

Связь генетических факторов риска с развитием артериальной гипертензии с учётом этнических различийКовалева А. Я.¹, Кох Н. В.^{1,3}, Воронина Е. Н.^{1,3}, Дони́рова О. С.², Зеленская Е. М.¹, Лифшиц Г. И.^{1,3}**Цель.** Изучить влияние генетических факторов на риск развития эссенциальной артериальной гипертензии (АГ) и особенности течения у пациентов русской и бурятской этнической принадлежности.**Материал и методы.** В исследование были включены 248 пациентов русской этнической группы и 92 пациента бурятской. Всем пациентам проводилась оценка генотипов по маркерам *ACE*, *ADRB1*, *ADRB2*, *ADRB3*, *CAT*, *NOS3*, *CYP11B2*, *AGT*, *STK39*, *EDN1*, *GNB3*. Определены клинические данные: возраст, индекс массы тела, стаж курения, стадия и степень АГ, наличие и характер поражения органов-мишеней, наследственный анамнез. В исследовании пациенты двух этносов были разделены на группы "случай" и "контроль" в зависимости от наличия или отсутствия АГ.**Результаты.** У пациентов русской этнической группы была выявлена ассоциация более тяжелого течения АГ с отягощенным семейным анамнезом, в отличие от пациентов бурятской национальности. У бурятской группы с развитием АГ связаны полиморфизмы генов-кандидатов *ADRB3* (rs4994), *GNB3* (rs5443), *ACE* (rs464994), *STK39* (rs3754777), *EDN1* (rs9349379). У русской группы значимый вклад был гена *ACE*, *EDN1*, *CYP11B2* (rs1799998), *GNB3*, *NOS3* (rs1799983), *ADRB1* (rs1801253). При сопоставлении распределения частот аллелей полиморфного маркера гена *ACE* среди двух этнических групп аллель "1" встречался достоверно чаще у пациентов русской принадлежности.**Заключение.** Результаты исследования выявили этнические различия в генетике развития эссенциальной АГ. Впервые установлена ассоциация генетических маркеров, кодирующих элементы ренин-ангиотензиновой системы, симпатoadренальной, системы эндотелия с риском развития АГ у пациентов бурятской национальности. Выявление генетической предрасположенности к АГ, факт этнических различий дает возможность понять роль наследственной составляющей гипертензии и в совокупности с влиянием окружающей среды, развить одно из направлений персонализированной медицины.**Ключевые слова:** артериальная гипертензия, этнос, буряты, генетические маркеры.**Конфликт интересов:** не заявлен.¹Институт химической биологии и фундаментальной медицины СО РАН, Новосибирск; ²ГАУЗ Республиканская клиническая больница им. Н. А. Семашко Минздрава Республики Бурятия, Улан-Удэ; ³ФГБОУ ВО Новосибирский национальный исследовательский государственный университет Минобрнауки России, Новосибирск, Россия.

Ковалева А. Я. — м.н.с. лаборатории персонализированной медицины, ORCID: 0000-0002-7041-5071, Кох Н. В. — н.с. лаборатории геномных медицинских технологий, ORCID: 0000-0001-6374-1728, Воронина Е. Н. — к.б.н., н.с. лаборатории фармакогеномики, ORCID: 0000-0002-3405-6980, Дони́рова О. С. — зав. отделением неотложной кардиологии, ORCID: 0000-0002-7409-9096, Зеленская Е. М. — м.н.с. лаборатории персонализированной медицины, ORCID: 0000-0001-9513-0366, Лифшиц Г. И. — д.м.н., профессор, зав. лабораторией персонализированной медицины; профессор кафедры внутренних болезней, ORCID: 0000-0001-9048-7710.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author): a.kovaleva@inbox.ru

АГ — артериальная гипертензия, АД — артериальное давление.

Рукопись получена 16.07.2019

Рецензия получена 24.08.2019

Принята к публикации 02.09.2019

**Для цитирования:** Ковалева А. Я., Кох Н. В., Воронина Е. Н., Дони́рова О. С., Зеленская Е. М., Лифшиц Г. И. Связь генетических факторов риска с развитием артериальной гипертензии с учётом этнических различий. *Российский кардиологический журнал*. 2019;24(10):66–71
doi:10.15829/1560-4071-2019-10-66-71**The relationship of genetic risk factors with the development of arterial hypertension taking into account ethnic differences**Kovaleva A. Ya.¹, Kokh N. V.¹, Voronina E. N.¹, Donirova O. S.², Zelenskaya E. M.¹, Lifshits G. I.^{1,3}**Aim.** To study the influence of genetic factors on the risk of essential arterial hypertension (AH) and the course in patients of Russian and Buryat ethnicity.**Material and methods.** The study included 248 patients of the Russian and 92 patients of the Buryat ethnic group. All patients were evaluated for genotypes by *ACE*, *ADRB1*, *ADRB2*, *ADRB3*, *CAT*, *NOS3*, *CYP11B2*, *AGT*, *STK39*, *EDN1*, *GNB3* markers. Following clinical data were determined: age, body mass index, smoking history, stage and degree of AH, the presence and nature of target organ damage, hereditary history. In the study, patients of the two ethnic groups were divided into the case and control groups depending on the presence or absence of AH.**Results.** In patients of the Russian ethnic group, an association of a more severe AH course with a burdened family history was revealed, in contrast to patients of Buryat nationality. In the Buryat group, the development of AH is associated with polymorphisms of the candidate genes *ADRB3* (rs4994), *GNB3* (rs5443), *ACE* (rs464994), *STK39* (rs3754777), *EDN1* (rs9349379). In the Russian group, *ACE*, *EDN1*, *CYP11B2* (rs1799998), *GNB3*, *NOS3* (rs1799983), *ADRB1* (rs1801253) genes had a significant contribution. When comparing the assortment of allelefrequency of the *ACE* gene polymorphic marker among two ethnic groups, the "1" allele was found significantly more frequently in patients of Russian group.**Conclusion.** The results of the study revealed ethnic differences in the genetic features of essential AH. For the first time, an association between genetic markers encoding elements of the renin-angiotensin system, sympathoadrenal system, endothelial system and AH risk in patients of Buryat nationality was established. The identification of ethnic differences and genetic predisposition to AH, makes it possible to understand the role of the hereditary component of hypertension. We suppose that these data in conjunction with the influence of the environment, can help to develop one of the areas of personalized medicine.**Key words:** arterial hypertension, ethnos, Buryats, genetic markers.¹Institute of Chemical Biology and Fundamental Medicine, Novosibirsk; ²Semashko Republican Clinical Hospital of the Republic of Buryatia, Ulan-Ude; ³State Medical University, Novosibirsk, Russia.

Kovaleva A. Ya. ORCID: 0000-0002-7041-5071, Kokh N. V. ORCID: 0000-0001-6374-1728, Voronina E. N. ORCID: 0000-0002-3405-6980, Donirova O. S. ORCID: 0000-0002-7409-9096, Zelenskaya E. M. ORCID: 0000-0001-9513-0366, Lifshits G. I. ORCID: 0000-0001-9048-7710.

For citation: Kovaleva A. Ya., Kokh N. V., Voronina E. N., Donirova O. S., Zelenskaya E. M., Lifshits G. I. The relationship of genetic risk factors with the development of arterial hypertension taking into account ethnic differences. *Russian Journal of Cardiology*. 2019;24(10):66–71
doi:10.15829/1560-4071-2019-10-66-71

Received: 16.07.2019 **Revision Received:** 24.08.2019 **Accepted:** 02.09.2019

По данным ВОЗ на 2018г одна из главных проблем нашего времени — это высокий риск заболеваемости и смертности от сердечно-сосудистых заболеваний. Одним из самых значимых факторов риска в развитии сердечно-сосудистых заболеваний и грозных осложнений является артериальная гипертония (АГ). Показано, что наличие АГ существенно ухудшает прогноз жизни, за счет поражения органов-мишеней и, следовательно, увеличения риска развития инфаркта миокарда и острых нарушений мозгового кровообращения [1].

По данным полногеномного исследования ассоциаций вклад наследственности в развитие АГ составляет от 30 до 60% [2]. Известно, что отягощенная наследственность увеличивает риск развития осложнений АГ примерно в 4 раза [3]. А значит, важность генетической детерминации при АГ не вызывает сомнений.

Но в случае заболеваний, относящихся к категории мультифакторных, проявление генетического полиморфизма в значительной мере зависит от генофонда и условий жизни каждой конкретной популяции. Генотип, преобладающий в одной популяции, может оказаться минорным в другой. Это показывает, что исследования для каждой этнической и популяционной группы являются актуальными и значимыми.

В настоящее время активно проводятся исследования по выявлению ассоциации полиморфизмов генов-кандидатов с риском развития артериальной гипертонии у жителей Российской Федерации. В Республике Бурятия подобных исследований ранее не проводили. В связи с этим, особенно актуальным представляется выявление генетических маркеров предрасположенности к АГ в популяции русских и бурят, проживающих на территории Российской Федерации.

На основании результатов различных исследований последних 10 лет по гипертонии (с оценкой р и OR), нами были отобраны 12 полиморфных локусов, влияющих на основные патофизиологические механизмы нарушения регуляции артериального давления (табл. 1).

Цель — изучить влияние генетических факторов на риск развития АГ и особенности течения у пациентов двух этнических групп: русских и бурятов.

Задачи: 1. Изучить влияние наследственных факторов на формирование АГ у групп “русские”

и “буряты”; 2. Изучить ассоциацию полиморфизмов генов-кандидатов с риском развития АГ у групп “русские” и “буряты”.

Материал и методы

В исследовании приняли участие пациенты, находящиеся на обследовании и лечении на базе клиники ЦНМТ ИХБФМ СО РАН в г. Новосибирске и на базе РКБ им. Семашко в г. Улан-Удэ. Протокол исследования был одобрен ЛЭК обеих центров. Все пациенты подписали форму информированного согласия. Фиксировались пол, возраст, ИМТ, стаж курения, стадия и степень АГ, наличие и характер поражения органов-мишеней, наследственный анамнез.

В группу “случай” этническая принадлежность — русские, вошло 136 пациентов с установленным диагнозом эссенциальная АГ, средний возраст $61,5 \pm 5,6$ лет; в контрольную группу — 112 пациентов средний возраст $53,1 \pm 4,3$ лет.

В группу “случай” этническая принадлежность — буряты, вошло 70 пациентов с установленным диагнозом эссенциальная АГ, средний возраст $65,1 \pm 1,8$ лет; в контрольную группу — 22 пациента, средний возраст $61,6 \pm 1,2$ лет.

Этническая принадлежность определялась путем самоидентификации пациентов и их родителей, анализа родословной до второго поколения. Данный метод продемонстрировал соответствие между самоидентификацией субъекта и определением микросателлитных маркеров этнической принадлежности на 99,86% [4].

Критерии включения в группу “случай”:

1. Наличие диагноза АГ;
2. Возраст 45–80 лет;
3. Подписавшие информированное согласие;
4. Этническая принадлежность (“русские”/“буряты”).

Критерии исключения:

1. Отсутствие в анамнезе повышения АД;
2. Возраст <45 лет;
3. Вторичная АГ.

Критерии включения в группу “контроль”:

1. Отсутствие повышения АД;
2. Возраст 45–80 лет;
3. Известные анамнестические данные;
4. Этническая принадлежность (“русские”/“буряты”);
5. Подписавшие информированное согласие.

Таблица 1

Полиморфные локусы генов-кандидатов

Ген	Хромосома	Кодируемый белок	Полиморфный локус
ACE	17	АПФ	rs 4646994 Ins/Del
AGT	1	Ангиотензиноген	rs 699 A>G
NOS3	7	Эндотелиальная НО-синтаза	rs179983 G>T rs891512 G>A
EDN1	6	Эндотелин-1	rs9349379 A>G
ADRB1	10	бета-1-адренергический рецептор	rs1801253 C>G
ADRB2	5	бета-2-адренергический рецептор	rs1800888 C>G
ADRB3	8	бета-2-адренергический рецептор	rs4994 A>G
GNB3	12	Гуанин-нуклеотид- связывающий-протеин- бета-3	rs5443 C>T
STK39	2	Серин/треонин-киназа-39	rs3754777 C>T
CAT	11	Каталаза	rs1001179 C>T

Таблица 2

**Оценка отношения шансов (ОШ)
для русской этнической группы**

Ген	Модель наследования	ОШ (95% ДИ)	p
ACE	DD/ID+II	2,88 [1,355-6,177]	0,005
	DD+ID/II	2,04 [1,206-3,440]	0,007
NOS3 (rs891512)	AA/GA+GG	1,18 [0,230-6,062]	0,842
	AA+GA/GG	0,83 [0,457-1,492]	0,526
ADRB1	GG/GC+CC	3,05 [1,275-7,290]	0,011
	GG+GC/CC	1,86 [0,999-3,473]	0,05
ADRB2	GG/GC+CC	1,28 [0,504-3,250]	0,602
	GG+GC/CC	0,84 [0,448-1,577]	0,587
AGT	TT/CT+CC	0,35 [0,144-0,862]	0,019
	TT+CT/CC	0,72 [0,427-1,202]	0,206
ADRB3	GG/AG+AA	2,68 [0,526-13,630]	0,218
	GG+AG/AA	1,26 [0,676-2,341]	0,469
CYP11B2	GG/AG+GG	4,09 [1,727-9,692]	0,001
	GG+AG/AA	3,06 [1,613-5,789]	0,004
GNB3	TT/CT+CC	6,2 [0,779-50,382]	0,051
	TT+CT/CC	1,78 [1,013-3,139]	0,043
EDN1	GG/AG+AA	3,61 [1,599-8,169]	0,006
	GG+AG/AA	2,77 [1,520-5,056]	0,007
CAT	TT/CT+CC	0,85 [0,370-1,952]	0,701
	TT+CT/CC	0,79 [0,470-1,323]	0,368
STK39	TT/CT+CC	1,22 [0,328-4,561]	0,763
	TT+CT/CC	1,18 [0,617-2,278]	0,608
NOS3 (rs1799983)	TT/GT+GG	6,54 [0,701-61,097]	0,062
	TT+GT/GG	2,34 [1,154-4,736]	0,017

Примечание: в таблице выделены жирным значения, где p<0,05, ОШ>1.

Таблица 3

**Оценка отношения шансов (OR)
для бурятской этнической группы**

Ген	Модель наследования	ОШ (95% ДИ)	p
ACE	DD/ID+II	0,14 [0,008-2,700]	0,082
	DD+ID/II	2,96 [1,040-8,407]	0,036
NOS3 (rs891512)	AA/GA+GG	1,44 [0,056-37,13]	0,493
	AA+GA/GG	1,10 [0,253-4,794]	0,891
ADRB1	GG/GC+CC	0,48 [0,084-2,740]	0,402
	GG+GC/CC	1,08 [0,367-3,182]	0,874
ADRB2	GG/GC+CC	1,36 [0,316-5,892]	0,677
	GG+GC/CC	0,97 [0,286-3,292]	0,961
AGT	TT/CT+CC	4,50 [1,117-18,13]	0,03
	TT+CT/CC	3,30 [1,070-10,17]	0,034
ADRB3	GG/AG+AA	0,28 [0,014-5,728]	0,226
	GG+AG/AA	8,23 [1,995-68,154]	0,025
CYP11B2	GG/AG+GG	1,75 [0,453-6,767]	0,415
	GG+AG/AA	1,78 [0,557-5,666]	0,328
GNB3	TT/CT+CC	5,53 [0,611-49,97]	0,097
	TT+CT/CC	3,32 [1,012-10,86]	0,043
EDN1	GG/AG+AA	3,67 [0,758-17,72]	0,094
	GG+AG/AA	3,27 [1,042-10,27]	0,037
CAT	TT/CT+CC	0,25 [0,049-1,274]	0,082
	TT+CT/CC	0,25 [0,078-0,820]	0,02
STK39	TT/CT+CC	0,2 [0,027-1,982]	0,151
	TT+CT/CC	2,79 [1,107-7,048]	0,026

Примечание: в таблице выделены жирным значения, где p<0,05, ОШ>1.

Критерии исключения:

1. Наличие диагноза АГ первичного или вторичного генеза;
2. Возраст <45 лет.

Определение полиморфных вариантов генов-кандидатов *ACE*, *ADRB1*, *ADRB2*, *ADRB3*, *CAT*, *NOS3*, *CYP11B2*, *AGT*, *STK39*, *EDN1*, *GNB3* проводилось методом Real-time ПЦР с использованием конкурирующих TaqMan-зондов, комплементарных полиморфной последовательности ДНК.

Результаты исследования обрабатывали с использованием стандартного пакета программ Statistica 8.0. Использовался коэффициент ранговой корреляции Спирмена, точный критерий Фишера (статистически значимыми считали значения p<0,05).

Значимость различий качественных данных оценивали с использованием критерия χ^2 Пирсона для выявления зависимости частоты исходов от факторов. Правильность распределения частот генотипов определялось соответствием равновесию Харди-Вайнберга ($p_i^2 + 2p_i p_j + p_j^2 = 1$).

Для оценки величины относительного риска использовали отношение шансов (OR) с его доверительным интервалом (CI) при уровне значимости 95%. С помощью программы DeFinetti (сайт Инсти-

Таблица 4

Сопоставление оценки величины относительного риска у двух этнических групп — русские и буряты

Ген	rs	Бурятская группа		Русская группа	
		ОШ	p	ОШ	p
EDN1	934379	3,3 [1,042-10,278]	0,04	2,7 [1,520-5,056]	0,007
<i>ADRB1</i>	1801253	0,5 [0,084-2,740]	0,4	3,0 [1,275-7,290]	0,01
<i>ADRB2</i>	1800888	1,4 [0,316-5,892]	0,7	1,3 [0,504-3,250]	0,6
<i>ADRB3</i>	4994	8,2 [1,995-68,154]	0,025	1,2 [0,676-2,341]	0,5
GNB3	5443	3,3 [1,012-10,869]	0,04	1,8 [1,013-3,139]	0,05
ACE	464994	2,9 [1,040-8,407]	0,03	2,0 [1,206-3,440]	0,007
<i>AGT</i>	699	3,3 [1,070-10,179]	0,03	0,4 [0,144-0,862]	0,02
<i>CYP11B2</i>	1799998	1,7 [0,453-6,767]	0,41	3,1 [1,613-5,789]	0,004
<i>STK39</i>	3754777	2,8 [1,107-7,048]	0,03	1,2 [0,617-2,278]	0,6
<i>CAT</i>	1001179	0,3 [0,049-1,274]	0,08	0,9 [0,370-1,952]	0,7
<i>NOS3</i>	179983	1,1 [0,253-4,794]	0,8	3,1 [1,613-5,789]	0,02
	891512	1,4 [0,056-37,13]	0,5	1,2 [0,230-6,062]	0,8

Примечание: в таблице выделены жирным значения, где $p < 0,05$, ОШ > 1 .

туда генетики человека) проводили расчет отношения шансов (OR).

Результаты и обсуждение

В обследованной группе русских с АГ у 99 (73%) пациента семейный анамнез оказался отягощенным.

1) В группе пациентов с отягощенной наследственностью была выше доля больных с АГ 3 степени тяжести (58,5% и 37,8%, соответственно, $p = 0,035$).

2) Имеется связь заболевания у пациентов с отягощенной наследственностью с дебютом АГ в более молодом возрасте ($rs = 0,4$ $p < 0,01$).

3) В группе пациентов с отягощенной наследственностью была выше доля больных с установленной гипертрофией левого желудочка (36% и 21,2%, соответственно, $p = 0,043$).

В обследованной группе бурят с АГ у 31 (44,3%) пациента семейный анамнез оказался отягощенным. При сравнении основных клинических характеристик больных с отягощенным и не отягощенным семейным анамнезом не было выявлено достоверной связи развития АГ с отягощенной наследственностью. Это может быть связано с изменением образа и условий жизни самого населения республики Бурятии. Как известно в истории, буряты ввели кочевой образ жизни, и смена его на оседлый (современный образ жизни) могла привести к повышению риска развития АГ у современных бурят. Возможно, для обследованной этнической группы — буряты, влияние образа жизни как фактора риска развития гипертонической болезни сильнее, чем наследственность.

Для русской этнической группы ассоциация с заболеванием выявлена для генов *ACE*, *EDN1*, *CYP11B2*, *GNB3*, *NOS3* (rs1799983), *ADRB1* (табл. 2).

Распределение генотипов в обеих этнических группах соответствовало равновесию Харди-Вайнберга для всех полиморфных вариантов.

Таблица 5

Распределение частот аллелей полиморфных маркеров генов-кандидатов, ассоциированных с развитием АГ у больных русской и бурятской групп

Ген	MAF*	Группа "случай"		p
		"Русские" % (n)	"Буряты" % (n)	
<i>EDN1</i>	G	48,8% (86)	49,1% (57)	0,964
<i>GNB3</i>	T	26,8% (84)	35,7% (38)	0,079
ACE	I	58,9% (158)	40,2% (57)	0,036

Примечание: * — minor allele frequency; в таблице выделены жирным значения, где $p < 0,05$.

Для бурят с АГ ассоциация с заболеванием выявлена для генов *ACE*, *AGT*, *EDN1*, *GNB3*, *ADRB3*, *STK39* (табл. 3).

При анализе генов, кодирующих ключевые белки гормонально-ферментативных систем регуляции артериального давления у двух этнических групп, были получены следующие результаты (табл. 4). Русская и бурятская группы были сопоставимы по возрасту, полу и длительности заболевания.

Полиморфные генетические маркеры *EDN1*, *GNB3*, *ACE* показали ассоциацию с риском развития АГ в обеих этнических группах — русские и буряты. Дополнительно для русской группы (в отличие от бурят) ассоциированы с риском развития АГ генетические маркеры *ADRB1*, *CYP11B2* и *NOS3* (rs179983). Полиморфизмы генов-кандидатов *ADRB3*, *STK39*, *AGT* ассоциированы с риском развития АГ только у бурятской группы.

Далее проводился анализ распределения частот аллелей генов-кандидатов, показавших ассоциацию с развитием АГ у обеих групп: *EDN1* (rs934379), *GNB3* (rs5443), *ACE* (rs464994) (табл. 5).

При сопоставлении распределения частот аллелей полиморфного маркера гена *ACE* среди больных рус-

ской и бурятской групп аллель “I” встречался достоверно чаще в группе больных русской этнической группы. При сопоставлении остальных частот аллелей среди больных двух групп достоверных различий не выявлено.

В настоящее время спектр генов-кандидатов, принимающих участие в реализации АГ, достаточно широк, но продолжает дальше изучаться и пополняться для различных популяций мира. Литературные данные, касающиеся изучения данного вопроса у коренного населения республики Бурятии, не обнаружены.

В исследовании Wang, et al. монголоидной расы, проживающих на территории Китая, была выявлена ассоциация полиморфизма I/D гена *ACE* с развитием АГ, тогда как полиморфизмы M235T, A-6G и A-20C гена *AGT* оказались не ассоциированы с повышением артериального давления в монгольском населении Китая [5]. В своем исследовании мы подтвердили наличие влияния гена ангиотензинпревращающего фермента на развитие АГ, как у монголоидной расы, так и у европеоидной (на примере бурятской и русской группы, соответственно).

Противоречивые литературные данные имеет влияние полиморфизма гена *EDN1* на артериальное давление. Изучение экспериментальных моделей показало ассоциацию G-аллеля (rs9349379) *EDN1* с более высокой секрецией пептида эндотелин-1. Вазоконстрикторный эффект, секретируемый эндотелием, действующий через рецепторы, может преобладать и приводить к повышенному артериальному давлению АД [6]. Альтернативно, повышение АД может зависеть от почечных действий пептида на кровоток в сосудах почек [7]. В нашем исследовании генетический локус rs9349379 оказался не только ассоциированным с риском развития АГ, но и связан с более высоким уровнем АД у больных.

Интересны результаты, полученные нами для полиморфизма гена-кандидата *CAT*, кодирующий фермент каталазу. По результатам предыдущих исследований европеоидов (Кабаниной В.А. (2010), Mansego ML (2011)) известно, что у пациентов с T-аллелем низкий риск формирования АГ [8, 9]. На примере русской группы мы подтвердили данные по отсутствию ассоциации полиморфизма гена *CAT* с развитием АГ. Для подростков бурятской национальности данный полиморфизм значим (согласно работе Ершовой О.А. и др. [10]), при этом аллель С рассматривается как рискованный, но для русской группы данный полиморфный локус не имеет достоверной ассоциации с АГ. Полагаем, что противоречивость наших данных по бурятской популяции связана с особенностями онтогенетической детерминации АГ, т.к. представленные результаты полиморфизма гена *CAT* у Ершовой О.А. основываются на исследованиях только подростковых групп, а не взрослой популяции.

В одном из крупных метаанализов оценивалась ассоциация полиморфных локусов rs6749447 и rs3754777 гена *STK39* с прогнозом риска развития первичной артериальной гипертензии [11]. По его результатам ни один из этих SNP не способствовал значительному риску гипертензии. Но было отмечено, что генетический локус rs3754777 может взаимодействовать с курением как ассоциированным фактором риска развития АГ [12]. В нашем исследовании также не подтвердилась связь полиморфизма гена-кандидата *STK39* с развитием АГ для русской группы, но эта ассоциация подтвердилась на бурятской.

В другом метаанализе, проведенном на 9555 больных гипертензией, объединенных из 16 отдельных китайских исследований, показано наличие ассоциации полиморфизма Trp64Arg гена *ADRB3*. В частности, носители гомозигот 64Trp/64Trp были в 1,23 раза более склонны к развитию гипертензии по сравнению с носителями гетерозигот 64Trp/64Arg (OR=1,23 [1,02-1,46], p=0,021) [13]. По нашим данным, этническая группа — буряты подтвердила ассоциацию с риском развития АГ.

Заключение

По данным нашего исследования, у пациентов с АГ (этническая группа — русские) с отягощенным семейным анамнезом заболевание дебютирует в более молодом возрасте и отличается более тяжелой степенью течения (АГ 3 степени) в отличие от больных без отягощенной наследственности. У больных бурятской группы связи развития АГ с отягощенным семейным анамнезом нами обнаружено не было.

Нами выявлены этнические различия в генетике развития АГ. У бурятской группы с развитием АГ связаны полиморфизмы генов-кандидатов *ADRB3* (rs4994), *GNB3* (rs5443), *ACE* (rs464994), *STK39* (rs3754777), *EDN1* (rs9349379). У русской группы значимый вклад генов *ACE* (rs4646994), *EDN1* (rs9349379), *CYP11B2* (rs1799998), *GNB3* (rs5443), *NOS3* (rs1799983), *ADRB1* (rs1801253). При сопоставлении распределения частот аллелей полиморфного маркера гена *ACE* среди больных русской и бурятской групп аллель “I” встречался достоверно чаще в группе больных русской этнической группы.

Полученные данные позволили впервые сформировать генетическую панель риска развития АГ у пациентов бурятской этнической группы.

Таким образом, комплексная оценка генетической предрасположенности позволяет выявить группы больных высокого риска на ранних этапах заболевания, в связи с чем можно рекомендовать проведение исследования нашей генетической панели молодым пациентам с отягощенным семей-

ным анамнезом для раннего выявления риска развития эссенциальной АГ и её осложнений.

Кроме того, определение генотипа полиморфных маркеров генов позволяет выделить пациентов, чувствительных к той или иной группе гипотензивных препаратов, что дает основание для индивидуализации подбора

антигипертензивной терапии при лечении АГ в рамках развития технологий персонализированной медицины.

Конфликт интересов: все авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

Литература/References

1. Rapsomaniki E, Timmis A, George Ju, et al. Blood pressure and incidence of twelve cardiovascular diseases: lifetime risks, healthy life-years lost, and age-specific associations in 1.25 million people. *The Lancet*. 2014;383(9932):1899-911. doi:10.1016/S0140-6736(14)60685-1.
2. Ehret GB. Genome-Wide Association Studies: Contribution of Genomics to Understanding Blood Pressure and Essential Hypertension. *Current Hypertension Reports*. 2010;12(1):17-25. doi:10.1007/s11906-009-0086-6.
3. Cornelissen VA, Fagard RH, Coeckelberghs E, et al. Impact of Resistance Training on Blood Pressure and Other Cardiovascular Risk Factors A Meta-Analysis of Randomized, Controlled Trials. *Hypertension*. 2011;58(5):950-8. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.111.177071.
4. Tang H, Quertermous T, Rodriguez B. Genetic Structure, Self-Identified Race/Ethnicity, and Confounding in Case-Control Association Studies. *American Journal of Human Genetics*. 2005;(76):268-75. doi:10.1086/427888.
5. Ying CQ, Wang YH, Wu ZL, et al. Association of the renin gene polymorphism, three angiotensinogen gene polymorphisms and the haplotypes with essential hypertension in the Mongolian population. *Clin Exp Hypertens*. 2010;32(5):293-300. doi:10.3109/10641960903443517.
6. Tolstikova TG, Sorokina IV, Brisgalov AO, et al. The use of a new approach to prevention and therapy of acute arterial hypertension with complex of well-known drugs with vegetable glycosides. *Rational Pharmacother. Card*. 2006;1:55-8 (In Russ.) Толстикова Т.Г., Сорокина И.В., Брызгалов А.О., и др. Использование нового подхода комплексобразования известных лекарственных препаратов с растительными гликозидами в профилактике и купировании острых гипертензивных состояний. *Рациональная фармакотерапия в кардиологии*. 2006;1:55-8.
7. Coelho SC, Berillo O, Ouerd S, et al. Three-month endothelial human endothelin-1 overexpression causes blood pressure elevation and vascular and kidney injury. *Hypertension*. 2018;71:208-16. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.117.09925.
8. Kabanina VA, Kononenko EK, Bulgakova OA, et al. Promotor polymorphism — 262C/T of catalase gene and risk of essential hypertension in Russian inhabitants of Kursk region. *Vestnik RGMU*. 2010;2:495-6. (In Russ.) Кабанина В.А., Кононенко Е.К., Булгакова И.В., и др. Промоторный полиморфизм -262с>т гена каталазы и риск возникновения гипертонической болезни у русских жителей курской области. *Вестник РГМУ*. 2010;2:495-6.
9. Mansego ML, Solar GM, Alonso MP, et al. Polymorphisms of antioxidant enzymes, blood pressure and risk of hypertension. *Hypertens*. 2011;29(3):492-500. doi:10.1097/HJH.0b013e328341f1b2.
10. Ershova OA, Bairova TA. Polymorphism –262c/t of catalase gene (rs1001179) in russian and buryat populations with essential hypertension living in the eastern siberia. 2015, 3 (103). (In Russ.) О.А. Ершова, Т.А. Баирова Распространенность полиморфизма –262с/т гена каталазы (rs1001179) у русских и бурят восточной сибиря с эссенциальной артериальной гипертензией, *Бюллетень ВСЦН СО РАМН*, 2015, 3 10. (103)).
11. Yang H, Ye L, Wang Q, Cai D, et al. A meta-analytical assessment of STK39 three well-defined polymorphisms in susceptibility to hypertension. *Sci Rep*. 2016 May 4;6:25290. doi:10.1038/srep25290.
12. Nikolayeva AA, Nikolayev KYu, Lifshits GI, Popova LV. Vascular reactivity in coronary atherosclerosis and socially significant risk factors (smoking and alcohol). State Public Scientific Technological Library of the Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences, Novosibirsk, 2011. (In Russ.) Николаева А.А., Николаев К.Ю., Лифшиц Г.И., Попова Л.В. Сосудистая реактивность при коронарном атеросклерозе и социально значимых факторов риска (курение и алкоголь). Государственная публичная научно-техническая библиотека СО РАН. Новосибирск, 2011.220 с. ISBN: 978-5-94560-149-9
13. Li YY, Lu XZ, Wang H, et al. ADRB3 Gene Trp64Arg Polymorphism and Essential Hypertension: A Meta-Analysis Including 9,555 Subjects. *Front Genet*. 2018 Apr 4;9:106. doi:10.3389/fgene.2018.00106.