



DOI: 10.18413/2658-6533-2023-9-1-0-2

УДК 618.3-06

Полиморфные локусы генов *AC026703.1* и *HFE* ассоциированы с тяжелым течением 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) характеризуется высокими значениями артериального давления (АД) и является одним из самых распространенных заболеваний в мире. На настоящий момент времени в литературе имеется информация о 1,5 тыс. однонуклеотидных полиморфных локусах (SNP), связанных по данным полно-геномных исследований (GWAS), с ГБ и АД. При этом необходимы репликативные исследования GWAS значимых генов в различных популяциях и в том числе российских. **Цель исследования:** Изучить связь GWAS-значимых для ГБ полиморфных локусов со стадиями заболевания. **Материалы и методы:** Для настоящего исследования были сформированы две выборки больных ГБ: пациенты с 1-2-ой стадиями ($n=384$) и больные 3-ей стадией ГБ ($n=555$), и контрольная группа численностью 466 человек. Для экспериментального исследования были отобраны десять полиморфных локусов генов-кандидатов, связанных с развитием ГБ по данным полно-геномных исследований, проведенных ранее. Ассоциации изучались методом логистической регрессии с уровнем $p_{perm} \leq 0,05$. **Результаты:** Выявлена связь двух GWAS значимых генов-кандидатов *AC026703.1* ($rs1173771$) и *HFE* ($rs1799945$) с риском формирования ГБ тяжелого течения (3-я стадия заболевания). Аллельный вариант А $rs1173771$ (G/A) *AC026703.1* имеет протективное значение для тяжелого течения заболевания ($OR_{dom} = 0,63$ и $95\%CI_{dom} 0,41-0,98$ $p_{perm}=0,048$). Минорный генотип GG $rs1799945$ (C/G) *HFE* существенно (более чем в 3 раза) повышает риск развития 3-ей стадии ГБ ($OR_{rec} = 3,25$ и $95\%CI_{rec} 1,25-8,42$ $p_{perm}=0,017$). Ассоциаций GWAS значимых для ГБ полиморфных локусов с развитием 1-2-ой стадий заболевания не установлено. **Заключение:** С риском развития ГБ 3-ей стадии ассоциированы полиморфизмы $rs1799945$ гена *HFE* ($OR=3,25$) и $rs1173771$ гена *AC026703.1* ($OR=0,63$).

Ключевые слова: гипертоническая болезнь; полиморфизм; ассоциации; GWAS

Для цитирования: Иванова Т.А. Полиморфные локусы генов *AC026703.1* и *HFE* ассоциированы с тяжелым течением гипертонической болезни. Научные результаты биомедицинских исследований. 2023;9(1):22-38. DOI: 10.18413/2658-6533-2023-9-1-0-2

Polymorphic loci of *AC026703.1* and *HFE* genes are associated with severe 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) is characterized by high blood pressure (BP) and is one of the most common diseases in the world. At the moment, there is information in the literature about 1.5 thousand single-nucleotide polymorphic loci (SNP) associated with HP and BP according to genome-wide studies (GWAS). At the same time, replicative studies of GWAS significant genes in various populations, including Russian ones, are necessary. **The aim of the study:** To study the relationship of GWAS-significant polymorphic loci for HP with the stages of the disease. **Materials and methods:** For this study, two samples of patients with HT were formed: patients with stages 1-2 (n=384) and patients with stage 3 HT (n=555), and a control group of 466 people. For the experimental study, ten polymorphic loci of candidate genes associated with the development of HT were selected according to the data of GWAS conducted earlier. Associations were studied by the logistic regression method with a p_{perm} level <0.05 . **Results:** The association of two GWAS significant candidate genes *AC026703.1* (rs1173771) and *HFE* (rs1799945) with the risk of severe HT formation (stage 3 of the disease) was revealed. Allelic variant A rs1173771 (G/A) *AC026703.1* has a protective value for the severe course of the disease ($OR_{dom}=0.63$ and $95\%CI_{dom}$ 0.41-0.98 $p_{perm}=0.048$). The minor genotype GG rs1799945 (C/G) *HFE* significantly (more than 3 times) increases the risk of developing stage 3 HT ($OR_{rec}=3.25$ and $95\%CI_{rec}$ 1.25-8.42 $p_{perm}=0.017$). Associations of GWAS significant of polymorphic loci for HT with the development of stages 1-2 of the disease have not been established. **Conclusion:** Polymorphisms rs1799945 of the *HFE* gene ($OR=3.25$) and rs1173771 of the *AC026703.1* gene ($OR=0.63$) are associated with the risk of developing stage 3 HT.

Keywords: hypertension; polymorphism; association; GWAS

For citation: 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: 10.18413/2658-6533-2023-9-1-0-2

Введение. Гипертоническая болезнь (ГБ) характеризуется высокими значениями артериального давления (АД) (систолическое и/или диастолическое АД ≥ 140 мм рт.ст. и ≥ 90 мм рт.ст. соответственно) [1, 2]. и является одним из самых распространенных заболеваний в мире – в 2015 году ГБ было зарегистрировано у 1,13 млрд. человек [3]. ГБ встречается у 30-45% взрослых, с преимущественной распространенностью ($>60\%$) у индивидуумов в возрасте >60 лет [4]. ГБ является существенным фак-

тором риска развития ишемической болезни сердца, инсульта, хронических заболеваний почек и деменции [5]. При этом риск возникновения ишемической болезни сердца и инсульта удваивается с увеличением САД на каждые 20 мм рт. ст. (начиная со 115 мм рт. ст.) и ДАД на 10 мм рт. ст. (начиная с 75 мм рт. ст.) [5]. Наибольшее число смертей, связанных с САД, вызвано ишемической болезнью сердца, геморрагическим и ишемическим инсультом [6].

Роль наследственных факторов в формировании показателей АД является весьма

существенной и не вызывает сомнений [7-11]. Материалы, полученные на основе близнецовых и семейных исследований, указывают на значительное влияние наследственности на уровень АД, которое по данным разных авторов варьирует в среднем в пределах 30-55% [10]. Согласно данным каталога полногеномных исследований (GWAS) – GWAS catalog [12] имеется информация о 118 выполненных GWAS в результате которых выявлено 586 полиморфизмов, ассоциированных с ГБ (информация на конец 2022 г.). Если еще учесть данные, полученные и в полно-экзомных исследованиях (EAWAS), то число полиморфных локусов, вовлеченных в формирование заболевания, будет превышать 1000 [8]. Согласно данным Padmanabhan S. et al. на настоящий момент времени в литературе имеется информация о 1,5 тыс. однонуклеотидных полиморфных локусах, связанных по данным GWAS, с различными фенотипами артериального давления (САД, ДАД, среднее АД, пульсовое АД) [11]. А с учетом имеющихся данных по «обычным» ассоциативным исследованиям ГБ с позиций различных генов-кандидатов [13-24], число полиморфизмов, связанных с развитием заболевания может достигать нескольких тысяч!

При всем этом мега-масштабном количестве генетической информации, имеющейся в распоряжении научных коллективов, занимающихся проблемой наследственной природы ГБ, дать ответ на вопрос «Какие же все-таки конкретные полиморфизмы/гены из известных на настоящий момент времени более нескольких тысяч таких полиморфизмов/генов (из них более 1,5 тысяч GWAS/EAWAS-значимых), определяют подверженность к ГБ у населения данного региона (и в том числе у жителей Центрального Черноземья России)?» весьма проблематично. Так как не всякий, даже GWAS/EAWAS-значимый полиморфизм, будет определять подверженность к ГБ в исследуемой популяции. И в этой связи особую актуальность приобретают репликативные исследования [25-29], направленные на подтверждение (или

наоборот опровержение) роли полиморфизма генов, связанных с развитием ГБ по данным полно-геномных исследований, в формировании заболевания у жителей конкретной территории, имеющих свои особенности генетической «конституции», действия средовых факторов, межгенных и гено-средовых взаимоотношений и др., предопределяющих и особенности вовлеченности генов-кандидатов в формирование заболевания.

Цель исследования. Изучить связь GWAS-значимых для ГБ полиморфных локусов со стадиями заболевания.

Материалы и методы исследования. Для настоящего исследования была сформирована выборка больных ГБ в количестве 939 человека. В группу больных включались пациенты с параметрами АД – САД \geq 140 мм.рт.ст.; ДАД \geq 90 мм.рт.ст. Выборка больных ГБ была сформирована на базе кардиологического и неврологического отделений Белгородской областной клинической больницы Св. Иоасафа. Диагностика ГБ проводилась сертифицированными специалистами-кардиологами областной клинической больницы согласно рекомендаций Всероссийского научного общества кардиологов. В соответствии со стадийностью заболевания все больные (n=939) были разделены на две группы – пациенты с 1-2-ой стадиями (n=384) и больные 3-ей стадией ГБ (n=555). Контрольная группа (параметры АД – САД<140 мм.рт.ст; ДАД<90 мм.рт.ст.) численностью 466 человек была одинакова для больных с 1-2-ой и 3-ей стадиями ГБ. Сформированные выборки больных и контроля были одинаковы по месту рождения (уроженцы Центрального Черноземья РФ) и национальности (русские) [30].

Согласно цели настоящей работы были отобраны полиморфные локусы генов-кандидатов, связанные с развитием гипертонической болезни по данным полно-геномных исследований [31]. В основу отбора полиморфных локусов для данной работы были положены следующие критерии: статистически значимые при уровне $p \leq 5 \times 10^{-8}$ связи с ГБ (или параметры АД) по

данным ранее выполненным полно-геномными работами [31]; встречаемость редкого аллеля 0,05 и более; наличие функциональных эффектов (связь с эпигенетическими характеристиками, транскрипцией генов согласно базы данных HaploReg, версия программы 4.1 [32]. В конечном итоге из всего многообразия GWAS-значимых для ГБ (АД) локусов мы отобрали для настоящей работы и провели экспериментальное исследование десяти полиморфизмов десяти генов-кандидатов ГБ (АД) и в том числе AC026703.1 (rs1173771), HFE (rs1799945), BAG6 (rs805303), PLCE1 (rs932764), OBFC1 (rs4387287), ARHGAP42 (rs633185), CERS5 (rs7302981), ATP2B1 (rs2681472), TBX2 (rs8068318) and RGL3 (rs167479).

Для исследования вышеуказанных полиморфизмов ООО «Тест-Ген» (город Ульяновск) были разработаны наборы для генотипирования методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) в режиме реального времени [33]. Процедура генотипирования была выполнена на приборе-амплификаторе CFX96 (фирма производитель прибора Bio-Rad) в лаборатории кафедры медико-биологических дисциплин НИУ БелГУ согласно условий проведения ПЦР, представленных фирмой-разработчиком наборов (количество циклов и температурные режимы циклов). В работе выполнен контроль качества полученных экспериментальных данных (применялись положительные и отрицательные контрольные образцы, использовались «дублирующие» образцы).

Ассоциации изучались в соответствии с четырьмя генетическими моделями – аллельной (ALL), аддитивной (ADD), доминантной (DOM) и рецессивной (REC). Для минимизации вероятности ложноположительных результатов нами использовался пермутационный тест [34]. В качестве статистически значимого уровня был принят

уровень $p_{perm} \leq 0,05$ [35]. Вычисления проводились в Java-интегрированном программном ресурсе gPLINK-2.050. Для локусов, показавших значимые ассоциации со стадиями ГБ, был выполнен *in silico* анализ функциональных эффектов [36].

Результаты и их обсуждение. По всем анализируемым полиморфизмам как среди больных 1-2 стадиями так и среди пациентов с 3-ей стадией ГБ распределение генотипов в полной мере соответствует закономерностям Харди-Вайнберга, уровень значимости p_{HWE} у больных ГБ тяжелого течения по всем локусам превышает пороговое значение 0,05 (Табл. 1). Исследование ассоциаций аллелей SNP генов-кандидатов с ГБ различных стадий не выявило достоверных данных (Табл. 2). Статистически достоверных ассоциаций исследуемых полиморфных локусов с развитием ГБ 1-2-ой стадий заболевания (проводился логистический регрессионный анализ с учетом ковариат) в нашем исследовании не обнаружено (Табл. 3).

Методом логистической регрессии с коррекцией на ковариаты установлена ассоциация двух полиморфизмов – AC026703.1 (rs1173771,G/A) и HFE (rs1799945,C/G), с ГБ тяжелого течения (3-я стадия заболевания) (Табл. 4). Полиморфизм rs1173771 (G/A) AC026703.1 связан с развитием ГБ 3-ей стадии согласно доминантной (DOM) модели – минорный аллельный вариант А этого локуса имеет протективное значение для тяжелого течения заболевания ($OR_{dom}=0,63$ и $95\%CI_{dom} 0,41-0,98$ ($p_{dom}=0,040$ $p_{perm}=0,048$)). Полиморфный локус rs1799945 (C/G) HFE ассоциирован с риском неблагоприятного течения заболевания согласно рецессивной (REC) модели – минорный генотип данного полиморфизма существенно (более чем в 3 раза) повышает риск развития 3-ей стадии ГБ ($OR_{rec} = 3,25$ и $95\%CI_{rec} 1,25-8,42$ ($p_{rec}=0,015$ $p_{perm}=0,017$)).

Таблица 1

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

Table 1

Materials on the distribution of genotypes, minor alleles of GWAS-significant SNP and their compliance with HWE in patients with HB of various stages

Ген (SNP, частый/редкий аллели)	Частота редкого (minor) аллеля	Количество генотипов ¹	H _o	H _e	p _{HWE}
Больные ГБ 1-2-ой стадий (n=384)					
<i>AC026703.1</i> (rs1173771,G/A)	44,05%	72/182/116	0,49	0,49	1,000
<i>HFE</i> (rs1799945,C/G)	18,04%	16/104/257	0,28	0,30	0,221
<i>BAG6</i> (rs805303,G/A)	34,49%	50/158/166	0,42	0,45	0,209
<i>PLCE1</i> (rs932764,A/G)	50,82%	92/186/86	0,51	0,50	0,753
<i>OBFC1</i> (rs4387287,C/A)	21,37%	18/114/219	0,33	0,34	0,841
<i>ARHGAP42</i> (rs633185,C/G)	28,40%	33/151/198	0,40	0,41	0,615
<i>CERS5</i> (rs7302981,G/A)	40,38%	57/180/127	0,49	0,48	0,664
<i>ATP2B1</i> (rs2681472,A/G)	13,01%	10/76/283	0,21	0,23	0,103
<i>TBX2</i> (rs8068318,T/C)	27,01%	28/139/194	0,39	0,39	0,689
<i>RGL3</i> (rs167479,T/G)	50,27%	92/187/90	0,51	0,50	0,836
Больные ГБ 3-ей стадии (n=555)					
<i>AC026703.1</i> (rs1173771,G/A)	41,37%	83/251/170	0,498	0,485	0,582
<i>HFE</i> (rs1799945,C/G)	20,26%	26/166/346	0,309	0,323	0,287
<i>BAG6</i> (rs805303,G/A)	33,37%	64/221/238	0,423	0,445	0,279
<i>PLCE1</i> (rs932764,A/G)	51,48%	135/252/120	0,497	0,500	0,929
<i>OBFC1</i> (rs4387287,C/A)	17,42%	21/128/339	0,262	0,288	0,058
<i>ARHGAP42</i> (rs633185,C/G)	26,02%	44/192/302	0,357	0,385	0,093
<i>CERS5</i> (rs7302981,G/A)	39,32%	79/236/186	0,471	0,477	0,779
<i>ATP2B1</i> (rs2681472,A/G)	15,34%	10/138/367	0,268	0,260	0,610
<i>TBX2</i> (rs8068318,T/C)	26,73%	43/177/272	0,360	0,392	0,084
<i>RGL3</i> (rs167479,T/G)	50,87%	130/266/121	0,515	0,500	0,539
Группа контроля (n=466)					
<i>AC026703.1</i> (rs1173771,G/A)	45,03%	85/229/129	0,517	0,495	0,388
<i>HFE</i> (rs1799945,C/G)	20,31%	20/146/292	0,319	0,324	0,773
<i>BAG6</i> (rs805303,G/A)	34,62%	60/193/199	0,427	0,453	0,253
<i>PLCE1</i> (rs932764,A/G)	52,23%	125/218/105	0,487	0,499	0,636
<i>OBFC1</i> (rs4387287,C/A)	20,67%	18/138/265	0,328	0,328	1,000
<i>ARHGAP42</i> (rs633185,C/G)	26,59%	34/175/248	0,383	0,390	0,719
<i>CERS5</i> (rs7302981,G/A)	39,02%	69/203/165	0,465	0,476	0,616
<i>ATP2B1</i> (rs2681472,A/G)	13,93%	10/104/331	0,234	0,240	0,555
<i>TBX2</i> (rs8068318,T/C)	24,94%	32/155/252	0,353	0,374	0,251
<i>RGL3</i> (rs167479,T/G)	51,23%	123/212/112	0,474	0,500	0,298

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 by minor allele/heterozygotes/homozygotes by major allele, H_o and H_e – indicators of observed and expected heterozygosity

Таблица 2

Ассоциации редких (minor) аллелей GWAS-значимых SNP с ГБ различных стадий

Table 2

Associations of rare (minor) alleles of GWAS-significant SNP with HT of various stages

Ген (SNP, частый/редкий аллели)	OR _{all}	95% CI _{all}		P _{all}
		L95 _{all}	U95 _{all}	
ГБ 1-2-ой стадий				
<i>AC026703.1</i> (rs1173771,G/A)	0,96	0,79	1,17	0,692
<i>HFE</i> (rs1799945,C/G)	0,86	0,68	1,10	0,242
<i>BAG6</i> (rs805303,G/A)	0,99	0,81	1,22	0,955
<i>PLCE1</i> (rs932764,A/G)	1,13	0,93	1,37	0,221
<i>OBFC1</i> (rs4387287,C/A)	1,05	0,81	1,34	0,784
<i>ARHGAP42</i> (rs633185,C/G)	1,10	0,88	1,36	0,406
<i>CERS5</i> (rs7302981,G/A)	1,06	0,87	1,30	0,577
<i>ATP2B1</i> (rs2681472,A/G)	0,92	0,69	1,23	0,587
<i>TBX2</i> (rs8068318,T/C)	1,11	0,89	1,39	0,348
<i>RGL3</i> (rs167479,T/G)	1,06	0,87	1,29	0,546
ГБ 3-ей стадии				
<i>AC026703.1</i> (rs1173771,G/A)	0,86	0,72	1,03	0,108
<i>HFE</i> (rs1799945,C/G)	1,00	0,80	1,24	0,980
<i>BAG6</i> (rs805303,G/A)	0,95	0,78	1,14	0,558
<i>PLCE1</i> (rs932764,A/G)	1,16	0,97	1,39	0,106
<i>OBFC1</i> (rs4387287,C/A)	0,81	0,64	1,02	0,078
<i>ARHGAP42</i> (rs633185,C/G)	0,97	0,80	1,19	0,776
<i>CERS5</i> (rs7302981,G/A)	1,01	0,84	1,22	0,893
<i>ATP2B1</i> (rs2681472,A/G)	1,12	0,87	1,44	0,385
<i>TBX2</i> (rs8068318,T/C)	1,10	0,89	1,35	0,380
<i>RGL3</i> (rs167479,T/G)	1,09	0,91	1,30	0,358

Примечание: OR_{all} – отношение шансов для аллельной модели, 95%OR_{all} – доверительный интервал OR_{all} (L95_{all} и U95_{all} – нижний и верхний его пределы), P_{all} – уровень статистической значимости для аллельной модели.

Note: OR_{all} is the odds ratio for the allele model, 95%OR_{all} is the confidence interval OR_{all} (L95_{all} and U95_{all} are its lower and upper limits), P_{all} is the level of statistical significance for the allele model.

Таблица 3

GWAS-значимый полиморфизм и ГБ 1-2 стадии у жителей Центрального Черноземья России (данные по ассоциациям генотипов)

Table 3

GWAS-significant polymorphism and HT stage 1-2 in the Central Chernozem region of Russia (data on genotype associations)

Ген (SNP, частый/редкий аллели)	N	Модель 1 (ADD)				Модель 2 (DOM)				Модель 3 (REC)			
		OR _{add}	95%CI _{add}		P _{add}	OR _{dom}	95%CI _{dom}		P _{dom}	OR _{rec}	95%CI _{rec}		P _{rec}
			L95 _{add}	U95 _{add}			L95 _{dom}	U95 _{dom}			L95 _{rec}	U95 _{rec}	
<i>AC026703.1</i> (rs1173771,G/A)	813	1,01	0,73	1,39	0,965	0,94	0,58	1,53	0,818	1,10	0,63	1,94	0,732
<i>HFE</i> (rs1799945,C/G)	835	0,83	0,55	1,23	0,352	0,71	0,45	1,12	0,137	2,08	0,60	7,27	0,250
<i>BAG6</i> (rs805303,G/A)	826	0,89	0,66	1,20	0,450	1,01	0,64	1,57	0,983	0,63	0,35	1,15	0,135
<i>PLCE1</i> (rs932764,A/G)	812	1,29	0,94	1,78	0,116	1,31	0,78	2,21	0,314	1,51	0,90	2,54	0,118
<i>OBFC1</i> (rs4387287,C/A)	772	0,81	0,68	1,34	0,432	0,75	0,53	1,43	0,527	0,57	0,14	2,34	0,436
<i>ARHGAP42</i> (rs633185,C/G)	839	1,12	0,80	1,58	0,498	1,22	0,79	1,90	0,364	0,98	0,45	2,13	0,954
<i>CERS5</i> (rs7302981,G/A)	801	1,07	0,77	1,47	0,703	1,27	0,79	2,02	0,324	0,83	0,45	1,54	0,564
<i>ATP2B1</i> (rs2681472,A/G)	814	1,09	0,69	1,71	0,723	1,14	0,68	1,90	0,625	0,82	0,18	3,69	0,799
<i>TBX2</i> (rs8068318,T/C)	800	1,03	0,72	1,49	0,857	1,17	0,74	1,83	0,506	0,65	0,26	1,65	0,363
<i>RGL3</i> (rs167479,T/G)	816	1,22	0,90	1,66	0,208	1,38	0,84	2,27	0,199	1,23	0,73	2,06	0,438

Примечание: Модель 1 (ADD)-аддитивная, Модель 2 (DOM)-доминантная, Модель 3 (REC)-рецессивная генетические модели, OR... и 95%OR... – показатели отношения шансов и их доверительные интервалы для соответствующих моделей (L95... и U95... – нижний и верхний пределы 95%OR... для соответствующих моделей), p... – уровень значимости для соответствующих моделей.

Note: Model 1 (ADD)-additive, Model 2 (DOM)-dominant, Model 3 (REC)-recessive genetic models, OR... and 95%OR... – indicators of odds ratios and their confidence intervals for the corresponding models (L95... and U95... – lower and upper limits of 95%OR... for the corresponding models), p ... is the level of significance for the corresponding models.

Таблица 4

GWAS-значимый полиморфизм и ГБ 3-ей стадии у жителей Центрального Черноземья России (данные по ассоциациям генотипов)

Table 4

GWAS-significant polymorphism and HT stage 3 in the Central Chernozem region of Russia (data on genotype associations)

Ген (SNP, частый/редкий аллели)	N	Модель 1 (ADD)				Модель 2 (DOM)				Модель 3 (REC)			
		OR _{add}	95%CI _{add}		p _{add}	OR _{dom}	95%CI _{dom}		p _{dom}	OR _{rec}	95%CI _{rec}		p _{rec}
			L95 _{add}	U95 _{add}			L95 _{dom}	U95 _{dom}			L95 _{rec}	U95 _{rec}	
<i>AC026703.1</i> (rs1173771,G/A)	947	0,79	0,59	1,06	0,130	0,63	0,41	0,98	0,040	0,95	0,55	1,64	0,863
<i>HFE</i> (rs1799945,C/G)	996	1,25	0,90	1,75	0,184	1,10	0,74	1,66	0,633	3,25	1,25	8,42	0,015
<i>BAG6</i> (rs805303,G/A)	975	0,86	0,65	1,14	0,292	0,92	0,62	1,37	0,684	0,65	0,37	1,13	0,124
<i>PLCE1</i> (rs932764,A/G)	955	1,18	0,88	1,57	0,272	0,99	0,62	1,59	0,979	1,55	0,96	2,49	0,071
<i>OBFC1</i> (rs4387287,C/A)	909	1,17	0,81	1,69	0,395	1,22	0,79	1,88	0,381	1,19	0,43	3,30	0,733
<i>ARHGAP42</i> (rs633185,C/G)	995	1,04	0,77	1,41	0,799	0,94	0,64	1,40	0,774	1,50	0,73	3,07	0,267
<i>CERS5</i> (rs7302981,G/A)	938	0,91	0,68	1,22	0,537	0,99	0,65	1,51	0,980	0,72	0,42	1,26	0,252
<i>ATP2B1</i> (rs2681472,A/G)	960	1,22	0,81	1,84	0,336	1,21	0,76	1,91	0,417	1,83	0,43	7,74	0,409
<i>TBX2</i> (rs8068318,T/C)	931	1,24	0,89	1,72	0,206	1,15	0,76	1,74	0,502	2,11	0,93	4,77	0,074
<i>RGL3</i> (rs167479,T/G)	964	1,23	0,94	1,62	0,138	1,47	0,94	2,30	0,089	1,19	0,75	1,88	0,467

Примечание: Модель 1 (ADD)-аддитивная, Модель 2 (DOM)-доминантная, Модель 3 (REC)-рецессивная генетические модели, OR... и 95%OR... – показатели отношения шансов и их доверительные интервалы для соответствующих моделей (L95... и U95... – нижний и верхний пределы 95%OR... для соответствующих моделей), p... – уровень значимости для соответствующих моделей.

Note: Model 1 (ADD)-additive, Model 2 (DOM)-dominant, Model 3 (REC)-recessive genetic models, OR... and 95%OR... – indicators of odds ratios and their confidence intervals for the corresponding models (L95... and U95... – lower and upper limits of 95%OR... for the corresponding models), p ... is the level of significance for the corresponding models.

Итак, подводя итог проведенного исследования связи GWAS-значимых для ГБ полиморфных локусов со стадиями заболевания можно отметить значимую роль изучаемых SNP в формировании ГБ тяжелого течения (3-я стадия заболевания) и отсутствии их ассоциаций с ГБ 1-2 стадий. Повышает риск формирования 3-ей стадии ГБ генотип GG rs1799945 гена *HFE* (OR=3,25) а протективный эффект в отношении этой стадии заболевания проявляет аллель А в составе генотипов AA и GA rs1173771 гена *AC026703.1* (OR=0,63).

Основываясь на *in silico* материалах, мы обнаружили существенные функциональные эффекты rs1799945 (C/G) *HFE*: данный полиморфизм приводит к аминокислотной замене His63Asp в полипептиде HFE, находится в регионе энхансеров в адипоцитах, энхансеров/промоторов в скелетной мускулатуре женщин. Выраженные регуляторные эффекты обнаружены для двух сильно сцепленных с ним локусов – rs198851 и rs198812, расположенных в регионе генов *HIST1H4C* и *HIST1H2AC* соответственно. Данные полиморфизмы локализуются в регионе открытого хроматина (35 и 1 органов/тканей соответственно), промоторов (24 и 16 органов/тканей соответственно) и энхансеров (1 и 15 органов/тканей соответственно), находятся в участках ДНК, взаимодействующих с регуляторными белками (8 и 2 соответственно) и факторами транскрипции (3 и 11 соответственно). В целом rs1799945 (C/G) *HFE* и сильно сцепленные с ним 7 локусов могут оказывать регуляторные влияния на 5 рядом расположенных с ними генов (*HIST1H2AC*, *HFE*, *HIST1H4C*, *HIST1H2BC*, *HIST1H1T*).

Следует отметить существенные eQTL и sQTL эффекты rs1799945 (C/G) *HFE* и сильно сцепленных с ними 4 SNP (eQTL (11 генов): *HIST1H3E*, *BTN2A3P*,

RP11-457M11.5, *GUSBP2*, *SLC17A1*, *HFE*, *SLC17A3*, *ZNF322*, *TRIM38*, *ALAS2*, *U91328.19* и sQTL (1 ген): *HFE*) и в том числе в аорте (*HFE*) (Рис.), артериях (*HFE*) (Рис.), сердце (*HIST1H3E*), надпочечниках (*SLC17A1*, *SLC17A3*, *GUSBP2*) (Рис.), щитовидной железе (*HFE*, *TRIM38*), жировой ткани (*HFE*, *U91328.19*, *BTN2A3P*), периферической крови (*HIST1H3E*, *ALAS2*, *TRIM38*), головном мозге (фронтальная кора (*HIST1H3E*), базальные ганглии (*HIST1H3E*), гипоталамус (*HIST1H3E*)), скелетной мускулатуре (*HIST1H3E*), печени (*SLC17A3*) и др. органах и тканях, имеющих патолофизиологическое значение для развития ГБ. Итак, rs1799945 (C/G) *HFE* и сильно сцепленные с ним 7 локусов, согласно полученных нами данных, являются функционально значимыми для 15 генов – *HIST1H2AC*, *ALAS2*, *HIST1H4C*, *BTN2A3P*, *ZNF322*, *GUSBP2*, *HFE*, *U91328.19*, *HIST1H1T*, *TRIM38*, *HIST1H2BC*, *SLC17A3*, *HIST1H3E*, *SLC17A1*, *RP11-457M11.5*, за счет которых данный полиморфизм может «влиять» на патобиологию ГБ. Ряд из этих генов и, в частности, гены, кодирующие гистоновые белки (*HIST1H4C*, *HIST1H1T*, *HIST1H2AC*, *HIST1H2BC*, *HIST1H3E*), за счет того, что они входят в состав нуклеосом, и задействованы вследствие этого в формировании структуры хроматина, важны для регуляции процессов транскрипции и репликации [37]. В регуляции транскрипции генов участвует и ген *ZNF322* (кодирует фактор транскрипции семейства цинковых пальцев), который влияя на MAPK сигнальный путь, является одним из «критических» регуляторов множества генов, транскрибируемых в сердце (как в эмбриональный период, так и у взрослого), и за счет этого *ZNF322* является ключевым в развитии сердца и заболеваний сердечно-сосудистой системы и в том числе ГБ [38].

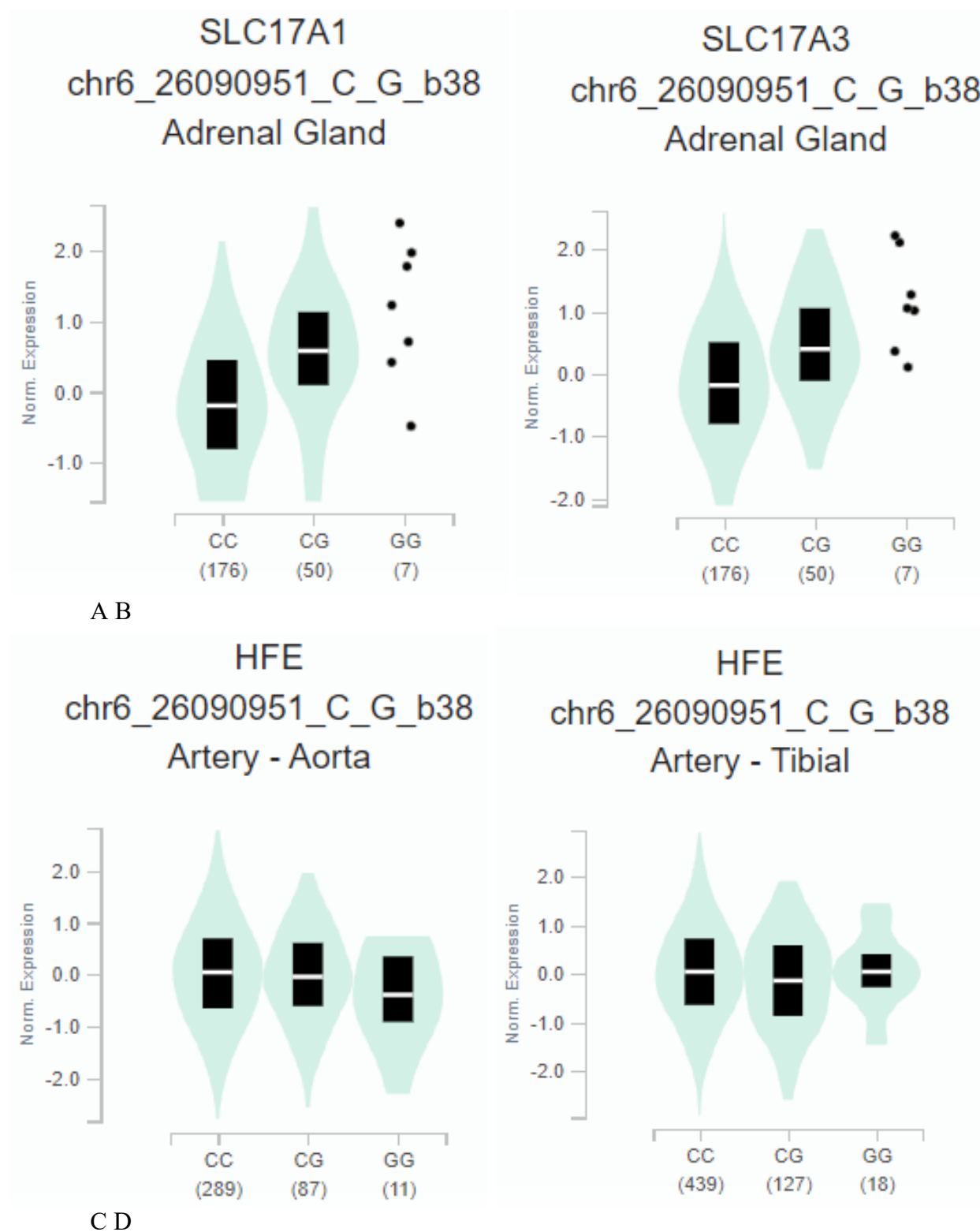


Рис. eQTL эффекты полиморфизма rs1799945 (C/G) *HFE* в надпочечниках (А и В), артериях (аорта (С) и большеберцовая артерия (D)) (<http://www.gtexportal.org/>)

Fig. eQTL effects of rs1799945(C/G) *HFE* in the adrenal glands (A and B), arteries (aorta (C) and the tibial artery (D)) (<http://www.gtexportal.org/>)

Важно подчеркнуть, что наши данные о рисковом влиянии генотипа GG rs1799945 гена *HFE* на возникновение ГБ 3-ей стадии (OR=3,25) полностью соответствуют результатам ранее выполненных полногеномных исследований [39-44]. При этом, во всех полногеномных исследованиях с более высокими показателями САД, ДАД, среднего АД, повышенным риском возникновения ГБ, так же, как и в нашей работе (высокий риск ГБ) ассоциирован аллельный вариант G rs1799945 гена *HFE*.

В настоящей работе *in silico* обнаружены значимые эпигенетические эффекты rs1173771 гена *AC026703.1* и сильно сцепленных с ним 10 SNP по отношению к двум рядом расположенным генам (*AC026703.1* и *NPR3*) и связь с экспрессией гена *NPR3* в различных органах и в том числе в надпочечниках. При этом рисковый для ГБ 3-ей стадии аллель G rs1173771 определяет повышенную экспрессию этого гена, а протективный для заболевания аллель A rs1173771 – низкую транскрипционную активность этого гена.

Согласно данным онлайн ресурса GeneCards (<https://www.genecards.org/>) ген *NPR3* (*natriuretic peptide receptor 3*) кодирует один из трех натрийуретических пептидных рецепторов. Продукт этого гена ответственен за «очистку» циркулирующих и внеклеточных натрийуретических пептидов посредством эндоцитоза соответствующего рецептора. Натрийуретические пептиды участвуют в регуляции объема крови, и в следствие этого оказывают непосредственное влияние на уровень артериального давления как в большом круге кровообращения, так и в малом круге. За счет вышеуказанных эффектов ген *NPR3* может быть вовлечен в формирование ГБ, легочной гипертензии, нарушений сердечной функции. Для данного гена характерно множество вариантов транскриптов, кодирующих различные изоформы (<https://www.genecards.org/>).

В рамках использованной в нашей работе панели GWAS-значимых для ГБ полиморфных локусов Абрамовой М.Ю. было проведено генетико-эпидемиологическое

исследование преэклампсии в популяции Центрального Черноземья России [31]. Выборка для исследования составила 452 женщины с преэклампсией и 498 беременных с физиологическим течением гестации. Включение авторами в анализ GWAS-значимых для ГБ полиморфных локусов было связано с тем, что одним из ключевых симптомов преэклампсии является повышенное АД и поэтому авторы предположили, что генетическими детерминантами этого повышенного АД у беременных с преэклампсией могут быть GWAS-значимые для ГБ полиморфные локусы. В результате данного исследования установлено, что полиморфизм rs1799945 *HFE* был ассоциирован с повышенным риском развития данного осложнения беременности (для генотипа GG OR=2,24). Обращает на себя внимание полное совпадение наших результатов, полученных для ГБ, с материалами, полученными Абрамовой М.Ю. для преэклампсии. Согласно наших данных минорный генотип GG rs1799945 гена *HFE* является фактором риска развития ГБ 3-ей стадии (OR=3,25) у населения Центрального Черноземья России. Обобщая полученные нами данные и результаты работы Абрамовой М.Ю. следует заключить, что у населения Центрального Черноземья России GWAS значимый для ГБ полиморфизм гена *HFE* (rs1799945, C/G) является «достоверным» маркером риска развития гипертензивных состояний (ГБ, преэклампсия) и может быть рекомендован для использования в клинической практике.

Заключение. В настоящей работе выявлена связь двух GWAS значимых генокандидатов *AC026703.1* (rs1173771) и *HFE* (rs1799945) с риском формирования ГБ тяжелого течения (3-я стадия заболевания): альтернативный аллель A rs1173771 (G/A) *AC026703.1* имеет протективное значение для тяжелого течения заболевания, а минорный генотип GG rs1799945 (C/G) *HFE* более чем в 3 раза повышает риск развития 3-ей стадии ГБ. Ассоциаций GWAS значимых для ГБ полиморфных локусов с развитием 1-2-ой стадий заболевания не установлено.

Информация о финансировании

Финансирование данной работы не проводилось.

Financial support

No financial support has been provided for this work.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests

The authors have no conflict of interest to declare.

Список литературы

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, Недога 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. NCD Risk Factor Collaboration. Worldwide trends in blood pressure from 1975 to 2015: a pooled analysis of 1479 population-based measurement studies with 19.1 million participants. *The Lancet*. 2017;389(10064):37-55. DOI: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(16\)31919-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(16)31919-5)
4. Chow CK, Teo KK, Rangarajan S, et al. Prevalence, awareness, treatment, and control of hypertension in rural and urban communities in high-, middle-, and low-income countries. *Journal of the American Medical Association*. 2013;310(9):959-968. DOI: <https://doi.org/10.1001/jama.2013.184182>
5. Zhou B, Perel P, Mensah GA, et al. Global epidemiology, health burden and effective interventions for elevated blood pressure and hypertension. *Nature Reviews Cardiology*. 2021;18(11):785-802. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41569-021-00559-8>
6. 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>
7. 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>
8. Surendran P, Feofanova EV, Lahrouchi N, et al. Discovery of rare variants associated with blood pressure regulation through meta-analysis of 1.3 million individuals. *Nature Genetics*. 2020;52(12):1314-1332. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41588-020-00713-x>
9. Lip S, Padmanabhan S. Genomics of Blood Pressure and Hypertension: Extending the Mosaic Theory Toward Stratification. *Canadian Journal of Cardiology*. 2020;36(5):694-705. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.cjca.2020.03.001>
10. Chen J, Wang W, Li Z, et al. Heritability and genome-wide association study of blood pressure in Chinese adult twins. *Molecular genetics & genomic medicine*. 2021;9(11):e1828. DOI: <https://doi.org/10.1002/mgg3.1828>
11. Padmanabhan S, Dominiczak AF. Genomics of hypertension: the road to precision medicine. *Nature Reviews Cardiology*. 2021;18:235-250. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41569-020-00466-4>
12. 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>
13. 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>
14. 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>
15. 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>
16. 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>

17. 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>

18. Fan W, Qu X, Li J, et al. Associations between polymorphisms of the ADIPOQ gene and hypertension risk: a systematic and meta-analysis. *Scientific Reports*. 2017;7:41683. DOI: <https://doi.org/10.1038/srep41683>

19. 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>

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. 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>

22. 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>

23. 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>

24. Lule SA, Mentzer AJ, Namara B, et al. A genome-wide association and replication study of blood pressure in Ugandan early adolescents. *Molecular genetics & genomic medicine*.

2019;7(10):e00950. DOI: <https://doi.org/10.1002/mgg3.950>

25. Kaur H, Crawford DC, Liang J, et al. Replication of European hypertension associations in a case-control study of 9,534 African Americans. *PLoS ONE*. 2021;16(11):e0259962. DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0259962>

26. Soltész B, Pikó P, Sándor J, et al. The genetic risk for hypertension is lower among the Hungarian Roma population compared to the general population. *PLoS ONE*. 2020;15(6):e0234547. DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0234547>

27. Althwab SA, Ahmed AA, Rasheed Z, et al. ATP2B1 genotypes rs2070759 and rs2681472 polymorphisms and risk of hypertension in Saudi population. *Nucleosides, Nucleotides and Nucleic Acids*. 2021;40(11):1075-1089. DOI: <https://doi.org/10.1080/15257770.2021.1973034>

28. Jamshidi J, Asnaashari A, Alipoor R, et al. ATP2B1 rs2681472 and STK39 rs35929607 polymorphisms and risk of Hypertension in Iranian Population. *Medical Journal of the Islamic Republic of Iran*. 2018;32:14. DOI: <https://doi.org/10.14196/mjiri.32.14>

29. Головченко ОВ. Молекулярно-генетические детерминанты преэклампсии. *Научные результаты биомедицинских исследований*. 2019;5(4):139-149. DOI: <https://doi.org/10.18413/2658-6533-2019-5-4-0-11>

30. 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>

31. Ward LD, Kellis M. HaploReg v4: systematic mining of putative causal variants, cell types, regulators and target genes for human complex traits and disease. *Nucleic Acids Research*. 2016;44(D1):D877-D881. DOI: <https://doi.org/10.1093/nar/gkv1340>

32. Yarosh SL, Kokhtenko EV, Churnosov MI, et al. Joint effect of glutathione S-transferase genotypes and cigarette smoking on idiopathic male infertility. *Andrologia*. 2015;47(9):980-986. DOI: <https://doi.org/10.1111/and.12367>

33. Che R, Jack JR, Motsinger-Reif AA, et al. An adaptive permutation approach for genome-wide association study: evaluation and recommendations for use. *BioData Mining*. 2014;7:9. DOI: <https://doi.org/10.1186/1756-0381-7-9>

34. Пономаренко ИВ, Полоников АВ, Чурносоев МИ. Ассоциация полиморфизма rs4986938 гена ESR2 с развитием гиперплазии эндометрия. *Акушерство и гинекология*. 2019;4:66-72. DOI: <https://dx.doi.org/10.18565/aig.2019.4.66-72>

35. Dvornyk V. Integrated in-depth bioinformatic analysis suggests RELCH/KIAA1468, LINC02341, and AKAP11 as candidate genes for ages at menarche and menopause. *Research Results in Biomedicine*. 2021;7(3):220-231. DOI: <https://doi.org/10.18413/2658-6533-2021-7-3-0-2>

36. Talbert PB, Henikoff S. Histone variants at a glance. *Journal of Cell Science*. 2021;134(6):jcs244749. DOI: <https://doi.org/10.1242/jcs.244749>

37. Li Y, Wang Y, Zhang C, et al. ZNF322, a novel human C2H2 Kruppel-like zinc-finger protein, regulates transcriptional activation in MAPK signaling pathways. *Biochemical and Biophysical Research Communications*. 2004;325(4):1383-1392. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2004.10.183>

38. 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>

39. 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>

40. 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>

41. 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>

42. 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>

43. 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>

44. 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>

References

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. 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>

3. NCD Risk Factor Collaboration. Worldwide trends in blood pressure from 1975 to 2015: a pooled analysis of 1479 population-based measurement studies with 19.1 million participants. *The Lancet*. 2017;389(10064):37-55. DOI: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(16\)31919-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(16)31919-5)

4. Chow CK, Teo KK, Rangarajan S, et al. Prevalence, awareness, treatment, and control of hypertension in rural and urban communities in high-, middle-, and low-income countries. *Journal of the American Medical Association*. 2013;310(9):959-968. DOI: <https://doi.org/10.1001/jama.2013.184182>

5. Zhou B, Perel P, Mensah GA, et al. Global epidemiology, health burden and effective interventions for elevated blood pressure and hypertension. *Nature Reviews Cardiology*. 2021;18(11):785-802. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41569-021-00559-8>

6. 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>

7. 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>
8. Surendran P, Feofanova EV, Lahrouchi N, et al. Discovery of rare variants associated with blood pressure regulation through meta-analysis of 1.3 million individuals. *Nature Genetics*. 2020;52(12):1314-1332. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41588-020-00713-x>
9. Lip S, Padmanabhan S. Genomics of Blood Pressure and Hypertension: Extending the Mosaic Theory Toward Stratification. *Canadian Journal of Cardiology*. 2020;36(5):694-705. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.cjca.2020.03.001>
10. Chen J, Wang W, Li Z, et al. Heritability and genome-wide association study of blood pressure in Chinese adult twins. *Molecular genetics & genomic medicine*. 2021;9(11):e1828. DOI: <https://doi.org/10.1002/mgg3.1828>
11. Padmanabhan S, Dominiczak AF. Genomics of hypertension: the road to precision medicine. *Nature Reviews Cardiology*. 2021;18:235-250. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41569-020-00466-4>
12. 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>
13. 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>
14. 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>
15. 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>
16. 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>
17. 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>
18. Fan W, Qu X, Li J, et al. Associations between polymorphisms of the ADIPOQ gene and hypertension risk: a systematic and meta-analysis. *Scientific Reports*. 2017;7:41683. DOI: <https://doi.org/10.1038/srep41683>
19. 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>
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. 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>
22. 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>
23. 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>
24. Lule SA, Mentzer AJ, Namara B, et al. A genome-wide association and replication study of blood pressure in Ugandan early adolescents. *Molecular genetics & genomic medicine*. 2019;7(10):e00950. DOI: <https://doi.org/10.1002/mgg3.950>

25. Kaur H, Crawford DC, Liang J, et al. Replication of European hypertension associations in a case-control study of 9,534 African Americans. *PLoS ONE*. 2021;16(11):e0259962. DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0259962>
26. Soltész B, Pikó P, Sándor J, et al. The genetic risk for hypertension is lower among the Hungarian Roma population compared to the general population. *PLoS ONE*. 2020;15(6):e0234547. DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0234547>
27. Althwab SA, Ahmed AA, Rasheed Z, et al. ATP2B1 genotypes rs2070759 and rs2681472 polymorphisms and risk of hypertension in Saudi population. *Nucleosides, Nucleotides and Nucleic Acids*. 2021;40(11):1075-1089. DOI: <https://doi.org/10.1080/15257770.2021.1973034>
28. Jamshidi J, Asnaashari A, Alipoor R, et al. ATP2B1 rs2681472 and STK39 rs35929607 polymorphisms and risk of Hypertension in Iranian Population. *Medical Journal of the Islamic Republic of Iran*. 2018;32:14. DOI: <https://doi.org/10.14196/mjiri.32.14>
29. Golovchenko OV. Molecular genetic determinants of pre-eclampsia. *Research Results in Biomedicine*. 2019;5(4):139-149. Russian. DOI: <https://doi.org/10.18413/2658-6533-2019-5-4-0-11>
30. 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>
31. Ward LD, Kellis M. HaploReg v4: systematic mining of putative causal variants, cell types, regulators and target genes for human complex traits and disease. *Nucleic Acids Research*. 2016;44(D1):D877-D881. DOI: <https://doi.org/10.1093/nar/gkv1340>
32. Yarosh SL, Kokhtenko EV, Churnosov MI, et al. Joint effect of glutathione S-transferase genotypes and cigarette smoking on idiopathic male infertility. *Andrologia*. 2015;47(9):980-986. DOI: <https://doi.org/10.1111/and.12367>
33. Che R, Jack JR, Motsinger-Reif AA, et al. An adaptive permutation approach for genome-wide association study: evaluation and recommendations for use. *BioData Mining*. 2014;7:9. DOI: <https://doi.org/10.1186/1756-0381-7-9>
34. Ponomarenko IV, Polonikov AV, Churnosov MI. Association of ESR2 rs4986938 polymorphism with the development of endometrial hyperplasia. *Obstetrics and Gynecology*. 2019;4:66-72. Russian. DOI: <https://dx.doi.org/10.18565/aig.2019.4.66-72>
35. Dvornyk V. Integrated in-depth bioinformatic analysis suggests RELCH/KIAA1468, LINC02341, and AKAP11 as candidate genes for ages at menarche and menopause. *Research Results in Biomedicine*. 2021;7(3):220-231. DOI: <https://doi.org/10.18413/2658-6533-2021-7-3-0-2>
36. Talbert PB, Henikoff S. Histone variants at a glance. *Journal of Cell Science*. 2021;134(6):jcs244749. DOI: <https://doi.org/10.1242/jcs.244749>
37. Li Y, Wang Y, Zhang C, et al. ZNF322, a novel human C2H2 Kruppel-like zinc-finger protein, regulates transcriptional activation in MAPK signaling pathways. *Biochemical and Biophysical Research Communications*. 2004;325(4):1383-1392. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2004.10.183>
38. 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>
39. 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>
40. 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>
41. 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>
42. 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>
43. 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.116.01015>

<https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.117.09438>

44. 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>

Статья поступила в редакцию 14 июля 2022 г.
Поступила после доработки 19 сентября 2022 г.
Принята к печати 4 октября 2022 г.

Received 14 July 2022
Revised 19 September 2022
Accepted 4 October 2022

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>.