН. 2013. № 2. С. 4–11.
3. Lewington S., Clarke R., Qizilbash N., Peto R., Collins R., Prospective Studies Collaboration. // Lancet. 2002. V. 360. P. 1903–1913.
4. Mancia G., Fagard R., Narkiewicz K., Redón J., Zanchetti A., Böhm M., Christiaens T., Cifkova R., De Backer G., Dominiczak A., et al. // J. Hypertension. 2013. V. 31. № 7. P. 1281–1357.
5. Dahlöf B. // Am. J. Cardiol. 2007. V. 100. № 3. P. 17J–24J.
6. Feigin V.L., Abajobir A.A., Abate K.H., Abd-Allah F., Abdulle A.M., Abera S.F., Abyu G.Y., Ahmed M.B., Aichour A.N., Akinyemi R.O., et al. // Lancet Neurol. 2017. V. 16. № 11. P. 877–897.
7. Feigin V.L., Krishnamurthi R., Bhattacharjee R., Parmar P., Theadom A., Hussein T., Purohit M., Hume P., Abbott M., Rush E., et al. // Stroke. 2015. V. 46. № 6. P. 1740–1747.
8. Шмидт Е.В., Максудов Г.А. // Журн. неврологии и психиатрии им С.С. Корсакова. 1971. № 71 (1). С. 3–11.
9. Верещагин Н.В., Моргунов В.А., Гулевская Т.С. Патология головного мозга при атеросклерозе и артериальной гипертензии. М.: Медицина, 1997. 228 с.
10. Pantoni L., Gorelick F.B. Cerebral Small Vessel Disease. UK: Cambridge Univ. Press, 2014. P. 1–360.
11. Gorelick P.B., Scuteri A., Black S.E., Decarli C., Greenberg S.M., Iadecola C., Launer L.J., Laurent S., Lopez O.L., Nyenhuis D., et al. // Stroke. 2011. V. 42. № 9. P. 2674–2701.
12. Meissner A. // Cerebrovascular Diseases. 2016. V. 42. № 3–4. P. 255–262.
13. Perrotta M., Lembo G., Carnevale D. // Int. J. Mol. Sci. 2016. V. 17. № 347. P. 1–11.
14. Gakidou E., Afshin A., Abajobir A.A., Abate K.H., Abbafati C., Abbas K.M., Abd-Allah F., Abdulle A.M., Abera S.F., Aboyans V., et al. // Lancet. 2017. V. 16. № 90 (10100). P. 1345–1422.
15. Dufouil C., de Kersaint-Gilly A., Besançon V., Levy C., Auffray E., BrunnerEAU L., Alperovitch A., Tzourio C. // Neurology. 2001. V. 56. № 7. P. 921–926.
16. de Leeuw F.E., de Groot J.C., Oudkerk M., Witteman J.C., Hofman A., van Gijn J., Breteler M.M., et al. // Brain. 2002. V. 125. № 4. P. 765–762.
17. van Dijk E.J., Breteler M.M., Schmidt R., Berger K., Nilsson

- L.G., Oudkerk M., Pajak A., Sans S., de Ridder M., Dufouil C., et al. // *Hypertension*. 2004. V. 44. № 5. P. 625–630.
18. van Dijk E.J., Prins N.D., Vrooman H.A., Hofman A., Koudstaal P.J., Breteler M.M. // *Stroke*. 2008. V. 39. № 10. P. 2712–2719.
19. Firbank M.J., Wiseman R.M., Burton E.J., Saxby B.K., O'Brien J.T., Ford G.A. // *J. Neurol.* 2007. V. 254. № 6. P. 713–721.
20. Debetto S., Markus H.S. // *British Medical J.* 2010. V. 341. № c3666. P. 1–9.
21. LADIS Study Group, Poggesi A., Pantoni L., Inzitari D., Fazekas F., Ferro J., O'Brien J., Hennerici M., Scheltens P., Erkinjuntti T., et al. // *Cerebrovasc. Dis.* 2011. V. 32. № 6. P. 577–588.
22. Verhaaren B.F., Vernooij M.W., de Boer R., Hofman A., Niesse W.J., van der Lugt A., Ikram M.A. // *Hypertension*. 2013. V. 61. № 6. P. 1354–1359.
23. Abraham H.M., Wolfson L., Moscufo N., Guttmann C.R., Kaplan R.F., White W.B. // *J. Cereb. Blood Flow Metab.* 2016. V. 36. № 1. P. 132–142.
24. Filomena J., Riba-Liena I., Vinyoles E., Tovar J.L., Mundet X., Castañé X., Vilar A., López-Rueda A., Jiménez-Baladó J., Cartanyà A., et al. // *Hypertension*. 2015. V. 66. № 3. P. 634–640.
25. Godin O., Tzourio C., Maillard P., Mazoyer B., Dufouil C. // *Circulation*. 2011. V. 123. № 3. P. 266–273.
26. Chang-Quan H., Hui W., Chao-Min W., Zheng-Rong W., Jun-Wen G., Yong-Hong L., Yan-You L., Qing-Xiu L. // *Int. J. Clin. Pract.* 2011. V. 65. № 12. P. 1295–1305.
27. Satizabal C.L., Beiser A.S., Chouraki V., Chêne G., Dufouil C., Seshadri S. // *N. Engl. J. Med.* 2016. V. 374. № 6. P. 523–532.
28. Hara K. // *Rinsho Shinkeigaku*. 2010. V. 50. № 11. P. 852–854.
29. Kochunov P., Glahn D.C., Lancaster J., Winkler A., Karlsgodt K., Olvera R.L., Curran J.E., Carless M.A., Dyer T.D., Almsay L., et al. // *Hypertension*. 2011. V. 57. № 2. P. 330–335.
30. Singh M., Singh A.K., Pandey P., Chandra S., Singh K.A., Gambhir I.S. // *Clin. Exp. Hypertension*. 2016. V. 38. № 3. P. 268–277.
31. Choi J.C. // *J. Stroke*. 2015. V. 17. № 1. P. 7–16.
32. Moreton F.C., Razvi S.S., Davidson R., Muir K.W. // *Acta Neurol. Scand.* 2014. V. 130. № 3. P. 197–203.
33. Schmidt H., Zeginigg M., Wiltgen M., Freudenberg P., Petrovic K., Cavalieri M., Gider P., Enzinger C., Fornage M., Debetto S., et al. // *Brain*. 2011. V. 134. № 11. P. 3384–3397.
34. Sierra C., Coca A., Gómez-Angelats E., Poch E., Sobrino J., de la Sierra A. // *Hypertension*. 2002. V. 39. № 2. P. 343–347.
35. Takami S., Imai Y., Katsuya T., Ohkubo T., Tsuji I., Nagai K., Satoh H., Hisamichi S., Higaki J., Ogihara T. // *Am. J. Hypertens.* 2000. V. 13. № 2. P. 121–127.
36. Brenner D., Labreuche J., Gico F., Scheltens P., Poirier O., Cambien F., Amarencio P., GENIC Investigators. // *J. Neurol.* 2008. V. 255. № 7. P. 993–1000.
37. Jeunemaitre X., Soubrier F., Kotelevtsev Y.V., Lifton R.P., Williams C.S., Charru A., Hunt S.C., Hopkins P.N., Williams R.R., Lalouel J.M., et al. // *Cell*. 1992. V. 71. № 1. P. 169–180.
38. Jeunemaitre X., Inoue I., Williams C., Charru A., Tichet J., Powers M., Sharma A.M., Gimenez-Roqueplo A.P., Hata A., Corvol P., Lalouel J.M. // *Am. J. Hum. Genet.* 1997. V. 60. № 6. P. 1448–1460.
39. Kunz R., Kreutz R., Beige J., Distler A., Sharma A.M. // *Hypertension*. 1997. V. 30. № 6. P. 1331–1337.
40. Staessen J.A., Kuznetsova T., Wang J.G., Emelianov D., Vlietinck R., Fagard R. // *J. Hypertens.* 1999. V. 17. № 1. P. 9–17.
41. Schmidt R., Schmidt H., Fazekas F., Launer L.J., Niederkorn K., Kapeller P., Lechner A., Kostner G.M. // *Hypertension*. 2001. V. 38. № 1. P. 110–115.
42. Страмбовская Н.Н. // *Сиб. мед. журн.* 2014. № 1. С. 72 – 75.
43. Schmidt H., Fazekas F., Kostner G.M., van Duijn C.M., Schmidt R. // *Stroke*. 2001. V. 32. № 2. P. 405–412.
44. Schmidt H., Aulchenko Y.S., Schweighofer N., Schmidt R., Frank S., Kostner G.M., Ott E., van Duijn C. // *Stroke*. 2004. V. 35. № 11. P. 2592–2597.
45. Gormley K., Bevan S., Markus H.S. // *Cerebrovasc. Dis.* 2007. V. 23. № 2–3. P. 148–155.
46. Salminen L.E., Schofield P.R., Pierce K.D., Zhao Y., Luo X., Wang Y., Laidlaw D.H., Cabeen R.P., Conturo T.E., Tate D.F., et al. // *Behav. Brain Res.* 2016. V. 296. P. 85–93.
47. Zhang L., Miyaki K., Araki J., Song Y., Kimura T., Omae K., Muramatsu M. // *Hypertens. Res.* 2006. V. 29. № 1. P. 751–758.
48. Pontremoli R., Ravera M., Viazzi F., Nicoletta C., Berruti V., Leoncini G., Giacomelli F., Bezante G.P., Sacchi G., Ravazzolo R., et al. // *Kidney Int.* 2000. V. 57. № 2. P. 561–569.
49. Julve R., Chaves F.J., Rovira E., Pascual J.M., Miralles A., Armengod M.E., Redon J. // *Blood Press. Monit.* 2001. V. 6. № 1. P. 27–32.
50. Jimenez P.M., Conde C., Casanegra A., Romero C., Tabares A.H., Orías M. // *J. Renin Angiotensin Aldosterone Syst.* 2007. V. 8. № 1. P. 42–44.
51. Cosenso-Martin L.N., Vaz-de-Melo R.O., Pereira L.R., Cesarino D.R., Yugar-Toledo J.C., Cipullo J.P., de Souza Pinhel M.A., Souza D.B., Vilela-Martin J.F. // *Eur. J. Med. Res.* 2015. V. 20. № 1. P. 1–9.
52. Орлова Н.В., Ситников В.Ф., Чукаева И.И., Прохин А.В. // *Мед. альманах.* 2011. № 3 (16). С. 81–84.
53. Amar K., MacGowan S., Wilcock G., Lewis T., Scott M. // *Int. J. Geriatr. Psychiatry.* 1998. V. 13. № 9. P. 585–590.
54. Purandare N., Oude Voshaar R.C., Davidson Y., Gibbons L., Hardacre J., Byrne J., McCollum C., Jackson A., Burns A., Mann D.M. // *J. Am. Geriatr. Soc.* 2006. V. 54. № 9. P. 1395–1340.
55. Paternoster L., Chen W., Sudlow C.L. // *Stroke*. 2009. V. 40. № 6. P. 2020–2026.
56. Tran T., Cotlarciuc I., Yadav S., Hasan N., Bentley P., Levi C., Worrall B.B., Meschia J.F., Rost N., Sharma P. // *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry.* 2016. V. 87. № 3. P. 260–266.
57. Toda N., Ayajiki K., Okamura T. // *J. Hypertens.* 2009. V. 27. № 10. P. 1929–1940.
58. Meschia J.F., Nalls M., Matarin M., Brott T.G., Brown R.D. Jr., Hardy J., Kissela B., Rich S.S., Singleton A., Hernandez D., et al. // *Stroke*. 2011. V. 42. № 10. P. 2726–2732.
59. Levinsson A., Olin A.C., Björck L., Rosengren A., Nyberg F. // *Nitric Oxide*. 2014. V. 39. P. 1–7.
60. Яковлева О.И., Вахрамеева Н.В., Ларионова В.И., Богданова М.А., Конради О.А. // *Артериальная гипертензия*. 2005. Т. 11. № 3. С. 195–200.
61. Байрова Т.А., Долгих В.В., Бимбаев А.Б.-Ж., Тугутова И.А., Хойкова О.Ч. // *Бюлл. ВСИЦ СО РАМН*. 2007. № 3 (55). С. 64–65.
62. Кузнецова Т.Ю., Гаврилов Д.В., Самоходская Л.М., Постнов А.Ю., Бойцов С.А. // *Сиб. мед. журн.* 2010. № 2. Т. 25. Вып. 1. С. 33–38.
63. Jin J.J., Nakura J., Wu Z., Yamamoto M., Abe M., Tabara Y., Yamamoto Y., Igase M., Kohara K., Miki T. // *Hypertension*. 2003. V. 41. № 1. P. 163–167.
64. Tiret L., Poirier O., Hallet V., McDonagh T.A., Morrison C., McMurray J.J., Dargie H.J., Arveiler D., Ruidavets J.B., Luc G., et al. // *Hypertension*. 1999. V. 33. № 5. P. 1169–1174.
65. Hassan A., Hunt B.J., O'Sullivan M., Bell R., D'Souza R., Jeffery S., Bamford J.M., Markus H.S. // *Brain*. 2004. V. 127. № 1. P. 212–219.
66. Hong E.D., Taylor W.D., McQuoid D.R., Potter G.G., Payne

- M.E., Ashley-Koch A., Steffens D.C. // *Am. J. Geriatr. Psychiatry*. 2009. V. 17. № 10. P. 847–855.
67. Rutten-Jacobs L.C., Traylor M., Adib-Samii P., Thijs V., Sudlow C., Rothwell P.M., Boncoraglio G., Dichgans M., Meschia J., Maguire J., et al. // *Stroke*. 2016. V. 47. № 3. P. 646–651.
68. Lau L.M., van Meurs J.B., Uitterlinden A.G., Smith A.D., Refsum H., Johnston C., Breteler M.M. // *Neurobiol. Aging*. 2010. V. 31. № 11. P. 2020–2022.
69. Szolnoki Z., Somogyvári F., Kondacs A., Szabó M., Fodor L. // *Acta Neurol. Scand.* 2001. V. 104. № 5. P. 281–287.
70. Szolnoki Z., Somogyvári F., Kondacs A., Szabó M., Fodor L., Bene J., Melegh B. // *Acta Neurol. Scand.* 2004. V. 109. № 3. P. 222–227.
71. Jannes J., Hamilton-Bruce M.A., Pilotto L., Smith B.J., Mullighan C.G., Bardy P.G., Koblar S.A. // *Stroke*. 2004. V. 35. № 5. P. 1090–1094.
72. Sun X., Lai R., Li J., Luo M., Wang Y., Sheng W. // *PLoS One*. 2013. V. 8. № 1. P. 1–8.
73. Martiskainen M., Pohjasvaara T., Mikkelsen J., Mäntylä R., Kunnas T., Laippala P., Ilveskoski E., Kaste M., Karhunen P.J., Erkinjuntti T. // *Stroke*. 2003. V. 34. № 4. P. 886–891.
74. Ma H., Sun G., Wang W., Zhou Y., Liu D., Tong Y., Lu Z. // *Medicine (Baltimore)*. 2016. V. 95. № 2. P. 1–15.
75. Li Y.Y. // *PLoS One*. 2012. V. 7. № 4. P. 1–7.
76. Кривошей И.В. // *Научные ведомости*. 2013. № 25 (168). Вып. 24. С. 165–169.
77. Yang W., Lu J., Yang L., Zhang J. // *Iran J. Public Health*. 2015. V. 44. № 11. P. 1445–1452.
78. Dziedzic T., Slowik A., Pera J., Szczudlik A. // *Cerebrovasc. Dis.* 2005. V. 20. № 5. P. 299–303.
79. Chamorro A., Revilla M., Obach V., Vargas M., Planas A.M. // *Cerebrovasc. Dis.* 2005. V. 19. № 2. P. 91–95.
80. Fornage M., Chiang Y.A., O'Meara E.S., Psaty B.M., Reiner A.P., Siscovick D.S., Tracy R.P., Longstreth W.T. Jr. // *Stroke*. 2008. V. 39. № 7. P. 1952–1959.
81. Raz N., Yang Y., Dahle C.L., Land S. // *Biochim. Biophys. Acta*. 2012. V. 1822. № 3. P. 361–369.
82. Князева А.С., Страмбовская Н.Н. // *Бюлл. ВСИЦ СО РАМН*. 2014. № 1(95). С. 30–34.
83. Reitz C., Berger K., de Maat M.P., Stoll M., Friedrichs F., Kardys I., Wittman J.C., Breteler M.M. // *Stroke*. 2007. V. 38. № 8. P. 2356–2359.
84. Fatar M., Strock M., Steffens M., Senn E., Reuter B., Bukow S., Griebel M., Alonso A., Lichtner P., Bugert P. // *Cerebrovasc. Dis.* 2008. V. 26. № 2. P. 113–119.
85. Zhang M., Zhu W., Yun W., Wang Q., Cheng M., Zhang Z., Liu X., Zhou X., Xu G. // *J. Neurol. Sci.* 2015. V. 356. № 1–2. P. 61–64.
86. Kim O.J., Hong S.H., Oh S.H., Kim T.G., Min K.T., Oh D., Kim N.K. // *Stroke*. 2011. V. 42. № 9. P. 2393–2402.
87. Huang C.C., Liu M.E., Chou K.H., Yang A.C., Hung C.C., Hong C.J., Tsai S.J., Lin C.P. // *Psychoneuroendocrinology*. 2014. V. 39. P. 94–103.
88. Lupton S.J., Chiu C.L., Lind J.M. // *Twin Res. Hum. Genet.* 2011. V. 14. № 4. P. 295–304.
89. Newton-Cheh C., Johnson T., Gateva V., Tobin M.D., Bochud M., Coin L., Najjar S.S., Zhao J.H., Heath S.C., Eyheramendy S., et al. // *Nat. Genet.* 2009. V. 41. № 6. P. 666–676.
90. Levy D., Ehret G.B., Rice K., Verwoert G.C., Launer L.J., Dehghan A., Glazer N.L., Morrison A.C., Johnson A.D., Aspelund T., et al. // *Nat. Genet.* 2009. V. 41. № 6. P. 677–687.
91. International Consortium for Blood Pressure Genome-Wide Association Studies, Ehret G.B., Munroe P.B., Rice K.M., Bochud M., Johnson A.D., Chasman D.I., Smith A.V., Tobin M.D., Verwoert G.C., et al. // *Nature*. 2011. V. 478. № 7367. P. 103–109.
92. Fornage M., Debette S., Bis J.C., Schmidt H., Ikram M.A., Dufouil C., Sigurdsson S., Lumley T., DeStefano A.L., Fazekas F., et al. // *Ann. Neurol.* 2011. V. 69. № 6. P. 928–939.
93. Verhaaren B.F., de Boer R., Vernooij M.W., Rivadeneira F., Uitterlinden A.G., Hofman A., Krestin G.P., van der Lugt A., Niessen W.J., Breteler M.M., et al. // *Stroke*. 2011. V. 42. № 11. P. 3297–3299.
94. Adib-Samii P., Rost N., Traylor M., Devan W., Biffi A., Lanfranconi S., Fitzpatrick K., Bevan S., Kanakis A., Valant V., et al. // *Stroke*. 2013. V. 44. № 6. P. 1609–1615.
95. Tabara Y., Igase M., Okada Y., Nagai T., Uetani E., Kido T., Ochi N., Takita R., Yamamoto M., Kohara K., et al. // *Eur. J. Neurol.* 2013. V. 20. № 5. P. 860–862.
96. Verhaaren B.F., Debette S., Bis J.C., Smith J.A., Ikram M.K., Adams H.H., Beecham A.H., Rajan K.B., Lopez L.M., Barral S., et al. // *Circ. Cardiovasc. Genet.* 2015. V. 8. № 2. P. 398–409.
97. Woo D., Falcone G.J., Devan W.J., Brown W.M., Biffi A., Howard T.D., Anderson C.D., Brouwers H.B., Valant V., Battey T.W., et al. // *Am. J. Hum. Genet.* 2014. V. 94. № 4. P. 511–521.
98. Hofer E., Cavalieri M., Bis J.C., DeCarli C., Fornage M., Sigurdsson S., Srikanth V., Trompet S., Verhaaren B.F., Wolf C., et al. // *Stroke*. 2015. V. 46. № 11. P. 3048–3057.
99. Munroe P.B., Barnes M.R., Caulfield M.J. // *Circ. Res.* 2013. V. 112. № 10. P. 1365–1379.
100. Raftopoulos L., Katsi V., Makris T., Tousoulis D., Stefanadis C., Kallikazaros I. // *Life Sci.* 2015. V. 129. P. 22–26.
101. Liang M., Cowley A.W.Jr, Mattson D.L., Kotchen T.A., Liu Y. // *Semin. Nephrol.* 2013. V. 33. № 4. P. 392–399.
102. Wang J., Gong L., Tan Y., Hui R., Wang Y. // *J. Hum. Hypertens.* 2015. V. 29. № 10. P. 575–582.
103. Wise I.A., Charchar F.J. // *Int. J. Mol. Sci.* 2016. V. 17. № 4. P. 2–14.
104. Goyal R., Goyal D., Leitzke A., Gheorghie C.P., Longo L.D. // *Reprod. Sci.* 2010. V. 17. № 3. P. 227–238.
105. Rangel M., dos Santos J.C., Ortiz P.H., Hirata M., Jasiulionis M.G., Araujo R.C., Ierardi D.F., Franco Mdo C., et al. // *PLoS One*. 2014. V. 9. № 8. P. 1–8.
106. Zhang L.N., Ji L.D., Fei L.J., Yuan F., Zhang Y.M., Xu J., et al. // *Biomed. Res. Int.* 2013. V. 2013. P. 1–5.
107. Friso S., Pizzolo F., Choi S.-W., Guarini P., Castagna A., Ravagnani V., Carletto A., Pattini P., Corrocher R., Olivieri O. // *Atherosclerosis*. 2008. V. 199. № 2. P. 323–327.
108. Udali S., Guarini P., Moruzzi S., Choi S.W., Friso S. // *Mol. Aspects Med.* 2013. V. 34. № 4. P. 883–901.
109. Lee H.A., Baek I., Seok Y.M., Yang E., Cho H.M., Lee D.Y., Hong S.H., Kim I.K. // *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 2010. V. 396. № 2. P. 252–257.
110. Esler M., Eikelis N., Schlaich M., Lambert G., Alvarenga M., Kaye D., El-Osta A., Guo L., Barton D., Pier C., et al. // *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 2008. V. 1148. P. 338–348.
111. Lin Q., Huang W.Q., Tzeng C.M. // *Rev. Neurosci.* 2015. V. 26. № 3. P. 343–358.
112. Millis R.M. // *Curr. Hypertens. Rep.* 2011. V. 13. № 1. P. 21–28.
113. Zhang D., Yu Z.Y., Cruz P., Kong Q., Li S., Kone B.C. // *Kidney Int.* 2009. V. 75. № 3. P. 260–267.
114. Pojoga L.H., Williams J.S., Yao T.M., Kumar A., Raffetto J.D., do Nascimento G.R., Reslan O.M., Adler G.K., Williams G.H., Shi Y., et al. // *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* 2011. V. 301. № 5. P. H1862–H1871.
115. Mu S., Shimosawa T., Ogura S., Wang H., Uetake Y., Kawakami-Mori F., Marumo T., Yatomi Y., Geller D.S., Tanaka H., et al. // *Nat. Med.* 2011. V. 17. № 5. P. 573–580.
116. Irmak M.K., Sizlan A. // *Med. Hypotheses*. 2006. V. 66. № 5. P. 1000–1007.

117. Ouyang Y.B., Stary C.M., Yang G.Y., Giffard R. // *Curr. Drug Targets*. 2013. V. 14. № 1. P. 90–101.
118. Romero D.G., Plonczynski M.W., Carvajal C.A., Gomez-Sanchez E.P., Gomez-Sanchez C.E. // *Endocrinology*. 2008. V. 149. № 5. P. 2477–2483.
119. Söber S., Laan M., Annilo T. // *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 2010. V. 391. № 1. P. 727–732.
120. Ling S., Nanhwan M., Qian J., Kodakandla M., Castillo A.C., Thomas B., Liu H., Ye Y. // *J. Mol. Cell Cardiol.* 2013. V. 65. P. 127–136.
121. Kontaraki J.E., Marketou M.E., Zacharis E.A., Parthenakis F.I., Vardas P.E. // *J. Hum. Hypertens.* 2014. V. 28. № 8. P. 510–516.
122. Robertson S., MacKenzie S.M., Alvarez-Madrado S., Diver L.A., Lin J., Stewart P.M., Fraser R., Connell J.M., Davies E. // *Hypertension*. 2013. V. 62. № 3. P. 572–578.
123. Suárez Y., Fernández-Hernando C., Pober J.S., Sessa W.C. // *Circ. Res.* 2007. V. 100. № 8. P. 1164–1173.