

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 перекрывание 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 кодирующей 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>	α 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 рациона [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 цереброваскулярно-го 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

- 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.
- Чазова И.Е., Ощепкова Е.В. // Вестник РАМН. 2013. № 2. С. 4–11.
- Lewington S., Clarke R., Qizilbash N., Peto R., Collins R., Prospective Studies Collaboration. // *Lancet*. 2002. V. 360. P. 1903–1913.
- 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.
- Dahlöf B. // *Am. J. Cardiol*. 2007. V. 100. № 3. P. 17J–24J.
- 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.
- 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.
- Шмидт Е.В., Максудов Г.А. // Журн. неврологии и психиатрии им С.С. Корсакова. 1971. № 71 (1). С. 3–11.
- Верещагин Н.В., Моргунов В.А., Гулевская Т.С. Патология головного мозга при атеросклерозе и артериальной гипертензии. М.: Медицина, 1997. 228 с.
- Pantoni L., Gorelick F.B. *Cerebral Small Vessel Disease*. UK: Cambridge Univ. Press, 2014. P. 1–360.
- 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.
- Meissner A. // *Cerebrovascular Diseases*. 2016. V. 42. № 3–4. P. 255–262.
- Perrotta M., Lembo G., Carnevale D. // *Int. J. Mol. Sci*. 2016. V. 17. № 347. P. 1–11.
- Gakidou E., Afshin A., Abajobir A.A., Abate K.H., Ababafati 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.
- Dufouil C., de Kersaint-Gilly A., Besançon V., Levy C., Auffray E., Brunnerneau L., Alperovitch A., Tzourio C. // *Neurology*. 2001. V. 56. № 7. P. 921–926.
- de Leeuw F.E., de Groot J.C., Oudkerk M., Wittman J.C., Hofman A., van Gijn J., Breteler M.M., et al. // *Brain*. 2002. V. 125. № 4. P. 765–762.
- 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., Amarenco 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. Страббовская 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., Orias 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., Hardicre N., 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. ВСНЦ 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. ВСНЦ 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.