

DOI 10.52727/2078-256X-2021-17-3-16-17

**АССОЦИАЦИЯ ГЕНЕТИЧЕСКИХ МАРКЕРОВ С АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ
В СИБИРСКОЙ ПОПУЛЯЦИИ****Е.В. Маздорова, В.Н. Максимов, П.С. Орлов, А.Н. Рябиков, М.И. Воевода, С.К. Малютина***Научно-исследовательский институт терапии и профилактической медицины –
филиал ФГБНУ «Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики СО РАН»,
Новосибирск, Россия*

Развитие артериальной гипертензии как мультифакториального заболевания определяется взаимодействием генетически детерминированной предрасположенности и средовых факторов. В генетических исследованиях факторов развития артериальной гипертензии (АГ) идентифицировано более 1500 генов, которые ассоциированы с повышением уровня артериального давления (АД). (<http://hugenavigator.net/HuGENavigator/startPagePhenoPedia.do>).

Цель. Изучение в российской популяционной когорте ассоциаций артериального давления и артериальной гипертензии с полиморфизмом ряда генетических маркеров, идентифицированных по данным GWAS.

Материал и методы. Дизайн исследования «случай-контроль», группы сформированы на материале популяционных выборок. В контрольную группу вошли 168 человек с АД не выше «нормального» по данным двух и более обследований в течение нескольких лет с интервалом не менее 6 мес. (ESC/ESH, 2018). Группа с артериальной гипертензией (АГ) состояла из 346 человек с установленным диагнозом АГ в возрасте до 50 лет и/или принимающих гипотензивную терапию ($n = 346$; 60 % мужчин). Всего в анализ включено 514 человек. Собраны медицинские данные на основании стандартизованного опросника и медицинской документации (история АГ и гипотензивная терапия; оценка наследственной отягощенности по АГ и сердечно-сосудистым заболеваниям (ССЗ); социально-демографические характеристики). Также программа исследования включала: измерение АД, антропометрию, опрос о курении, потреблении алкоголя (частота и типичная доза) и уровне физической активности, оценку липидного профиля (общий холестерин; триглицериды, холестерин липопротеидов высокой плотности), опрос на выявление стенокардии напряжения (Rose), ЭКГ покоя в 12 отведениях. АД измеряли 5 раз после отдыха в течение 5 мин. Для настоящего исследования клинические измерения АД выполнены в двух сессиях с промежутком в одну неделю.

Геномную ДНК выделяли из 10 мл венозной крови. Образцы крови хранили при темпе-

ратуре -20°C ; экстракция ДНК проводилась фенол-хлороформным методом. Однонуклеотидные полиморфизмы (ОНП) тестировали с помощью ПЦР в реальном времени, с анализом по конечной точке, в соответствии с протоколом фирмы-производителя (зонды TaqMan, Applied Biosystems, USA) на приборе ABI 7900HT. В исследование, в целом, были включены 24 маркера, отобранных по данным GWAS исследований; в настоящий анализ включены 16 маркеров. Протокол исследования одобрен Этическим комитетом НИИТФМ; у всех участников получено информированное согласие.

Для статистического анализа использовали SPSS (v.13.0) и SAS (v.9.1). Для распределения ОНП тестировали отклонение от равновесия Харди – Вайнберга в контрольной группе (по критерию Хи-квадрат). Ассоциация ОНП с факторными показателями проверялась с помощью таблиц сопряженности (Хи-квадрат Пирсона). Относительный риск заболевания вычисляли как отношение шансов (Odds ratio, OR). Ассоциации с дихотомизированными генотипами оценивали в одновариантной и многовариантной логистической регрессионной регрессии. Различия рассматривали как статистически значимые при $p < 0,05$.

Результаты. Из исследуемых ОНП отклонение от равновесия Харди – Вайнберга в контрольной группе имелось у rs239345 ($p = 0,006$), rs653178 ($p = 0,001$); rs17367504 ($p = 0,001$); rs932764 ($p < 0,05$). Это связано с тем, что контрольная группа не полностью соответствует критериям групп, где должно соблюдаться равновесие Харди – Вайнберга. Для полиморфизма rs1378942 гена цитоплазматической тирозин-киназы (CSK) по нестандартизованным оценкам подтверждена ассоциация с артериальной гипертензией ($p = 0,030$) и уровнем диастолического АД (ДАД) ($p = 0,042$, у женщин). Отношение шансов (OR) иметь АГ для носителей генотипа AC составляет 1,65 (95 % CI 1,2–2,5; $p = 0,013$). Генотип AA является протективным в отношении развития АГ, отношение шансов иметь АГ для носителей генотипа AA составляет 0,62 (95 % CI 0,41–0,93; $p = 0,027$). В мультивариантном логистическом анализе обнаружен-

ная в исследованной выборке связь сохранялась при стандартизации по полу и возрасту (АС/СС против АА; OR = 1,51; $p = 0,043$). При включении дополнительных ковариат контроль индекса массы тела нивелировал связь ($p = 0,315$). Эти данные предполагают, что связь носительства аллеля С с риском АГ модулируется вкладом массы тела. В отношении количественного фенотипа (уровень АД) мультивариантный анализ даже увеличил силу связи женщины – носители генотипа АА, имели показатели ДАД на 5 мм рт. ст. ниже, чем носители генотипов АС/СС ($p = 0,026$ для дихотомизированных сравнений).

В обследованной выборке в нестандартизованном анализе подтверждена ассоциация ОНП rs653178 гена атаксина-2 (*ATXN2*) с частотой АГ у мужчин. По нестандартизованным данным rs653178 гена *ATXN2* был ассоциирован с АГ у мужчин ($p = 0,023$). Генотип GG имел протективный характер – в общей выборке отношение шансов иметь АГ у носителей GG составило 0,61 по сравнению с носителями других генотипов (95 % CI 0,398–0,937; $p = 0,026$). Эта связь реализовалась за счет мужской части выборки, у мужчин – носителей генотипа GG, отношение шансов иметь АГ составило 0,48 по сравнению с AG/GG ($p = 0,009$). В мультивариантном логистическом анализе ассоциация данного полиморфизма с АГ сохранялась в общей выборке независимо от возраста и индекса массы тела (GG против АА/AG; OR = 0,61; $p = 0,022$) и реализовалась за счет вклада мужчин ($p = 0,027$). В отношении количественного фенотипа мультивариантный анализ подтвердил протективное значение генотипа GG, носители этого фенотипа имели более низкие цифры ДАД, независимо от возраста и индекса массы тела ($p = 0,022$) за счет вклада мужчин.

В изученной выборке по нестандартизованным оценкам подтверждена ассоциация полиморфизма rs6773957 гена адипонектина (*ADIPOQ*) с частотой АГ у женщин ($p = 0,004$). Отношение шансов иметь АГ среди женщин-носителей генотипа GG составило 0,3 по сравнению с носителями других генотипов (95 % CI

0,14–0,65; $p = 0,002$). В мультивариантном анализе обнаруженная связь сохранялась независимо от возраста и реализовалась за счет женщин (GG против АА/AG; OR = 0,29, $p = 0,001$ у женщин). Включение индекса массы тела нивелировало ассоциацию, это предполагает, что связи полиморфизма rs6773957 с АГ модулируется массой тела. Для количественных фенотипов в исследованной выборке не выявлено ассоциаций с полиморфизмом rs6773957.

В обследованной когорте по нестандартизованным оценкам также была получена ассоциация rs 2384550 гена *T box transcription factor* (*TBX3*) с уровнем систолического АД у мужчин ($p = 0,043$). При сравнении гомозиготных групп уровень САД был достоверно выше у носителей генотипа АА против GG ($p = 0,013$). Однако в мультивариантном анализе при различных вариантах стандартизации (по полу, возрасту, индексу массы тела) значимой связи полиморфизма rs 2384550 с АГ или уровнями АД у мужчин и женщин получено не было.

Выводы. В целом, в результате анализа связи качественного и количественного фенотипов АД/АГ с генетическими маркерами в выборке из сибирской популяции выявлены ассоциации с 4 ОНП (генов *CSK*, *ATXN2*, *ADIPOQ*, *TBX3*). Был реплицирован ряд положительных результатов, полученных в полногеномных исследованиях, и получены новые данные по ассоциациям, ранее убедительно не показанным, и по контекст-зависимости связи АГ с рядом молекулярных маркеров. Репликация ряда ассоциаций генетических маркеров, селективных по данным GWAS, с АГ/АД в выборке из российской популяции, отличной от ранее исследованных зарубежных популяций, предполагает единые механизмы вовлеченности идентифицированных локусов в патогенез АГ. Накопление конкретных данных по генетической детерминации риска АГ приближает перспективы разработки новых стратегий профилактики и лечения данного заболевания и его осложнений.

Работа поддержана ГЗ РАН (AAAA-A17-117112850280-2).