



DOI: 10.18413/2658-6533-2024-10-1-0-3

УДК 618.3-06

Пол-специфические особенности межлокусных взаимодействий, определяющих подверженность к гипертонической болезни

Т.А. Иванова 

Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Белгородский государственный национальный исследовательский университет», ул. Победы, д. 85, г. Белгород, 308015, Российская Федерация
Автор для переписки: Т.А. Иванова (ivanova_ta@bsu.edu.ru)

Резюме

Актуальность: Гипертоническая болезнь (ГБ) относится к группе широко распространенных заболеваний как у мужчин, так и у женщин, но при этом заболевание чаще регистрируется ($\approx 20\%$) у мужчин, чем у женщин. Генетические факторы, определяющие гендерные особенности распространенности ГБ в значительной степени не известны. **Цель исследования:** Установить пол-специфические особенности межгенных взаимодействий GWAS-значимых локусов, определяющих подверженность к ГБ. **Материалы и методы:** Выборка мужчин включала 564 больных ГБ и 257 контроля (общий объем выборки $n=821$), женщин – 375 больных ГБ и 209 контроля (общий объем выборки $n=584$). Выполнено генотипирование 10 полиморфизмов, показавших связи с ГБ (артериальным давлением (АД)) в ранее проведенных полногеномных исследованиях (GWAS). Межгенные взаимодействия, определяющие подверженность к ГБ у мужчин и женщин, оценивались методом MB-MDR. **Результаты:** У мужчин подверженность к ГБ определяется межлокусным взаимодействием $rs932764-PLCE1 \times rs7302981-CERS5 \times rs1799945-HFE \times rs8068318-TBX2$ (Wald st. = 32,12 $p_{perm}=0,001$) с наиболее выраженным эффектом двухлокусного взаимодействия $rs1799945-HFE \times rs8068318-TBX2$ (определяет 0,76% энтропии). Среди женщин наиболее значимой по отношению к ГБ является четырехлокусная модель, включающая полиморфные локусы $rs932764-PLCE1 \times rs8068318-TBX2 \times rs1173771-AC026703.1 \times rs167479-RGL3$ (Wald st. = 33,53 $p_{perm}<0,001$) с максимальным вкладом в энтропию заболевания (2,26%) парного взаимодействия $rs8068318-TBX2 \times rs167479-RGL3$. Полиморфизмы $rs932764-PLCE1$ и $rs8068318-TBX2$ являются ГБ значимыми как у мужчин, так и у женщин. **Заключение:** Межгенные взаимодействия GWAS значимых для ГБ локусов являются пол-специфическими.

Ключевые слова: гипертоническая болезнь; мужчины; женщины; полиморфизм; ассоциации; межгенные взаимодействия; GWAS

Для цитирования: Иванова ТА. Пол-специфические особенности межлокусных взаимодействий, определяющих подверженность к гипертонической болезни. Научные результаты биомедицинских исследований. 2024;10(1):53-68. DOI: 10.18413/2658-6533-2024-10-1-0-3

Sex-specific features of interlocus interactions determining susceptibility to hypertension

Tatyana A. Ivanova 

Belgorod State National Research University,
85 Pobedy St., Belgorod, 308015, Russia

Corresponding author: Tatyana A. Ivanova (ivanova_ta@bsu.edu.ru)

Abstract

Background: Hypertension (HT) belongs to a group of widespread diseases in both men and women, but at the same time the disease is more often registered ($\approx 20\%$) in men than in women. Genetic factors determining the sex characteristics of the prevalence of HT are largely unknown. **The aim of the study:** To establish sex-specific features of intergenic interactions of GWAS-significant loci determining susceptibility to HT. **Materials and methods:** The sample of men included 564 patients with HT and 257 controls (total sample size $n=821$), women – 375 patients with HT and 209 controls (total sample size $n=584$). Genotyping of 10 polymorphisms that showed associations with HT (blood pressure (BP)) in previously conducted genome-wide studies (GWAS) was performed. The intergenic interactions determining the susceptibility to HT in men and women were evaluated by the MB-MDR method. **Results:** In men, susceptibility to HT is determined by the interlocus interaction $rs932764-PLCE1 \times rs7302981-CERS5 \times rs1799945-HFE \times rs8068318-TBX2$ (Wald St. = 32.12 $p_{perm} = 0.001$) with the most pronounced effect of two-locus interaction $rs1799945-HFE \times rs8068318-TBX2$ (determines 0.76% of entropy). Among women, the most significant in relation to HT is the four-locus model, which includes polymorphic loci $rs932764-PLCE1 \times rs8068318-TBX2 \times rs1173771-AC026703.1 \times rs167479-RGL3$ (Wald St. = 33.53 $p_{perm} < 0.001$) with the maximum contribution to the entropy of the disease (2.26%) of the pair interaction $rs8068318-TBX2 \times rs167479-RGL3$. Polymorphisms $rs932764-PLCE1$ and $rs8068318-TBX2$ are very significant in both men and women. **Conclusion:** The intergenic interactions of HT-significant GWAS loci are sex-specific. **Keywords:** hypertension; men; women; polymorphism; associations; intergenic interactions; GWAS

For citation: Ivanova TA. Sex-specific features of interlocus interactions determining susceptibility to hypertension. Research Results in Biomedicine. 2024;10(1):53-68. Russian. DOI: 10.18413/2658-6533-2024-10-1-0-3

Введение. Гипертоническая болезнь (ГБ) относится к группе наиболее часто встречающихся заболеваний человека, характерным признаком которого служит повышенное артериальное давление (АД) [1, 2]. По данным статистических отчетов в мире за последние десятилетия (с 1990 по 2015 гг) количество индивидуумов с систолическим АД (САД) 140 мм рт. ст. и выше увеличилось на 18,59% (с 17307 до 20526 на 100 тыс. населения), показатели смертности и потери лет жизни с поправкой на инвалидность (DALYs), связанные с САД 140 мм рт. ст. и выше возросли на 8,58% (с 97,9

до 106,3 на 100 000 человек) и 49,11% (с 95,9 млн до 143,0 млн) соответственно [3]. Увеличение САД на 10 мм рт. ст. приводит к повышению риска развития ишемической болезни сердца на 45% и ишемического/геморрагического инсульта на 63-66% у индивидов в возрасте 55-64 лет [4].

Заболевание чаще регистрируется ($\approx 20\%$) у мужчин, чем у женщин (стандартизированные по возрасту показатели распространенности у мужчин и женщин составляют 24 и 20% соответственно). Наряду с этим, имеются аналогичные данные о бо-

лее высокой распространенности повышенного АД среди мужчин (9,2%) по сравнению с женщинами (7,8%) [5], что может быть связано как с гормональными механизмами [6], так и со средовыми факторами риска [5], обуславливающими особенности генно-средовых взаимодействий [7, 8].

Влияние наследственных факторов на возникновение ГБ изучается достаточно давно и на сегодняшний момент времени ГБ является одним из наиболее хорошо изученных заболеваний с генетических позиций [9-15]. Однако, несмотря на значительный накопленный материал по вопросу наследственных детерминант ГБ, полученный как на основе полногеномных исследований (GWAS) [7, 8, 13-16], так и с использованием «кандидатного» подхода [17-27] около 1/3-2/3 конкретных генетических факторов, связанных с развитием ГБ и ГБ-ассоциированных признаков (САД, диастолическое АД (ДАД), пульсовое АД (ПД) и др.) остаются неизвестными. Показатели наследуемости АД, оцененные на основе известных GWAS – значимых локусов (SNP-wide heritability) составляют 21,3% (САД), 21,2% (ДАД), 19,4% (ПД) и данные полиморфизмы объясняют лишь 5,66% (САД), 5,32 % (ДАД), 2,87% (ПД) дисперсии артериального давления [28]. Вместе с этим, не до конца понятны особенности генетической детерминации ГБ у мужчин и женщин. Весьма интересными представляются репликативные исследования поспецифических особенностей ассоциаций GWAS-значимых локусов с ГБ. Так как выделение именно «значимых» по отношению к ГБ у жителей данной территории определенного пола полиморфных локусов позволит в перспективе рекомендовать именно эти полиморфизмы/гены для использования в практической медицине в качестве эффективных биомаркеров, позволяющих достаточно четко дифференцировать среди населения группу повышенного риска развития ГБ с последующей реализацией именно в этой группе комплекса мероприятий по профилактике заболевания.

Цель исследования. Установить поспецифические особенности межгенных

взаимодействий GWAS-значимых локусов, определяющих подверженность к ГБ.

Материалы и методы исследования. Данное исследование выполнено на выборке больных ГБ (n=939) и контроля (n=466) общей численностью 1405 индивидов. Выборка больных ГБ (САД \geq 140 мм.рт.ст.; ДАД \geq 90 мм.рт.ст.) была сформирована на базе профильных отделений (кардиологии и неврологии) Белгородской областной клинической больницы Св. Иоасафа. Верификация диагноза заболевания была проведена врачами-кардиологами в соответствии с рекомендациями ВНОК. В контрольную группу были включены индивиды без признаков ГБ (САД<140 мм.рт.ст.; ДАД<90 мм.рт.ст.), в результате профилактических осмотров, осуществлявшихся на базе поликлинического отделения областной клинической больницы. В выборке больных и контроля были включены неродственные русские жители Центрального Черноземья РФ. В группу больных не включались (критерии исключения) индивиды с симптоматическими/вторичными гипертензиями, тяжелыми заболеваниями печени и почек, отказавшиеся от участия в исследовании. Из группы контроля исключались индивиды с выраженными метаболическими расстройствами, тяжелыми заболеваниями печени и почек, отказавшиеся от участия в исследовании.

В соответствии с целью исследования вся изучаемая выборка нами была разделена на две подгруппы – мужчины и женщины. Выборка мужчин включала 564 больных ГБ и 257 контроля (общий объём выборки n=821), женщин – 375 больных ГБ и 209 контроля (общий объём выборки n=584).

Для генотипирования молекулярно-генетических маркеров нами использовалось ДНК, полученное из венозной крови (использовался метод фенол – хлороформной экстракции с преципитацией этанолом) При подготовке образцов ДНК к генотипированию была проведена оценка качества нуклеиновых кислот и их нормализация по концентрации. Данные процедуры были выполнены на приборе-спектрофотометре

марки NanoDrop2000с (фирма производитель: Thermo Scientific). В конечном итоге для экспериментального исследования была подготовлена коллекция образцов ДНК в объеме 30-40 мкл при содержании нуклеиновых кислот (ДНК) 10-20 нг в 1 мкл и «входном» параметре 1,7-2,0 (измерение осуществлялось при A260/A280).

Проведено экспериментальное исследование (генотипирование) десяти полиморфизмов десяти генов-кандидатов ГБ (АД), специально отобранных для настоящего исследования (критерием их включения в исследование явилось наличие ассоциации с ГБ (АД) в ранее выполненных полногеномных работах) [29, 30]. Изучены SNP следующих генов-кандидатов ГБ: *AC026703.1*-rs1173771, *HFE*-rs1799945, *BAG6*-rs805303, *PLCE1*-rs932764, *OBFC1*-rs4387287, *ARHGAP42*-rs633185, *CERS5*-rs7302981-, *ATP2B1*-rs2681472, *TBX2*-rs8068318, *RGL3*-rs167479. Генотипирование вышеуказанных полиморфизмов было выполнено на амплификаторе марки CFX96 [31] и наборах реагентов ООО «Тест-Ген» (г. Ульяновск) по методике, описанной нами ранее [32].

Для решения задачи, связанной с выявлением межгенных взаимодействий, определяющих подверженность к ГБ у мужчин и женщин, нами использовался метод MB-MDR [33]. Вычисления выполнены в программном ресурсе MB-MDR (среда R для Windows 7). Валидация полученных результатов моделирования проведена пермутационными процедурами (проводилось 1000 пермутаций). При оценке статистической значимости результатов анализа ассоциаций в этом разделе диссертационного исследования нами использовалась поправка Бонферрони равная $p=2$ в соответствии с количеством рассматриваемых пар сравнения: мужчины (больные-контроль) и женщины (больные-контроль). Исходя из этого за статистически значимый уровень в этом разделе работы нами бы принят $p_{perm} \leq 0,025$. В конечном итоге нами были отобраны по одной наилучшей модели межгенных взаимодействий (с максимальными значениями показателя Вальда –

Wald st.), определяющих подверженность к ГБ у мужчин и женщин, которые далее мы визуализировали (в виде дендрограммы и графа) методом MDR в одноименном программном продукте, что позволило оценить конкретный процентный вклад как отдельных локусов, так и парных межгенных взаимодействий в энтропию признака (ГБ).

Результаты и их обсуждение. Анализ распределения генотипов в изучаемых группах мужчин и женщин (больные и контроль) не выявил отклонений от ожидаемого распределения при выполнении закона Харди-Вайнберга с учетом принятого за статистически значимый уровень $p_{HWE} \leq 0,025$ (Табл. 1, Табл. 2).

Установлено, наилучшей моделью, определяющей подверженность к ГБ у мужчин, является четырехлокусная модель с показателем Wald st. = 32,12 ($p_{perm}=0,001$). Данная модель включает локусы *rs932764-PLCE1* × *rs7302981-CERS5* × *rs1799945-HFE* × *rs8068318-TBX2*. Все четыре комбинации генотипов в рамках этой модели имеет протективное значение для развития ГБ у мужчин: *rs932764-GG-PLCE1* × *rs7302981-GG-CERS5* × *rs1799945-CC-HFE* × *rs8068318-TC-TBX2* ($\beta = -1,75$ $p=0,047$), *rs932764-AG-PLCE1* × *rs7302981-AA-CERS5* × *rs1799945-CC-HFE* × *rs8068318-CC-TBX2* ($\beta = -0,69$ $p=0,032$), *rs932764-GG-PLCE1* × *rs7302981-AA-CERS5* × *rs1799945-CC-HFE* × *rs8068318-CC-TBX2* ($\beta = -1,69$ $p=0,001$), *rs932764-GG-PLCE1* × *rs7302981-GA-CERS5* × *rs1799945-CG-HFE* × *rs8068318-CC-TBX2* ($\beta = -2,13$ $p=0,002$).

Среди женщин наиболее выраженный фенотипический эффект по отношению к ГБ проявляет четырехлокусная модель, включающая полиморфные локусы *rs932764-PLCE1* × *rs8068318-TBX2* × *rs1173771-AC026703.1* × *rs167479-RGL3* (Wald st. = 33,53 $p_{perm} < 0,001$). В рамках данной модели выявлены три комбинации генотипов, связанных с развитием ГБ у женщин протективной направленности: *rs932764-AG-PLCE1* × *rs8068318-TC-TBX2* × *rs1173771-GA-AC026703.1* × *rs167479-TG-RGL3* ($\beta = -$

Таблица 1

Материалы о распределении генотипов, минорных аллелей GWAS-значимых SNP и их соответствии HWE у мужчин больных ГБ и контроля

Table 1

Materials on the distribution of genotypes, minor alleles of GWAS-significant SNPs and their correspondence to HWE in male patients with HD and controls

Ген (SNP, частый/редкий аллели)	Частота редкого (minor) аллеля	Количество генотипов ¹	H _o	H _e	p _{HWE}
Группа больных ГБ (n=564)					
<i>AC026703.1</i> (rs1173771,G/A)	41,12%	88/259/182	0,490	0,484	0,858
<i>HFE</i> (rs1799945,C/G)	20,86%	32/165/352	0,301	0,330	0,039
<i>BAG6</i> (rs805303,G/A)	33,30%	66/229/247	0,423	0,444	0,248
<i>PLCE1</i> (rs932764,A/G)	50,94%	130/280/120	0,528	0,500	0,224
<i>OBFC1</i> (rs4387287,C/A)	16,80%	19/135/361	0,262	0,280	0,157
<i>ARHGAP42</i> (rs633185,C/G)	26,91%	44/208/298	0,378	0,393	0,386
<i>CERS5</i> (rs7302981,G/A)	38,02%	72/256/198	0,487	0,471	0,517
<i>ATP2B1</i> (rs2681472,A/G)	13,98%	15/119/399	0,223	0,241	0,104
<i>TBX2</i> (rs8068318,T/C)	27,11%	45/193/284	0,370	0,395	0,150
<i>RGL3</i> (rs167479,T/G)	49,63%	132/270/136	0,502	0,500	1,000
Группа контроля (n=257)					
<i>AC026703.1</i> (rs1173771,G/A)	43,47%	45/123/77	0,502	0,492	0,796
<i>HFE</i> (rs1799945,C/G)	18,53%	11/71/169	0,283	0,302	0,300
<i>BAG6</i> (rs805303,G/A)	34,41%	36/98/113	0,397	0,451	0,066
<i>PLCE1</i> (rs932764,A/G)	45,71%	56/112/77	0,457	0,496	0,246
<i>OBFC1</i> (rs4387287,C/A)	18,64%	6/76/154	0,322	0,303	0,518
<i>ARHGAP42</i> (rs633185,C/G)	26,80%	20/94/136	0,376	0,392	0,520
<i>CERS5</i> (rs7302981,G/A)	39,83%	39/114/88	0,473	0,479	0,893
<i>ATP2B1</i> (rs2681472,A/G)	12,65%	5/52/188	0,212	0,221	0,559
<i>TBX2</i> (rs8068318,T/C)	24,58%	19/80/141	0,333	0,371	0,119
<i>RGL3</i> (rs167479,T/G)	50,20%	65/116/64	0,474	0,500	0,443

Примечание: HWE – распределение Харди-Вайнберга; 1 – гомозиготы по минорному аллелю/гетерозиготы/гомозиготы по частому аллелю; H_o и H_e – показатели наблюдаемой и ожидаемой гетерозиготности.

Note: HWE – Hardy-Weinberg distribution; 1 – homozygotes for a minor allele / heterozygotes / homozygotes for a frequent allele; H_o and H_e – indicators of observed and expected heterozygosity.

Таблица 2

Материалы о распределении генотипов, минорных аллелей GWAS-значимых SNP и их соответствии HWE у женщин больных ГБ и контроля

Table 2

Materials on the distribution of genotypes, minor alleles of GWAS-significant SNPs and their correspondence to HWE in women with hypertension and controls

Ген (SNP, частый/редкий аллели)	Частота редкого (minor) аллеля	Количество генотипов ¹	H _o	H _e	p _{HWE}
Группа больных ГБ (n=375)					
<i>AC026703.1</i> (rs1173771,G/A)	44,64%	67/174/104	0,504	0,494	0,745
<i>HFE</i> (rs1799945,C/G)	17,08%	10/105/251	0,287	0,283	1,000
<i>BAG6</i> (rs805303,G/A)	34,65%	48/150/157	0,423	0,453	0,200
<i>PLCE1</i> (rs932764,A/G)	48,39%	86/158/97	0,463	0,500	0,193
<i>OBFC1</i> (rs4387287,C/A)	22,69%	20/107/197	0,330	0,351	0,418
<i>ARHGAP42</i> (rs633185,C/G)	27,16%	33/135/202	0,365	0,396	0,148
<i>CERS5</i> (rs7302981,G/A)	42,48%	64/160/115	0,472	0,489	0,578
<i>ATP2B1</i> (rs2681472,A/G)	14,96%	5/95/251	0,271	0,254	0,296
<i>TBX2</i> (rs8068318,T/C)	26,44%	26/123/182	0,372	0,389	0,399
<i>RGL3</i> (rs167479,T/G)	51,01%	86/183/79	0,526	0,500	0,391
Группа контроля (n=209)					
<i>AC026703.1</i> (rs1173771,G/A)	46,97%	40/106/52	0,535	0,498	0,321
<i>HFE</i> (rs1799945,C/G)	22,46%	9/75/123	0,362	0,348	0,691
<i>BAG6</i> (rs805303,G/A)	34,88%	24/95/86	0,463	0,454	0,878
<i>PLCE1</i> (rs932764,A/G)	49,75%	48/106/49	0,522	0,500	0,576
<i>OBFC1</i> (rs4387287,C/A)	23,24%	12/62/111	0,335	0,357	0,411
<i>ARHGAP42</i> (rs633185,C/G)	26,33%	14/81/112	0,391	0,388	1,000
<i>CERS5</i> (rs7302981,G/A)	38,01%	30/89/77	0,454	0,471	0,649
<i>ATP2B1</i> (rs2681472,A/G)	15,50%	5/52/143	0,260	0,262	1,000
<i>TBX2</i> (rs8068318,T/C)	25,38%	13/75/111	0,377	0,379	1,000
<i>RGL3</i> (rs167479,T/G)	47,52%	48/96/58	0,475	0,499	0,485

Примечание: HWE – распределение Харди-Вайнберга; 1 – гомозиготы по минорному аллелю/гетерозиготы/гомозиготы по частому аллелю; H_o и H_e – показатели наблюдаемой и ожидаемой гетерозиготности.

Note: HWE – Hardy-Weinberg distribution; 1 – homozygotes for a minor allele / heterozygotes / homozygotes for a frequent allele; H_o and H_e – indicators of observed and expected heterozygosity

1,10 $p=0,008$), rs932764-AA-*PLCE1* × rs8068318-CC-*TBX2* × rs1173771-GG-*AC026703.1* × rs167479-GG-*RGL3* ($\beta = -2,10$ $p=0,050$), rs932764-AG-*PLCE1* × rs8068318-CC-*TBX2* × rs1173771-GA-*AC026703.1* × rs167479-GG-*RGL3* ($\beta = -0,77$ $p=0,050$).

На рисунках 1 и 2 представлены графические данные по вышеуказанным моделям межлокусных взаимодействий. Наиболее существенный вклад в подверженность к ГБ у мужчин, как свидетельствуют материалы рисунка 1, вносит двухлокусное синергетическое взаимодействие rs1799945-*HFE* × rs8068318-*TBX2*, которое определяет 0,76% энтропии признака. Полученные в работе дендрограмма и граф (рисунок 2) наиболее значимого четырехлокусного взаимодействия rs932764-*PLCE1* × rs8068318-*TBX2* × rs1173771-*AC026703.1* × rs167479-*RGL3* (Wald st. = 33,53), ассоциированного с ГБ, указывают на то, что вклад парного синергетического взаимодействия полиморфных локусов rs8068318 *TBX2* × rs167479 *RGL3* в энтропию заболевания у женщин является наиболее максимальным и равен 2,26%.

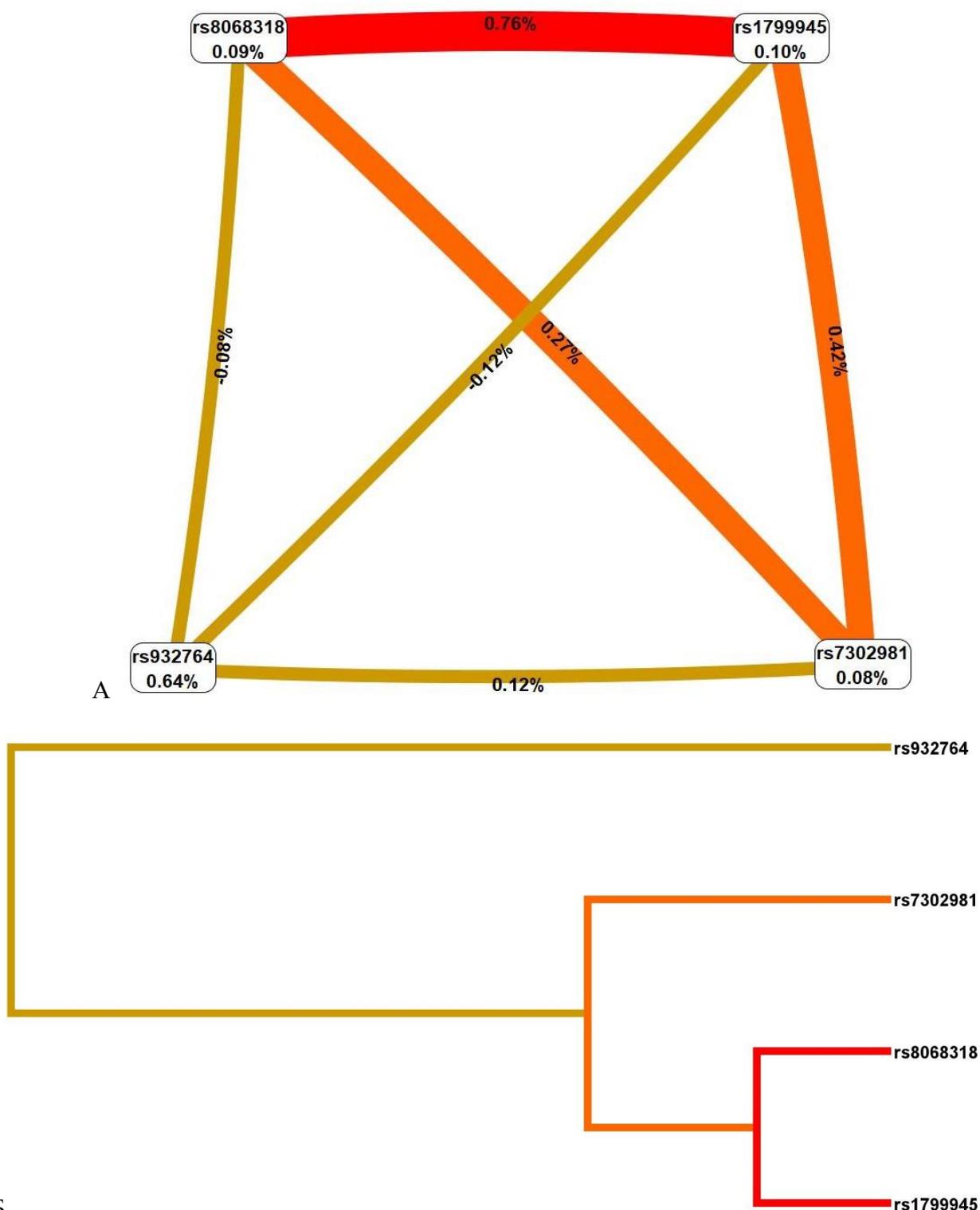
Таким образом можно отметить, что два локуса – rs932764-*PLCE1* и rs8068318-*TBX2* – определяют подверженность к ГБ в составе четырехлокусных моделей межгенных взаимодействий как у мужчин, так и у женщин. Остальные два локуса, входящие в состав этих моделей межлокусных взаимодействий, у мужчин и женщин различаются. У мужчин «специфическими» локусами являются rs7302981-*CERS5* и rs1799945-*HFE*, у женщин – rs1173771-*AC026703.1* и rs167479-*RGL3*. При этом наибольший эффект в подверженность к заболеванию у мужчин вносит двухлокусное взаимодействие rs1799945-*HFE* × rs8068318-*TBX2* (0,76% энтропии признака), а у женщин – rs8068318 *TBX2* × rs167479 *RGL3* (2,26% энтропии признака).

Следует отметить, что наши данные о значимой роли межгенных взаимодействий rs1799945-*HFE* в формировании подверженности к ГБ у мужчин согласуются с

многочисленными материалами ранее проведенных полногеномных исследований [8-11, 34, 35, 36]. Для данного локуса были проведены и репликативные исследования [36]. В работе, проведенной в финской когорте, состоящей из 50-летних мужчин и женщин (выборка включала 399 случаев ГБ и 751 индивидов контрольной группы из когорты исследования сердечно-сосудистого риска среди взрослого населения TAMRISK) было установлено что индивиды, содержащие в генотипе G-аллель rs1799945 имели 1,4-кратный риск развития артериальной гипертензии в возрасте 50 лет по сравнению с носителями генотипа CC [37]. У пациентов с ожирением (индекс массы тела > 30 кг/м²) риск развития артериальной гипертензии был еще выше (OR=4,15) [37]. Имеются данные о связи rs1799945 с развитием не только ГБ, но и ишемической болезни сердца: носители аллеля G имеют на 6% более высокий риск возникновения данной сердечно-сосудистой патологии [38]. Интересно отметить, что GWAS (репликативные) данные получены для популяций разного этнического состава, что может указывать на «универсальность» полиморфизма rs1799945 гена *HFE* как биомаркера ГБ/повышенного АД в разных популяциях.

Вместе с этим, в широкомасштабной исследовании, проведенном Gill D. et al., обнаружена, с одной стороны, связь rs1799945 гена *HFE* наряду с еще двумя полиморфизмами (rs1800562 *HFE* и rs855791 *TMPRSS6*) с показателями, характеризующими уровень сывороточного железа (насыщение сыворотки железом, ферритином и трансферрином, уровень трансферрина), с другой стороны, с помощью метода менделевской рандомизации, продемонстрирован «причинный» эффект этих полиморфизмов на развитие анемии и гиперхолестеринемии, что может иметь значение в патогенезе ГБ [39].

В ранее проведенных исследованиях продемонстрировано достаточно большое число ассоциаций полиморфизма rs1173771 (G/A) гена *AC026703.1* (как самостоятельно,



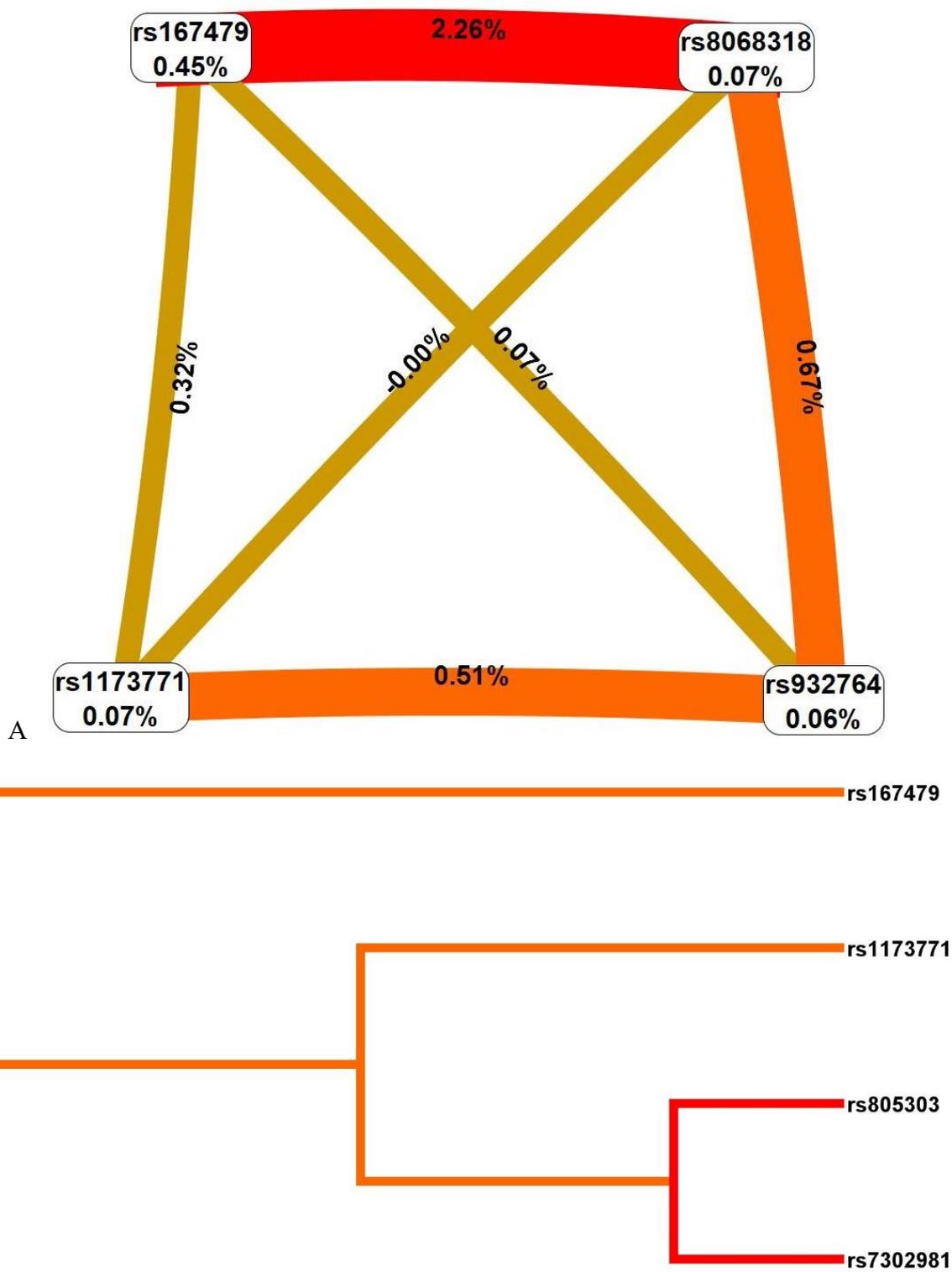
Б

Примечание: граф характеризует силу (% энтропии) и направленность связи полиморфных локусов с ГБ. Красный и оранжевый цвет линии указывают на выраженный и умеренный синергизм, коричневый – независимый эффект.

Рис. 1. Наиболее значимое четырехлокусное SNP×SNP взаимодействие, ассоциированное с ГБ у мужчин: граф (А), дендрограмма (Б)

Note: the graph characterizes the strength (% of entropy) and the direction of the association of polymorphic loci with HD. The red and orange color of the line indicate a pronounced and moderate synergism, brown - an independent effect.

Fig. 1. The most significant four-locus SNP×SNP interaction associated with HD in men: graph (A), dendrogram (B)



Примечание: граф характеризует силу (% энтропии) и направленность связи полиморфных локусов с АГ. Красный и оранжевый цвет линии указывают на выраженный.

Рис. 2. Наиболее значимое четырехлокусное SNP×SNP взаимодействие, ассоциированное с ГБ у женщин: граф (А), дендрограмма (Б)

Note: the graph characterizes the strength (% of entropy) and the direction of the association of polymorphic loci with AH. The red and orange color of the line indicate pronounced.

Fig. 2. The most significant four-locus SNP×SNP interaction associated with HD in women: graph (A), dendrogram (B)

так и при взаимодействии с курением), подтвержденных на полно-геномном уровне, с показателями САД, ДАД, среднего и пульсового АД, риском развития ГБ [8, 9, 12, 35, 36, 40, 41]. Следует отметить, что, согласно нашим результатам, данный полиморфизм в составе межгенных взаимодействий определяет подверженность к ГБ у женщин. Имеются GWAS материалы о связи а rs1173771 (G/A) гена *AC026703.1* с такими АД-ассоциированными фенотипами как антропометрические показатели (рост, окружность бедер) [42, 43].

Важно подчеркнуть, что ряд полиморфизмов, находящихся в неравновесии по сцеплению с rs1173771 (G/A) гена *AC026703.1*, так же ассоциированы с уровнем артериального давления: rs1173766 [12, 40, 44, 45], rs1177764 [46], rs1177765 [12, 47], rs10059884 [7, 46], rs12656497 [16, 34, 45].

В работе Абрамовой М.Ю., посвященной изучению генетических детерминант преэклампсии по той же панели локусов как и в нашей работе (10 GWAS значимых для ГБ полиморфизмов) была показана важная роль межгенных взаимодействий преимущественно полиморфных локусов rs7302981 *CERS5* и rs932764 *PLCE1* в формировании преэклампсии у женщин Центрального Черноземья РФ (входят в состав более 50% из 10 наиболее значимых моделей межгенных взаимодействий, ассоциированных с преэклампсией) [29, 30]. В нашей работе так же показана существенная роль межгенных взаимодействий этих полиморфизмов как при формировании ГБ у женщин (rs932764 *PLCE1*), так и у мужчин (rs932764 *PLCE1*, rs7302981 *CERS5*).

В литературе имеются убедительные данные о более высокой распространенности повышенного АД среди мужчин (9,2%) по сравнению с женщинами (7,8%) [5]. Показатель потери лет жизни с поправкой на инвалидность (Disability-Adjusted Life-Years) (DALYs), связанные с САД \geq 140 мм.рт.ст. у мужчин (82,915 млн) существенно превышает (в 1,38 раза) аналогичный показатель у женщин (60,122 млн.) [3]. Еще более выраженные различия (в 1,44

раза) между мужчинами (125,124 млн.) и женщинами (86,692 млн.) наблюдаются по показателю DALYs, связанному с САД \geq 110-115 мм.рт.ст. [3].

Опубликованные материалы о причинах, лежащих в основе пол-специфических особенностей распространенности ГБ весьма многочисленны. Показано преобладание среди мужчин в сравнении с женщинами таких факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний как диета с высоким содержанием натрия и низким содержанием фруктов, курение, употребление алкоголя и наркотиков, высокий уровень глюкозы в плазме крови натощак [5]. Таким образом, более выраженная экспозиция средовых факторов риска у мужчин, чем у женщин может оказывать существенное модифицирующее влияние на реализацию наследственной предрасположенности к заболеванию. Значимая роль генно-средовых взаимодействий (SNP с курением, приемом алкоголя) в характере ассоциаций полиморфизма генов-кандидатов с ГБ (rs633185 *ARHGAP42*, rs1799945 *HFE*, rs1173771 *AC026703.1* и др.) была показана в ранее проведенных полно-геномных исследованиях [7, 8, 28]. Наряду с этим важную роль в подверженности к ГБ играют половые гормоны (считается, что эстрогены оказывают протективное влияние на развитие заболевания), которые также могут являться значимыми «модификаторами» в фенотипическом проявлении генов-кандидатов ГБ [6].

Заключение: Межгенные взаимодействия GWAS значимых для ГБ локусов являются пол-специфическими: у мужчин подверженность к ГБ определяется межлокусным взаимодействием rs932764-*PLCE1*, rs7302981-*CERS5*, rs1799945-*HFE*, rs8068318-*TBX2* с наиболее выраженным эффектом двухлокусного взаимодействия rs1799945-*HFE* \times rs8068318-*TBX2* (0,76% энтропии), а среди женщин – межгенным взаимодействием rs932764-*PLCE1*, rs8068318-*TBX2*, rs1173771-*AC026703.1*, rs167479-*RGL3* с максимальным вкладом в

энтропию заболевания (2,26%) парного взаимодействия rs8068318 *TBX2* × rs167479 *RGL3*.

Информация о финансировании

Финансирование данной работы не проводилось.

Financial support

No financial support has been provided for this work.

Конфликт интересов

Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests

The author has no conflict of interest to declare.

Литература

1. Williams B, Mancia G, Spiering W, et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. *European Heart Journal*. 2018;39(33):3021-3104. DOI: <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehy339>
2. Кобалава ЖД, Конради АО, Недогада СВ, и др. Артериальная гипертензия у взрослых. Клинические рекомендации 2020. Российский кардиологический журнал. 2020;25(3):3786. DOI: <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2020-3-3786>
3. Forouzanfar MH, Liu P, Roth GA, et al. Global Burden of Hypertension and Systolic Blood Pressure of at Least 110 to 115 mm Hg, 1990-2015. *Journal of the American Medical Association*. 2017;317(2):165-182. DOI: <https://doi.org/10.1001/jama.2016.19043>
4. Singh GM, Danaei G, Farzadfar F, et al. The age-specific quantitative effects of metabolic risk factors on cardiovascular diseases and diabetes: a pooled analysis. *PLoS ONE*. 2013;8(7):e65174. DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0065174>
5. GBD 2015 Risk Factors Collaborators. Global, regional, and national comparative risk assessment of 79 behavioural, environmental and occupational, and metabolic risks or clusters of risks, 1990–2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015. *The Lancet*. 2016;388(10053):1659-1724. DOI: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(16\)31679-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(16)31679-8).
6. Manosroi W, Williams GH. Genetics of Human Primary Hypertension: Focus on Hormonal Mechanisms. *Endocrine Reviews*. 2019;40(3):825-856. DOI: <https://doi.org/10.1210/er.2018-00071>
7. Feitosa MF, Kraja AT, Chasman DI, et al. Novel genetic associations for blood pressure identified via gene-alcohol interaction in up to 570K individuals across multiple ancestries. *PLoS ONE*. 2018;13(6):e0198166. DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0198166>
8. Sung YJ, Winkler TW, de Las Fuentes L, et al. A Large-Scale Multi-ancestry Genome-wide Study Accounting for Smoking Behavior Identifies Multiple Significant Loci for Blood Pressure. *American Journal of Human Genetics*. 2018;102(3):375-400. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ajhg.2018.01.015>
9. International Consortium for Blood Pressure Genome-Wide Association Studies, Ehret GB, Munroe PB, et al. Genetic variants in novel pathways influence blood pressure and cardiovascular disease risk. *Nature*. 2011;478(7367):103-109. DOI: <https://doi.org/10.1038/nature10405>
10. Liu C, Kraja AT, Smith JA, et al. Meta-analysis identifies common and rare variants influencing blood pressure and overlapping with metabolic trait loci. *Nature Genetics*. 2016;48(10):1162-1170. DOI: <https://doi.org/10.1038/ng.3660>
11. Surendran P, Drenos F, Young R, et al. Trans-ancestry meta-analyses identify rare and common variants associated with blood pressure and hypertension. *Nature Genetics*. 2016;48(10):1151-1161. DOI: <https://doi.org/10.1038/ng.3654>
12. Takeuchi F, Akiyama M, Matoba N, et al. Interethnic analyses of blood pressure loci in populations of East Asian and European descent. *Nature Communications*. 2018;9(1):5052. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41467-018-07345-0>
13. German CA, Sinsheimer JS, Klimentidis YC, et al. Ordered multinomial regression for genetic association analysis of ordinal phenotypes at Biobank scale. *Genetic Epidemiology*. 2020;44(3):248-260. DOI: <https://doi.org/10.1002/gepi.22276>
14. Jeong H, Jin HS, Kim SS, et al. Identifying Interactions between Dietary Sodium, Potassium, Sodium-Potassium Ratios, and FGF5 rs16998073 Variants and Their Associated Risk for Hypertension in Korean Adults. *Nutrients*. 2020;12(7):2121. DOI: <https://doi.org/10.3390/nu12072121>
15. Lee SB, Park B, Hong KW, et al. Genome-Wide Association of New-Onset Hyperten-

- sion According to Renin Concentration: The Korean Genome and Epidemiology Cohort Study. *Journal of Cardiovascular Development and Disease*. 2022;9(4):104. DOI: <https://doi.org/10.3390/jcdd9040104>
16. Giri A, Hellwege JN, Keaton JM, et al. Trans-ethnic association study of blood pressure determinants in over 750,000 individuals. *Nature Genetics*. 2019;51(1):51-62. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41588-018-0303-9>
17. Alsamman AM, Almabrazi H, Zayed H. Whole-Genome Sequencing of 100 Genomes Identifies a Distinctive Genetic Susceptibility Profile of Qatari Patients with Hypertension. *Journal of Personalized Medicine*. 2022;12(5):722. DOI: <https://doi.org/10.3390/jpm12050722>
18. Bushueva O, Solodilova M, Churnosov M, et al. The Flavin-containing monooxygenase 3 gene and essential hypertension: the joint effect of polymorphism E158K and cigarette smoking on disease susceptibility. *International Journal of Hypertension*. 2014;2014:712169. DOI: <https://doi.org/10.1155/2014/712169>
19. Moskalenko M, Ponomarenko I, Reshetnikov E, et al. Polymorphisms of the matrix metalloproteinase genes are associated with essential hypertension in a Caucasian population of Central Russia. *Scientific Reports*. 2021;11(1):5224. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41598-021-84645-4>
20. Polonikov A, Bykanova M, Ponomarenko I, et al. The contribution of CYP2C gene subfamily involved in epoxygenase pathway of arachidonic acids metabolism to hypertension susceptibility in Russian population. *Clinical and Experimental Hypertension*. 2017;39(4):306-311. DOI: <https://doi.org/10.1080/10641963.2016.1246562>
21. Polonikov AV, Bushueva OY, Bulgakova IV, et al. A comprehensive contribution of genes for aryl hydrocarbon receptor signaling pathway to hypertension susceptibility. *Pharmacogenetics and Genomics*. 2017;27(2):57-69. DOI: <https://doi.org/10.1097/FPC.0000000000000261>
22. Polonikov AV, Ushachev DV, Ivanov VP, et al. Altered erythrocyte membrane protein composition mirrors pleiotropic effects of hypertension susceptibility genes and disease pathogenesis. *Journal of Hypertension*. 2015;33(11):2265-2277. DOI: <https://doi.org/10.1097/HJH.0000000000000699>
23. Takahashi Y, Yamazaki K, Kamatani Y, et al. A genome-wide association study identifies a novel candidate locus at the DLGAP1 gene with susceptibility to resistant hypertension in the Japanese population. *Scientific Reports*. 2021;11(1):19497. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41598-021-98144-z>
24. Zhang H, Pushkarev B, Zhou J, et al. CACNA1C rs1006737 SNP increases the risk of essential hypertension in both Chinese Han and ethnic Russian people of Northeast Asia. *Medicine*. 2021;100(8):e24825. DOI: <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000024825>
25. Бушуева ОЮ, Барышева ЕМ, Марков АВ, и др. Молекулярные и эпигенетические механизмы вовлеченности генов редокс-гомеостаза в формирование различных сердечно-сосудистых заболеваний. *Медицинская генетика*. 2020;19(5):66-68. DOI: <https://doi.org/10.25557/2073-7998.2020.05.66-68>
26. Москаленко МИ, Миланова СН, Пономаренко ИВ, и др. Исследование ассоциаций полиморфизма генов матриксных металлопротеиназ с развитием артериальной гипертензии у мужчин. *Кардиология*. 2019;59(7S):31-39. DOI: <https://doi.org/10.18087/cardio.2598>
27. Москаленко МИ, Пономаренко ИВ, Полоников АВ, и др. Полиморфный локус rs652438 гена MMP12 ассоциирован с развитием артериальной гипертензии у женщин. *Артериальная гипертензия*. 2019;25(1):60-65. DOI: <https://doi.org/10.18705/1607-419X-2019-25-1-60-65>
28. Evangelou E, Warren HR, Mosen-Ansorena D, et al. Genetic analysis of over 1 million people identifies 535 new loci associated with blood pressure traits. *Nature Genetics*. 2018;50(10):1412-1425. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41588-018-0205-x>
29. Churnosov M, Abramova M, Reshetnikov E, et al. Polymorphisms of hypertension susceptibility genes as a risk factors of preeclampsia in the Caucasian population of central Russia. *Placenta*. 2022;129:51-61. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.placenta.2022.09.010>
30. Абрамова МЮ. Генетические маркеры тяжелого течения преэклампсии. *Научные результаты биомедицинских исследований*. 2022;8(3):305-316. DOI: <https://doi.org/10.18413/2658-6533-2022-8-3-0-4>
31. Yarosh SL, Kokhtenko EV, Starodubova NI, et al. Smoking status modifies the relation between CYP1A1*2C gene polymorphism and idiopathic male infertility: the importance of gene-environment interaction analysis for genetic studies of the disease. *Reproductive Sciences*. 2013;20(11):1302-1307. DOI: <https://doi.org/10.1177/1933719113483013>

32. Иванова ТА. Полиморфные локусы генов AC026703.1 и HFE ассоциированы с тяжелым течением гипертонической болезни. Научные результаты биомедицинских исследований. 2023;9(1):22-38. DOI: <https://doi.org/10.18413/2658-6533-2023-9-1-0-2>

33. Пономаренко ИВ. Использование метода Multifactor Dimensionality Reduction (MDR) и его модификаций для анализа ген-генных и генно-средовых взаимодействий при генетико-эпидемиологических исследованиях (обзор). Научные результаты биомедицинских исследований. 2019;5(1):4-21. DOI: <https://doi.org/10.18413/2313-8955-2019-5-1-0-1>

34. Ehret GB, Ferreira T, Chasman DI, et al. The genetics of blood pressure regulation and its target organs from association studies in 342,415 individuals. *Nature Genetics*. 2016;48(10):1171-1184. DOI: <https://doi.org/10.1038/ng.3667>

35. Hoffmann TJ, Ehret GB, Nandakumar P, et al. Genome-wide association analyses using electronic health records identify new loci influencing blood pressure variation. *Nature Genetics*. 2017;49(1):54-64. DOI: <https://doi.org/10.1038/ng.3715>

36. Wain LV, Vaez A, Jansen R, et al. Novel Blood Pressure Locus and Gene Discovery Using Genome-Wide Association Study and Expression Data Sets From Blood and the Kidney. *Hypertension*. 2017;70:e4-e19. DOI: <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.117.09438>

37. Määttä KM, Nikkari ST, Kunnas TA. Genetic variant coding for iron regulatory protein HFE contributes to hypertension, the TAMRISK study. *Medicine*. 2015;94(4):e464. DOI: <https://doi.org/10.1097/MD.0000000000000464>

38. Lian J, Xu L, Huang Y, et al. Meta-analyses of HFE variants in coronary heart disease. *Gene*. 2013;527(1):167-173. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.gene.2013.06.034>

39. Gill D, Benyamin B, Moore LSP, et al. Associations of genetically determined iron status across the phenome: A mendelian randomization study. *PLoS Medicine*. 2019;16(6):e1002833. DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1002833>

40. Kato N, Loh M, Takeuchi F, et al. Trans-ancestry genome-wide association study identifies 12 genetic loci influencing blood pressure and implicates a role for DNA methylation. *Nature Genetics*. 2015;47(11):1282-1293. DOI: <https://doi.org/10.1038/ng.3405>

41. Wain LV, Verwoert GC, O'Reilly PF, et al. Genome-wide association study identifies six

new loci influencing pulse pressure and mean arterial pressure. *Nature Genetics*. 2011;43(10):1005-1011. DOI: <https://doi.org/10.1038/ng.922>

42. Shungin D, Winkler TW, Croteau-Chonka DC, et al. New genetic loci link adipose and insulin biology to body fat distribution. *Nature*. 2015;518(7538):187-196. DOI: <https://doi.org/10.1038/nature14132>

43. Tachmazidou I, Süveges D, Min JL, et al. Whole-Genome Sequencing Coupled to Imputation Discovers Genetic Signals for Anthropometric Traits. *American Journal of Human Genetics*. 2017;100(6):865-884. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ajhg.2017.04.014>

44. Kato N, Takeuchi F, Tabara Y, et al. Meta-analysis of genome-wide association studies identifies common variants associated with blood pressure variation in east Asians. *Nature Genetics*. 2011;43(6):531-538. DOI: <https://doi.org/10.1038/ng.834>

45. Sun D, Richard MA, Musani SK, et al. Multi-Ancestry Genome-wide Association Study Accounting for Gene-Psychosocial Factor Interactions Identifies Novel Loci for Blood Pressure Traits. *Human Genetics and Genomics Advances*. 2021;2(1):100013. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.xhgg.2020.100013>

46. Sakaue S, Kanai M, Tanigawa Y, et al. A cross-population atlas of genetic associations for 220 human phenotypes. *Nature Genetics*. 2021;53(10):1415-1424. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41588-021-00931-x>

47. Kanai M, Akiyama M, Takahashi A, et al. Genetic analysis of quantitative traits in the Japanese population links cell types to complex human diseases. *Nature Genetics*. 2018;50(3):390-400. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41588-018-0047-6>

References

- Williams B, Mancia G, Spiering W, et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. *European Heart Journal*. 2018;39(33):3021-3104. DOI: <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehy339>
- Kobalava ZD, Konradi AO, Nedogoda SV, et al. Arterial hypertension in adults. *Clinical guidelines 2020*. *Russian Journal of Cardiology*. 2020;25(3):3786. Russian. DOI: <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2020-3-3786>
- Forouzanfar MH, Liu P, Roth GA, et al. Global Burden of Hypertension and Systolic Blood Pressure of at Least 110 to 115 mm Hg, 1990-2015. *Journal of the American Medical Association*. 2017;317(2):165-182. DOI: <https://doi.org/10.1001/jama.2016.19043>

4. Singh GM, Danaei G, Farzadfar F, et al. The age-specific quantitative effects of metabolic risk factors on cardiovascular diseases and diabetes: a pooled analysis. *PLoS ONE*. 2013;8(7):e65174. DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0065174>
5. GBD 2015 Risk Factors Collaborators. Global, regional, and national comparative risk assessment of 79 behavioural, environmental and occupational, and metabolic risks or clusters of risks, 1990–2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015. *The Lancet*. 2016;388(10053):1659-1724. DOI: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(16\)31679-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(16)31679-8).
6. Manosroi W, Williams GH. Genetics of Human Primary Hypertension: Focus on Hormonal Mechanisms. *Endocrine Reviews*. 2019;40(3):825-856. DOI: <https://doi.org/10.1210/er.2018-00071>
7. Feitosa MF, Kraja AT, Chasman DI, et al. Novel genetic associations for blood pressure identified via gene-alcohol interaction in up to 570K individuals across multiple ancestries. *PLoS ONE*. 2018;13(6):e0198166. DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0198166>
8. Sung YJ, Winkler TW, de Las Fuentes L, et al. A Large-Scale Multi-ancestry Genome-wide Study Accounting for Smoking Behavior Identifies Multiple Significant Loci for Blood Pressure. *American Journal of Human Genetics*. 2018;102(3):375-400. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ajhg.2018.01.015>
9. International Consortium for Blood Pressure Genome-Wide Association Studies, Ehret GB, Munroe PB, et al. Genetic variants in novel pathways influence blood pressure and cardiovascular disease risk. *Nature*. 2011;478(7367):103-109. DOI: <https://doi.org/10.1038/nature10405>
10. Liu C, Kraja AT, Smith JA, et al. Meta-analysis identifies common and rare variants influencing blood pressure and overlapping with metabolic trait loci. *Nature Genetics*. 2016;48(10):1162-1170. DOI: <https://doi.org/10.1038/ng.3660>
11. Surendran P, Drenos F, Young R, et al. Trans-ancestry meta-analyses identify rare and common variants associated with blood pressure and hypertension. *Nature Genetics*. 2016;48(10):1151-1161. DOI: <https://doi.org/10.1038/ng.3654>
12. Takeuchi F, Akiyama M, Matoba N, et al. Interethnic analyses of blood pressure loci in populations of East Asian and European descent. *Nature Communications*. 2018;9(1):5052. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41467-018-07345-0>
13. German CA, Sinsheimer JS, Klimentidis YC, et al. Ordered multinomial regression for genetic association analysis of ordinal phenotypes at Biobank scale. *Genetic Epidemiology*. 2020;44(3):248-260. DOI: <https://doi.org/10.1002/gepi.22276>
14. Jeong H, Jin HS, Kim SS, et al. Identifying Interactions between Dietary Sodium, Potassium, Sodium-Potassium Ratios, and FGF5 rs16998073 Variants and Their Associated Risk for Hypertension in Korean Adults. *Nutrients*. 2020;12(7):2121. DOI: <https://doi.org/10.3390/nu12072121>
15. Lee SB, Park B, Hong KW, et al. Genome-Wide Association of New-Onset Hypertension According to Renin Concentration: The Korean Genome and Epidemiology Cohort Study. *Journal of Cardiovascular Development and Disease*. 2022;9(4):104. DOI: <https://doi.org/10.3390/jcdd9040104>
16. Giri A, Hellwege JN, Keaton JM, et al. Trans-ethnic association study of blood pressure determinants in over 750,000 individuals. *Nature Genetics*. 2019;51(1):51-62. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41588-018-0303-9>
17. Alsamman AM, Almabrazi H, Zayed H. Whole-Genome Sequencing of 100 Genomes Identifies a Distinctive Genetic Susceptibility Profile of Qatari Patients with Hypertension. *Journal of Personalized Medicine*. 2022;12(5):722. DOI: <https://doi.org/10.3390/jpm12050722>
18. Bushueva O, Solodilova M, Churnosov M, et al. The Flavin-containing monooxygenase 3 gene and essential hypertension: the joint effect of polymorphism E158K and cigarette smoking on disease susceptibility. *International Journal of Hypertension*. 2014;2014:712169. DOI: <https://doi.org/10.1155/2014/712169>
19. Moskalenko M, Ponomarenko I, Reshetnikov E, et al. Polymorphisms of the matrix metalloproteinase genes are associated with essential hypertension in a Caucasian population of Central Russia. *Scientific Reports*. 2021;11(1):5224. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41598-021-84645-4>
20. Polonikov A, Bykanova M, Ponomarenko I, et al. The contribution of CYP2C gene subfamily involved in epoxygenase pathway of arachidonic acids metabolism to hypertension susceptibility in Russian population. *Clinical and Experimental Hypertension*. 2017;39(4):306-311. DOI: <https://doi.org/10.1080/10641963.2016.1246562>
21. Polonikov AV, Bushueva OY, Bulgakova IV, et al. A comprehensive contribution of

- genes for aryl hydrocarbon receptor signaling pathway to hypertension susceptibility. *Pharmacogenetics and Genomics*. 2017;27(2):57-69. DOI: <https://doi.org/10.1097/FPC.0000000000000261>
22. Polonikov AV, Ushachev DV, Ivanov VP, et al. Altered erythrocyte membrane protein composition mirrors pleiotropic effects of hypertension susceptibility genes and disease pathogenesis. *Journal of Hypertension*. 2015;33(11):2265-2277. DOI: <https://doi.org/10.1097/HJH.0000000000000699>
23. Takahashi Y, Yamazaki K, Kamatani Y, et al. A genome-wide association study identifies a novel candidate locus at the DLGAP1 gene with susceptibility to resistant hypertension in the Japanese population. *Scientific Reports*. 2021;11(1):19497. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41598-021-98144-z>
24. Zhang H, Pushkarev B, Zhou J, et al. CACNA1C rs1006737 SNP increases the risk of essential hypertension in both Chinese Han and ethnic Russian people of Northeast Asia. *Medicine*. 2021;100(8):e24825. DOI: <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000024825>
25. Bushueva OYu, Barysheva EM, Markov AV, et al. Molecular and epigenetic mechanisms of the involvement of redox-homeostasis genes in the development of various cardiovascular diseases. *Medical Genetics*. 2020;19(5):66-68. Russian. DOI: <https://doi.org/10.25557/2073-7998.2020.05.66-68>
26. Moskalenko MI, Milanova SN, Ponomarenko IV, et al. Study of associations of polymorphism of matrix metalloproteinases genes with the development of arterial hypertension in men. *Kardiologiya*. 2019;59(7S):31-39. Russian. DOI: <https://doi.org/10.18087/cardio.2598>
27. Moskalenko MI, Ponomarenko IV, Polonikov AV, et al. Polymorphic locus rs652438 of the MMP12 gene is associated with the development of hypertension in women. "Arterial'naya Gipertenziya" ("Arterial Hypertension"). 2019;25(1):60-65. Russian. DOI: <https://doi.org/10.18705/1607-419X-2019-25-1-60-65>
28. Evangelou E, Warren HR, Moser-Ansorena D, et al. Genetic analysis of over 1 million people identifies 535 new loci associated with blood pressure traits. *Nature Genetics*. 2018;50(10):1412-1425. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41588-018-0205-x>
29. Churnosov M, Abramova M, Reshetnikov E, et al. Polymorphisms of hypertension susceptibility genes as a risk factors of preeclampsia in the Caucasian population of central Russia. *Placenta*. 2022;129:51-61. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.placenta.2022.09.010>
30. Abramova MYu. Genetic markers of severe preeclampsia. *Research Results in Biomedicine*. 2022;8(3):305-316. Russian. DOI: <https://doi.org/10.18413/2658-6533-2022-8-3-0-4>
31. Yarosh SL, Kokhtenko EV, Starodubova NI, et al. Smoking status modifies the relation between CYP1A1*2C gene polymorphism and idiopathic male infertility: the importance of gene-environment interaction analysis for genetic studies of the disease. *Reproductive Sciences*. 2013;20(11):1302-1307. DOI: <https://doi.org/10.1177/1933719113483013>
32. Ivanova TA. Polymorphic loci of AC026703.1 and HFE genes are associated with severe hypertension. *Research Results in Biomedicine*. 2023;9(1):22-38. Russian. DOI: <https://doi.org/10.18413/2658-6533-2023-9-1-0-2>
33. Ponomarenko IV. Using the method of Multifactor Dimensionality Reduction (MDR) and its modifications for analysis of gene-gene and gene-environment interactions in genetic-epidemiological studies (review). *Research Results in Biomedicine*. 2019;5(1):4-21. Russian. DOI: <https://doi.org/10.18413/2313-8955-2019-5-1-0-1>
34. Ehret GB, Ferreira T, Chasman DI, et al. The genetics of blood pressure regulation and its target organs from association studies in 342,415 individuals. *Nature Genetics*. 2016;48(10):1171-1184. DOI: <https://doi.org/10.1038/ng.3667>
35. Hoffmann TJ, Ehret GB, Nandakumar P, et al. Genome-wide association analyses using electronic health records identify new loci influencing blood pressure variation. *Nature Genetics*. 2017;49(1):54-64. DOI: <https://doi.org/10.1038/ng.3715>
36. Wain LV, Vaez A, Jansen R, et al. Novel Blood Pressure Locus and Gene Discovery Using Genome-Wide Association Study and Expression Data Sets From Blood and the Kidney. *Hypertension*. 2017;70:e4-e19. DOI: <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.117.09438>
37. Määttä KM, Nikkari ST, Kunnas TA. Genetic variant coding for iron regulatory protein HFE contributes to hypertension, the TAMRISK study. *Medicine*. 2015;94(4):e464. DOI: <https://doi.org/10.1097/MD.0000000000000464>
38. Lian J, Xu L, Huang Y, et al. Meta-analyses of HFE variants in coronary heart disease.

Gene. 2013;527(1):167-173. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.gene.2013.06.034>

39. Gill D, Benyamin B, Moore LSP, et al. Associations of genetically determined iron status across the phenome: A mendelian randomization study. *PLoS Medicine*. 2019;16(6):e1002833. DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1002833>

40. Kato N, Loh M, Takeuchi F, et al. Trans-ancestry genome-wide association study identifies 12 genetic loci influencing blood pressure and implicates a role for DNA methylation. *Nature Genetics*. 2015;47(11):1282-1293. DOI: <https://doi.org/10.1038/ng.3405>

41. Wain LV, Verwoert GC, O'Reilly PF, et al. Genome-wide association study identifies six new loci influencing pulse pressure and mean arterial pressure. *Nature Genetics*. 2011;43(10):1005-1011. DOI: <https://doi.org/10.1038/ng.922>

42. Shungin D, Winkler TW, Croteau-Chonka DC, et al. New genetic loci link adipose and insulin biology to body fat distribution. *Nature*. 2015;518(7538):187-196. DOI: <https://doi.org/10.1038/nature14132>

43. Tachmazidou I, Süveges D, Min JL, et al. Whole-Genome Sequencing Coupled to Imputation Discovers Genetic Signals for Anthropometric Traits. *American Journal of Human Genetics*. 2017;100(6):865-884. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ajhg.2017.04.014>

44. Kato N, Takeuchi F, Tabara Y, et al. Meta-analysis of genome-wide association studies identifies common variants associated with blood pressure variation in east Asians. *Nature Genetics*. 2011;43(6):531-538. DOI: <https://doi.org/10.1038/ng.834>

45. Sun D, Richard MA, Musani SK, et al. Multi-Ancestry Genome-wide Association Study

Accounting for Gene-Psychosocial Factor Interactions Identifies Novel Loci for Blood Pressure Traits. *Human Genetics and Genomics Advances*. 2021;2(1):100013. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.xhgg.2020.100013>

46. Sakaue S, Kanai M, Tanigawa Y, et al. A cross-population atlas of genetic associations for 220 human phenotypes. *Nature Genetics*. 2021;53(10):1415-1424. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41588-021-00931-x>

47. Kanai M, Akiyama M, Takahashi A, et al. Genetic analysis of quantitative traits in the Japanese population links cell types to complex human diseases. *Nature Genetics*. 2018;50(3):390-400. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41588-018-0047-6>

Статья поступила в редакцию 25 июня 2023 г.
Поступила после доработки 27 августа 2023 г.
Принята к печати 15 сентября 2023 г.

Received 25 June 2023

Revised 27 August 2023

Accepted 15 September 2023

Информация об авторе

Татьяна Анатольевна Иванова, аспирант по научной специальности 1.5.7 – Генетика ФГАОУ ВО «Белгородский государственный национальный исследовательский университет», г. Белгород, Российская Федерация, E-mail: ivanova_ta@bsu.edu.ru, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8492-3325>.

Information about the author

Tatyana A. Ivanova, Post-graduate Student in Scientific Specialty 1.5.7 – Genetics, Belgorod State National Research University, Belgorod, Russia, E-mail: ivanova_ta@bsu.edu.ru, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8492-3325>.