

ISSN 1607-419X
ISSN 2411-8524 (Online)
УДК 616.12-008.331.1:575.113

Полигенный анализ наследственной предрасположенности к эссенциальной гипертензии

Я. Р. Тимашева^{1,2}, К. А. Герасимова², И. А. Туктарова¹,
В. В. Эрдман¹, Т. Р. Насибуллин¹

¹ Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Уфимский федеральный исследовательский центр» Российской академии наук, Уфа, Россия

² Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Башкирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Уфа, Россия

Контактная информация:
Тимашева Янина Римовна,
ФГБНУ УФИЦ РАН,
пр. Октября, д. 71, г. Уфа,
Россия, 450054.
Тел.: 8 (347) 235-60-88.
E-mail: ianina_t@mail.ru

Статья поступила в редакцию
12.07.21 и принята к печати 11.03.22.

Резюме

Цель исследования состояла в изучении молекулярно-генетических основ предрасположенности к эссенциальной гипертензии (ЭГ) на основании полигенного анализа генов, кодирующих компоненты ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС). **Материалы и методы.** Проводилось генотипирование 346 пациентов с ЭГ и 377 представителей контрольной группы, русских и татар по этнической принадлежности, по маркерам генов ренина *REN* (rs2368564, G83A, *MboI*), ангиотензиногена *AGT* (rs4762, T174M), рецептора ангиотензина II типа 1 *AGTR1* (rs5186, A1166C), химазы 1 *CMA1* (rs1800875, G-1903A) и ангиотензинпревращающего фермента *ACE* (rs1799752, I/D). **Результаты.** Обнаружено, что вариант *ACE* rs1799752 значимо ассоциирован с риском ЭГ в группе татар ($P_{\text{Bonf}} = 0,003$) и в общей выборке без деления на этнические группы ($P_{\text{Bonf}} = 4,09 \times 10^{-5}$). Идентифицировано 12 сочетаний генотипов и/или аллелей полиморфных вариантов генов РААС, значимо ассоциированных с ЭГ в группе татар и 6 — в общей выборке. Наиболее высокий риск заболевания у мужчин-татар ассоциирован с сочетанием *REN* rs2368564*Т + *AGTR1* rs5186*С/А + *ACE* rs1799752*D (OR = 16,64, $P_{\text{Bonf}} = 0,001$), а в общей выборке исследования — с сочетанием генотипа *REN* rs2368564*Т/С и аллеля *CMA1* rs1800875*G (OR = 2,37, $P_{\text{Bonf}} = 0,045$). **Заключение.** В результате проведенного исследования обнаружено, что у мужчин русской и татарской этнической принадлежности риск ЭГ значимо ассоциирован с инсерционно-делеционным полиморфизмом гена *ACE*, а результаты полигенного анализа свидетельствуют об ассоциации риска развития заболевания с сочетаниями генотипов и аллелей генов *REN* (rs2368564), *AGTR1* (rs5186), *ACE* (rs1799752) и *CMA1* (rs1800875).

Ключевые слова: эссенциальная гипертензия, ренин-ангиотензин-альдостероновая системы, генетический полиморфизм, полигенный анализ, генетические предикторы

Для цитирования: Тимашева Я. Р., Герасимова К. А., Туктарова И. А., Эрдман В. В., Насибуллин Т. Р. Полигенный анализ наследственной предрасположенности к эссенциальной гипертензии. Артериальная гипертензия. 2022; 28(1):33–45. doi:10.18705/1607-419X-2022-28-1-33-45

Polygenic analysis of genetic susceptibility to essential hypertension

Y. R. Timasheva^{1,2}, K. A. Gerasimova², I. A. Tuktarova¹,
V. V. Erdman¹, T. R. Nasibullin¹

¹ Ufa Federal Research Center, Ufa, Russia

² Bashkir State Medical University, Ufa, Russia

Corresponding author:

Yanina R. Timasheva,
Ufa Federal Research Center,
71 October avenue, Ufa,
450054 Russia.
Phone: 8 (347) 235-60-88.
E-mail: ianina_t@mail.ru

Received 12 July 2021;
accepted 11 March 2022.

Abstract

Objective. To investigate the molecular mechanism underlying genetic susceptibility to essential hypertension (EH) using polygenic analysis of renin-angiotensin-aldosterone system (RAAS). **Design and methods.** Genotyping of renin (*REN*, rs2368564), angiotensinogen (*AGT*, rs4762), angiotensin II receptor type 1 (*AGTR 1*, rs5186), chymase 1 (*CMAI*, rs1800875) and angiotensin-converting enzyme (*ACE*, rs1799752) polymorphic variants was performed in 346 patients with EH and 377 controls, Russians and Tatars by ethnic origin. **Results.** *ACE* rs1799752 polymorphism was significantly associated with EH risk in Tatars ($P_{\text{Bonf}} = 0,003$) and in the total study group ($P_{\text{Bonf}} = 4,09 \times 10^{-5}$). Polygenic approach identified 12 genotypes and/or alleles combinations of RAAS genes polymorphisms, significantly associated with EH in the Tatars, and 6 patterns associated with EH in the total study group. The highest risk of disease in Tatar men was associated with *REN* rs2368564*T + *AGTR 1* rs5186*C/A + *ACE* rs1799752*D combination (OR = 16,64, $P_{\text{Bonf}} = 0,001$), in the total group — with *REN* rs2368564*T/C + *CMAI* rs1800875*G combination (OR = 2,37, $P_{\text{Bonf}} = 0,045$). **Conclusions.** Our findings indicate that EH risk in men of Russian and Tatar ethnicity is significantly associated with *ACE* rs1799752 polymorphism, and the results of polygenic analysis demonstrate an association of the disease risk with genotype/allele combinations of polymorphic variants in *REN* (rs2368564), *AGTR 1* (rs5186), *ACE* (rs1799752), and *CMAI* (rs1800875) genes.

Key words: essential hypertension, renin-angiotensin-aldosterone system, genetic polymorphism, polygenic analysis, genetic predictors

For citation: Timasheva YR, Gerasimova KA, Tuktarova IA, Erdman VV, Nasibullin TR. Polygenic analysis of genetic susceptibility to essential hypertension. *Arterial'naya Gipertenziya = Arterial Hypertension*. 2022; 28(1):33–45. doi:10.18705/1607-419X-2022-28-1-33-45

Введение

Эссенциальная гипертензия (ЭГ), или гипертоническая болезнь, представляет собой многофакторный, многогранный и чрезвычайно сложный комплекс взаимосвязанных гемодинамических, метаболических и нейрогуморальных нарушений, одну из ключевых ролей в котором играет ренин-ангиотензин-альдостероновая система (РААС) [1, 2]. Как и другие многофакторные состояния, ЭГ характеризуется неполной пенетрантностью, полигенным характером наследования, генетической

гетерогенностью и значительным вкладом факторов среды в проявление заболевания. Результаты близнецовых исследований показывают, что существует высокая конкордантность по уровню артериального давления (АД) и заболеваемости ЭГ среди монозиготных близнецов [3]. Наличие родственника первой степени родства с ЭГ повышает риск заболевания в 2–5 раз. Семейная история выявляется у 20–40% больных. Индивидуальные различия в уровне АД примерно на 40% (от 31 до 68%, согласно данным различных исследований) связаны с влиянием на-

следственных факторов, которые могут включать эффекты отдельных генов, межгенные и ген-средовые взаимодействия [3]. Кроме того, средовые факторы могут отвечать за 30–50 % различий уровня АД, а культурные особенности (такие, как образ жизни и характер питания) могут объяснять дополнительные 10 % [3].

К настоящему времени в результате проведения полногеномных ассоциативных исследований (GWAS) идентифицировано более 1400 однонуклеотидных вариантов, ассоциированных с ЭГ или уровнями систолического, диастолического, пульсового или среднего АД, и продемонстрировано, что в совокупности они определяют до 27 % наследуемости заболевания [4]. Полученные данные свидетельствуют в пользу гипотезы о многофакторной полигенной природе ЭГ [5]. В то же время исследования роли РААС в этиопатогенезе ЭГ в основном касаются индивидуальных генов, контролирующих отдельные биохимические звенья этого сложного процесса. Такой подход не позволяет судить о молекулярных механизмах заболевания. В связи с этим уделяется особое внимание поиску инструментов, позволяющих анализировать комплексные взаимодействия генетических детерминант, действующих в физиологических системах, ответственных за выполнение различных биологических функций, в частности, регуляцию АД.

Согласно концепции развития многофакторных заболеваний, предрасположенность к ЭГ возникает под действием множества вариантов неаллельных генов, которые могут обладать аддитивным эффектом, проявлять синергичное или антагонистическое взаимодействие, а также находиться под влиянием поведенческих и внешних факторов. Таким образом, сочетанное влияние полиморфных вариантов может оказаться качественно иным по сравнению с действием каждого из них по отдельности [6]. В связи с этим для углубленного понимания этиопатогенеза ЭГ необходим анализ сочетанных эффектов полиморфных локусов, а также их эпистатических взаимодействий, что может способствовать детализации сложных молекулярных механизмов, лежащих в основе развития заболевания.

Цель исследования — изучение молекулярно-генетических основ предрасположенности к ЭГ на основании полигенного анализа генов, кодирующих компоненты РААС.

Материалы и методы

Работа выполнена в соответствии с этическими принципами проведения биомедицинских исследований с участием человека в качестве субъекта. Раз-

решение на проведение исследования было получено от этического комитета ИБГ УФИЦ РАН; все участники дали письменное добровольное информированное согласие на участие в исследовании. Группа исследования состояла из 346 пациентов с ЭГ и 377 представителей группы сравнения, русских и татар по этнической принадлежности. Учитывая различия в этиопатогенезе сердечно-сосудистых заболеваний у мужчин и женщин, а также для повышения гомогенности выборки и увеличения статистической мощности исследования в группу исследования были отобраны только мужчины. В группу больных ЭГ вошли 346 человек (146 русских, 200 татар) с длительностью заболевания более года, в возрасте от 30 до 60 лет (средний возраст пациентов составил $48,92 \pm 8,8$ года, средний возраст на момент проявления заболевания — $42,24 \pm 8,27$ года). Диагноз ЭГ устанавливался на основании Российских рекомендаций по диагностике и лечению артериальной гипертонии четвертого пересмотра [7]. Обследование всех пациентов было проведено в Республиканском кардиологическом диспансере г. Уфы. Критериями исключения из исследования были: вторичная гипертония, наличие сахарного диабета или других сопутствующих хронических заболеваний, отказ принять участие в исследовании. Клиническая характеристика группы пациентов с ЭГ представлена в таблице 1. В контрольную группу были отобраны 377 практически здоровых лиц (127 русских, 250 татар) без признаков сердечно-сосудистых или иных хронических заболеваний в возрасте от 30 до 60 лет (средний возраст составил $43,58 \pm 7,13$ года). Все участники исследования прошли анкетирование, включавшее вопросы об этнической принадлежности и месте рождения предков в трех поколениях, на основании чего устанавливалась принадлежность к той или иной этнической группе.

ДНК выделяли из цельной венозной крови методом фенольно-хлороформной экстракции. Генотипирование выполнялось методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) или ПЦР с анализом полиморфизма длин рестрикционных фрагментов. ПЦР проводилась на амплификаторе T100 Thermal Cycler (Bio-Rad, США). Дизайн праймеров осуществлялся с использованием программы DNASar 5.05 и базы данных dbSNP (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/snp>), синтез и контроль качества праймеров были выполнены научно-производственной компанией СИНТОЛ. Выбор генов для исследования производился на основании сведений о предполагаемой роли продукта гена в этиопатогенезе ЭГ; выявления ассоциации полиморфного локуса с ЭГ и/или другими сердечно-сосудистыми заболеваниями по данным молекулярно-генетических исследований;

КЛИНИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ГРУППЫ ПАЦИЕНТОВ С ЭССЕНЦИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ

Показатель	Русские	Татары	Общая группа
N	146	200	346
Средний возраст, годы*	46,37 ± 10,45	48,98 ± 10,11	48,92 ± 8,8
Средний возраст манифестации заболевания, годы*	40,23 ± 8,52	42,36 ± 6,2	42,24 ± 8,27
Наличие отягощенного семейного анамнеза по АГ	50,63 %	37,93 %	43,98 %
Наличие отягощенного семейного анамнеза по ИБС	10,13 %	13,79 %	12,05 %
Курение	39,24 %	24,14 %	31,33 %
Индекс массы тела:			
до 25 кг/м ²	20,25 %	26,44 %	23,49 %
от 25 до 30 кг/м ²	51,90 %	52,87 %	52,41 %
от 30 кг/м ² и выше	27,85 %	20,69 %	24,10 %
Систолическое АД, мм рт. ст.*	142,47 ± 7,22	142,74 ± 7,34	142,56 ± 7,28
Диастолическое АД, мм рт. ст.*	91,19 ± 4,18	90,62 ± 4,45	90,32 ± 4,43
Наличие гипертрофии левого желудочка	43,04 %	49,43 %	46,38 %
Наличие диастолической дисфункции левого желудочка	49,37 %	52,87 %	51,20 %

Примечание: АГ — артериальная гипертензия; ИБС — ишемическая болезнь сердца; АД — артериальное давление; * — данные приведены в виде $M \pm SD$ (среднее значение ± стандартное отклонение).

данных о функциональной значимости локуса, наличии ассоциаций с уровнем экспрессии гена [2, 8–11]. Исследуемые гены, полиморфные локусы, их геномная локализация, последовательности праймеров, название эндонуклеаз рестрикции, номенклатура аллелей и размеры амплифицируемых фрагментов представлены в таблице 2. Для оценки качества генотипирования случайным образом отбирали 5 % исследуемых образцов ДНК и вновь подвергали ПЦР. Данные повторного анализа полностью совпадали с изначально полученными результатами.

Соответствие наблюдаемых в популяциях распределений частот генотипов теоретически ожидаемым согласно закону Харди–Вайнберга оценивали с использованием точного теста с помощью программы Arlequin 3.5 [12]. Доверительный интервал для частот генотипов и аллелей рассчитывали с помощью алгоритмов приведенных [13]. Сравнение выборок по частотам генотипов и аллелей выполняли с помощью точного двухстороннего теста Фишера, реализованного в программе Statistica 6.0 (Statsoft, Tulsa, Oklahoma, USA), статистически значимыми считали различия при P менее 0,05. Для минимизации ошибок первого рода вводили поправку Бонферрони на множественность сравнений. Различия считались значимыми при $P_{Bonf} < 0,05$. Мету связи генотипа/аллеля с заболеванием оценивали по показателю отношения шансов (OR — odds ratio). Анализ ассоциаций сочетаний аллелей и/или генотипов с ЭГ проводился с помощью программы APSampler 3.6.0. Программа и ее описание представлены на сайте <http://apsampler.sourceforge.net/>,

основной алгоритм описан в статье А. В. Фаворова и соавторов [14].

Результаты

Результаты генотипирования по маркерам генов ренина *REN* (rs2368564, также известный как G83A или *MboI* полиморфизм по названию эндонуклеазы рестрикции, использовавшейся для его идентификации), ангиотензиногена *AGT* (rs4762, T174M), рецептора ангиотензина II типа 1 *AGTR1* (rs5186, A1166C), химазы 1 *CMA1* (rs1800875, —1903G/A) и ангиотензинпревращающего фермента *ACE* (rs1799752, I/D) в этнических группах татар и русских, а также в общей группе исследования представлены в таблице 3. Согласно полученным результатам, наблюдаемые распределения частот генотипов среди представителей группы контроля в этнических группах русских и татар, а также в общей группе исследования соответствуют теоретически ожидаемым согласно закону Харди–Вайнберга.

Обнаружено, что у татар повышенный риск ЭГ ассоциирован с генотипами *REN* rs2368564*C/T и *ACE* rs1799752*D/D, а также аллелями *CMA1* rs1800875*C и *ACE* rs1799752*D. Генотипы *REN* rs2368564*C/C и *ACE* rs1799752*I/I и аллели *CMA1* rs1800875*T и *ACE* rs1799752*I ассоциированы с пониженным риском ЭГ у мужчин-татар.

В группе русских выявлено повышение частоты гетерозиготного генотипа по полиморфизму гена ренина *REN* rs2368564 в группе пациентов с ЭГ по сравнению с группой контроля (табл. 3). Относительный риск по данному генотипу составил 1,87 (95 % CI: 1,11–03,16), что дает основание считать генотип

Таблица 2

ГЕНЫ, ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТИ ПРАЙМЕРОВ И НОМЕНКЛАТУРА АЛЛЕЛЕЙ ПОЛИМОРФНЫХ ДНК-ЛОКУСОВ

Ген	rsID / HGVS название *	Хромосомная локализация *	Праймеры, рестриктаза	Номенклатура аллелей, размер фрагментов (п.н.)
REN	rs2368564 / NC_000001.11: g.204155737C > T	1:204155737	F 5' -tgaggttgagtcggccctc-3' R 5' -tgcccaaacatggccacacat-3' <i>MboI</i>	T 250 C 171 + 79
AGT	rs4762 / NC_000001.11: g.230710231G > A	1:230710231	F 5' -gatgcgaggtcctg-3' R 5' -cagggctgctggctcgc-3' <i>NcoI</i>	G 303 A 197 + 106
AGTR1	rs5186 NC_000003.12: g.148742201A > C	3:148742201	F 5' -cctgcaccatggttgagggtgagtgac-3' R 5' -aaaataacaggacaagaagcaggaggag-3' <i>DdeI</i>	A 352 C 238 + 114
CMA1	rs1800875 NC_000014.9: g.24510132C > T	14:24510132	F 5' -ggaaatgtagcagatagtcagtc-3' R 5' -aatccggagctggagaactctgtc-3' <i>BstXI</i>	A 285 G 195 + 95
ACE	rs1799752 NC_000017.11: g.63488530ins	17:63488530	F 5' -ctggagaccatcccctcttct-3' R 5' -gatggccatcacattcgcagat-3'	I 490 D 190

Примечание: HGVS (Human Genome Variation Society) — Общество изучения вариативности генома человека; * — данные приводятся в соответствии с Genome Reference Consortium Human build 38 (GRCh38.p13), <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/snp/>

REN rs2368564*C/T предрасполагающим к развитию ЭГ у русских мужчин. Также было обнаружено, что генотип ACE rs1799752*I/I, наоборот, является протективным в отношении ЭГ в данной группе (табл. 3).

В общей группе исследования (без учета этнической принадлежности) с повышенным риском ЭГ были ассоциированы генотипы REN rs2368564*C/T и AGT rs4762*G/A, а также аллели CMA1 rs1800875*C и ACE rs1799752*D (табл. 3). Сниженный риск заболевания был ассоциирован с генотипами REN rs2368564*C/C, CMA1 rs1800875*T/T и ACE rs1799752*I/I и аллелями CMA1 rs1800875*T и ACE rs1799752*I.

Следует отметить, что после введения поправки на множественность сравнений значимые ассоциации с ЭГ сохранились лишь в отношении полиморфного варианта гена ACE rs1799752 в группе татар ($P_{Bonf} = 0,003$) и в общей выборке без деления на этнические группы ($P_{Bonf} = 4,09 \times 10^{-4}$).

При помощи алгоритма APSampler был проведен анализ межгенных взаимодействий с учетом этнической принадлежности, в результате чего в группе татар было идентифицировано 12 сочетаний генотипов и/или аллелей, значимо ассоциированных с ЭГ, из которых 7 являются предрасполагающими, а 5 — протективными в отношении развития заболевания (табл. 4). Наиболее часто в составе паттернов, ассоциированных с ЭГ в группе татар, были представлены аллели и генотипы полиморфного локуса rs5186 гена рецептора ангиотензина II первого типа (10 из 12 сочета-

Генотип/ Аллель	Татары				Русские				Общая группа					
	Контроль	Больные		OR 95% CI	P	Контроль	Больные		OR 95% CI	P	Контроль	Больные		OR 95% CI
		P 95% CI	p 95% CI				p 95% CI	P 95% CI				p 95% CI	P 95% CI	
AGTR1 rs5186														
A/A	73,09 67,13–78,5	64,08 55,61–71,96	0,66 0,42–1,03	0,067	57,48 48,4–66,2	60 43,33–75,14	0,855	1,11 0,54–2,29	0,294	67,82 62,84–72,52	63,19 55,74–70,2	0,81 0,56–1,17		
A/C	24,1 18,92–29,9	33,8 26,09–42,21	1,61 1,02–2,53	0,046	37,8 29,35–46,83	32,5 18,57–49,13	0,578	0,79 0,37–1,68	0,28	28,72 24,2–33,59	33,52 26,7–40,88	1,25 0,85–1,83		
C/C	2,81 1,14–5,71	2,11 0,44–6,05	0,75 0,19–2,95	0,753	4,72 1,75–10	7,5 1,57–20,39	0,448	1,64 0,39–6,88	1	3,46 1,85–5,84	3,3 1,22–7,04	0,95 0,36–2,54		
A	85,14 81,71–88,15	80,99 75,93–85,38	0,74 0,5–1,09	0,133	76,38 70,67–81,46	76,25 65,42–85,05	1	0,99 0,55–1,79	0,367	82,18 79,25–84,85	79,95 75,46–83,94	0,86 0,63–1,18		
C	14,86 11,85–18,29	19,01 14,62–24,07	1,35 0,92–1,99	0,133	23,62 18,54–29,33	23,75 14,95–34,58	1	1,01 0,56–1,82	0,367	17,82 15,15–20,75	20,05 16,06–24,54	1,16 0,84–1,59		
P _{HWE} *	0,451				0,805				0,724					
CMAT rs1800875														
T/T	37,77 31,52–44,33	26,87 19,58–35,2	0,61 0,38–0,97	0,039	44,44 34,45–54,78	36,36 27,4–46,08	0,26	0,71 0,41–1,24	0,035	39,76 34,46–45,25	31,15 25,39–37,37	0,69 0,49–0,98		
T/C	47,21 40,66–53,84	50 41,25–58,75	1,12 0,73–1,71	0,665	46,46 36,38–56,77	50,91 41,2–60,57	0,58	1,19 0,69–2,05	0,448	46,99 41,52–52,51	50,41 43,96–56,85	1,15 0,83–1,6		
C/C	15,02 10,69–20,27	23,13 16,29–31,2	1,7 0,99–2,91	0,066	9,09 4,24–16,56	12,73 7,14–20,43	0,508	1,46 0,6–3,54	0,102	13,25 9,8–17,38	18,44 13,78–23,89	1,48 0,94–2,33		
T	61,37 56,78–65,82	51,87 45,71–57,98	0,68 0,5–0,92	0,013	67,68 60,68–74,13	61,82 55,05–68,27	0,563	1,12 0,77–1,64	0,021	63,25 59,46–66,93	56,35 51,82–60,81	0,75 0,59–0,95		
C	38,63 34,18–43,22	48,13 42,02–54,29	1,47 1,09–1,99	0,013	32,32 25,87–39,32	38,18 31,73–44,95	0,563	0,89 0,61–1,3	0,021	36,75 33,07–40,54	43,65 39,19–48,18	1,33 1,05–1,69		
P _{HWE} *	1				0,65				0,906					

Генотип/ Аллель	Татары				Русские				Общая группа			
	Контроль		Больные		P	OR 95% CI	Контроль		Больные		P	OR 95% CI
	P	95% CI	P	95% CI			P	95% CI	P	95% CI		
<i>ACE</i> rs1799752												
I/I	26,5 20,96–32,64	9,2 4,05–17,32	0,001	0,27 0,12–0,59	31,76 22,08–42,76	12,66 6,24–22,05	0,005	0,31 0,14–0,69	27,9 23,05–33,17	10,84 6,55–16,6	9,93 x 10 ⁻⁶	0,31 0,18–0,54
I/D	49,15 42,57–55,74	50,57 39,64–61,47	0,714	1,12 0,69–1,81	42,35 31,7–53,55	58,23 46,59–69,23	0,066	1,9 1,02–3,53	47,34 41,75–52,97	54,22 46,32–61,96	0,153	1,32 0,91–1,92
D/D	24,36 19–30,38	40,23 29,85–51,29	0,009	2,06 1,23–3,44	25,88 16,99–36,52	29,11 19,43–40,42	0,756	1,18 0,59–2,34	24,76 20,13–29,88	34,94 27,71–42,71	0,02	1,63 1,08–2,45
I	51,07 46,44–55,69	34,48 27,45–42,05	0,001	0,51 0,36–0,72	52,94 45,15–60,63	41,77 33,99–49,87	0,047	0,64 0,41–0,99	51,57 47,61–55,51	37,95 32,71–43,41	6,18 x 10 ⁻⁵	0,57 0,43–0,75
D	48,93 44,31–53,56	65,52 57,95–72,55	0,001	1,95 1,37–2,77	47,06 39,37–54,85	58,23 50,13–66,01	0,047	1,57 1,01–2,43	48,43 44,49–52,39	62,05 56,59–67,29	6,18 x 10 ⁻⁵	1,74 1,33–2,28
P _{Hardy-Weinberg} *	0,794				0,193				0,367			

Примечание: p — частоты генотипов (аллелей); 95% CI (confidence interval) — 95%-% доверительный интервал; P — уровень значимости; OR (odds ratio) — отношение шансов; P_{Hardy-Weinberg} — уровень значимости при проверке соответствия наблюдаемого распределения частот генотипов в контрольной группе теоретически ожидаемому согласно закону Харди-Вайнберга. Жирным шрифтом выделены значимые ассоциации исследуемых полиморфных маркеров с эссенциальной гипертензией.

ний), следующим по частоте встречаемости являлся Alu-повтор в гене *ACE* (9 сочетаний), затем rs2368564 в гене ренина (7 сочетаний), rs1800875 в гене химазы 1 (5 сочетаний) и rs4762 в гене ангиотензиногена (3 сочетания). Наиболее высокий риск заболевания у мужчин-татар ассоциирован с сочетанием *REN* rs2368564*T + *AGTR1* rs5186*C/A + *ACE* rs1799752*D (OR = 16,64, P_{Bonf} = 0,001) (рис.).

Ассоциации сочетаний исследуемых полиморфных вариантов с ЭГ в группе русских не достигали уровня статистической значимости, а при проведении анализа в общей группе исследования было идентифицировано 6 паттернов, значимо ассоциированных с ЭГ (1 предрасполагающий к заболеванию, 5 протективных) после введения поправки Бонферрони на множественность сравнений (табл. 4). В составе выявленных сочетаний, ассоциированных с ЭГ в общей группе, наиболее широко были представлены аллельные варианты полиморфного локуса *CMA1* rs1800875 (6 комбинаций) и инсерционно-делеционного полиморфизма гена *ACE* (5 комбинаций); аллели и генотипы полиморфных локусов *AGTR1* rs5186 и *AGT* rs4762 встречались в составе 2 сочетаний каждый, а гетерозиготный генотип полиморфного варианта *REN* rs2368564 входил в состав единственного паттерна, ассоциированного с повышенным риском ЭГ. Наибольший риск заболевания был отмечен у носителей сочетания генотипа *REN* rs2368564*T/C и аллеля *CMA1* rs1800875*C (OR = 2,37, P_{Bonf} = 0,045) (рис.). Как и в группе татар, в общей выборке аллель с инсерцией Alu-повтора в гене *ACE*, а также аллели *AGTR1* rs5186*A и *CMA1* rs1800875*T входили в состав только протективных в отношении ЭГ сочетаний (табл. 4).

Обсуждение

Согласно данным анализа ассоциаций, в этнических группах русских и татар с ЭГ были связаны полиморфные варианты генов *REN*, *AGT*, *CMA1* и *ACE*. После введения поправки на множественность значимые ассоциации с ЭГ сохранялись только для Alu-повтора

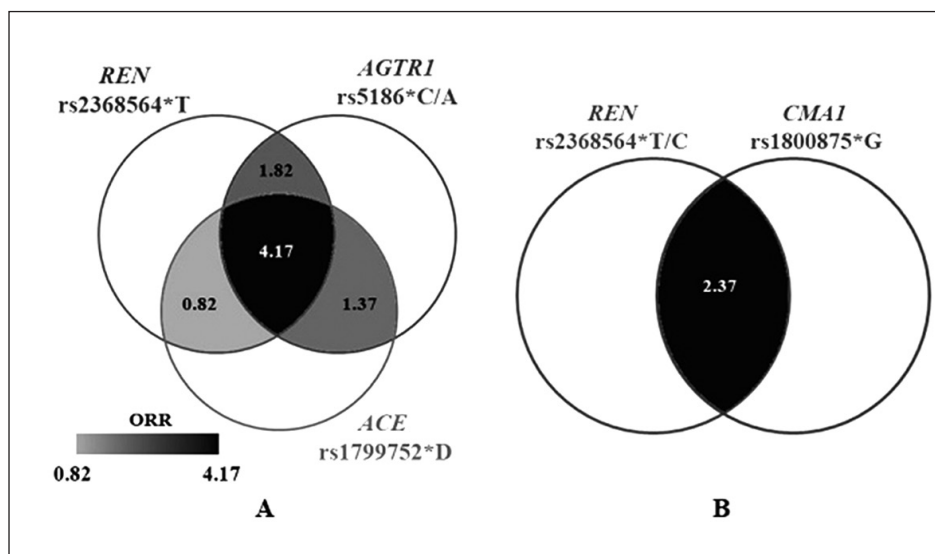
Таблица 4

СОЧЕТАНИЯ ГЕНОТИПОВ И АЛЛЕЛЕЙ ИССЛЕДУЕМЫХ ПОЛИМОРФНЫХ ЛОКУСОВ, АССОЦИИРОВАННЫЕ С РИСКОМ ЭССЕНЦИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ У ТАТАР И В ОБЩЕЙ ГРУППЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

REN rs2368564	AGT rs4762	AGTR1 rs5186	СМА1 rs1800875	ACE rs1799752	Контроль, %*	Больные, %*	OR	95% CI _{OR}	P	P _{Bonf}
Татары										
T		C/A		D	1,44	19,54	16,64	3,74–74,05	2,49 x 10 ⁻⁶	0,001
T		C/A	C		1,44	16,09	13,14	2,91–59,38	4,33 x 10 ⁻⁵	0,010
T	G	C		D	3,60	19,77	6,60	2,34–18,65	1,08 x 10 ⁻⁴	0,025
T		C		D	3,60	19,54	6,51	2,30–18,38	1,21 x 10 ⁻⁴	0,028
T	G	C/A			5,84	22,47	4,67	2,02–10,79	1,72 x 10 ⁻⁴	0,039
T		C/A			5,84	22,22	4,60	1,99–10,63	1,96 x 10 ⁻⁴	0,045
C		C/A		D	10,07	29,89	3,81	1,86–7,80	1,75 x 10 ⁻⁴	0,040
		A/A	T	I	50,00	21,84	0,28	0,16–0,50	4,85 x 10 ⁻⁶	0,001
		A	T	I	65,50	39,08	0,34	0,20–0,57	2,86 x 10 ⁻⁵	0,007
	G/G		T	I	56,57	30,23	0,33	0,19–0,57	3,32 x 10 ⁻⁵	0,008
			T	I	68,00	42,53	0,35	0,21–0,58	4,79 x 10 ⁻⁵	0,011
		A		I/I	26,50	6,90	0,21	0,08–0,50	5,45 x 10 ⁻⁵	0,012
Общая группа										
T/C			C		16,52	31,93	2,37	1,47–3,83	2,95 x 10 ⁻⁴	0,045
		A/A	T	I	48,07	21,84	0,30	0,17–0,53	7,45 x 10 ⁻⁶	0,001
		A	T	I	66,32	39,08	0,33	0,20–0,53	5,93 x 10 ⁻⁶	8,96 x 10 ⁻⁴
	G/G		T	I	55,83	30,23	0,34	0,20–0,57	2,31 x 10 ⁻⁵	0,003
	G		T	I	67,84	43,02	0,36	0,22–0,59	3,40 x 10 ⁻⁵	0,005
			T	I	68,42	51,20	0,48	0,33–0,72	2,15 x 10 ⁻⁴	0,033

Примечание: * — представлены доли носителей соответствующего сочетания аллелей/генотипов по отношению к численности группы; OR (odds ratio) — отношение шансов; 95% CI_{OR} — доверительный интервал отношения шансов; P — уровень значимости; P_{Bonf} — уровень значимости с поправкой Бонферрони на множественность сравнений.

Рисунок. Диаграммы Эйлера–Венна, иллюстрирующие характер взаимодействий составных элементов сочетаний, ассоциированных с эссенциальной гипертензией в группе мужчин-татар (А) и в группе русских мужчин (В)



Примечание: каждый из кругов символизирует один из компонентов сочетания, а области их пересечения соответствуют их комбинации; различия цветов областей пересечения лежат в пределах градиентной шкалы, показанной на рисунке, и коррелируют со значениями ORR (отношения шансов, которое определяют путем деления OR, полученного для сочетания двух элементов, на произведение OR, вычисленных для них обоих при раздельном анализе) [6].

в гене *ACE* в группе татар и в общей группе исследования. Полигенный анализ позволил выявить 12 сочетаний исследуемых локусов, значимо ассоциированных с ЭГ в группе татар, и 6 комбинаций, связанных с риском развития заболевания в общей выборке.

Таким образом, в результате проведенного исследования было обнаружено, что полиморфный вариант *ACE* rs1799752 значимо ассоциирован с ЭГ у мужчин. Данный полиморфизм связан с наличием (инсерция) или отсутствием (делеция) Alu-повтора длиной 287 пар нуклеотидов в интроне 16 гена ангиотензинпревращающего фермента. Ранее было продемонстрировано, что у гомозигот по аллелю с делецией (D/D) повышено содержание в сыворотке ангиотензинпревращающего фермента и снижен уровень химазы по сравнению с гетерозиготами и носителями генотипа *ACE* rs1799752*I/I [8]. Показано также, что аллель *ACE* rs1799752*I связан с повышением транскрипционной активности гена на 70% по сравнению с аллелем D [10]. Выявлена ассоциация аллеля *ACE* rs1799752*D с эндотелиальной дисфункцией и повышенной жесткостью артериальной стенки у здоровых людей, а также подавлением нефропротективного эффекта блокады РААС у пациентов с IgA-нефропатией [15, 16].

Согласно данным настоящего исследования, аллельный вариант, связанный с делецией Alu-повтора в гене *ACE*, встречался исключительно в составе комбинаций, ассоциированных с повышенным ри-

ском ЭГ, а аллель с инсерцией — в составе протективных сочетаний (табл. 4). Только в составе предрасполагающих к заболеванию паттернов также были представлены аллели *AGTR1* rs5186*C и *CMA1* rs1800875*G, а в составе протективных — аллели *AGTR1* rs5186*A и *CMA1* rs1800875*A. При проведении метаанализа 56 исследований с участием 28952 субъектов была обнаружена ассоциация аллельного варианта *AGTR1* rs5186*C (1166C) с повышенным риском гипертензии в европейских и азиатских популяциях, но не у африканцев (в метаанализ вошли два исследования, проведенных с участием африканских популяций из Туниса и Ливана) [17–19]. Тем не менее результаты проведенного в дальнейшем метаанализа исследований, выполненных в популяциях Ганы, Египта, Камеруна, Туниса, ЮАР, Буркина-Фасо и Нигерии, подтвердили ассоциацию полиморфного варианта *AGTR1* rs5186 с артериальной гипертензией [20]. Полиморфизм rs5186 представляет собой замену аденина на цитозин в 1166-й позиции нуклеотидной последовательности в 3'-нетранслируемой области гена *AGTR1*. Результаты функциональных исследований продемонстрировали, что замена 1166A > C возникает в цис-регуляторном элементе в сайте распознавания микроРНК miR-155, выполняющей функцию сайленсинга экспрессии генов [21]. Показано, что в присутствии аллеля С нарушается связывание miR-155, в результате чего нарушается подавление трансляции гена *AT1R* [11]. Этот механизм может объяснить наблюдаемые ас-

социации полиморфизма A1166C гена *AT1R* с развитием сердечно-сосудистых заболеваний.

Полиморфный вариант rs1800875 расположен в промоторе гена *СМА1*, кодирующего фермент химазу тучных клеток, катализирующий образование ангиотензина II из ангиотензина I в сердце и кровеносных сосудах, дублируя тем самым функцию ангиотензинпревращающего фермента. В эксперименте на мышах было продемонстрировано, что именно химаза является фактором, ограничивающим эффективность терапии ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента [22]. Учитывая роль химазы в выработке ангиотензина II, а также участие в превращении большого эндотелина в эндотелин-1, было высказано предположение о потенциальной эффективности ингибиторов химазы в качестве антигипертензивной терапии, пока не подтвердившееся при проведении клинических исследований [23, 24]. Полиморфизм rs1800875 ассоциирован с систолической дисфункцией у пациентов с сердечной недостаточностью [25] и индексом массы миокарда левого желудочка у пациентов со стенозом аорты [26]. В популяциях китайцев и японцев не выявлено ассоциации полиморфного локуса rs1800875 с ЭГ, но получены данные о том, что данный полиморфизм может влиять на развитие сердечно-сосудистых осложнений, изменяя метаболизм липидов [9, 27].

Проведение мультилокусного анализа продемонстрировало, что эффект полиморфных вариантов *REN* rs2368564 и *AGT* rs4762 способен изменяться в зависимости от присутствия других аллельных вариантов генов РААС. В частности, в составе предрасполагающих к развитию заболевания паттернов были представлены оба аллеля полиморфизма *REN* rs2368564, а аллель *AGT* rs4762*G входил в состав как предрасполагающих к ЭГ, так и протективных комбинаций. Полиморфный вариант rs2368564 расположен в интроне 9 гена ренина *REN*. Была выявлена ассоциация данного полиморфизма с развитием ЭГ в группах европейцев, арабов, китайцев и жителей Западной Индии [28–30]. В то же время другими авторами не обнаружено ассоциаций данных полиморфных маркеров с ЭГ в популяциях мексиканцев, немцев [31], японцев [32], жителей юга Индии [33] и Бангладеш [34], что может указывать на этноспецифичность существующих ассоциаций полиморфизма гена ренина с ЭГ. По данным проведенного ранее исследования, сочетание аллеля rs699*Т гена *AGT* с аллелем rs1799998*Т гена альдостеронсинтазы *СУР1В2* было ассоциировано с повышенным риском развития артериальной гипертензии у женщин в возрасте до 45 лет в белорусской популяции [35].

Продемонстрировано также сочетанное влияние генов *AGT* и *ACE* на развитие гипертрофии левого желудочка, обусловленное эпистатическим взаимодействием между локусами: у носителей комбинации генотипов *ACE* rs1799752*D/D + *AGT* rs5050*Т/Т наблюдалось значимое повышение массы миокарда левого желудочка по сравнению с носителями генотипа *ACE* rs1799752*D/D в сочетании с генотипами *AGT* rs5050*G/Т или *AGT* rs5050*G/G [36]. Полиморфный вариант rs5050, локализованный в промоторе, находится в состоянии неравновесного сцепления с rs4762 ($r^2 = 0,69$) и rs699 ($r^2 = 0,31$) в экзоне 2 гена *AGT*. Сообщалось о том, что rs5050 расположен в сайте связывания факторов транскрипции USF1 и USF2, участвующих в регуляции экспрессии *AGT*, а также генов *FAS* и *PPARG*, продукты которых вовлечены в контроль метаболизма глюкозы и липидов [37]. Таким образом, возможно, что наблюдаемые эффекты полиморфных вариантов rs4762 (T174M) и rs699 (M235T) в отношении риска ЭГ обусловлены сцеплением с функциональным вариантом rs5050 в гене ангиотензиногена.

Выводы

В результате проведенного анализа ассоциаций с ЭГ полиморфизма генов РААС среди мужчин русской и татарской этнической принадлежности, проживающих в Республике Башкортостан, нами было обнаружено, что полиморфизм гена ангиотензинпревращающего фермента *ACE* rs1799752 значимо ассоциирован с риском заболевания в группе татар ($P_{\text{Bonf}} = 0,003$) и в общей выборке без деления на этнические группы ($P_{\text{Bonf}} = 4,09 \times 10^{-5}$).

Идентифицировано 12 сочетаний генотипов и/или аллелей полиморфных вариантов генов РААС, значимо ассоциированных с ЭГ в этнической группе татар. Наиболее высокий риск заболевания у мужчин-татар ассоциирован с сочетанием *REN* rs2368564*Т + *AGTR1* rs5186*С/А + *ACE* rs1799752*D (OR = 16,64, $P_{\text{Bonf}} = 0,001$).

При проведении полигенного анализа без учета этнической принадлежности было выявлено 6 паттернов, ассоциированных с ЭГ. Наибольший риск заболевания среди мужчин, татар и русских, был отмечен у носителей сочетания генотипа *REN* rs2368564*Т/С и аллеля *СМА1* rs1800875*С (OR = 2,37, $P_{\text{Bonf}} = 0,045$).

Необходимы дальнейшие исследования с использованием независимых выборок, чтобы проверить полученные нами данные о вкладе вариантов генов РААС в развитие ЭГ.

Финансирование / Funding

Исследование выполнено на оборудовании ЦКП «Биомика» и УНУ «КОДИНК» (ИБГ УФИЦ РАН) с использованием коллекции биологических материалов человека ИБГ УНЦ РАН при финансовой поддержке мегагранта Правительства Российской Федерации № 075-15-2021-595 и НИР № АААА-А16-116020350031-4 / The study was performed using equipment of the Biomika Collective Scientific Center (Department of Biochemical Research and Nanobiotechnology of the RSCP Agidel) and UNU KODINK with with financial support of the **megagrant from the Government of Russian Federation No. 075-15-2021-595** and the state contract number АААА-А16-116020350031-4.

Конфликт интересов / Conflict of interest

Авторы заявили об отсутствии конфликта интересов. / The authors declare no conflict of interest.

Список литературы / References

1. Touyz RM, Feldman RD, Harrison DG, Schiffrin EL. A new look at the mosaic theory of hypertension. *Can J Cardiol.* 2020;36(5):591–592. doi:10.1016/j.cjca.2020.03.025
2. Abdel Ghafar MT. An overview of the classical and tissue-derived renin-angiotensin-aldosterone system and its genetic polymorphisms in essential hypertension. *Steroids.* 2020;163:108701. doi:10.1016/j.steroids.2020.108701
3. Rossi GP, Ceolotto G, Caroccia B, Lenzini L. Genetic screening in arterial hypertension. *Nat Rev Endocrinol.* 2017;13(5):289–298. doi:10.1038/nrendo.2016.196
4. Evangelou E, Warren HR, Mosen-Ansorena D, Mifsud B, Pazoki R, Gao H et al. Genetic analysis of over 1 million people identifies 535 new loci associated with blood pressure traits. *Nat Genet.* 2018;50(10):1412–1425. doi:10.1038/s41588-018-0205-x
5. Lip S, Padmanabhan S. Genomics of blood pressure and hypertension: extending the mosaic theory toward stratification. *Can J Cardiol.* 2020;36(5):694–705. doi:10.1016/j.cjca.2020.03.001
6. Lvovs D, Favorova OO, Favorov AV. A polygenic approach to the study of polygenic diseases. *Acta Naturae.* 2012;4(3):59–71.
7. Чазова И. Е., Ощепкова Е. В., Жернакова Ю. В. Диагностика и лечение артериальной гипертензии. *Кардиологический вестник.* 2015(1):3–30. [Chazova IE, Oshepkova EV, Zhernakova Yu V. Diagnostics and treatment of arterial hypertension. *Kardiologicheskyy Vestnik.* 2015(1):3–30. In Russian].
8. Hristova M, Stanilova S, Miteva L. Serum concentration of renin-angiotensin system components in association with ACE I/D polymorphism among hypertensive subjects in response to ACE inhibitor therapy. *Clin Exp Hypertens.* 2019;41(7):662–669. doi:10.1080/10641963.2018.1529782
9. Wu Y, Yang H, Yang B, Yang K, Xiao C. Association of polymorphisms in prolylcarboxypeptidase and chymase genes with essential hypertension in the Chinese Han population. *J Renin Angiotensin Aldosterone Syst.* 2012;14(3):263–270. doi:10.1177/1470320312448949
10. Wu SJ, Hsieh TJ, Kuo MC, Tsai ML, Tsai KL, Chen CH et al. Functional regulation of Alu element of human angiotensin-converting enzyme gene in neuron cells. *Neurobiol Aging.* 2013;34(7):1921.e1–7. doi:10.1016/j.neurobiolaging.2013.01.003
11. Sethupathy P, Borel C, Gagnebin M, Grant GR, Deutsch S, Elton TS et al. Human microRNA-155 on chromosome 21 differentially interacts with its polymorphic target in the AGTR1 3' untranslated region: a mechanism for functional single-nucleotide polymorphisms related to phenotypes. *Am J Hum Genet.* 2007;81(2):405–413. doi:10.1086/519979
12. Excoffier L, Lischer HE. Arlequin suite ver 3.5: a new series of programs to perform population genetics analyses under Linux and Windows. *Mol Ecol Resour.* 2010;10(3):564–567. doi:10.1111/j.1755-0998.2010.02847.x
13. Животовский Л. А. Популяционная биометрия. М.: Наука, 1991. 271 p. [Zhivotovskiy LA. Populyatsionnaya biometriya (Population Biometry), Moscow: Nauka, 1991. P. 271. In Russian].
14. Favorov AV, Andreewski TV, Sudomoina MA, Favorova OO, Parmigiani G, Ochs MF. A Markov chain Monte Carlo technique for identification of combinations of allelic variants underlying complex diseases in humans. *Genetics.* 2005;171(4):2113–2121. doi:10.1534/genetics.105.048090
15. Акопян А. А., Кириллова К. И., Стражеско И. Д., Самоходская Л. М., Орлова Я. А. Связь полиморфизма генов AGT, ACE, NOS3, TNF, MMP9, CYBA с субклиническими изменениями артериальной стенки. *Кардиология.* 2021;61(3):57–65. doi:10.18087/cardio.2021.3.n1212 [Akopyan AA, Kirillova KI, Strazhesko ID, Samokhodskaya LM, Orlova Ya A. Association of AGT, ACE, NOS3, TNF, MMP9, CYBA polymorphism with subclinical arterial wall changes. *Kardiologiya = Cardiology.* 2021;61(3):57–65. doi:10.18087/cardio.2021.3.n1212. In Russian].
16. Teranishi J, Yamamoto R, Nagasawa Y, Shoji T, Iwatani H, Okada N et al. ACE insertion/deletion polymorphism (rs1799752) modifies the renoprotective effect of renin-angiotensin system blockade in patients with IgA nephropathy. *J Renin Angiotensin Aldosterone Syst.* 2015;16(3):633–641. doi:10.1177/1470320313515036
17. Liu D-X, Zhang Y-Q, Hu B, Zhang J, Zhao Q. Association of AT1R polymorphism with hypertension risk: an update meta-analysis based on 28,952 subjects. *J Renin Angiotensin Aldosterone Syst.* 2015;16(4):898–909. doi:10.1177/1470320315584096
18. Saab YB, Gard PR, Overall ADJ. The association of hypertension with renin-angiotensin system gene polymorphisms in the Lebanese population. *J Renin Angiotensin Aldosterone Syst.* 2011;12(4):588–594. doi:10.1177/1470320311408465
19. Mehri S, Mahjoub S, Hammami S, Zaroui A, Frih A, Betbout F et al. Renin-angiotensin system polymorphisms in relation to hypertension status and obesity in a Tunisian population. *Mol Biol Rep.* 2012;39(4):4059–4065. doi:10.1007/s11033-011-1187-2
20. Yako YY, Balti EV, Matsha TE, Dzudie A, Kruger D, Sobngwi E et al. Genetic factors contributing to hypertension in African-based populations: a systematic review and meta-analysis. *J Clin Hypertens (Greenwich).* 2018;20(3):485–495. doi:10.1111/jch.13225
21. Haas U, Sczakiel G, Laufer S. MicroRNA-mediated regulation of gene expression is affected by disease-associated SNPs within the 3'-UTR via altered RNA structure. *RNA Biology.* 2012;9(6):924–937. doi:10.4161/rna.20497
22. Wei CC, Hase N, Inoue Y, Bradley EW, Yahiro E, Li M et al. Mast cell chymase limits the cardiac efficacy of Ang I-converting enzyme inhibitor therapy in rodents. *J Clin Invest.* 2010;120(4):1229–1239. doi:10.1172/jci39345
23. Dungen HD, Kober L, Nodari S, Schou M, Otto C, Becka M et al. Safety and tolerability of the chymase inhibitor fulacimstat in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction—results of the CHIARA MIA 1 trial. *Clin Pharmacol Drug Dev.* 2019;8(7):942–951. doi:10.1002/cpdd.633
24. Kanefendt F, Thuß U, Becka M, Boxnick S, Berse M, Schultz A et al. Pharmacokinetics, safety, and tolerability of the

novel chymase inhibitor BAY 1142524 in healthy male volunteers. *Clin Pharmacol Drug Dev.* 2019;8(4):467–479. doi:10.1002/cpdd.579

25. Amir RE, Amir O, Paz H, Sagiv M, Mor R, Sagiv M et al. Genotype-phenotype associations between chymase and angiotensin-converting enzyme gene polymorphisms in chronic systolic heart failure patients. *Genet Med.* 2008;10(8):593–598. doi:10.1097/GIM.0b013e3181804b9c

26. Orłowska-Baranowska E, Gora J, Baranowski R, Stokłosa P, Gadomska L, Pedzich-Placha E et al. Common genetic polymorphisms and haplotypes of chymase gene affect left ventricular hypertrophy in male patients with symptomatic aortic stenosis. *Eur Heart J.* 2013;34(suppl.1). doi:10.1093/eurheartj/ehs309.2604

27. Fukuda M, Ohkubo T, Katsuya T, Hozawa A, Asai T, Matsubara M et al. Association of a mast cell chymase gene variant with HDL cholesterol, but not with blood pressure in the Ohasama study. *Hypertens Res.* 2002;25(2):179–184. doi:10.1291/hypres.25.179

28. Frossard PM, Malloy MJ, Lestringant GG, Kane JP. Haplotypes of the human renin gene associated with essential hypertension and stroke. *J Hum Hypertens.* 2001;15(1):49–55. doi:10.1038/sj.jhh.1001107

29. Ahmad U, Saleheen D, Bokhari A, Frossard PM. Strong association of a renin intronic dimorphism with essential hypertension. *Hypertens Res.* 2005;28(4):339–344. doi:10.1291/hypres.28.339

30. Parchwani DN, Patel DD, Rawtani J, Dikshit N. Association of Mbo I-RFLP at the renin locus (rs2368564) with essential hypertension. *Indian J Clin Biochem.* 2016;31(4):431–438. doi:10.1007/s12291-015-0546-5

31. Valdez-Velazquez LL, Mendoza-Carrera F, Perez-Parra SA, Rodarte-Hurtado K, Sandoval-Ramirez L, Montoya-Fuentes H et al. Renin gene haplotype diversity and linkage disequilibrium in two Mexican and one German population samples. *J Renin Angiotensin Aldosterone Syst.* 2011;12(3):231–237. doi:10.1177/1470320310388440

32. Fu Y, Katsuya T, Asai T, Fukuda M, Inamoto N, Iwashima Y et al. Lack of correlation between Mbo I restriction fragment length polymorphism of renin gene and essential hypertension in Japanese. *Hypertens Res.* 2001;24(3):295–298. doi:10.1291/hypres.24.295

33. Mohana Vamsi U, Swapna N, Usha G, Vishnupriya S, Padma T. Contribution of REN gene MBbo I polymorphism in conferring risk for essential hypertension: a case control study from South India. *J Renin Angiotensin Aldosterone Syst.* 2013;14(3):242–247. doi:10.1177/1470320312459981

34. Afruza R, Islam LN, Banerjee S, Hassan MM, Suzuki F, Nabi AN. Renin gene polymorphisms in Bangladeshi hypertensive population. *J Genomics.* 2014;2:45–53. doi:10.7150/jgen.5193

35. Павлова О. С., Огурцова С. Э., Горбат Т. В., Ливенцева М. М., Афонин В. Ю., Малюгин В. И. и др. Полигенные ассоциации полиморфизма генов ренин-ангиотензин-альдостероновой системы при эссенциальной артериальной гипертензии. *Артериальная гипертензия.* 2016;22(3):253–262. doi:10.18705/1607-419X-2016-22-3-253-262 [Pavlova OS, Ogurtsova SE, Gorbat TV, Liventseva MM, Afonin VYu, Malugin VI et al. Polygenic association of the renin-angiotensinaldosterone system polymorphisms in essential arterial hypertension. *Arterial'naya Gipertenziya = Arterial Hypertension.* 2016;22(3):253–262. doi:10.18705/1607-419X-2016-22-3-253-262. In Russian].

36. Lynch AI, Tang W, Shi G, Devereux RB, Eckfeldt JH, Arnett DK. Epistatic effects of ACE I/D and AGT gene variants on left ventricular mass in hypertensive patients: the HyperGEN study. *J Hum Hypertens.* 2012;26(2):133–140. doi:10.1038/jhh.2010.131

37. Park S, Lu KT, Liu X, Chatterjee TK, Rudich SM, Weintraub NL et al. Allele-specific expression of angiotensinogen in human subcutaneous adipose tissue. *Hypertension.* 2013;62(1):41–47. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.113.01330

Информация об авторах

Тимашева Янина Римовна — кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник Лаборатории физиологической генетики Института биохимии и генетики, обособленного структурного подразделения ФГБНУ «Уфимский федеральный исследовательский центр» РАН; доцент кафедры медицинской генетики и фундаментальной медицины ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет» Минздрава России; ORCID: 0000–0002–9918–6962;

Герасимова Кристина Александровна — магистр ФГБОУ ВО «Башкирский государственный университет»; ORCID: 0000–0002–4962–7344;

Туктарова Ильдияр Авхатовна — старший научный сотрудник Лаборатории физиологической генетики Института биохимии и генетики, обособленного структурного подразделения ФГБНУ «Уфимский федеральный исследовательский центр» РАН; ORCID: 0000–0001–6928–648X;

Эрдман Вера Викторовна — старший научный сотрудник Лаборатории физиологической генетики Института биохимии и генетики, обособленного структурного подразделения ФГБНУ «Уфимский федеральный исследовательский центр» РАН; ORCID: 0000–0002–1219–3458;

Насибуллин Тимур Русланович — старший научный сотрудник Лаборатории физиологической генетики Института биохимии и генетики, обособленного структурного подразделения ФГБНУ «Уфимский федеральный исследовательский центр» РАН; ORCID: 0000–0001–8823–8678.

Author information

Yanina R. Timasheva, MD, PhD, Senior Scientist, Laboratory of Physiological Genetics, Institute of Biochemistry and Genetics — Subdivision of the Ufa Federal Research Centre of Russian Academy of Sciences; Associate Professor, Department of Medical Genetics and Fundamental Medicine, Bashkir State Medical University; ORCID: 0000–0002–9918–6962;

Kristina A. Gerasimova, Master's Student, Bashkir State University; ORCID: 0000–0002–4962–7344;

Ildiyar A. Tuktarova, MD, PhD, Senior Scientist, Laboratory of Physiological Genetics, Institute of Biochemistry and Genetics — Subdivision of the Ufa Federal Research Centre of Russian Academy of Sciences; ORCID: 0000–0001–6928–648X;

Vera V. Erdman, MD, PhD, Senior Scientist, Laboratory of Physiological Genetics, Institute of Biochemistry and Genetics — Subdivision of the Ufa Federal Research Centre of Russian Academy of Sciences; ORCID: 0000–0002–1219–3458;

Timur R. Nasibullin, MD, PhD, Senior Scientist, Laboratory of Physiological Genetics, Institute of Biochemistry and Genetics — Subdivision of the Ufa Federal Research Centre of Russian Academy of Sciences; ORCID: 0000–0001–8823–8678.